



HAL
open science

Etude dynamique de la génération des oscillations Beta dans la maladie de Parkinson : approche électrophysiologique et optogénétique

Brice de La Crompe de La Boissiere

► To cite this version:

Brice de La Crompe de La Boissiere. Etude dynamique de la génération des oscillations Beta dans la maladie de Parkinson : approche électrophysiologique et optogénétique. Sciences agricoles. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0325 . tel-01806327

HAL Id: tel-01806327

<https://theses.hal.science/tel-01806327>

Submitted on 2 Jun 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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE
NEUROSCIENCES

Par Brice de la Crompe de la Boissiere

**ÉTUDE DYNAMIQUE DE LA GÉNÉRATION DES
OSCILLATIONS BETA DANS LA MALADIE DE PARKINSON**
Approche électrophysiologique et optogénétique

Sous la direction de : M. Thomas Boraud

Soutenu le 9 décembre 2016

Membres du jury :

| | | |
|--------------------------------|--|------------|
| Mme. Catherine LE MOINE | Directeur de recherche, Université de Bordeaux | Président |
| M. Stéphane CHARPIER | Professeur des Universités, Université de Paris VI | Rapporteur |
| M. Bertrand DEGOS | Praticien Hospitalier, APHP, HDR | Rapporteur |
| Mme. Corinne BEURRIER | Chargé de recherche, CNRS-Marseille | Examineur |
| M. Nicolas MALLET | Chargé de recherche, CNRS-Bordeaux | Examineur |

« Quand l'hypothèse est soumise à la méthode expérimentale, elle devient une théorie; tandis que si elle est soumise à la logique seule, elle devient un système. »

« S'il fallait tenir compte des services rendus à la science, la grenouille occuperait la première place. »

Claude Bernard

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mon directeur de thèse, Thomas Boraud, pour m'avoir accueilli dans son équipe et de m'avoir soutenu tout au long de ces 4 années, de l'obtention de ma bourse à la rédaction de ce manuscrit. Merci à lui pour l'autonomie dont j'ai bénéficié et pour avoir partagé son expertise scientifique.

J'adresse également ma profonde gratitude à Nicolas Mallet, pour toute l'aide scientifique qu'il m'a apporté. Il m'a également enseigné sa rigueur scientifique et m'a fait partager sa créativité dans les expériences d'électrophysiologiques. J'ai énormément appris à ses côtés et je l'en remercie.

Je tiens à remercier Catherine Le Moine, Corinne Beurrier, Stéphane Charpier et Bertrand Degos d'avoir accepté d'examiner ce travail de thèse et j'attends avec intérêt les enseignements que je tirerai de nos échanges.

J'adresse également mes remerciements à François Gonon pour son expertise et nos échanges sur les systèmes monoaminergiques. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur l'espace d'un an.

Merci à Abdelhamid Benazzouz pour m'avoir permis d'intégrer l'IMN et de m'avoir fait découvrir l'électrophysiologie. Je garderai toujours en mémoire le son du premier neurone dopaminergique que j'ai entendu.

Mes remerciements s'adressent également à Philippe De Deurwaerdère pour nos discussions scientifiques fortes instructives sur l'activité électrophysiologique et la libération synaptique. Il m'a offert l'opportunité de voyager au Japon et, à cette occasion, de découvrir les arcanes de la politique universitaire.

J'ai une pensée chaleureuse pour tous les membres de la rotule et en particulier à Daisuke Kase, Stéphanie Etienne, Camille Piron, Mélanie Lagièrre, Emilie Faggiani, Estelle Mallet et Aurélien Nioche, pour leurs conseils et les discussions partagées. Merci aussi à la guilde (Frédérique Naudet, Tho-Hai Nguyen et Hugues Orignac) pour sa bonne humeur et les moments de détente qui venaient ponctuer nos journées.

Je tiens à remercier à Evelyne Doudnikoff avec qui nous avons formé la « team Clarity ». Merci à elle pour sa gentillesse et son enthousiasme communicatif. Ça y est Evelyne, nous avons rendu des cerveaux transparents!

Merci à tous mes proches et notamment à Adeline. Merci pour son soutien indéfectible tout au long de ces 4 années, pour son aide et son investissement dans les corrections. Je la remercie de tout cœur. Je tiens également à remercier ma famille, mes Parents, Laura et Diane. C'est aussi grâce à vous que j'ai réussi à faire ces études. Merci également aux amis de Tours, Bordeaux ou d'ailleurs sans qui la vie universitaire n'aurait pas eu la même saveur. Enfin, merci à tous ceux que je n'ai pas cité et qui ont participé de près ou de loin à l'émergence de ce travail. Je vous remercie tous.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications :

Bastide, M. F., **de la Crompe, B.**, Doudnikoff, E., Fernagut, P.O., Gross, C. E., Mallet, N., Boraud T, Bézard, E. (2014). Inhibiting Lateral Habenula Improves L-DOPA-induced Dyskinesia. *Biological Psychiatry*, 79(5), 345–353.

Arlicot, N., Tronel, C., Bodard, S., Garreau, L., **de la Crompe, B.**, Vandeveld, I., Guilloteau D, Antier D, Chalon, S. (2014). Translocator protein (18 kDa) mapping with [¹²⁵I]-CLINDE in the quinolinic acid rat model of excitotoxicity: a longitudinal comparison with microglial activation, astrogliosis, and neuronal death. *Molecular Imaging*, 13, 4–11.

Communications scientifiques :

11th Meeting of the German Neuroscience Society, “Recent advances in basal ganglia research: action selection, movement and pathologies” (2015, Göttingen, Germany).

Basal ganglia club, “Student presentation” (2015, Montpellier, France).

Tsukuba Global Science Week, “Student presentation” (2015, Tsukuba, Japan).

Symposium Globus Pallidus, “Looking at the neuronal diversity in the external globus pallidus: a view from development to behaviour” (2015, Bordeaux, France).

Posters :

International workshop, Optogenetic approaches for pre-clinical studies (2016, Paris, France).

12th Meeting of the French Neuroscience Society (2015, Montpellier, France).

Society for Neurosciences annual meeting (2014, Washington DC, USA)

Sommaire

| | |
|---|----|
| <i>RÉSUMÉ</i> | 5 |
| <i>ABSTRACT</i> | 5 |
| <i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i> | 6 |
| <i>INTRODUCTION</i> | 7 |
| I. Organisation anatomique des ganglions de la base..... | 11 |
| I.1 Les structures d'entrée..... | 11 |
| I.2 La substance noire compacte et les innervations dopaminergiques des ganglions de la base | 17 |
| I.3 Le globus pallidus externe : un simple relais ? | 19 |
| I.4 Les structures de sortie des ganglions de la base | 25 |
| I.5 Les principales afférences des ganglions de la base..... | 27 |
| II. Aspects fonctionnels de la boucle cortex-ganglions de la base..... | 32 |
| II.1 Du modèle classique au modèle de Mink | 32 |
| II.2 Oscillations synchronisées dans la boucle cortex-ganglions de la base | 33 |
| III. Oscillations synchronisées dans la maladie de Parkinson | 40 |
| III.1 La maladie de Parkinson..... | 40 |
| III.2 Physiopathologie et modèles animaux | 42 |
| III.3 Principaux traitements..... | 45 |
| III.5 Les altérations électrophysiologiques de la maladie de Parkinson | 47 |
| III.6 Les substrats neuronaux des oscillations β | 57 |
| IV. Hypothèses et approche expérimentale..... | 63 |

| | |
|--|-----|
| <i>MATÉRIELS ET MÉTHODES</i> | 66 |
| I. Approbation de l'étude..... | 66 |
| II. Animaux | 66 |
| III. Injection stéréotaxique de 6-Hydroxydopamine et test de rotation | 66 |
| IV. Injection stéréotaxique des AAV modifiés | 68 |
| V. Enregistrements électrophysiologiques <i>in vivo</i> | 69 |
| VI. Protocole d'inhibition optogénétique | 72 |
| VII. Contrôles histologiques | 73 |
| VIII. Analyses des données..... | 73 |
| <i>RÉSULTATS</i> | 76 |
| I. H1 : Le cortex moteur est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ? | 76 |
| II. H2 : Le noyau parafasciculaire du thalamus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ? | 87 |
| III. H3 : Le globus pallidus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ? | 96 |
| <i>DISCUSSION</i> | 112 |
| <i>ANNEXES</i> | 123 |
| <i>BIBLIOGRAPHIE</i> | 125 |
| <i>TABLE DES FIGURES & TABLEAUX</i> | 148 |

RÉSUMÉ

Les ganglions de la base (GB) forment une boucle complexe avec le cortex et le thalamus qui est impliquée dans la sélection de l'action et le contrôle du mouvement. Les activités oscillatoires synchronisées dans le réseau des GB ont été proposées comme pouvant jouer un rôle essentiel dans la coordination du flux de l'information au sein de ces circuits neuronaux. Ainsi, leur dérégulation dans le temps et l'espace pourrait devenir pathologique. Dans la maladie de Parkinson (MP), l'expression anormalement élevée d'oscillations neuronales comprises dans les gammes de fréquences beta (β , 10-30 Hz) serait la cause des déficits moteurs (akinétique et bradykinétique) de cette maladie. Cependant, les réseaux neuronaux à l'origine des oscillations β et l'implication physiopathologique de celles-ci restent encore inconnus. Le noyau sous-thalamique (NST) est un carrefour anatomique des GB situé au centre de réseaux potentiellement impliqués dans l'émergence de ces états hyper-synchronisés. L'objectif de cette thèse était de déterminer le rôle causal des principales entrées du NST (*i.e.* le cortex moteur, le globus pallidus, et le noyau parafasciculaire du thalamus) dans le maintien et la propagation des oscillations β . Pour cela, nous avons développé des approches de manipulation optogénétique combinées à des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* dans un modèle rongeur de la MP. L'ensemble de nos travaux démontre la contribution respective des différents circuits neuronaux interrogés et souligne l'importance du globus pallidus dans le contrôle de la propagation et du maintien des oscillations β dans l'ensemble de la boucle des GB.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Oscillations β (beta), ganglions de la base, globus pallidus, cortex moteur, noyau parafasciculaire du thalamus, optogénétique, électrophysiologie *in vivo*, marquage juxtacellulaire.

ABSTRACT

The basal-ganglia (BG) form a complex loop with the cortex and the thalamus that is involved in action selection and movement control. Synchronized oscillatory activities in basal-ganglia neuronal circuits have been proposed to play a key role in coordinating information flow within this neuronal network. If synchronized oscillatory activities are important for normal motor function, their dysregulation in space and time could be pathological. Indeed, in Parkinson's disease (PD), many studies have reported an abnormal increase in the expression level of neuronal oscillations contain in the beta (β) frequency range (15-30 Hz). These abnormal β oscillations have been correlated with two mains symptoms of PD: akinesia/bradykinesia. However, which BG neuronal circuits generate those abnormal β oscillations, and whether they play a causal role in PD motor dysfunction is not known. The subthalamic nucleus (STN) is a key nucleus in BG that receives converging inputs from the motor cortex, the parafascicular thalamic nucleus and the globus pallidus. Here, we used a rat model of PD combined with *in vivo* electrophysiological recordings and optogenetic silencing to investigate how selective manipulation of STN inputs causally influence BG network dynamic. Our data highlight the causal role of the globus pallidus in the generation and propagation mechanisms of abnormal β -oscillations.

Key-words: Parkinson's disease, β oscillation (Beta), basal ganglia, globus pallidus, motor cortex, parafascicular thalamic nucleus, optogenetics, *in vivo* electrophysiology, juxtacellular labelling.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|----------------|--|
| 6-OHDA | 6-Hydroxydopamine |
| Arch3 / ArchT3 | Archaerhodopsine 3/T3 |
| bCGB | Boucle cortex ganglions de la base |
| CamKII | Protéine kinase Ca ²⁺ /calmoduline-dépendante |
| EcoG | Électrocorticogramme |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| EP | Noyau entopédonculaire |
| eYFP | Enhanced yellow fluorescent protein |
| GB | Ganglion de la base |
| GP | Globus pallidus (rat) externe |
| GPI | Globus pallidus interne |
| hSyn | hSynapsine |
| Hz | Hertz |
| IT | Neurone intratélencéphalique |
| L-DOPA | Lévodopa |
| LFP | Potentiels de champ locaux |
| mCx | Cortex moteur |
| MP | Maladie de Parkinson |
| MPTP | 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine |
| MSN | Neurone moyen épineux |
| mThal | Thalamus moteur |
| neurones PT | Neurones du tractus pyramidal |
| NST | Noyau sous-thalamique |
| PA | Potentiels d'action |
| PF | Noyau parafasciculaire du thalamus |
| PT | Neurone du tractus pyramidal |
| SNr | Substance noire réticulée |
| SWA | Ondes lentes ou slow-wave activity |
| TH | Tyrosine Hydrolase |
| β | Beta |
| γ | Gamma |

INTRODUCTION

Chez les mammifères, le contrôle du mouvement est assuré par un réseau complexe de neurones du cortex moteur (mCx) et des ganglions de la base (GB). Ces derniers forment un ensemble de structures sous-corticales interconnectées qui composent, via le thalamus, une boucle anatomo-fonctionnelle avec le cortex (Cx). Nous l'appellerons dans la suite du manuscrit : boucle Cortex-Ganglion de la base (bCGB). En plus du contrôle locomoteur, les bCGB sont impliquées dans des fonctions associatives, cognitives et limbiques. C'est pourquoi, elles sont classiquement subdivisées en 4 circuits parallèles qui partagent la même organisation générale : les circuits limbique, cognitif/associatif (ou préfrontal), oculomoteur et moteur (figure 1). La spécificité de ces boucles est assurée par la ségrégation anatomique en territoires fonctionnels ; répartis au sein de chacune des structures qui composent le réseau. Chez l'homme, par exemple, les régions corticales motrices (aire motrice supplémentaire, les cortex moteurs, moteur primaire et pré-moteurs) sont interconnectées avec les régions dorsolatérales des GB (figure 1B). D'une manière générale, les quatre bCGB ont une architecture anatomo-fonctionnelle relativement similaire dans laquelle le cortex est la source principale des informations intégrées par les GB (figure 2A). Ces derniers sont classiquement décrits comme composés de deux structures d'entrées : le striatum et le noyau sous-thalamique (NST); de deux structures intermédiaires : la substance noire compacte (SNc) et le globus pallidus externe (GP); de structures de sortie : la substance noire réticulée (SNr) chez le rongeur et le globus pallidus externe (GPi) chez le primate. Ces noyaux sont pour la plupart GABAergiques, à l'exception du NST qui est glutamatergique et de la SNc qui est dopaminergique (DAergique). Dans une vision classique de l'organisation des GB, le flux d'informations corticales est transmis aux différents noyaux des GB via des voies d'intégration distinctes : les voies directe, indirecte et hyperdirecte (figure 2A).

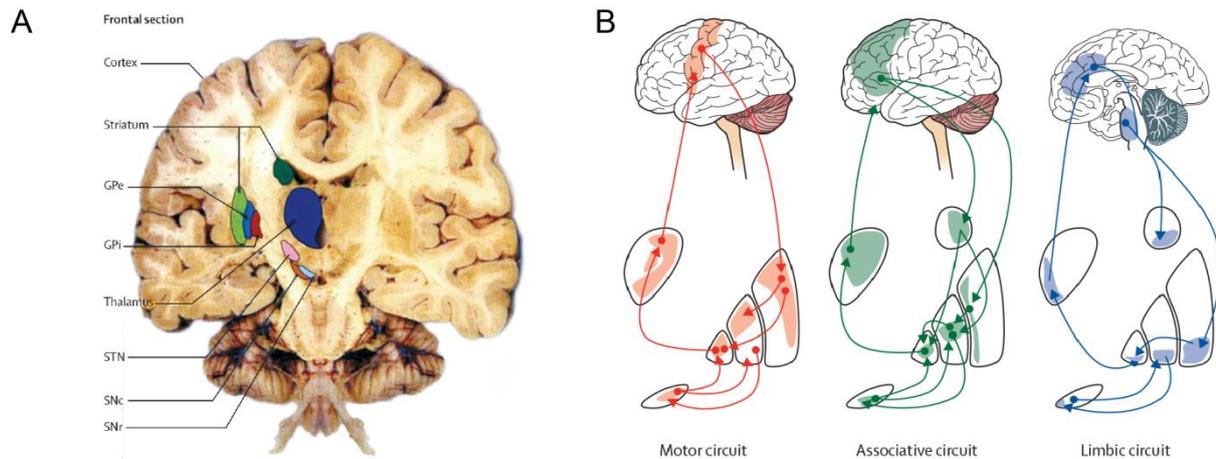


Figure 1 : Les différentes boucles cortex-ganglions de la base

(A) Coupe coronale d'un cerveau humain illustrant la localisation sous-corticale des GB.

(B) Les boucles cortex-GB (bCGB) forment des circuits parallèles qui impliquent pour chacune des structures des territoires fonctionnels distincts. Figures modifiées d'après Obeso et al. (2014).

La ségrégation de ces voies se réalise principalement au niveau des structures d'entrée : le striatum et le NST. En effet, les neurones de projection du striatum, appelés neurone épineux de taille moyenne (Medium Spiny neuron ou MSN pour l'abréviation anglaise), sont subdivisés en deux populations distinctes : les MSN de la voie directe (ou dMSN) et ceux de la voie indirecte (ou iMSN). Ces deux sous-populations diffèrent par l'expression de récepteurs DAergiques distincts et par les cibles sur lesquelles ils projettent. Les dMSN expriment les récepteurs dopaminergiques D1 et projettent sur les structures de sortie pour former la voie directe. La voie indirecte est constituée par les iMSN qui expriment les récepteurs DAergiques D2 et projettent sur le GP, lui-même interconnecté au NST. Ce dernier est connecté à la SNr. Enfin, la voie hyperdirecte est constituée de neurones du cortex qui projettent directement sur le NST (figure 2A).

situation physiologique, l'intégration des informations corticales est donc le résultat d'un transfert complexe de l'information qui est temporellement organisé au sein des GB. À l'inverse, dans une situation pathologique telle que la maladie de Parkinson (MP), la perte des neurones de la SNc induit des altérations drastiques du transfert de l'information dans les GB qui aboutissent à la désorganisation spatio-temporelle de l'ensemble de ces circuits et entraîne des déficits moteurs très invalidants (Kita & Kita 2011). Par la suite, nous verrons notamment qu'un type d'activité électrophysiologique, appelé oscillations neuronales synchronisées, pourrait être à l'origine de ces désorganisations fonctionnelles de la bCGB dans la MP.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons principalement à la boucle motrice qui est impliquée dans l'élaboration, l'initialisation et l'exécution des mouvements volontaires. Dans la première partie, nous décrirons en détail les caractéristiques anatomo-fonctionnelles des différentes structures qui composent les GB ainsi que les principales afférences qui modulent leurs activités. Dans une seconde partie, nous aborderons les aspects fonctionnels de la bCGB pour mieux comprendre comment les activités oscillatoires au sein de ce réseau, peuvent jouer un rôle physiologique important. Dans la troisième partie, nous nous intéresserons à la MP et aux différentes altérations électrophysiologiques associées. Nous nous focaliserons principalement sur les oscillations β hyper-synchronisées qui pourraient jouer un rôle majeur dans le développement des symptômes moteurs de la MP.

I. Organisation anatomique des ganglions de la base

Dans cette première partie de l'introduction, nous allons nous attacher à expliquer de façon précise l'organisation anatomique des ganglions de la base. Dans un premier temps, nous décrivons leur anatomie au travers des structures d'entrée, du rôle de relai du globus pallidus et des structures de sortie. Dans un second temps, nous nous attacherons à identifier les principales afférences et efférences des ganglions de la base.

I.1 Les structures d'entrée

I.1.1 Le striatum

Le striatum est la principale structure d'entrée du réseau des ganglions de la base. Il reçoit des innervations de la quasi-totalité des aires corticales, à l'exception des aires visuelles primaires, mais également du thalamus et de la substance noire compacte (Parent & Hazrati 1995b; Kolomiets et al. 2001). Chez le primate, il est constitué du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens qui sont divisés par la capsule interne (Haber 2003). Les projections cortico-striatales définissent des territoires moteurs, limbiques et associatifs (Haber 2003). Chez le rongeur, ces subdivisions fonctionnelles sont réparties selon l'axe dorso-ventral. Du point de vue cellulaire, le striatum a une structure complexe constituée de neurones de projections, d'interneurones cholinergiques (ChAT) et GABAergiques. Ces cellules forment des micro-réseaux, ou modules, qui sont répartis dans l'ensemble du striatum.

I.1.1.1 Les neurones de projections du striatum

Les neurones de projections du striatum sont appelés **neurones épineux de taille moyenne**. Pour plus de facilité, nous utiliserons l'abréviation anglaise MSN. Ils sont GABAergiques et représentent 95 % des cellules striatales chez le rat et 75–80 % chez le primate (Tepper et al. 2007). *In vivo*, les MSN sont quasiment silencieux et ont besoin

d'entrées excitatrices convergentes pour émettre des potentiels d'action (PA). En l'absence de toutes entrées synaptiques excitatrices, l'expression de canaux potassiques rectifiant entrants (Kir2) maintient la membrane à un potentiel proche de celui du potentiel d'équilibre du K⁺, appelé « état bas ». Les MSN sont alors dans un état très éloigné du potentiel de déclenchement des PA (Nisenbaum & Wilson 1995; Gerfen & Surmeier 2011). À l'inverse, si les entrées excitatrices convergent suffisamment, les Kir2 s'inactivent et le potentiel membranaire se dépolarise. Les MSN se retrouvent donc dans un état proche du seuil de déclenchement des PA que l'on nomme « état haut ». Ce dernier dure plusieurs centaines de millisecondes et constitue une période au cours de laquelle les PA peuvent être générés. Il apparaît que les propriétés membranaires permettent aux MSN de jouer le rôle d'un filtre d'entrée du réseau des GB. Nous verrons dans les chapitres suivants, que ce « filtre striatal » est altéré au cours de la MP du fait de la déplétion DAergique.

Les MSN sont divisés en deux sous-populations : ceux de la voie directe (dMSN) et ceux de la voie indirecte (ou iMSN, Gerfen et al. 1990). De nombreux arguments permettent de justifier cette classification. Premièrement, des études montrent que les iMSN projettent sur le GP (Fujiyama et al. 2011) alors que les dMSN contactent préférentiellement le GPi et la SNr (Wu et al. 2000; Parent et al. 1995). Deuxièmement, ces deux populations de MSN sont différentes sur le plan morphologique. Il a récemment été montré que la surface et la longueur de l'arborisation dendritique des dMSN sont plus importantes que celles des iMSN. Ceci a pour conséquence de rendre les iMSN plus excitables (Gertler et al. 2008; Planert et al. 2013). Néanmoins, une étude *in vitro* a montré que la DA a des effets opposés sur les MSN, ce qui a pour conséquence de rééquilibrer la différence d'excitabilité membranaire (Planert et al. 2013). Ces sous-populations de MSN diffèrent également sur le plan moléculaire. Alors que les iMSN expriment les récepteurs DAergiques D2 et le neuropeptide enképhaline, les dMSN expriment majoritairement des récepteurs DAergiques D1 et la substance P (Le Moine & Bloch 1995). Chez le rongeur, cette distinction est plutôt claire dans le striatum puisque seulement 5 % des neurones co-localisent pour les différents

marqueurs moléculaires. Comme nous l'avons vu précédemment, cette dichotomie a un impact fonctionnel important sur l'activité des MSN et de ses structures cibles. En effet, la libération de DA va permettre l'activation des récepteurs D2 et diminuer l'excitabilité des iMSN via l'activation de protéines G inhibitrices. À l'inverse, l'activation des récepteurs D1 va augmenter l'activité des dMSN par l'activation de protéines G activatrices. De plus, la DA facilite la transmission des synapses glutamatergiques de la voie directe alors qu'elle déprime celles de la voie indirecte (Gerfen & Surmeier 2011; Surmeier et al. 2014). Ainsi, la DA a des effets distincts sur l'excitabilité des iMSN et des dMSN mais également sur l'intégration des entrées glutamatergiques (Mallet et al. 2006).

L'ensemble de ces données suggère que les MSN sont des neurones de projection relativement silencieux en condition basales, dont l'activité de décharge est finement modulée par la convergence spatio-temporelle des entrées excitatrices, GABAergiques et DAergiques. Nous verrons dans les chapitres suivants que la déplétion DAergique dans la MP altère ce filtre striatal, entraînant une désorganisation de l'activité des GB qui pourrait être à l'origine de l'émergence d'oscillations synchronisées pathologiques.

I.1.1.2 Les interneurones du striatum

Les interneurones du striatum jouent un rôle majeur dans l'intégration des entrées synaptiques et dans la modulation de l'activité des MSN. **Les interneurones non-épineux** ou « aspiny », représentent la majorité des interneurones striataux (3-4 %). Ils sont GABAergiques et leurs propriétés électrophysiologiques sont encore méconnues. Parmi eux, nous décrirons brièvement les interneurones parvalbumines puis les neurones cholinergiques.

Les interneurones parvalbumines aussi appelés interneurones à PA rapide ou « **fast-spiking interneurons** » (FSI). Cette dénomination provient de leur capacité à atteindre, *in vitro*, des fréquences très élevées (200-300 Hz) en réponse à des injections de courant, ceci avec très peu ou sans adaptation de la fréquence de décharge (Tepper et al.

2010). Ils reçoivent majoritairement des synapses asymétriques, elles-mêmes originaires, pour l'essentiel, du cortex. Les FSI apparaissent aujourd'hui comme la cible privilégiée des neurones prototypiques GABAergiques du GP (Saunders et al. 2016; Bevan et al. 1998). Ils ciblent majoritairement les dendrites proximales des MSN et sont capables de contrôler puissamment leur activité (Mallet et al. 2005). En effet, les FSI évoquent de larges potentiels post-synaptiques inhibiteurs (IPSP) qui peuvent, avec une sommation temporelle adaptée, bloquer complètement l'activité des MSN (Tepper et al. 2010).

Les **neurones cholinergiques (ChAT**, pour Choline acetyltransferase) sont les interneurons du striatum les plus étudiés. Ils représentent entre 0,5 et 1 % des neurones striataux (Tepper et al. 2010) et sont souvent qualifiés d'interneurones géants du striatum à cause de leur large corps cellulaire. Leur décharge est tonique (3-5 Hz), régulière ou en bouffées, c'est pourquoi ils sont également appelés TAN (Tonically Active Neurons, Tepper et al. 2010). Ces neurones reçoivent environ 60 % de contacts synaptiques GABAergiques qui proviendraient majoritairement des MSN, des interneurons striataux, de l'aire tegmentale ventrale mais aussi du GP (Gonzales & Smith 2015). Les entrées excitatrices ne représentent que 20 % des contacts synaptiques et sont issues majoritairement du thalamus intralaminaire (Doig et al. 2014). Bien que peu nombreux, il semble aujourd'hui que ces interneurons jouent un rôle majeur dans la régulation des microcircuits striataux en permettant notamment de réguler la plasticité des synapses cortico-striatales. En effet, ils innervent les MSN et les terminaisons des axones cortico-striataux et apparaissent comme des acteurs majeurs de l'intégration des entrées thalamiques (Ding et al. 2010). Il a aussi été montré que l'inhibition de l'activité des ChAT chez une souris modèle de la MP, est à l'origine de l'amélioration d'un syndrome parkinsonien (Maurice et al. 2015). Ainsi, et malgré leur faible proportion, ces interneurons pourraient jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de nombreux troubles neurologiques et notamment dans l'expression clinique de la MP.

Le striatum est donc constitué de modules ou micro-réseaux bâtis autour des MSN. La levée du « filtre striatal » dépend de l'interaction entre de nombreux acteurs dont va

découler l'activité des GB. Nous verrons dans les chapitres suivants, que les symptômes moteurs de la MP résultent de la désorganisation de l'activité de ces modules striataux.

I.1.2 Le noyau sous-thalamique

I.1.2.1 Généralités

Le NST est le second point d'entrée majeur des GB. C'est également la seule structure glutamatergique du réseau. Il est formé par une population de neurones toniques relativement homogène (Bolam et al. 2009). Il est délimité en territoires moteur, associatif et limbique chez l'homme, le primate et le rongeur (Janssen et al. 2010; Haynes & Haber 2013; Lambert et al. 2012). Au vu de sa connectivité, le NST constitue une interface sur laquelle convergent différentes voies fonctionnelles. Il reçoit une innervation GABAergique massive provenant du GP mais également de nombreuses autres structures telles que le Cx (voie hyperdirecte), le thalamus intralaminaire ou encore la SNc (Hammond et al. 2007). Le NST projette dans les régions proximales de tous les GB (Bolam et al. 2009; Koshimizu et al. 2013). Il a été montré qu'une stimulation électrique de ce noyau induit des réponses excitatrices similaires dans le GP, la SNr et l'EP (Ammari et al. 2010). Le NST innerve également le Cx (Degos et al. 2008) et le striatum (rat :Carter 1982; Kita & Kitai 1987; Koshimizu et al. 2013 ; chat : Beckstead 1983; primate : Parent & Smith 1987; Sato et al. 2000; Smith & Wichmann 2015; Smith et al. 1990). Il est donc capable de relayer des informations à l'ensemble du réseau. Ces données sont en accord avec la théorie de Kitai & Kita (1987) qui postule que le NST est la « force directrice » ou « driving force » du réseau des GB puisqu'il est capable de moduler l'activité des sorties GABAergiques du réseau.

I.1.2.2 Propriétés électrophysiologiques du NST

In vivo, les neurones du NST sont toniques et présentent 3 types de patrons de décharge (régulier, irrégulier et en bouffées) dont l'occurrence varie en fonction de l'état physiopathologique, de l'espèce, du type d'anesthésie et des états cérébraux. Dans l'état physiologique, les neurones du NST sont entraînés par les rythmes corticaux et leurs décharge est, dans la majorité des cas, irrégulière. Étonnamment, l'activité irrégulière n'est jamais enregistrée *in vitro* (Wilson & Bevan 2011). En tranche, les neurones du NST sont toniques (5-15 Hz) et leur patron de décharge est essentiellement régulier ou en bouffées (Bevan et al. 2002; Bevan et al. 2007). L'étude précise de leurs propriétés membranaires a révélé que l'intervalle entre les PA (ISI) au cours d'une décharge spontanée, et par conséquent la régularité, est principalement contrôlé par les amplitudes d'un courant entrant dépolarisant et d'une hyperpolarisation post-PA. La genèse du PA est majoritairement contrôlée par l'ouverture d'un canal sodique voltage dépendant, le Na_v , qui est en équilibre constant avec des courants potassiques persistants. Cette dépolarisation entraîne l'activation de canaux calciques voltage dépendant (les $Ca_v 2.2$) à l'origine d'une entrée intracellulaire de calcium. Ces cations vont alors activer le canal SK (canal potassique à faible conductance dépendante du calcium) à l'origine d'une brève hyperpolarisation post-PA qui réactive les canaux Na_v . Les courants induits par les canaux SK ne s'accumulent pas dans le temps. C'est pourquoi, lorsque ces neurones sont dépolarisés brièvement (<1 sec.), ils ne présentent pas d'adaptation de la fréquence de décharge et peuvent atteindre des fréquences de plus de 150 PA/sec, comme rencontrées au cours du comportement. Des canaux inactifs au cours d'une décharge spontanée, confèrent aux neurones du NST des propriétés membranaires bien différentes. Effectivement, en réponse à une hyperpolarisation forte, ces canaux se dé-inactivent et permettent aux neurones d'émettre des bouffées, des potentiels plateaux mais également des rebonds post-inhibition (Terman et al. 2002). Les principaux canaux impliqués sont le HCN et les canaux calciques voltage dépendant de type T ou de classe 3 (Ca_v3). Ces propriétés membranaires et notamment les rebonds post-

inhibition sont des outils de synchronisation formidables pour les afférences inhibitrices. En effet, les entrées pallidales induisent de forts IPSP dépendants des récepteurs GABA-A qui sont capables de remettre complètement à zéro l'activité des neurones du NST (Bevan et al. 2002; Bevan et al. 2006). Ce mécanisme a été proposé pour expliquer la formation de rythmes oscillatoires au sein du micro-réseau GP-NST (Plenz & Kital 1999) d'autant que ces rebonds sont retrouvés dans la majorité des neurones du NST (Bevan et al. 2006).

I.2 La substance noire compacte et les innervations dopaminergiques des ganglions de la base

La SNc est constituée d'une majorité de neurones DAergiques. Ce sont des neurones relativement lents qui adoptent une décharge en bouffées lors d'épisodes comportementaux (Dodson et al. 2016; Howe & Dombeck 2016). La SNc reçoit des afférences GABAergiques du striatum, du GP, de la SNr ; et des entrées glutamatergiques du NST, du Cx et du noyau pédonculopontin (Bjorklund & Dunnett 2007). Elle projette massivement dans les GB et notamment dans le striatum. L'innervation DAergique des GB est essentielle au bon fonctionnement de la bCGB. En effet, la dégénérescence de la SNc au cours de la MP est à l'origine d'une désorganisation de l'activité électrophysiologique du réseau, elle-même déterminante dans l'expression des symptômes moteurs de la MP (Rodriguez-oroz et al. 2009; Ellens & Leventhal 2013).

Il est classiquement admis que **l'innervation DAergique du striatum moteur** provient des neurones de la voie nigro-striée et notamment de la SNc (Bjorklund & Dunnett 2007). Cette innervation est massive car un neurone de la SNc est capable d'innover environ 1 mm³ de tissu striatal et son axone peut s'étendre sur ≈50 cm (Matsuda et al. 2009). L'innervation DAergique du striatum n'est pas spécifique puisque ses terminaisons tapissent l'ensemble du striatum et établissent des synapses symétriques, pré et post-synaptiques, avec tous les types neuronaux du striatum (Moss & Bolam 2008). En outre, la DA libérée par

une terminaison diffuse en dehors des synapses (Gonon et al. 2000) et agirait dans une sphère d'influence de plusieurs μm de diamètre par transmission volumique (Moss & Bolam 2008). Il nous apparait donc que la spécificité de la réponse DAergique dans le striatum ne peut être réalisée que par l'expression de récepteurs DAergiques différents comme observé dans les MSN.

Les neurones DAergiques projettent également sur des **compartiments extra-striataux**. Des fibres DA traversent le GP chez toutes les espèces (Hegeman et al. 2016) mais les varicosités axonales qui établissent des contacts synaptiques sont très peu nombreuses (Rodrigo et al. 1998; Eid & Parent 2015). Aujourd'hui, le rôle de ces projections est inconnu, d'autant que les effets électrophysiologiques de la DA dans le GP sont très hétérogènes (Mamad et al. 2015). La modulation dopaminergique du GP est probablement indirecte et pourrait impliquer des régulations présynaptiques des terminaisons striatopallidales en réduisant la libération de GABA (Cooper & Stanford 2001).

Le NST est interconnecté avec les neurones DAergiques mésencéphaliques. Chez l'homme, le primate et le rat, il reçoit des afférences directes de la SNc et de la VTA (Campbell et al. 1985; Hassani et al. 1997; Cragg et al. 2004; Hamani et al. 2004). Elles s'étendent dans l'ensemble du NST et contactent majoritairement la base des épines dendritiques (Hamani et al. 2004). La DA libérée induit une dépolarisation des neurones du NST et une augmentation de la fréquence de décharge par un mécanisme de régulation de l'amplitude des IPSP (Shen & Johnson 2000; Cragg et al. 2004). La DA libérée dans le NST pourrait donc jouer un rôle majeur dans la régulation de l'excitabilité membranaire mais aussi dans l'intégration des autres entrées synaptiques.

I.3 Le globus pallidus externe : un simple relais ?

Le GP a longtemps été considéré comme une structure relais anatomiquement homogène. Nous verrons dans ce chapitre que des nouvelles données électrophysiologiques, moléculaires et anatomiques viennent contredire cette vision classique. De plus, nous constaterons que le GP forme des boucles fonctionnelles avec le NST et le striatum qui remettent en question le schéma classique de la voie indirecte et permettent de reconsidérer sa position dans les GB.

I.3.1 Le GP : un noyau hétérogène

I.3.1.1 Hétérogénéité cellulaire du globus pallidus externe

Au cours des 40 dernières années, de nombreuses tentatives de classification ont été réalisées. Elles se sont basées sur la morphologie dendritique, les projections axonales, les marqueurs moléculaires et les caractéristiques électrophysiologiques (pour revue voir Hegeman et al. 2016). On distingue au moins trois sous-types de neurones de projection qui ne partagent pas les mêmes cibles neuronales : les neurones cholinergiques (ou GP-ChAT+), les neurones prototypiques GABAergiques et enfin les neurones arkypallidaux GABAergiques. Alors que la description des GP-ChAT remonte aux années 1970, la caractérisation des neurones prototypiques et arkypallidaux en deux populations distinctes n'a été faite que très récemment (Mallet et al. 2008; Mallet et al. 2012; Dodson et al. 2015; Fujiyama et al. 2015; Saunders et al. 2016b). Cette subdivision nous apparaît pertinente puisqu'elle est présente dans les mêmes proportions chez le rat (Mallet et al. 2008; Mallet et al. 2012; Abdi et al. 2015), la souris (Dodson et al. 2015) et le primate (Mallet, données non publiées).

Les **neurones prototypiques** sont des neurones GABAergiques qui constituent 70 à 80 % des neurones du GP. Ils dérivent de l'éminence ganglionnaire médiane et peuvent être distingués des autres sous-types neuronaux par l'expression du facteur de transcription Nkx2-1 (Abdi et al. 2015; Dodson et al. 2015). Ces neurones ont une fréquence de décharge rapide et régulière et, à priori, leur activité n'est pas synchronisée avec l'activité corticale (Abdi et al. 2015; Mallet et al. 2016). Aujourd'hui, les études permettent de savoir que les neurones prototypiques innervent les structures descendantes des GB. Ils constituent la vaste majorité de la voie pallido-subthalamique (≈ 99 % des neurones, Abdi et al. 2015) et projettent sur la SNr et l'EP (Fujiyama et al. 2015). Une proportion non négligeable de neurones prototypiques innerve le striatum et représente environ 50 % des neurones de la voie pallido-striatale (Abdi et al. 2015). Cette sous-population co-exprime le facteur de transcription Npas1 qui serait donc un marqueur spécifique de la voie pallido-striatale. En conséquence, les neurones prototypiques innervent l'ensemble de la bCGB et leurs synapses sont localisées stratégiquement pour contrôler l'activité des neurones ciblés, i.e. au niveau des dendrites proximales et/ou directement sur les corps cellulaires (Smith et al. 1998; Bolam et al. 2009).

Ces données suggèrent que les neurones prototypiques sont à même de contrôler l'activité électrophysiologique tonique d'une vaste proportion des neurones de la bCGB. Ils pourraient ainsi être le support des phénomènes de synchronisation excessifs de la MP qui seront décrits dans les chapitres suivants.

Les **neurones arkypallidaux** sont des neurones GABAergiques qui représentent environ 25 % des neurones du GP. Ils dérivent de l'éminence ganglionnaire latérale/caudale et peuvent être distingués spécifiquement des autres sous-types neuronaux par l'expression de la pré-proenképhaline, du facteur de transcription FoxP2 et de Meis2 (Abdi et al. 2015; Dodson et al. 2015). Ces neurones sont irréguliers et déchargent, en général, à des fréquences relativement faibles même chez l'animal éveillé (Mallet et al. 2016). Il a été montré que l'activité des neurones arkypallidaux est fortement dépendante de l'activité

corticale (Abdi et al. 2015). Ils deviennent quasiment silencieux lorsque les rats sont dans l'état cérébral « d'ondes lentes » (ou « slow wave activity », SWA). Ils projettent exclusivement sur le striatum et représentent environ la moitié des neurones pallido-striatum (Abdi et al. 2015). En revanche, le nombre de boutons synaptiques établit individuellement par les neurones arkypallidaux est 10 fois supérieur à celui des prototypiques (Bevan et al. 1998; Mallet et al. 2012). Le rôle fonctionnel de cette sous-population est encore méconnu. Récemment, Mallet et al. (2016) ont proposé que les neurones arkypallidaux soient en mesure d'envoyer un signal stop aux neurones du striatum, permettant ainsi d'annuler la sélection d'un comportement moteur en voie d'exécution.

Les **neurones cholinergiques** correspondent à 5 % de l'ensemble des neurones du GP (Gritti et al. 2006). Ce sont des neurones de large diamètre ($\approx 15 \mu\text{m}$, Cooper & Stanford 2001) localisés principalement dans la partie caudale et ventro-médiale en proximité du noyau basal de Meynert (Mesulam et al. 1984; Mckenna et al. 2013; Saunders et al. 2015; Hernandez et al. 2015; Saunders et al. 2016). Ils expriment un marqueur cholinergique spécifique, ChAT, mais seraient tout de même en mesure de le co-libérer du GABA (Saunders et al. 2015). En général, les GP-ChAT ne sont pas considérés comme appartenant aux GB mais plutôt comme une extension du noyau basal de Meynert, du fait de la similarité de leurs propriétés électrophysiologiques et de leur localisation anatomique (Mallet et al. 2012; Hegeman et al. 2016). Cependant, cette considération est remise en question par des études récentes (Saunders et al. 2015). Contrairement au noyau basal, les ChAT reçoivent des entrées synaptiques des MSN des deux voies, formant ainsi un groupe de neurones bien distinct. De plus, les GP-ChAT et certains neurones prototypiques, seraient engagés dans une boucle fonctionnelle avec le cortex (Naito & Kita 1994; Smith & Wichmann 2015; Milardi et al. 2015; Chen et al. 2015; Saunders et al. 2015). Ce circuit permettrait aux neurones iMSN et dMSN, de moduler conjointement le cortex en court-circuitant les voies classiques et particulièrement le thalamus (Saunders et al. 2015). Au vu de ces données, il apparaît que les GP-ChAT ne seraient pas qu'une simple extension du

noyau basal de Meynert ou un reliquat de l'évolution mais, qu'ils pourraient bien jouer un rôle fonctionnel dans la bCGB dont les modalités fonctionnelles restent à être déterminées.

1.3.1.2 Propriétés électrophysiologiques des neurones prototypiques et arkyvallidiaux

Pendant longtemps, ces deux populations neuronales étaient considérées comme une population de neurones toniques homogène, dont la fréquence de décharge formait un continuum qui variait de 1 à 70 Hz (Deister et al. 2013). Aujourd'hui, il a été montré que ces populations neuronales ne partagent pas les mêmes propriétés électrophysiologiques. *In vivo*, les neurones prototypiques sont en général rapides et réguliers et ceci, indépendamment de l'état cortical (Abdi et al. 2015; Mallet et al. 2012; Mallet et al. 2016). À l'inverse, les neurones arkyvallidiaux sont pratiquement silencieux pendant les SWA et sont entrainés en phase avec les oscillations lentes. Lors de l'activation de l'état cérébral, ils deviennent plus rapides et moins irréguliers (Abdi et al. 2015; Mallet et al. 2012; Mallet et al. 2016).

La genèse des PA dans le GP s'effectue majoritairement sous le contrôle de canaux sodiques persistants dépendants du voltage (I_{NAP}), de canaux cationiques contrôlés par les nucléotides cycliques et activés par l'hyperpolarisation (HCN), de canaux potassiques de type-A (K_{v4}) et de canaux potassiques calcium-dépendant à faible conductance (SK). L'ouverture de ce dernier dépend du calcium libéré par l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendant à haut seuil (Ca_{vH} , Abdi et al. 2015). Sur la base d'une classification adaptée, une étude récente a mis en évidence certaines différences dans l'expression de ces canaux à même d'expliquer ces caractéristiques électrophysiologiques (Abdi et al. 2015). Premièrement, cette étude a montré que les neurones prototypiques ont un potentiel post-hyperpolarisation deux fois plus important que les arkyvallidiaux, suggérant qu'ils expriment plus de Ca_{vH} et de K_{v4} . Il a également été montré que le courant I_{NAP} est plus important chez les neurones prototypiques. Ainsi, la composition en canaux I_{NAP} , Ca_{vH} et K_{v4}

pourrait expliquer la faible fréquence de décharge des neurones arkypallidaux. Deuxièmement, lorsque ces neurones sont soumis à une hyperpolarisation, ils ne présentent pas de différence dans l'amplitude des « sag », suggérant que la composition en canaux HCN est similaire entre ces deux populations. Cependant, l'amplitude et la fréquence des rebonds post-inhibition des prototypiques sont plus importantes que celles des arkypallidaux. Bien que partielles, ces données convergent vers une composition en canaux différents d'une population à l'autre. D'autres études doivent être réalisées afin de connaître au mieux les mécanismes qui gouvernent l'activité autonome des neurones du GP.

I.3.2 Les boucles fonctionnelles du globus pallidus

I.3.2.1 La boucle striatum-globus pallidus

Comme dans l'ensemble de la bCGB, les entrées striatales du GP sont hautement convergentes (Kita 2007; Hegeman et al. 2016). Une estimation grossière a permis de postuler qu'en moyenne chaque neurone du GP reçoit des contacts de 60 MSN différents (Oorschot 1996; Hegeman et al. 2016). Ces projections représentent 65 à 80 % des synapses GABAergiques du GP et couvrent une large portion du corps cellulaire et de l'arborisation dendritique (Smith et al. 1998; Kita 2007). Un tiers des projections striato-GP provient des dMSN et forment des contacts en passant (*rat* : Kawaguchi et al. 1990; Wu et al. 2000; Fujiyama et al. 2011; *singe*: Parent et al. 1995). Leurs rôles et leurs cibles cellulaires sont inconnus. Les deux-tiers des contacts striato-pallidaux proviennent des iMSN (Kita 2007; Hegeman et al. 2016). Les cibles cellulaires ne sont pas connues de façon certaine mais une publication récente suggère que les neurones prototypiques soient la cible des iMSN (Chuhma et al. 2011).

La voie pallido-striatale est constituée d'une proportion identique de neurones prototypiques et arkypallidaux (Nauta & Hospital 1979; Staines & Fibiger 1984; Smith & Parent 1986; Bevan et al. 1998; Kita & Kita 2001; Sadek et al. 2007; Hernandez et al. 2015;

Dodson et al. 2015; Abdi et al. 2015; Fujiyama et al. 2015; Saunders al. 2016). Des données récentes suggèrent que les neurones prototypiques projettent préférentiellement sur certains interneurons striataux et notamment les FSI et les LTS (Saunders al. 2016; Bevan et al. 1998). A l'inverse, les neurones arkypallidaux innervent de larges zones du striatum et contactent aussi bien les MSN que toutes les différentes classes d'interneurones striataux (Mallet et al. 2012). Les neurones arkypallidaux seraient donc en mesure de contrôler directement la sortie du striatum. Cette donnée anatomique fait écho à une publication récente qui propose que les neurones arkypallidaux seraient en mesure d'envoyer un signal stop aux neurones du striatum (Mallet et al. 2016). Les nombreuses questions soulevées par la complexification de l'organisation du GP remettent en question le transfert unidirectionnel de l'information au sein des GB.

1.3.2.2 Le micro-réseau GP-NST

Les neurones prototypiques du GP sont la principale source GABAergique du NST. Ces projections pallido-sous-thalamiques se répartissent massivement dans l'ensemble du NST (Parent & Hazrati 1995a; Karachi et al. 2005; Smith et al. 1998) et sont souvent décrites comme un déterminant majeur de son activité (Rouzaire-dubois et al. 1980; Robledo & Féger 1990; Bevan et al. 2007; Mallet et al. 2012; Abdi et al. 2015; Fujiyama et al. 2015; Saunders et al. 2016). Les synapses du GP sont localisées stratégiquement pour contrôler l'activité du NST et de ses entrées glutamatergiques. Elles se trouvent essentiellement sur les dendrites proximales ($\approx 40\%$) et les corps cellulaires ($\approx 30\%$, Smith et al. 1990; Parent & Hazrati 1995). Lorsqu'elles sont situées sur les dendrites distales ($\approx 30\%$), elles sont alignées avec les entrées corticales et thalamiques (Bevan et al. 1995).

Le NST est la principale source de synapses excitatrices du GP (Kita & Kitaï 1987; Smith et al. 1990; Koshimizu et al. 2013; Bevan et al. 2007). Comme dans l'ensemble des GB, les synapses asymétriques excitatrices du NST sont positionnées sur les dendrites

proximales (Shink et al. 1996; Smith et al. 1998; Hegeman et al. 2016). Chez le rat, 94 % des neurones du NST projettent à la fois sur le GP et sur la SNr (Van Der Kooy & Hattori 1980). Étonnamment, les boutons axonaux des neurones NST-GP sont plus nombreux et plus denses que ceux qui projettent sur la SNr (Koshimizu et al. 2013). Les cibles cellulaires de cette projection sont relativement méconnues mais une étude computationnelle suggère que les neurones arkypallidiaux reçoivent plus d'entrées que les prototypiques (Nevado-Holgado et al. 2014). D'un point de vue fonctionnel, le NST influencerait à la fois l'activité tonique et le patron de décharge des neurones du GP (Nambu et al. 2000; Kita 2004). En outre, le NST est connecté directement au Cx par la voie hyperdirecte. La voie NST-GP pourrait ainsi relayer les informations corticales au GP.

Nous verrons dans les chapitres suivants, que le micro-réseau GP-NST pourrait jouer un rôle physiopathologique important dans la MP. En effet, il constitue un oscillateur endogène des GB qui pourrait être impliqué dans le maintien d'un état hyper-synchronisé.

I.4 Les structures de sorties des ganglions de la base

La **substance noire réticulée** est la principale structure de sortie des GB chez le rongeur. Notons ici que le GPi chez le primate (ou noyau entopédonculaire chez le rat), est l'équivalent fonctionnel de la SNr. Cette dernière est essentiellement composée de neurones de projection GABAergiques toniques (Parent & Hazrati 1995b) qui ont une fréquence de décharge très élevée *in vivo et in vitro*. La SNr est très développée chez le rongeur car elle est majoritairement impliquée dans le contrôle du mouvement comme en attestent ses connexions avec plusieurs centres moteurs (Deniau et al. 2007). La SNr projette sur le thalamus moteur et le noyau parafasciculaire mais également sur le colliculus supérieur (Deniau & Chevalier 1985; Deniau et al. 2007; Zhou & Lee 2011). *Nous verrons par la suite, que la SNr exerce sur ses cibles thalamiques un puissant contrôle inhibiteur, à la base des modèles fonctionnels des GB.*

L'arborisation dendritique des neurones de la SNr définit des territoires fonctionnels qui ressemblent à des lamelles d'oignons (Mailly et al. 2001). Cette organisation se retrouve au niveau de ses afférences striatales, pallidales et sous-thalamiques (Bevan et al. 1994; Kolomiets et al. 2003; Deniau et al. 2007; Fujiyama et al. 2011). La SNr est donc connectée indirectement à l'ensemble des régions corticales qui projettent sur le striatum. Les afférences des voies directe et indirecte convergent au niveau des neurones de la SNr. Les dMSN établissent des synapses sur l'ensemble de l'arborisation dendritique (Smith et al. 1998; Charara et al. 2003) alors que les neurones prototypiques du GP innervent les corps cellulaires et les dendrites proximales (Deniau et al. 2007). En sus, les contacts du NST sont localisés sur les dendrites proximales et distales et plus rarement sur les corps cellulaires (Parent & Hazrati 1995a; Bevan et al. 1994; Deniau et al. 2007).

Les structures de sortie des GB sont connectées indirectement au Cx par l'intermédiaire du thalamus moteur (mThal). Ce dernier est constitué majoritairement de neurones glutamatergiques qui sont répartis en noyaux ventral antérieur, médial dorsal et ventral latéral (Haber 2003). La SNr et le GPi innervent ces 3 noyaux et établissent des contacts synaptiques directement sur les corps cellulaires ou dans les régions proximales de l'arborisation dendritique (Bosch-Bouju et al. 2013). Le mThal ferme la bCGB en projetant sur les dendrites des neurones pyramidaux du mCx, au niveau des couches 1, 2, et dans une moindre mesure 5 (Bosch-Bouju et al. 2013; Kuramoto et al. 2009). Afin d'explicitier plus précisément l'organisation de la bCGB, nous allons à présent décrire les principales afférences glutamatergiques (corticales et thalamiques).

I.5 Les principales afférences des ganglions de la base

I.5.1 Les afférences corticales

I.5.1.1 Voie cortico-striatale

Nous avons vu que les entrées glutamatergiques sont essentielles pour la régulation de l'activité électrophysiologique des MSN. Le striatum reçoit des contacts glutamatergiques de deux structures principales : le Cx et le thalamus intralaminaire (Raju et al. 2006). Ces innervations glutamatergiques représentent 85 % des synapses du striatum (Tepper et al. 2007) et convergent sur les mêmes MSN (Huerta-Ocampo et al. 2014). Le striatum reçoit des afférences excitatrices de toutes les aires corticales à l'exception des aires visuelles primaires (Kemp & Powell 1970). Les projections cortico-striatales définissent des territoires fonctionnels (figure 1). Ces entrées corticales sont bilatérales (avec une prédominance ipsilatérale), réparties de manière homogène et forment des synapses asymétriques majoritairement sur les dendrites des MSN, des interneurons cholinergiques et sur les FSI (Gerfen & Surmeier 2011; Sharott et al. 2012; Smith et al. 2014). Les projections cortico-striatales sensori-motrices proviennent majoritairement des couches corticales 3 et 5. Chez le rat, on retrouve 2 types de neurones cortico-striataux : les neurones Intratélencéphalique (IT) et les neurones du faisceau pyramidal (PT). Les premiers projettent bilatéralement et sont situés majoritairement dans la couche 2/3 et la couche 5a. Les seconds sont localisés dans la couche 5b et projettent exclusivement dans l'hémisphère ipsilatérale. Le striatum est d'ailleurs le seul compartiment sous-cortical dans lequel converge les entrées des IT et PT (Shepherd 2013; Kress et al. 2013). Pour l'heure, un débat subsiste quant à la spécificité de l'innervation des iMSN et dMSN par ces deux types de neurones. En effet, des données anatomiques suggèrent que les dMSN reçoivent plus de projections des neurones IT que les iMSN qui sont contactés majoritairement par les PT (Reiner et al. 2010; Deng et al. 2015). Or, des données électrophysiologiques chez la souris et le rat ne vont pas dans ce sens (Ballion et al. 2008; Kress et al. 2013). D'autres études sont donc nécessaires pour trancher

ces incohérences expérimentales et affiner nos connaissances sur le rôle fonctionnel de ces projections.

1.5.1.1.1 *La voie hyperdirecte*

La **voie hyperdirecte** est constituée par des neurones PT de la couche 5, qui projettent sur le NST ipsilatéral (Maurice et al. 1998; Magill et al. 2004; Kita & Kita 2012; Nambu et al. 2000; Mathai et al. 2015; Haynes & Haber 2013; Shepherd 2013). Ces projections innervent principalement les dendrites distales du NST et sont alignées avec les synapses thalamiques et pallidales (Bevan 1995; Hamani et al. 2004). Chez le primate, les PT innervent l'ensemble du NST en respectant une organisation topographique (Haynes & Haber 2013). Il existe donc différentes voies hyperdirectes (motrice, limbique et associative) en fonction des régions corticales impliquées (Haynes & Haber 2013). Chez le rat, les projections cortico-sous thalamiques sont régionalisées en territoires moteurs et associatifs/limbiques (cortex cingulaire antérieur, prélimbique et insulaire agranulaire) qui se chevauchent (Janssen et al. 2010).

Le rôle fonctionnel de la voie hyperdirecte est encore méconnu. Il a été proposé qu'elle soit impliquée dans l'interruption d'actions déjà engagées (Schmidt et al. 2013; Frank et al. 2007) ou qu'elle serve dans la sélection de l'action pour inhiber les programmes moteurs concurrents (Nambu 2004). Actuellement, les informations disponibles ne nous permettent pas de trancher entre ces deux possibilités, d'autant que des données anatomiques questionnent la spécificité fonctionnelle de cette voie. Effectivement, il est possible que la voie hyperdirecte motrice ne soit pas spécifique puisque les neurones mCx-NST projettent dans de nombreuses régions corticales et sous-corticales (primate : Parent & Parent 2006; rat : Féger et al. 1994; Kita & Kita 2012; chat : Iwahori 1978; Giuffrida et al. 1985). Il est important de préciser ici, que ces études de traçage ont majoritairement été réalisées sur un faible nombre de neurones marqués. Chez le rat, la voie hyperdirecte

motrice est constituée de collatérales de neurones corticofuges qui contactent, entre autres, le striatum (Kita & Kita 2012). Chez les primates les neurones cortico-subthalamiques ne semblent pas projeter sur le striatum mais ciblent le noyau rouge et, pour certains, le pédoncule cérébral. Ils forment alors des collatérales « en passant » qui contactent le NST (Parent & Parent 2006). La question est également posée pour les voies hyperdirectes limbiques et associatives du primate, car de nombreuses fibres « en passant » dans le NST ont été décrites (Haynes & Haber 2013). Il a donc été proposé que la voie hyperdirecte motrice, au moins chez le rat, transmette aux GB une copie, dite efférente, des informations corticales envoyées au tractus pyramidal ou aux structures mésencéphaliques par l'intermédiaire du NST (Kita & Kita 2012).

I.5.1.1.2 Les afférences corticales du GP

Le cortex projette sur le GP du rat. Il forme des synapses asymétriques sur les petites dendrites et épines dendritiques du GP (Naito & Kita 1994). Chez le primate, les preuves de l'existence de cette voie sont indirectes. En effet, des terminaisons VGlut-1 ont été mises en évidence dans le GP (Smith & Wichmann 2015). Comme chez le rat, elles sont situées sur les épines et les petites dendrites. Chez l'Homme, des données IRM récentes suggèrent également une projection directe cortico-pallidale (Milardi et al. 2015).

I.5.2 Les afférences thalamiques

I.5.2.1 Les afférences thalamiques du striatum

La seconde source d'innervation glutamatergique du striatum provient du thalamus intralaminaire et notamment du centre median-parafasciculaire du thalamus (CM) ou noyau parafasciculaire du thalamus (PF) chez le rongeur (Ding et al. 2010; Smith et al. 2014). Ils projettent majoritairement sur le striatum dorsal et les synapses se répartissent sur les

dendrites et les épines des MSN et des interneurons cholinergiques (Raju et al. 2006). À l'inverse, les autres noyaux thalamiques innervent préférentiellement le cortex (Smith et al. 2014).

L'intégration des signaux du CM/PF au niveau du striatum est complexe et encore relativement méconnue. Des données récentes suggèrent que cette voie thalamique module majoritairement le réseau striatal via ses projections sur les ChAT alors qu'elle exercerait un effet direct modulateur sur les MSN (Smith et al. 2014), tout du moins, en situation physiologique (voir Parker et al. 2016). À partir de données obtenues chez le rongeur, il a été proposé que les neurones PF qui projettent sur les ChAT, appartiennent à un système de contrôle inhibiteur présynaptique des afférences glutamatergiques corticales des MSN (« Thalamic gating », Ding et al. 2010). Plus précisément, les entrées thalamiques activeraient la libération d'acétylcholine sur les terminaisons cortico-MSN ou directement sur les corps cellulaires des MSN, inhibant ainsi l'activité des entrées corticales. Une autre publication suggère un rôle majeur des projections striatales du CM/PF. Celles-ci pourraient participer à un second système de libération de dopamine intra-striatal et ceci, indépendamment de l'activité des neurones dopaminergiques (Threlfell et al. 2012). Cette même étude a montré que l'activation des entrées thalamiques induit une libération de DA par une activation des axones dopaminergiques dépendante de l'acétylcholine. Pour l'heure, nous ne connaissons pas le rôle et les implications pathologiques de ces projections thalamiques. Étant donné que les neurones du CM/PF répondent à des stimuli sensoriels (Matsumoto et al. 2001), il a été proposé par Arbuthnott et al. (2014) que cette voie soit impliquée dans l'éveil et l'attention et, via ses entrées striatales, dans le processus décisionnel.

1.5.2.2 Les afférences thalamiques extra-striatales

Le CM/PF projette des afférences ipsilatérales excitatrices sur le GP et le NST (Sadikot et al. 1992). Chez le primate, le PF projette sur les territoires limbiques et associatifs alors que le CM innerve majoritairement le territoire sensorimoteur du GP et du NST (Sadikot et al. 1992; Sadikot & Rymar 2009; Hamani et al. 2004). Chez le rongeur, le PF projette directement sur le NST moteur (Féger et al. 1994). Aujourd'hui, nous ne connaissons pas les cibles cellulaires pallidales du PF. Une étude computationnelle suggère que la connectivité entre le PF et les neurones arkypallidaux soit plus importante que pour les prototypiques (Nevado-Holgado et al. 2014).

II. Aspects fonctionnels de la boucle cortex-ganglions de la base

Les GB forment un réseau multicouche dans lequel l'information corticale circule en empruntant 3 voies anatomo-fonctionnelles : directe, indirecte et hyperdirecte. Les signaux sont ensuite intégrés et transmis au thalamus par les structures de sortie (figure 2A). Nous observerons dans le paragraphe suivant, que les modèles anatomo-fonctionnels actuels sont basés sur un mécanisme de désinhibition fonctionnelle des relais thalamo-corticaux (Deniau & Chevalier 1985; Albin et al. 1989; DeLong 1990; Alexander & Crutcher 1990; Mink 1996). Puis, nous verrons que certaines activités électrophysiologiques, appelées oscillations hyper-synchronisées, pourraient moduler l'activité de la SNr/GPi et ainsi être impliquées dans le traitement de l'information au sein de la bCGB. Enfin, nous constaterons que ces activités oscillatoires sont largement controversées et que leur rôle fonctionnel est l'objet d'âpres discussions.

II.1 Du modèle classique au modèle de Mink

Le modèle fréquentiel classique (Albin et al. 1989; DeLong 1990; Alexander & Crutcher 1990) propose que le flux d'informations soit transmis du cortex aux différentes couches des GB en empruntant deux principales voies fonctionnelles : directe et indirecte (figure 2A). Dans ce modèle, l'activité des neurones thalamo-corticaux détermine le mouvement. Par conséquent, l'activation des dMSN inhibe la SNr, libère les relais thalamo-corticaux et facilite le mouvement. A l'inverse, l'activation des iMSN inhibe le mouvement en activant les sorties par un mécanisme de désinhibition du NST. Si certaines données corroborent ce schéma (Kravitz et al. 2010; Freeze et al. 2013), d'autres le contredisent. Par exemple, une lésion du thalamus ou du GPi n'induit pas d'akinésie ou de bradykinésie (DeLong & Wichmann 2009). De même, il a récemment été montré que les iMSN et dMSN seraient actifs en même temps (Cui et al. 2014). Ces données suggèrent que les GB forment

un système coopératif et que l'activation d'une des voies ne signifie pas l'inhibition de l'autre. C'est justement ce que propose le modèle développé ci-après.

En 1996, Mink a proposé un modèle alternatif de sélection des programmes moteurs qu'il dénomma "surround inhibition" (figure 2B). Selon cette théorie, les GB ont pour rôle de sélectionner les patrons moteurs qui sont mémorisés au niveau cortical. Pour ce faire, les GB sont organisés en unités fonctionnelles de neurones réparties dans chaque structure. Ces réseaux neuronaux sont connectés et encodent pour des programmes moteurs spécifiques (figure 2B). Afin de sélectionner une action spécifique, le groupe de dMSN correspondant inhibe celui de la SNr, ce qui entraîne la désinhibition des relais thalamiques encodant l'action désirée. Par ailleurs, l'inhibition des programmes moteurs concurrents est assurée par l'activation des iMSN qui les encodent. Il en résulte une inhibition du GP, qui active le NST et excite les neurones de la SNr/GPi. En conséquence, les unités fonctionnelles thalamiques qui encodent les patrons moteurs sont inhibées. Ce modèle est intéressant pour trois principales raisons. Premièrement, il permet d'expliquer la co-activation des iMSN et dMSN (Cui et al. 2014). Deuxièmement, il laisse la possibilité d'inclure le rôle fonctionnel de la voie hyperdirecte (Nambu 2004). Enfin, ce modèle apporte des explications physiopathologiques à de nombreuses pathologies motrices telles que les tics (Bronfeld & Bar-Gad 2011) ou encore la MP (Boraud et al. 2000; Leblois et al. 2006).

II.2 Oscillations synchronisées dans la boucle cortex-ganglions de la base

L'activité rythmique est présente à différentes échelles dans les systèmes biologiques tels que le cycle circadien, les mouvements d'un flagelle bactérien ou l'activité cardiaque. Les neurones dont l'activité est répétitive (ou tonique) sont, au même titre que les cellules cardiaques, de parfaits exemples d'oscillateurs biologiques (Hutcheon & Yarom 2000). En physique, une oscillation est définie comme une fluctuation périodique d'une variable

mesurée. Pour le cerveau, elles sont appelées oscillations cérébrales ou neuronales ; et se réfèrent aux variations rythmiques et temporelles de l'activité et/ou de l'excitabilité de populations neuronales ou de neurones individuels (Mathalon & Sohal 2015). Elles sont définies par des variations du voltage mesuré à la surface corticale (électrocorticogramme, EcoG), sur le crâne (électroencéphalogramme, EEG) ou directement dans le tissu cérébral à l'aide d'une électrode (les potentiels de champs locaux, ou LFP, Buzsáki et al. 2012). De manière générale, il est admis que les oscillations neuronales résultent de la sommation de toutes les activités électriques extracellulaires au sein d'un volume de tissus plus ou moins large (Buzsáki et al. 2012). Dans le cerveau des mammifères, les oscillations couvrent une large gamme de fréquences qui s'étalent de 0,05 à 500 Hz (Buzsáki & Draguhn 2004). Elles sont classées en fonction de leur bande de fréquence dont les limitations ne font pas clairement consensus. Nous utiliserons dans la suite du manuscrit, la classification suivante : bande thêta (3-7 Hz), beta (β , 10-30 Hz) et gamma (γ , 30-80 Hz). Depuis de nombreuses années, la recherche sur les oscillations neuronales s'est intensifiée car elles ont le potentiel pour façonner, modeler et encoder les informations au sein de larges réseaux neuronaux (Buzsáki & Draguhn 2004). Bien que la démonstration reste à effectuer, la plupart des études s'accordent sur une fonction clé des oscillations neuronales : fournir des fenêtres temporelles durant lesquelles des neurones physiquement séparés mais fonctionnellement reliés, peuvent former des assemblées neuronales temporelles, impliquées dans le contrôle et le traitement du flux d'information (Salinas & Sejnowski 2001; Buzsáki & Draguhn 2004; Fries 2009; Haider & McCormick 2009). Ces oscillations et leurs altérations pourraient donc jouer un rôle fondamental dans le fonctionnement normal et pathologique des réseaux neuronaux.

L'étude de ces activités électrophysiologiques dans les GB a été motivée par la découverte d'oscillations β synchronisées à des niveaux anormaux chez le patient parkinsonien, suggérant un rôle physiopathologique potentiel (Levy et al. 2000; Brown 2003). Nous verrons dans un premier temps l'existence d'un consensus autour de leur présence

dans les GB et de leurs modulations spécifiques en fonction du contexte et des tâches comportementales (Courtemanche et al. 2003; Berke et al. 2004; DeCoteau et al. 2007). Dans un second temps, nous montrerons que l'interprétation de leur implication fonctionnelle est controversée, tant dans la situation physiologique que pathologique.

II.2.1 Oscillations synchronisées en condition physiologique

II.2.1.1 Oscillations lentes au cours de l'anesthésie

Chez l'homme et les animaux anesthésiés, les oscillations enregistrées dans la bCGB sont majoritairement lentes (≈ 1 Hz). Elles sont attribuées au réseau thalamo-cortical (Steriade 2001; Magill et al. 2001) et appelées ondes lentes ou « slow-wave oscillations » (SWA). Elles se propagent dans les structures sous-corticales comme en attestent les enregistrements des LFP dans le striatum, le GP, le NST ou encore la SNr (Walters et al. 2007). Cependant, les neurones du GP et de la SNr ne sont pas synchronisés en phase avec ces oscillations (figure 5, Tseng et al. 2001; Belluscio et al. 2003; Magill et al. 2004; Abdi et al. 2015). En situation physiologique, les MSN pourraient jouer un rôle de filtre et empêcher ces oscillations synchronisées de se propager dans la SNr (Zold et al. 2012). Dans certains états pathologiques et notamment dans la MP, l'activité électrophysiologique des MSN est profondément altérée (figure 5). Le filtre striatal pourrait alors être inefficace et induire des modifications de la synchronisation des SWA (Tseng et al. 2001; Belluscio et al. 2003; Mallet et al. 2006; Zold et al. 2012).

II.2.1.2 Modulations des oscillations rapides lors de l'exécution d'un mouvement

Chez le sujet éveillé, les oscillations dans la bCBG sont dominées par des bandes de fréquences rapides (Berke et al. 2004; DeCoteau et al. 2007; Dejean et al. 2012) et notamment les rythmes β et γ . (Courtemanche et al. 2003; Brown 2003; Berke et al. 2004; Boraud et al. 2005; Dejean et al. 2007; Leventhal et al. 2012). Chez le rat libre de se mouvoir, il a été montré que la puissance de la bande γ est augmentée transitoirement dans le NST et le striatum avant la réalisation des mouvements (Brown et al. 2002; Berke et al. 2004; Masimore et al. 2005). Des données comparables ont été rapportées dans le système cortico-musculaire. Les oscillations dans le mCx et les muscles sont cohérentes dans la bande γ (Salenius et al. 1996; Brown et al. 1998) et la synchronisation corticale précède celle des muscles. Ces données suggèrent donc que l'activité musculaire est induite par la synchronisation des neurones du tractus pyramidal (Brown et al. 1998; Feige et al. 2000; Cheyne 2013). Parallèlement, il a été montré que les oscillations β sont diminuées dans les GB et le Cx lors de la réalisation d'un mouvement (Neuper & Pfurtscheller 1996; Courtemanche et al. 2003; Leventhal et al. 2012). Ainsi, les oscillations β du système sensorimoteur (Cx, GB et les muscles) se désynchroniseraient au profit des oscillations γ pendant l'exécution des mouvements volontaires. Aujourd'hui, le rôle fonctionnel des oscillations synchronisées dans les GB n'a pas été prouvé et les données issues de la littérature sont contradictoires.

II.2.2 Les oscillations β : rôle fonctionnel ou épiphénomène ?

II.2.2.1 Les oscillations β ont un rôle fonctionnel dans la préparation du mouvement

Sur la base de travaux réalisés chez le primate, Courtemanche et al. 2003 ont proposé que les oscillations β servent de filtre dynamique impliqué dans la sélection de l'action. Plus précisément, les oscillations β présentes au repos dans le striatum synchroniseraient les MSN, établissant ainsi un niveau d'excitabilité identique à l'ensemble du striatum. Lorsqu'une action est sélectionnée, les unités striatales en charge de l'encoder seraient activées spécifiquement par les projections cortico-striatales.

L'hypothèse fonctionnelle la plus fréquemment citée dans la littérature a été proposée par Engel et Fries en 2010. Ils postulent que les oscillations β , ou la synchronisation à cette bande de fréquences, signaleraient le « **statu quo** » (Engel & Fries 2010). En d'autres termes, l'augmentation de la synchronisation β dans la bCGB faciliterait le maintien d'une action sensorimotrice sélectionnée et/ou prédite. La désynchronisation des oscillations β permettrait donc de passer dans un état transitionnel au cours duquel la bCGB serait flexible et en capacité de sélectionner une nouvelle action. Une étude récente réalisée chez le rongeur fait écho à cette théorie (Leventhal et al. 2012). Elle met en avant que l'ensemble de la bCGB se synchronise transitoirement à la fréquence β dans la période de préparation du mouvement ou lorsqu'il doit être supprimé. C'est ainsi que les auteurs ont postulé que les oscillations β pourraient servir de « **gate control** » et représenteraient un état « fermé » de la bCGB.

Dans la continuité de ces travaux, Hosaka et al. (2016) ont proposé une théorie qui s'appuie sur une réciprocité fonctionnelle des oscillations β et γ : la **planification dynamique de l'action**. Ils ont montré dans le mCx de primate que (i) la réactivité de la bande γ est opposée à celle des oscillations β qui sont par ailleurs (ii) augmentées ou diminuées lorsque qu'une action doit être maintenue ou actualisée respectivement. Il a donc

été proposé que les oscillations β et γ puissent jouer un rôle dynamique dans l'engagement et le désengagement des assemblées de neurones qui encodent les actions motrices. Dans le cadre de la théorie des assemblées dynamiques de neurones (Buzsáki & Wang 2012), l'augmentation de la puissance des oscillations β protégerait les assemblées neuronales déjà organisées, alors que la diminution autoriserait la mise à jour de ces ensembles. L'activité gamma contribuerait quant à elle à la formation des assemblées neuronales à la condition exclusive que les oscillations β soient en même temps diminuées (Hosaka et al. 2016).

II.2.2.2 Les oscillations β correspondent au rythme de repos du système sensorimoteur

En 1934, Adrian et Matthews ont proposé que la bande alpha enregistrée dans le cortex, en l'absence de stimuli, corresponde à un rythme de repos (« idling rhythm ») qui s'efface au profit d'oscillations plus rapides lorsqu'un stimulus parvient au cortex. Au repos, les oscillations β sont exprimées dans l'ensemble du système sensori-moteur et notamment dans le mCx (Engel & Fries 2010) et le striatum (Courtemanche et al. 2003). Il a donc été avancé que les oscillations β représentent le rythme de repos du système sensorimoteur lorsque le mCx n'est pas engagé (Pfurtscheller et al. 1996). En effet, la réalisation d'un mouvement volontaire est accompagnée d'une désynchronisation des oscillations β dans le mCx et d'une augmentation de l'excitabilité cortico-spinale (Pfurtscheller & Berghold 1989; Chen et al. 1998). Une fois l'action effectuée, l'excitabilité cortico-spinale revient à son niveau basal lorsque les oscillations β corticales se resynchronisent.

II.2.2.3 Les oscillations β signalent un changement de régime des ganglions de la base

La dépendance de l'activité neuronale et des oscillations aux états de vigilance est aujourd'hui bien connue (Steriade 2001; McGinley et al. 2015). L'activité neuronale et les oscillations exprimées dans les GB sont bien différentes lorsqu'un animal dort, est immobile ou se comporte (Magill et al. 2004; Berke et al. 2004). Il a donc été proposé que les oscillations β soient le signal d'un changement dans le régime de fonctionnement des GB sans forcément avoir de répercussions fonctionnelles (Leblois et al. 2006). Des simulations effectuées avec un réseau similaire ont montré qu'avec ce type d'architecture, les oscillations β apparaissent et s'amortissent rapidement à chaque changement d'état du réseau (Guthrie et al. 2013). En ce sens, il a récemment été montré que des stimulations auditives induisent une remise à zéro transitoire de la phase des oscillations β dans l'ensemble des GB de rats se comportant (Leventhal et al. 2012), pouvant traduire le passage dans un état plus vigilant.

Aujourd'hui, l'implication causale des oscillations β dans le contrôle du mouvement est une hypothèse qui demande à être confirmée. Dans la mesure où les oscillations β sont surexprimées dans l'ensemble de la boucle bCGB dans la MP (voir chapitre I.3), il nous paraît important de déterminer les circuits neuronaux impliqués dans leur genèse. Ces informations nouvelles nous permettraient d'acquérir les outils nécessaires à l'étude du rôle fonctionnel des oscillations β et éventuellement, d'identifier leur implication physiopathologique.

III. Oscillations synchronisées dans la maladie de Parkinson

III.1 La maladie de Parkinson

III.1.1 Définition et épidémiologie

La première description de la maladie de Parkinson (MP) remonte à 1817, lorsque Sir James Parkinson l'appela « paralysie agitante ». C'est une maladie neurodégénérative à évolution lente, caractérisée par la dégénérescence des neurones DAergiques mésencéphaliques. La déplétion DAergique a pour conséquence une triade de symptômes moteurs : akinésie (difficulté d'initiation du mouvement) et bradykinésie (lenteur du mouvement), rigidité et tremblements de repos (Ehringer & Hornykiewicz 1960; Rodriguez-oroz et al. 2009).

Aujourd'hui différentes formes de la MP sont décrites. La majorité des cas (>90 %) sont sporadiques et qualifiés de MP idiopathique (de Lau & Breteler 2006). Avec le vieillissement de la population, cette forme sporadique est devenue un enjeu de santé publique majeur. En effet, l'âge est le principal facteur de risque puisqu'elle affecte environ ≈0,3 % de la population générale. Toutefois, sa prévalence augmente rapidement avec l'âge pour atteindre 1 % de la population de plus de 60 ans et jusqu'à 4 % dans les tranches d'âge supérieures à 65 ans (de Lau & Breteler 2006; Pringsheim et al. 2014). Il existe également des formes familiales qui représentent environ 5 % des cas. Chez ces patients, le début est généralement précoce (avant 40 ans) et serait la conséquence d'une anomalie génétique. Enfin, il existe des formes secondaires de la MP qui résultent d'un traumatisme, d'accidents vasculaires cérébraux ou encore d'intoxication (Braak & Del Tredici 2008). Dans ce dernier cas, l'exposition à certains toxiques, notamment aux pesticides, peut doubler la probabilité de développer la MP (Elbaz et al. 2009). C'est pourquoi, la MP due à l'exposition aux pesticides dans le cadre du travail a été reconnue en 2012 comme maladie professionnelle (Décret n° 2012-665, livre VII du code rural et de la pêche maritime). Quelles que soient les

origines de la MP, elles sont indissociables sur le plan clinique, puisqu'elles regroupent une symptomatologie motrice identique décrite ci-après.

III.1.2 Symptomatologie motrice

L'**akinésie** correspond à la raréfaction du mouvement et la **bradykinésie** à la lenteur de son exécution (Rodriguez-oroz et al. 2009). Les patients parkinsoniens souffrent alors d'un défaut d'initiation des mouvements volontaires accompagné d'un délai significatif entre la prise de décision du mouvement et sa réalisation. Ils adoptent alors un style de marche caractéristique de la pathologie : marche lente à petits pas, le tronc penché vers l'avant, à laquelle s'ajoutent des altérations des mouvements automatiques comme la disparition du ballant des bras ou la perte de la mimique faciale (faciès figé).

La **rigidité** correspond à un état d'hypertonie musculaire généralisée qui concerne la quasi-totalité de la musculature. Ce sont principalement les muscles fléchisseurs qui sont affectés, ce qui explique la posture fléchie des patients (Rodriguez-oroz et al. 2009). La rigidité est en générale qualifiée de plastique et homogène rappelant un « tuyau de plomb ». Elle peut également céder par à-coups, constituant ainsi le phénomène de la « roue dentée ».

Les **tremblements de repos** constituent le symptôme le plus représentatif de la MP dans l'opinion publique. Ils représentent généralement le signe d'appel de la maladie. Autrement appelé « geste d'émiettement du pain » ce symptôme prédomine au niveau des extrémités des membres supérieurs. La fréquence de ces tremblements est lente et est comprise entre 3 et 7 Hz.

L'**instabilité posturale** est une manifestation d'apparition tardive et correspond à des troubles des réflexes posturaux. Elle résulte de la perte des réactions posturales correctrices indispensables à la station debout normale. Elle se manifeste en général par des troubles de l'équilibre.

III.1.3 Symptomatologie non-motrice

Les symptômes non moteurs débutent très précocement dans l'histoire naturelle de la MP (Chaudhuri & Schapira 2009). Ces symptômes précèdent généralement la phase prodromique motrice et constituent une phase dite « pré-symptomatique ». Parfois plusieurs années avant le diagnostic, les patients présentent de nombreux symptômes non moteurs tels que la constipation, l'hypotension orthostatique, l'impuissance ou encore l'hyposmie (Poewe 2008; Gershanik 2010). Outre ces symptômes fonctionnels qui sont souvent discrets, d'autres peuvent avoir un retentissement beaucoup plus important sur la qualité de vie des patients. C'est notamment le cas de la dépression (présente chez 40-60 % des patients), de l'anxiété mais aussi des troubles comportementaux au cours du sommeil paradoxal (Poewe 2008; Rodriguez-oroz et al. 2009; Gershanik 2010). Longtemps laissés de côté, ces symptômes non-moteurs sont aujourd'hui de plus en plus étudiés et surtout mieux pris en charge.

III.2 Physiopathologie et modèles animaux

III.2.1 Physiopathologie

La MP idiopathique est caractérisée par la dégénérescence des neurones de la SNc (Ehringer & Hornykiewicz 1960; Dauer & Przedborski 2003; Braak & Del Tredici 2008). C'est une pathologie multifactorielle dont l'étiologie et le mécanisme physiopathologique précis sont encore inconnus. La dégénérescence des neurones de la SNc résulte de l'accumulation d'une protéine appelée α -synucléine, qui forme des inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy (figure 3). Ces agrégats sont également présents dans le Locus coeruleus et le noyau du Raphé (Braak & Del Tredici 2008).

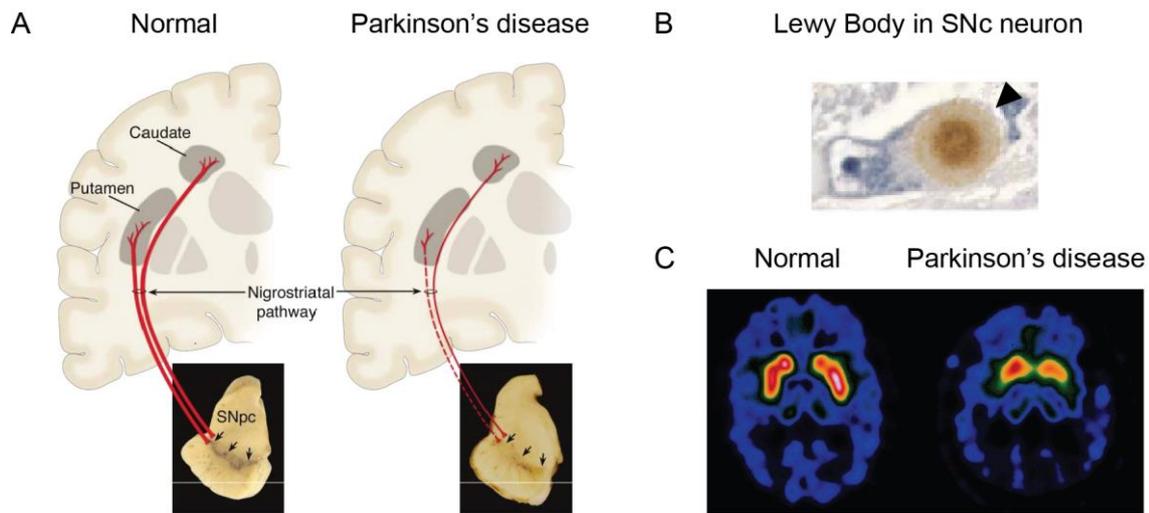


Figure 3 : Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc dans la maladie de Parkinson

(A) Illustration de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc chez les patients parkinsoniens. Noter la dépigmentation de la SNc (flèches) consécutive à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc. Cette dernière aboutit à la dénervation dopaminergique du striatum.

(B) La dégénérescence des neurones dopaminergiques résulte de l'accumulation d' α -synucléine à l'origine de la formation de corps de Lewy (indiqués par la flèche)

(C) Image de tomographie par émission de positons illustrant la dénervation DAergique du striatum chez le patient parkinsonien (droite). Figures modifiées d'après Olanow et al. (2001) et Dauer & Przedborski (2003)

III.2.2 Les modèles animaux

L'utilisation de modèles animaux est essentielle pour étudier les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans les différentes pathologies. Dans la MP, la modélisation expérimentale consiste à détruire spécifiquement les neurones DAergiques mésencéphaliques. Pour ce faire, les chercheurs ont développé et/ou utilisé différentes toxines spécifiques des neurones DAergiques. Nous ne présenterons ici que les modèles les plus couramment utilisés.

III.2.2.1 Le modèle MPTP

Développé à la suite d'un accident de synthèse, le 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) est utilisé depuis les années 70 pour induire un syndrome parkinsonien chez le primate (DeLong 1990). Aujourd'hui, il est considéré comme l'un des modèles les plus représentatifs car il permet d'obtenir des signes cliniques très proches de ceux des patients : akinésie/bradykinésie, rigidité et troubles posturaux. A l'exception du singe vert africain, aucun primate ne présente de tremblements de repos (DeLong 1990). En plus de la clinique, ces modèles récapitulent les altérations électrophysiologiques de la MP, telles que les altérations de la fréquence et du patron de décharge mais aussi de l'hyper-synchronisation de l'activité électrophysiologiques dans la bCGB. Les apports de ce modèle sont considérables puisqu'il a, entre autres, permis l'élaboration du modèle physiopathologique classique des ganglions de la base dans la MP (DeLong 1990).

III.2.2.2 Le modèle 6-Hydroxydopamine

La 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) est la toxine la plus utilisée chez le rongeur et notamment chez le rat, pour modéliser la MP. Elle doit être injectée en intracérébral car elle ne traverse pas la barrière hématoencéphalique. Lors de sa recapture par les neurones catécholaminergiques elle induit un stress oxydatif à l'origine de la mort neuronale (Cenci et al. 2002; Deumens et al. 2002). Dans la majorité des cas, la 6-OHDA est injectée dans le faisceau médian du télencéphale. Ce dernier regroupe les axones issus des neurones DAergiques mais aussi noradrénergiques. Il est donc nécessaire de prétraiter les animaux avec un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline afin de léser spécifiquement les neurones DAergiques. Ce modèle est souvent appelé rats hémi-parkinsoniens car les lésions sont essentiellement unilatérales. Il est probablement le plus utilisé et le mieux connu. En effet, ce modèle reproduit des troubles moteurs, tels que l'akinésie, et les altérations électrophysiologiques (Deumens et al. 2002; Metz et al. 2005; Sharott et al.

2005). Du point de vue clinique, les rats 6-OHDA présentent des altérations de la démarche (diminution de l'amplitude des pas) et des troubles hypokinétiques (Deumens et al. 2002; Metz et al. 2005; Olsson et al. 1995; Hsieh et al. 2011). Toutefois, ils n'ont pas de tremblements ni d'instabilité posturale. Du fait de l'asymétrie lésionnelle, des mesures comportementales spécifiques peuvent être réalisées (Deumens et al. 2002). Les rats utilisent préférentiellement le membre ipsilatéral à la lésion. Il est ainsi possible de tester l'asymétrie lésionnelle en comptabilisant le déficit de redressements réalisés avec la patte controlatérale à la lésion au cours du « stepping test » (Olsson et al. 1995). Par ailleurs, il est possible de mesurer l'étendue lésionnelle. En effet, l'injection sous-cutanée d'apomorphine (agoniste dopaminergique) induit un comportement de rotation, du fait de l'hypersensibilisation des récepteurs DAergiques du striatum dénervé (Olsson et al. 1995). Les rats traités réalisent un nombre de rotations qui est proportionnel à la dénervation DAergiques striatale (Schwartz & Huston 1996). Comme l'ensemble des modèles expérimentaux, le rat hémi-lésé présente certaines limites comportementales. Cependant, il mime relativement bien les altérations électrophysiologiques retrouvées chez le patient et répond correctement aux thérapeutiques humaines (Deumens et al. 2002).

III.3 Principaux traitements

III.3.1 Traitements pharmacologiques

L'objectif des traitements pharmacologiques est de compenser la déplétion DAergique induite par la dégénérescence des neurones dopaminergiques (Rodriguez-oroz et al. 2009). Pour ce faire, les cliniciens disposent d'un arsenal thérapeutique conséquent qu'ils adaptent en fonction de l'âge du patient, de la progression de la pathologie et de la réponse aux traitements. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisées : (i) augmenter la synthèse de dopamine (L-DOPA), (ii) stimuler les récepteurs DAergiques (agonistes DAergiques), (iii) inhiber le catabolisme de la DA (inhibiteurs de la catéchol O-

méthyltransférase ou COMT et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase B ou IMAO), (iv) augmenter la libération de DA (Amantadine) (v) et d'autres mécanismes pharmacologiques (anticholinergiques, agents noradrénergiques, Connolly & Lang 2014). Ces traitements pharmacologiques sont privilégiés en première intention, tout du moins au début de la pathologie (pour revue voir, Connolly & Lang 2014).

III.3.2 La stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) consiste à implanter des électrodes de stimulation électrique dans différentes structures cérébrales sous-corticales (Faggiani & Benazzouz 2016). Une stimulation électrique à haute fréquence est ensuite appliquée au travers de celle-ci. La stimulation du NST améliore nettement l'ensemble des symptômes moteurs tout en permettant la diminution voire l'arrêt des traitements pharmacologiques. Bien que le mécanisme d'action de la SCP soit controversé, elle est très efficace sur le plan thérapeutique (Little et al. 2013) et permet de réaliser des enregistrements électrophysiologiques chez les patients parkinsoniens éveillés (Hutchison et al. 1998; Levy et al. 2000; Benazzouz et al. 2002). Ces derniers ont identifié des altérations électrophysiologiques que nous allons à présent détailler.

III.5 Les altérations électrophysiologiques de la maladie de Parkinson

III.5.1 Altérations de la fréquence de décharge

Les changements de la fréquence de décharge des neurones des GB font partis des premières altérations électrophysiologiques mises en évidence dans la MP. Le modèle classique a été établi sur la base de ces études princeps réalisées chez le primate MPTP. Elles ont montré que la fréquence de décharge est diminuée dans le GP et augmentée dans le NST et le GPi (figure 4, Albin et al. 1989; DeLong 1990; Alexander & Crutcher 1990). Il a donc été proposé que les symptômes parkinsoniens, résultent d'un déséquilibre entre les voies directe et indirecte ; lui-même responsable de l'augmentation du tonus inhibiteur exercé par le GPi/SNr sur le système thalamo-cortical. Plus précisément, la perte DAergique diminuerait l'activité des dMSN et augmenterait celle des iMSN (figure 4). Par conséquent, l'activité des neurones du GP diminuerait, favorisant le tonus excitateur exercé sur le GPi/SNr par le NST (DeLong 1990). De nombreuses données viennent étayer ce modèle. Par exemple, les dMSN ont une fréquence augmentée à l'inverse de celle des iMSN (Mallet et al. 2006). Des altérations similaires ont été rapportées pour le GP (Boraud et al. 1998; Raz et al. 2000; Mallet et al. 2008), le thalamus moteur et les neurones PT du cortex moteur M1 (Pasquereau & Turner 2011). Il a été montré que les neurones du NST et de la SNr/GPi sont hyperactifs dans les modèles rongeurs (Burbaud et al. 1995; Ni et al. 2001) et primates (Bergman et al. 1994; Bezard et al. 1999; Boraud et al. 1998). Enfin, la lésion du NST (Bergman et al. 1990; Burbaud et al. 1995) ou sa stimulation électrique à haute fréquence (Benazzouz et al. 1993; Benazzouz et al. 1996) améliorent la symptomatologie motrice. Cependant de nombreux arguments contredisent ce modèle. En effet, les altérations fréquentielles ne sont pas retrouvées dans toutes les études au niveau du GP (Bezard et al. 1999), du NST (Tai et al. 2003), de la SNr/GPi (MacLeod et al. 1990; Bergman et al. 1994; Wichmann et al. 1999; Murer et al. 1997; Raz et al. 2000; Leblois et al. 2007), du thalamus (Pessiglione et al. 2005) et du cortex moteur (Goldberg et al. 2002; Degos et al. 2013). Les

incohérences de ce modèle ont poussé les chercheurs à explorer d'autres caractéristiques des trains de PA : le patron de décharge et les oscillations synchronisées.

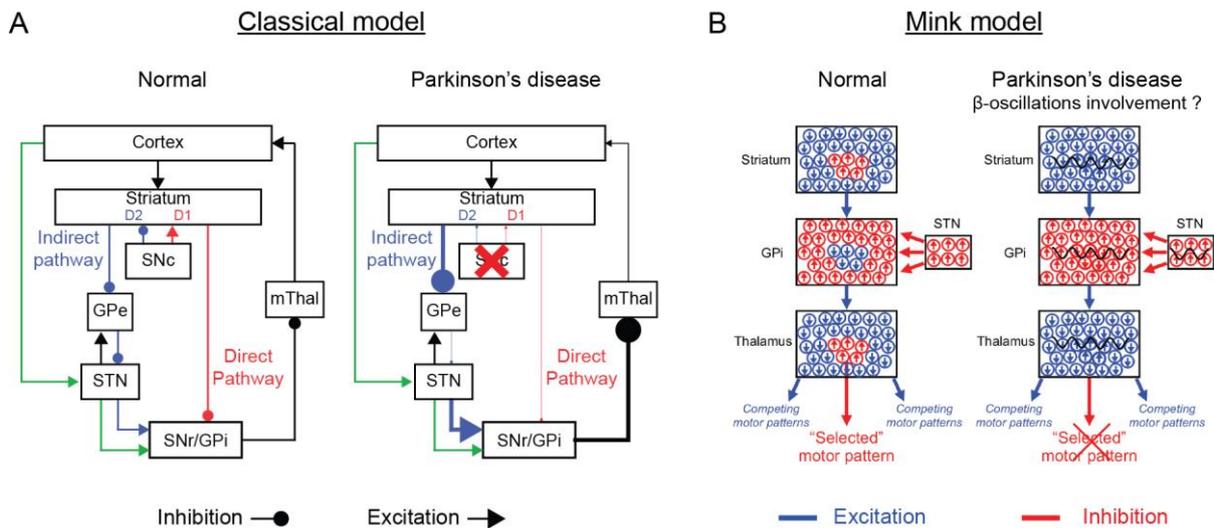


Figure 4 : Altérations fonctionnelles de la boucle cortex ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

(A) Modèle classique de la physiopathologie de la maladie de Parkinson. La dégénérescence de la SNc induit une déplétion dopaminergique striatale à l'origine de l'hyperactivité de la SNr. Cette dernière aboutit à l'hypoactivité du système thalamo-cortical qui est supposée être à l'origine de l'akinésie/bradykinésie de la MP.

(B) Modèle de Mink et implication dans la maladie de Parkinson. La dégénérescence de la SNc induit un recouvrement des groupements neuronaux qui encodent les actions sélectionnées ou non. L'exacerbation de la synchronisation β au sein de la bCGB pourrait être à l'origine de ces altérations.

Figures modifiées d'après Bronfeld & Bar-Gad 2011

III.5.2 Altération du patron de décharge

Au cours de la chirurgie d'implantation de l'électrode utilisée pour la SCP, un repérage électrophysiologique est réalisé afin de cibler le NST ou le GPI. Ces enregistrements ont mis en évidence une activité oscillatoire en bouffées, qui est synchronisée au niveau du NST et du GPI (Hutchison et al. 1998; Levy et al. 2000). Ces oscillations concernent majoritairement deux bandes de fréquences : celle des tremblements (ou bande θ) et la bande β (figure 6). Des enregistrements simultanés dans différentes structures ont pu démontrer que l'activité neuronale (unitaire et des LFP) est synchronisée

entre les différentes structures de la bCGB de patients (figure 6, Levy et al. 2000; Marsden et al. 2001; Shimamoto et al. 2013) et des modèles animaux (figure 5, Raz et al. 2000; Sharott et al. 2005). Bien que l'implication physiopathologique des oscillations synchronisées soit largement débattue, celles-ci constituent un mécanisme physiopathologique crédible à la symptomatologie parkinsonienne.

Le modèle de Mink (1996), précédemment expliqué, postule que les GB forment un système de sélection de l'action qui est sous la dépendance du système DAergique. Les neurones de la SNr et du GPi, en charge d'encoder l'action sélectionnée, sont désinhibés contrairement à ceux qui codent les programmes moteurs concurrents. Par conséquent, le chevauchement de ces groupements neuronaux du GPi pourrait altérer la sélection de l'action (figure 4) comme le suggèrent des études réalisées chez le primate MPTP (Boraud et al. 2000; Leblois et al. 2006; Bronfeld & Bar-Gad 2011). La synchronisation excessive des neurones du GPi par les oscillations pourrait alors être à l'origine de la symptomatologie motrice (Connolly et al. 2015; Johnson et al. 2016).

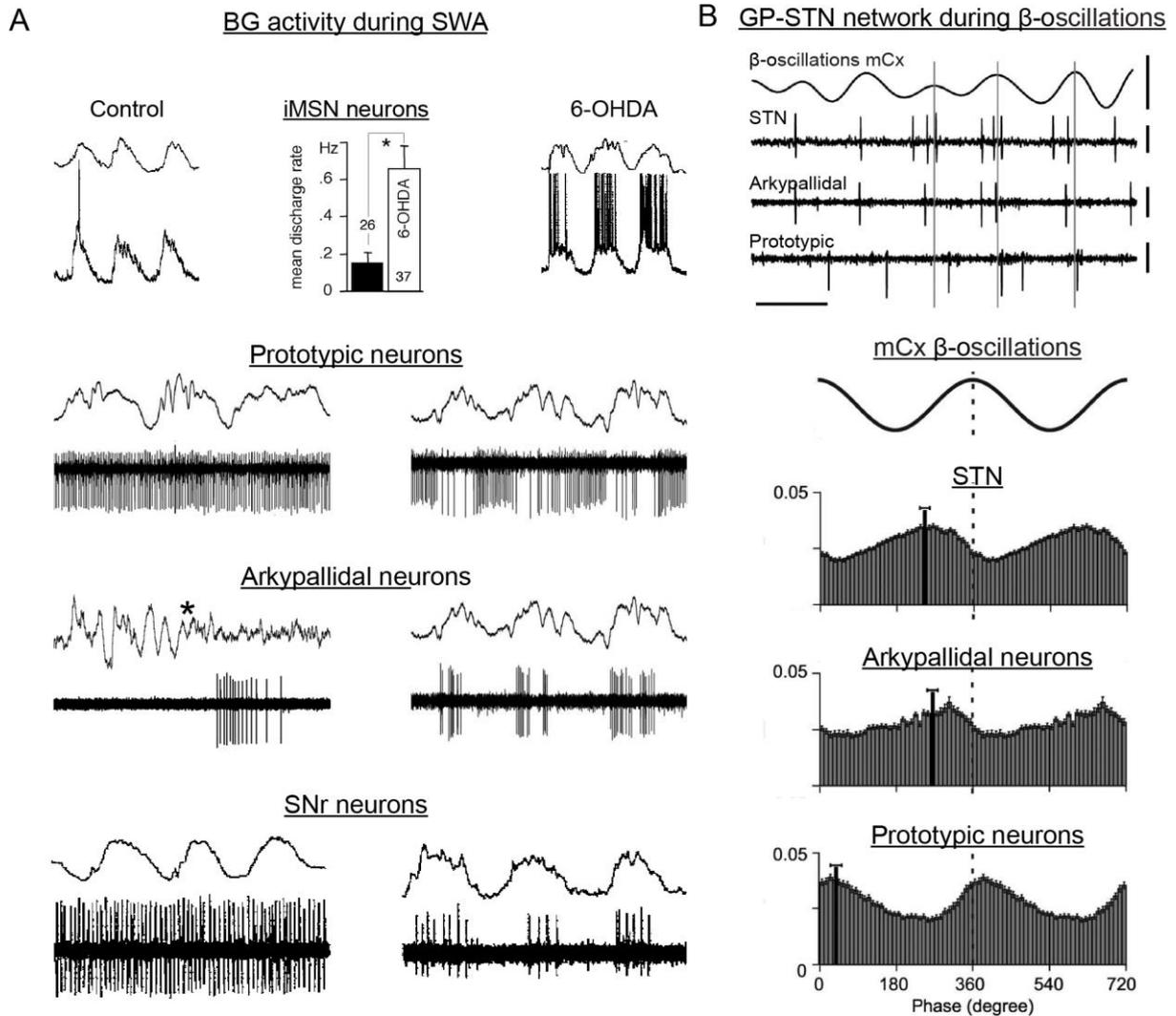


Figure 5 : Altérations de la synchronisation de l'activité neuronale des GB lié à la perte de dopamine chez les rats 6-OHDA anesthésiés.

(A) La déplétion DAergique est responsable d'une synchronisation excessive de l'activité électrophysiologicals des neurones des GB qui apparaît aux mêmes fréquences que l'état cortical dominant, ici dans les ondes lentes (0,3-1,5 Hz). L'origine de cette synchronisation est vraisemblablement lié à l'augmentation de la fréquence de décharge des iMSN qui se répercute dans le reste de la boucle (neurones prototypiques, arky pallidaux et de la SNr). Noter que les neurones arky pallidaux sont quasiment silencieux dans l'état d'onde lente chez le rat contrôle et que leur fréquence de décharge augmente lors d'une activation de l'état cortical (astérisque). Chez le rat 6-OHDA, leur activité est augmentée et devient synchronisée avec les SWA. Noter également que les neurones arky pallidaux, les iMSN et ceux de la SNr déchargent dans les états hauts des SWA contrairement aux neurones prototypiques. Les neurones du NST déchargent aussi dans les états hauts chez les rats contrôles et hémis-lésés.

(B) Lorsque le cortex est dans un état activé, la synchronisation neuronale de la bCGB s'effectue dans les bandes de fréquences β (10-30 Hz) chez le rat 6-OHDA. Cette synchronisation β est évidente dans l'activité du micro-réseau GP-NST dont les neurones se synchronisent en phase avec les oscillations β enregistrées dans l'EcoG du mCx. La figure du haut présente un enregistrement simultané d'un neurone prototypique, arky pallidal et du NST. Les lignes indiquent le pic des oscillations de l'EcoG du mCx utilisées pour construire les diagrammes linéaires de phase présentés dans la figure du bas. Cette dernière montre que les neurones prototypiques sont en opposition de phase avec les neurones arky pallidaux et ceux du NST.

Figures modifiées d'après Murer et al. (2002), Belluscio et al. (2003) et Mallet et al. (2006, 2008).

III.5.3 Oscillations synchronisées dans la maladie de Parkinson

III.5.3.1 Tremblement parkinsoniens et bande thêta

Les oscillations thêta (4-7 Hz) ont été les premières synchronisations à être identifiées dans la MP (figure 6). Une série d'études menées chez le singe MPTP a mis en évidence qu'une proportion non négligeable des neurones du NST et du GPi oscille à la fréquence des tremblements (Wichmann et al. 1994; Bergman et al. 1994; Raz et al. 2000). Par la suite, ces données ont été confirmées chez les patients parkinsoniens et des neurones qualifiés de « liés aux tremblements » ou « Tremor-related » dans le NST ont été découverts (Rodriguez et al. 1998; Hutchison et al. 1998; Reck et al. 2009, figure 6). Plus important encore, il a été montré que les synchronisations des neurones du GPi et de ses LFP étaient étroitement corrélées à l'activité musculaire de tremblement (Hurtado et al. 1999). Ces découvertes ont, pour la première fois, permis de postuler que le développement d'activités oscillatoires anormales au sein des GB pourrait être à l'origine de la symptomatologie motrice de la MP (figure 6).

III.5.3.2 Les oscillations β sont-elles à l'origine de l'akinésie/bradykinésie parkinsonienne ?

Dans ce paragraphe, nous allons tenter d'exposer les données expérimentales qui permettent de postuler que les oscillations β sont responsables des symptômes de la MP. Dans chacun des paragraphes nous débiterons par les arguments en faveur de cette théorie que nous opposerons ensuite aux arguments ou données contradictoires.

III.5.3.2.1 *Synchronisation β dans la maladie de Parkinson*

Un des rares consensus qui concerne les oscillations de la MP est que la synchronisation de la bCGB est augmentée dans la gamme de fréquence β (10-30 Hz). Les enregistrements réalisés chez les patients parkinsoniens ont montré qu'environ 30 % des neurones du NST et du GPi présentent une activité oscillatoire synchrone à la fréquence β (Levy et al. 2000; Kühn et al. 2005; Weinberger et al. 2006; Moran et al. 2008; Weinberger et al. 2012). En réalité, l'expression des oscillations β est maximale dans les territoires moteurs des GB (Kühn et al. 2005; Weinberger et al. 2006; Trottenberg et al. 2007; Moran et al. 2008; Zaidel et al. 2010; Weinberger et al. 2012; Levy et al. 2000), du thalamus (Basha et al. 2014) et du cortex (Shimamoto et al. 2013). Cependant, d'autres études montrent que la surexpression des oscillations β n'est pas pathognomonique à la MP. Elles sont présentes en excès dans le thalamus de patients dystoniques ou ayant des tremblements essentiels (Basha et al. 2014).

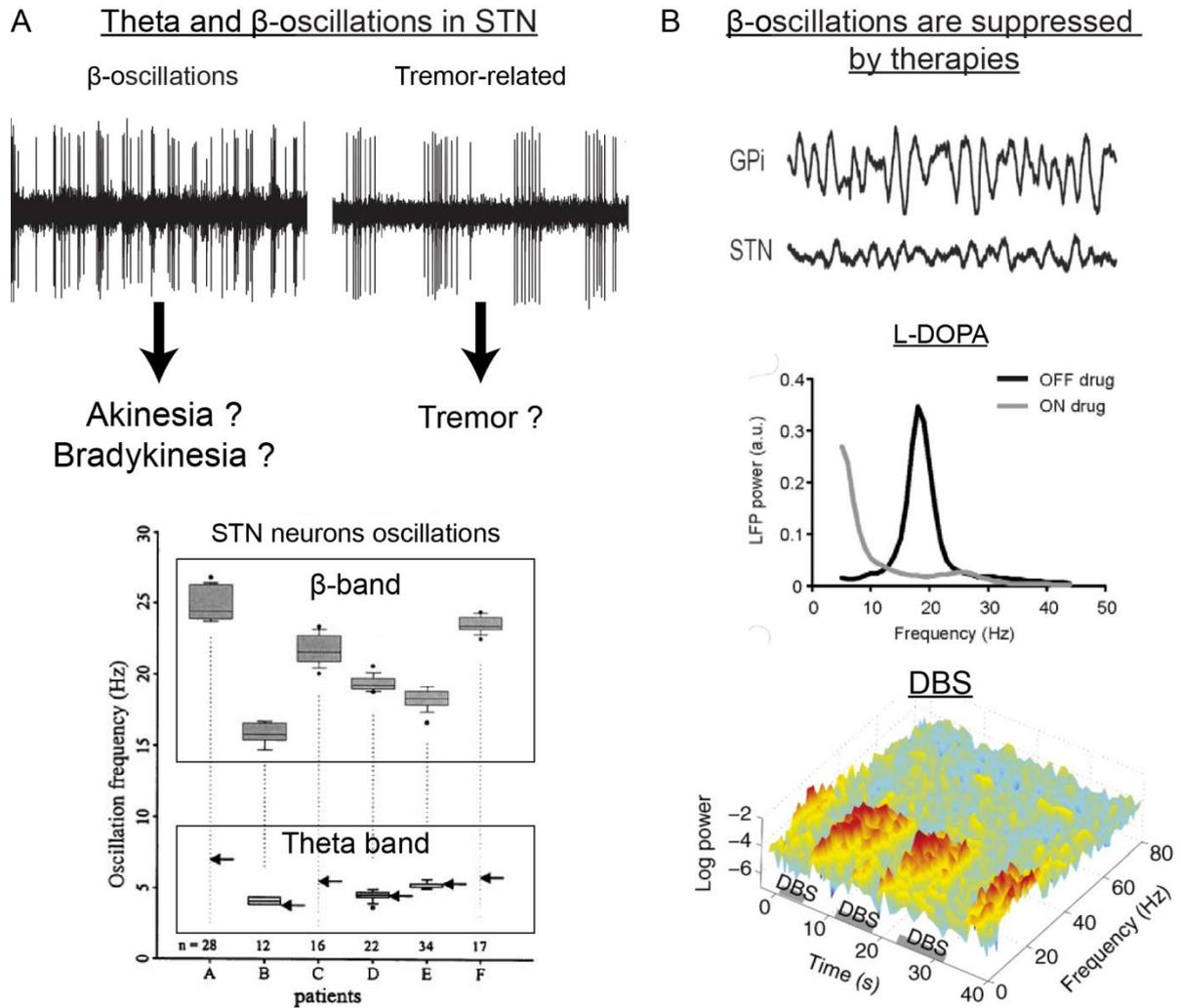


Figure 6 : Expression des oscillations β et θ dans les GB des patients parkinsoniens

(A) Des neurones différents du NST oscillent aux bandes β (gauche) et θ (droite). Il a été postulé que les oscillations θ soient responsables des tremblements alors que l'akinesie/bradykinésie serait due à l'expression des oscillations β . Le graphique du bas illustre la distribution de la fréquence des oscillations des neurones du NST enregistrés chez différents patients parkinsoniens. Noter la double distribution correspondant aux bandes de fréquences β et θ . Également, la fréquence de tremblement de chaque patient (flèches) correspond avec la bande d'oscillation des neurones du NST (R Levy et al. 2000; Moran et al. 2008).

(B) Les oscillations β enregistrées dans le NST et le GPi des patients (haut) sont supprimées par la L-DOPA (milieu) et la stimulation cérébrale profonde (DBS, bas, Brown et al. 2001; Hammond et al. 2007; Kühn et al. 2009).

III.5.3.2.2 *Corrélation entre les oscillations β et l'akinésie/bradykinésie*

Afin d'établir un lien entre les oscillations β et l'akinésie/bradykinésie, il est indispensable de corrélérer leur expression avec l'intensité des symptômes. Alors que certaines études ont pu établir un lien entre les symptômes et l'étendue de la synchronisation β (Pogosyan et al. 2010) ou la stabilité des oscillations β (Chen et al. 2010) dans le NST de patients non-traités, d'autres n'ont pas reproduit ces résultats (Weinberger et al. 2006; Moran et al. 2008; Kühn et al. 2009). De plus, il a été montré dans les modèles animaux que les troubles moteurs, et notamment l'akinésie/bradykinésie, apparaissent avant l'émergence des oscillations β (Leblois et al. 2007; Degos et al. 2009; Connolly et al. 2015; Muralidharan et al. 2016). La fragilité du lien entre les oscillations β et l'akinésie/bradykinésie est certainement l'argument le plus défavorable au rôle pathologique des oscillations β .

Pour renforcer le lien entre les oscillations β excessives et l'akinésie/bradykinésie, certains auteurs ont proposé une approche plus causale. Il a ainsi été mis en avant que l'augmentation de la synchronisation β à l'aide de l'électrode de SCP (Brown et al. 2004), aggrave l'akinésie des patients parkinsoniens (Fogelson et al. 2005; Chen et al. 2007; Eusebio et al. 2008; Chen et al. 2011), suggérant un lien entre les symptômes et le niveau de synchronisation β . Cependant, la stimulation à la fréquence β n'altère pas le comportement moteur dans tous les modèles expérimentaux testés (Syed et al. 2012). Il a également été rapporté chez les patients parkinsoniens, que la stimulation du NST à plus faible fréquence (5-10 Hz) aggrave les symptômes moteurs (Moro et al. 2002; Timmermann et al. 2004; Fogelson et al. 2005).

III.5.3.2.3 *Corrélations entre les traitements et les oscillations β*

La suppression des états hyper-synchronisés par les traitements antiparkinsoniens est l'un des arguments les plus utilisés pour appuyer le rôle pathologique des oscillations β (figure 6). La majorité des études a rapporté que les oscillations β sont supprimées par la lévodopa (Brown et al. 2001; Weinberger et al. 2006; Priori et al. 2004), l'apomorphine (Levy et al. 2002; Priori et al. 2004; Sharott et al. 2005) mais aussi par la SCP chez les patients et les modèles animaux (Wingeier et al. 2006; Eusebio et al. 2008; Hammond et al. 2007; Weinberger et al. 2012). Plus important encore, il a été mis en évidence une corrélation entre la diminution de la synchronisation β en réponse à la lévodopa et/ ou à la SCP, et le score clinique de l'akinésie/bradykinésie (Kühn et al. 2006; Ray et al. 2008; Kühn et al. 2009; Kato et al. 2015; Oswal et al. 2016; Neumann et al. 2016). A contrario, un nombre restreint d'études n'a pas reproduit ces résultats (Foffani et al. 2006; Melgari et al. 2014; Heinrichs-Graham et al. 2014).

Le développement de la SCP en « boucle-fermées » ou « closed loop », argumente en faveur de l'implication des activités hyper-synchronisées dans l'akinésie/bradykinésie. Ces systèmes consistent à appliquer la stimulation à haute fréquence uniquement lorsque la puissance des oscillations β atteint un seuil. Cette méthode a donné des résultats cliniques supérieurs à la stimulation continue classique chez le patient parkinsonien (Little et al. 2013; Little et al. 2016) mais également chez le singe MPTP (Rosin et al. 2011).

Les résultats présentés apportent un faisceau de preuves contradictoires qui ne nous permet pas de conclure quant au rôle précis des oscillations β . Nous décrivons dans le paragraphe suivant les différentes théories qui ont été élaborées pour expliquer les mécanismes physiopathologiques des oscillations β .

III.5.3.2.4 *Discussion de l'implication causale des oscillations β dans l'akinésie/bradykinésie*

Nous avons vu précédemment que des hypothèses sur l'implication fonctionnelle des oscillations β dans la situation physiologique ont été élaborées. Globalement, elles s'accordent pour proposer que l'excès de synchronisation β induit un déficit de la capacité de la bCGB à traiter l'information motrice, lui-même à l'origine de l'akinésie/bradykinésie (Brown 2003; Schnitzler & Gross 2005; Uhlhaas & Singer 2006; Gatev et al. 2006; Hammond et al. 2007). Plus précisément, l'expression anormale des oscillations β pourrait altérer le filtre dynamique du striatum (Courtemanche et al. 2003), favoriser un état fermé du réseau (Leventhal et al. 2012), ou encore maintenir anormalement une action sélectionnée (Engel & Fries 2010) en protégeant des assemblées neuronales déjà constituées (Hosaka et al. 2016). Néanmoins, les évidences expérimentales étant trop contradictoires, des hypothèses alternatives ont été avancées.

Certains auteurs ont proposé que la synchronisation anormale au sein de la bCGB à différentes bandes de fréquences soit pathologique (Connolly et al. 2015; Johnson et al. 2016). En effet, les oscillations β ne sont pas pathognomoniques et d'autres oscillations hyper-synchronisées ont été enregistrées dans les GB (Dejean et al. 2007; Dejean et al. 2012). L'hypothèse alternative la plus classiquement retrouvée dans la littérature est que les oscillations β sont un sous-produit de l'activité électrophysiologique de la bCGB. Des données computationnelles de notre équipe suggèrent que les oscillations β représentent un des états dynamiques pathologiques du réseau (Leblois et al. 2006). En accord avec de précédents travaux expérimentaux (Leblois et al. 2006; Degos et al. 2009), ce modèle suggère que les symptômes moteurs apparaissent avant l'expression de ces oscillations. Ainsi, l'émergence des oscillations β signifierait un changement d'état dynamique qui résulterait d'un déséquilibre entre les boucles de rétrocontrôle positif (la voie directe) et négatif (voie hyperdirecte).

Les résultats présentés ne nous permettent pas de conclure quant au rôle précis des oscillations β dans la symptomatologie de la MP. Afin de répondre à cette question, il nous paraissait essentiel de comprendre les mécanismes de génération de ces oscillations. Ce travail de thèse s'inscrit dans cette dynamique.

III.6 Les substrats neuronaux des oscillations β

III.6.1 Les oscillations sont une propriété émergente du réseau CGB

La majorité des neurones des GB a une activité tonique (ou oscillante) qui n'est pas synchronisée lorsqu'elle est isolée du reste du réseau (Plenz & Kital 1999; Bevan et al. 2002). C'est pourquoi, aucune étude *in vitro* n'a pu rapporter d'oscillations β hyper-synchronisées chez le rongeur hémi-lésé. *In vivo*, lorsque la SNr est déconnectée du thalamus, les oscillations β disparaissent dans la bCGB (Brazhnik et al. 2016). Ainsi, certaines propriétés dynamiques, comme les activités oscillatoires synchronisées, émergent uniquement quand le réseau est connecté en boucle fermée, comme confirmé par des études computationnelles (Leblois et al. 2006; Pavlides et al. 2015; Kumaravelu et al. 2016).

Les boucles rétroactives enchevêtrées les unes dans les autres sont nombreuses dans le réseau Cx-GB. On peut citer par exemple le réseau thalamo-cortical, le striatum-GP, la boucle GP-NST ou encore les voies directe, indirecte et hyperdirecte. Par une approche théorique, Leblois et al. (2006) ont montré que la déplétion DAergique induit un déséquilibre entre les voies directe et hyperdirecte qui pourrait être à l'origine d'un changement d'état dynamique du réseau, qui oscille alors à la fréquence β . Plus récemment, Pavlides et al. (2015) ont fait la démonstration théorique que l'augmentation de la connectivité dans l'une des boucles est à l'origine d'une instabilité qui peut être le support de la génération des oscillations β . Cette proposition est compatible avec les résultats expérimentaux qui ont montré que la lésion DAergique induit respectivement une augmentation et une diminution de la connectivité pallido-subthalamique (Fan et al. 2012) et Cx-NST (Mathai et al. 2015).

Aujourd'hui nous ne connaissons pas l'ensemble des altérations morphologiques de la bCGB déplétée en DA. Par conséquent le « circuit minimal » à l'origine des oscillations synchronisées est inconnu. **Ainsi, l'objectif de ce travail de thèse est d'étudier l'implication de différentes structures de la bCGB afin d'isoler ce réseau minimal ou tout du moins, d'exclure des modèles, celles qui ne sont pas nécessaires au maintien des oscillations β .**

III.6.2 L'hypothèse d'une genèse striatale

L'hypothèse d'une genèse striatale est née suite à l'observation d'oscillations β exprimées dans le striatum d'animaux contrôles (Courtemanche et al. 2003; Berke et al. 2004). Alors, la déplétion DAergique pourrait exacerber l'expression striatale des oscillations β mais également faciliter leur transmission dans la bCGB (McCarthy et al. 2011; Kondabolu et al. 2016; Corbit et al. 2016).

Pour soutenir cette hypothèse, deux mécanismes ont été avancés. Le premier repose sur l'augmentation du tonus cholinergique dans le striatum (McCarthy et al. 2011; Kondabolu et al. 2016). Grâce à des approches électrophysiologiques et computationnelles, les auteurs ont montré que l'injection d'un agoniste cholinergique (McCarthy et al. 2011) ou la stimulation optogénétique des ChAT (Kondabolu et al. 2016) induisent, en parallèle d'une altération motrice, de larges oscillations β dans le striatum et le Cx de rongeurs normaux. Cette proposition repose sur l'inhibition d'un courant potassique des MSN, le courant-M, induite par l'augmentation du tonus cholinergique et l'activation de récepteurs muscariniques (McCarthy et al. 2011). Le second mécanisme est théorique (Corbit et al. 2016). Il propose que la boucle formée entre le GP, les interneurones FSI et les iMSN pourrait être à l'origine de la génération des oscillations β . Ce modèle repose sur de précédentes travaux, qui ont mis en évidence une augmentation du tonus GABAergique exercé par les FSI sur les iMSN chez des souris hémi-lésées (Gittis et al. 2011).

Cependant, les données obtenues chez le primate MPTP permettent de remettre en question ces propositions. En effet, les modèles théoriques impliquent que les MSN soient entraînés au rythme β . Or, il a été montré chez le primate MPTP que les TAN sont synchronisés dans la bande β , alors que les MSN ne le sont pas (Deffains et al. 2016). Cette étude suggère également que l'activité du GPi est dépendante du NST mais pas du striatum, tant chez l'animal contrôle que chez le singe MPTP. Par conséquent, le striatum jouerait un rôle permissif dans la synchronisation β à l'inverse du micro-réseau GP-NST qui semble plus à même de contrôler l'activité de la bCGB.

III.6.3 L'hypothèse d'une genèse corticale

Le mCx influence fortement l'activité des GB en condition physiologique et pathologique. Chez l'animal contrôle, les neurones du NST oscillent en phase avec les SWA générées par le système cortico-striatal (Magill et al. 2000a; Magill et al. 2000b). À l'inverse, les neurones de la SNr et du GP ne sont pas synchronisés. À la suite d'une déplétion DAergique la situation change drastiquement puisque les neurones de la SNr et du GP se synchronisent avec les SWA (Belluscio et al. 2003; Walters et al. 2007; Zold et al. 2012). Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer ces modifications observées dans la MP. La première postule que ces synchronisations seraient la conséquence de l'altération du filtre striatal des iMSN, consécutive à la lésion DAergique (Tseng et al. 2001; Belluscio et al. 2003; Zold et al. 2012), qui rendrait le striatum plus permissif aux activités rythmiques corticales. Par conséquent, si les oscillations β sont générées dans le mCx, elles pourraient être transmises à l'ensemble des GB via la voie cortico-striatale (Jayasinghe et al. 2015). Cependant, des données contradictoires obtenues chez le primate MPTP remettent en cause l'implication de ces projections cortico-striatales dans la genèse et la propagation des oscillations β au sein de la boucle CGB. En effet, il a été rapporté que les neurones cortico-striataux ne sont pas synchronisés au rythme β , à l'inverse des neurones du tractus

pyramidal (Pasquereau & Turner 2011). C'est pourquoi une deuxième hypothèse a été formulée. Cette dernière propose que la voie hyperdirecte est à l'origine de la genèse et de la propagation des oscillations β (Tachibana et al. 2011) en dirigeant l'activité d'un oscillateur sous-cortical endogène : le micro-réseau GP-NST. Nous décrivons les mécanismes cellulaires impliqués dans un paragraphe ci-après. Des données expérimentales viennent appuyer cette théorie. Des études de causalité de Granger réalisées chez les patients parkinsoniens ont montré que les oscillations β corticales précèdent et dirigent celles du NST (Lalo et al. 2008; Oswal et al. 2016). De plus, il a été montré que les oscillations β des neurones du NST sont supprimées par l'injection d'antagonistes glutamatergiques dans le NST (Tachibana et al. 2011; Pan et al. 2014). Toutefois, les résultats des études de causalité de Granger précédemment présentés n'ont pas été répliqués dans toutes les études (Oswal et al. 2013). Enfin, il apparaît que la connectivité de la voie hyperdirecte est diminuée chez le primate MPTP (Mathai et al. 2015).

Les données contradictoires présentées, ne nous permettent pas de conclure sur l'implication du mCx dans l'hyper-synchronisation β de la bCGB. L'un des objectifs de cette thèse a été de questionner le rôle du mCx dans la propagation et la maintenance des oscillations β exacerbées chez le rat 6-OHDA.

III.6.4 Implication du thalamus intralaminaire

Le thalamus intralaminaire (PF) est une source glutamatergique majeure de la bCGB. Nous avons vu précédemment, qu'il projette sur le striatum et le GP-NST et reçoit des afférences inhibitrices des structures de sortie. Un modèle théorique a identifié le PF comme un acteur potentiel impliqué dans le maintien des oscillations β (Nevado-Holgado et al. 2014). En effet, cette étude a montré que les entrées thalamiques des neurones arkypallidaux et du NST sont nécessaires pour reproduire l'opposition de phase du micro-réseau GP-NST démontrée chez le rat 6-OHDA (Mallet et al. 2008).

De nombreuses données expérimentales viennent étayer l'implication du PF dans la symptomatologie parkinsonienne. Il a été montré que les neurones du PF dégénèrent chez le patient et les modèles animaux de la MP (Villalba et al. 2014) et que leur activité oscillatoire est fortement augmentée (Yan et al. 2008; Parr-Brownlie et al. 2009). Pour ces raisons, cette structure est proposée comme une cible potentielle de la SCP dans certaines formes de parkinsonismes à tremblements ou lors de complications motrice liées à la Lévodopa (Sadikot & Rymar 2009). Récemment, Parker et al. (2016) ont montré qu'une inhibition des projections PF-striatum améliore l'akinésie d'un modèle murin de la MP. À l'inverse, la lésion du PF n'améliore pas le score moteur des singes MPTP (Lanciego et al. 2008), ni la locomotion des rats 6-OHDA (Henderson et al. 2005).

Aujourd'hui, le rôle du PF dans la symptomatologie et la synchronisation β parkinsonienne sont méconnus. Un des objectifs de ce travail est de questionner le rôle du PF dans la propagation et la maintenance des oscillations β exacerbées chez le rat 6-OHDA.

III.6.5 Le micro-réseau GP-NST : un générateur de rythme ?

Le micro-réseau GP-NST est un générateur de rythme endogène (Plenz & Kital 1999) situé dans une position idéale pour orchestrer les oscillations synchronisées de l'ensemble des noyaux des GB (Mallet et al. 2008). À titre d'exemple, le GP est capable de remettre à zéro l'activité du NST (Bevan et al. 2002), des neurones de l'EP (Kita 2001) mais également d'autres neurones du GP via ses collatérales d'axones (Migueléiz et al. 2012).

Plusieurs mécanismes théoriques ont été proposés. Premièrement, la structure et les propriétés membranaires de ce micro-réseau sont semblables à celle d'un générateur de rythme, capable de maintenir une activité oscillatoire auto-entretenu (Terman et al. 2002; Bevan et al. 2002; Kumar et al. 2011; Stein & Bar-Gad 2013). Effectivement, les neurones du NST expriment des rebonds post-inhibiteurs qui peuvent être induits par une forte hyperpolarisation pallidale (Bevan et al. 2000). En retour, le GP reçoit des entrées

excitatrices en provenance du NST, ce qui renforce le mécanisme. Cependant la période des oscillations induites par ces rebonds est relativement lente (<10 Hz, Baufreton et al. 2005) et ces dernières n'ont pas été confirmée *in vitro* sur des tranches des cerveaux (Loucif et al. 2005). Bien que ce mécanisme soit contesté pour les oscillations β , il a permis de poser le principe de base des mécanismes oscillatoires autoentretenus dans le micro-réseau GP-NST, à savoir : une réverbération excitatrice du NST sur le GP (figure 5). Plus récemment, une autre conductance compatible avec la période des oscillations β a été suggérée. Effectivement, l'hyperpolarisation induite par une stimulation du GP est à l'origine d'une désinactivation de canaux-sodiques voltage-dépendant (Na_v , Baufreton et al. 2005). Ceci a pour conséquence d'augmenter la quantité de canaux Na_v disponibles et de faciliter une éventuelle synchronisation du NST par ses entrées excitatrices. Ainsi, l'augmentation de la connectivité GP-NST pourrait sensibiliser le micro-réseau aux activités rythmiques corticales transmises via la voie hyperdirecte et expliquer l'augmentation de la cohérence entre le cortex et le micro-réseau dans la MP (Magill et al. 2000; Mallet et al. 2008). Cette hypothèse est en accord avec les travaux de Fan et al. (2012) qui ont confirmé l'augmentation de connectivité synaptique du GP sur le NST. Enfin, les données expérimentales précédemment présentées (voir chapitre 1.3.5.3) étayent ces résultats (Tachibana et al. 2011; Pan et al. 2014). Néanmoins, cette hypothèse n'a jamais été vérifiée spécifiquement et la contribution individuelle du GP dans la synchronisation β n'a jamais été étudiée.

Aujourd'hui, la contribution du GP dans la synchronisation β parkinsonienne est méconnue. Un des objectifs de ce travail est de questionner le rôle du GP dans la propagation et la maintenance des oscillations β exacerbées chez le rat 6-OHDA.

IV. Hypothèses et approche expérimentale

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes moteurs de la MP sont encore débattus. Dans l'introduction, nous avons vu que le développement d'un état hyper-synchronisé à la fréquence β pourrait induire un déficit de la capacité de la bCGB à traiter l'information motrice. Ce dernier serait lui-même à l'origine de l'akinésie/bradykinésie. Cependant, nous avons vu que les données cliniques et expérimentales ne font pas consensus et qu'elles questionnent le rôle pathologique des oscillations β . Afin de répondre à cette question, il nous apparaissait nécessaire d'étudier les mécanismes à l'origine de l'émergence de cet état hyper-synchronisé. Nos travaux de thèse s'inscrivent dans cette perspective, puisqu'ils ont pour but d'identifier certains substrats neuronaux impliqués dans le maintien des oscillations β exacerbées dans la MP.

Au regard de la littérature, le NST est un carrefour anatomique situé au centre de réseaux potentiellement impliqués dans l'émergence d'un état hyper-synchronisé. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que le maintien des oscillations β anormales implique l'une des principales entrées du NST, à savoir le cortex moteur, le noyau parafasciculaire du thalamus et le globus pallidus.

Hypothèses de travail et opérationnelles :

H1 : Le Cortex moteur est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

- L'inhibition optogénétique du cortex moteur supprime-t-elle la synchronisation β entre le cortex moteur et le noyau sous-thalamique des rats 6-OHDA ?

H2 : Le noyau parafasciculaire du thalamus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

- L'inhibition optogénétique du noyau parafasciculaire du thalamus supprime-t-elle la synchronisation β entre le cortex moteur et le noyau sous-thalamique des rats 6-OHDA ?

H3 : Le globus pallidus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

- L'inhibition optogénétique du globus pallidus supprime-t-elle la synchronisation β entre le cortex moteur et le noyau sous-thalamique des rats 6-OHDA ?

Pour répondre à nos questions, nous avons développé une approche électrophysiologique couplée à des inhibitions optogénétiques chez le rat 6-OHDA anesthésié. À l'aide de vecteurs viraux, nous avons fait exprimer l'opsine Archærhodopsine dans le mCx, le PF et le GP de rats 6-OHDA hémi-lésés. Nous avons ensuite réalisé des enregistrements électrophysiologiques couplés à des inhibitions optogénétiques des structures infectées. Chez ces animaux anesthésiés, nous avons réalisé des enregistrements simultanés du mCx (EcoG), de l'activité unitaire et des potentiels de champs locaux dans le NST. Pendant les périodes de synchronisation β (identifiées à partir de

l'EcoG), nous avons appliqué notre protocole d'inhibition optogénétique afin de déterminer l'implication causale du mCx, du PF et du GP dans le maintien des oscillations β . Cette approche nous a permis de mesurer l'effet de l'inhibition des différentes structures sur (1) l'expression des oscillations β du mCx, (2) le niveau de synchronisation au sein des GB (enregistrements du NST) et (3) le niveau de synchronisation entre le mCx et les GB.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Approbation de l'étude

Toutes les expériences décrites dans cette thèse ont été réalisées conformément aux directives 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique pour l'expérimentation animale d'Aquitaine et par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche sous le numéro 5012079-A.

II. Animaux

Des rats adultes Spragues-Dawley mâles (300-400 g, Janvier Lab, le Genest-Saint-Isle, France) ont été utilisés dans cette étude. Les animaux étaient hébergés en cages collectives, dans des conditions de lumière artificielle (cycle 12h jour/12h nuit), à 24 °C avec libre accès à l'eau et à la nourriture. En fonction de l'étude, différents groupes expérimentaux ont été constitués. Ainsi, des rats lésés ont été injectés avec des virus permettant l'infection et la modulation optogénétique des neurones dans le Cx (n=11), le GP (n=15) et le PF (n=7). Un groupe d'animaux parkinsoniens a également été utilisé pour une expérience contrôle de stimulation juxtacellulaire (n=5).

III. Injection stéréotaxique de 6-Hydroxydopamine et test de rotation

Dans cette étude, nous nous sommes servis d'un modèle rongeur de la maladie de Parkinson, induit par une injection unilatérale de la toxine 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Pour cela, les rats ont été anesthésiés à l'isoflurane 4-5 % (Iso-vet, Piramal healthcare UK, Morpeth, Royaume-Uni) puis placés dans un cadre stéréotaxique (Unimécanique, France) et

maintenus sous anesthésie à un pourcentage d'isoflurane de 1,5 %. Une injection unilatérale de 6-OHDA a ensuite été faite dans le faisceau médian du télencéphale droit : antéropostériorité (AP) : -3,8 mm par rapport au bregma ; latéralité (L) : +1,6 mm par rapport à la ligne médiane ; position dorsoventrale (DV) : de -7 à -8 mm ; comme décrit précédemment (Mallet et al. 2006). Brièvement, 2,5 μ L d'une solution de 6-OHDA hydrobromide (3 μ g/ μ L, m/v, Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) a été injectée à l'aide de capillaires en verre (50 μ m de diamètre) en 5 points d'injection de 500 nL séparés de 250 μ m (de 7 à 8 mm par rapport à la surface corticale). La 6-OHDA était préalablement dissoute dans une solution de chlorure de sodium 0,9 % contenant 0,1 % d'acide ascorbique (m/v, Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France). Afin de protéger le système noradrénergique, les animaux étaient prétraités à la désipramine hydrochloride (25 mg/Kg, i.p, Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France), 30 min avant l'injection de 6-OHDA. A la fin de la chirurgie, les rats ont été injectés avec 4 mL de sérum glucosé 5,5 % (s.c) et un traitement antalgique était délivré avant le réveil de l'animal (Buprénorphine, 0,05 mg/Kg).

Afin d'évaluer le degré fonctionnel de lésion induite par la 6-OHDA, un test de rotation à l'apomorphine était réalisé 2 semaines après la chirurgie (Schwartzing & Huston 1996, Mallet et al. 2008a, Mallet et al. 2008b). Le nombre de rotations complètes a été quantifié après une injection d'apomorphine hydrochloride (0,05 mg/Kg, s.c., Apokion, Laboratoire Aguezzant, Lyon, France). Seuls les rats présentant au moins 80 rotations en 20 min ont été sélectionnés. Il est important de préciser ici qu'un traitement à l'apomorphine n'induit pas l'expression anormale des oscillations β (Sharott et al. 2005a; Mallet et al. 2008; Mallet et al. 2008).

IV. Injection stéréotaxique des AAV modifiés

Afin d'infecter les différentes structures ciblées et permettre l'expression des différentes opsines choisies, des solutions virales ont été injectées après repérage stéréotaxique à l'aide de capillaires en verre (50 μm de diamètre) selon la même procédure que celle appliquée pour la lésion 6-OHDA. Les coordonnées, les volumes, les titres viraux, les références ainsi que les transgènes et leurs promoteurs sont recensés dans le tableau ci-dessous. En fonction des études, les injections ont été effectuées en même temps ou 2 semaines après l'injection de 6-OHDA. Les enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés, à minima, 4 semaines après les infections virales pour permettre une expression suffisante des opsines à la surface des neurones ciblés. Pour infecter les neurones du GP, nous avons utilisé un promoteur neuronal ubiquitaire : h-Synapsine (hSyn). Afin de cibler les neurones excitateurs du mCx et du PF, nous avons utilisé le promoteur de la protéine kinase Ca²⁺/calmoduline-dépendante II (CamKII).

| Structure | Injections | Coordonnées | | | Transgène | Titre | Sérotype |
|---------------------|------------|-------------|-------------------|--------------|------------------------------|--|----------|
| | | AP | L | DV | | | |
| Globus Pallidus | 2x300 nL | -0.9 | 2,8 | -5,6 -6,1 | hSyn- eArch3 | 3.10 ¹² molécules viraux/mL (UNC vector core) | AAV5 |
| Cortex moteur M1/M2 | 4x500 nL | 4 | 2 | -1,5 | CamKII α - eArchT3 | | |
| | | 3,4 | 2,8 1,8 2,6 | | | | |
| Parafasciculaire | 1x500 nL | -4 | 1,2 | -5,8 | CamKII α - eArchT3 | | |

Tableau 1: Coordonnées et volumes de solutions virales injectées dans chaque structure.

Abréviations, AAV : virus associés à l'adénovirus, hSyn: h-Synapsine, eYFP : enhanced yellow fluorescent protein, CamKII : Protéine kinase Ca²⁺/calmoduline-dépendante II, eArch3 : enhanced Archaelhodopsin 3, eArchT3 : enhanced Archaelhodopsin T3.

V. Enregistrements électrophysiologiques *in vivo*

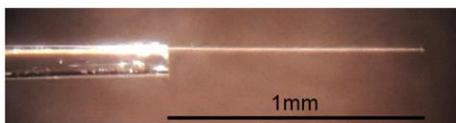
L'anesthésie était induite par de l'isoflurane 4-5 % (Iso-vet, Piramal healthcare UK, Morpeth, Royaume-Uni) puis maintenue par une injection systémique d'uréthane (1,3 g/Kg, i.p., Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France). Les rats ont ensuite été fixés dans un cadre stéréotaxique et placés sur une couverture chauffante pour maintenir leur température corporelle à 38 degrés Celsius. Une pommade ophtalmique a été appliquée pour prévenir la déshydratation des yeux et des injections sous-cutanées de lidocaïne ont permis d'anesthésier localement le scalp. Le niveau d'anesthésie était contrôlé en examinant l'état cérébral enregistré via l'EcoG (Voir ci-dessous) et en testant les réflexes consécutifs à de légères stimulations sensorielles (pincement de la queue ou pression cornéenne). Si l'état d'anesthésie n'était pas suffisant, des doses supplémentaires d'une solution de xylazine/kétamine (75 et 10 mg/kg respectivement, i.p.) étaient ajoutées. Une incision du scalp a ensuite été pratiquée afin de dégager le crâne et réaliser les craniotomies.

Pour chaque expérience, un électrocorticogramme (EcoG) était enregistré au niveau du cortex sensorimoteur (AP : -4,3 mm, L : +2 mm) à l'aide d'une vis métallique de 1mm de diamètre juxtaposée sur la dure-mère. Une visse de référence était placée au-dessus du cervelet controlatéral. Ces enregistrements nous ont permis de vérifier les états cérébraux mais également, d'enregistrer les oscillations β du cortex sensorimoteur. Le signal EcoG était filtré (1 Hz - 5 kHz) à l'aide de l'amplificateur différentiel (model 1700, A-M Systems, Sequim, Etats-Unis) avant d'être digitalisé avec une fréquence d'échantillonnage de 20 kHz par le Micro1401-3 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

Une fois les craniotomies réalisées (voir le tableau X) et la dure-mère dégagée, des fibres optiques (cœur : 105 μm , gaine : 125 μm , Thorlabs, Maisons-Laffitte, France) étaient insérées et les enregistrements électrophysiologiques extracellulaires *in vivo* étaient effectués comme précédemment décrit (Mallet et al. 2005, Bastide et al. 2014). Des électrodes en verre simple ou des optoélectrodes faites au laboratoire (1-3 μm , 10-20 M Ω ,

figure 7), remplies d'une solution de chlorure de sodium 0,5M contenant de la neurobiotine (1-2 %, m/v, Vector laboratories, Peterborough, Royaume-Uni) ont été utilisées. Une électrode de référence était implantée dans le cou de l'animal. Dans un premier temps, le signal était amplifié 10 fois avec un Axoclamp2B en mode « bridge » (Molecular Devices, Saint Grégoire, France). Puis, il a été amplifié 100 fois avec un amplificateur différentiel (modèle 1700, A-M Systems, Sequim, Etats-Unis), subdivisé en deux voies et filtré. L'une d'elle a servi pour les enregistrements des potentiels d'action (filtre : 300 Hz - 10 kHz) et l'autre pour les potentiels de champs locaux (filtre : 0,1 - 10 kHz). Enfin, le signal était digitalisé par un Micro1401-3 avec une fréquence d'échantillonnage de 20 kHz et visualisé grâce au logiciel d'acquisition Spike2 (version 8, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni).

Optoélectrode simple



1 fibre optique placée à 1mm de la pointe de l'électrode

Double optoélectrode



2 fibres optiques placées à 1 et 2mm de la pointe de l'électrode

Figure 7 : Optoélectrodes

La microphotographie à gauche montre un exemple d'optoélectrode simple utilisée pour les enregistrements dans le PF et le mCx. Noter que la fibre optique est située à 1 mm de la pointe de l'électrode. La microphotographie à droite montre un exemple de double optoélectrode utilisée pour les enregistrements dans le GP. Noter que les fibres optiques sont situées à 1 mm et 2 mm de la pointe de l'électrode

Pour toutes les expériences, une électrode de stimulation électrique était implantée dans le Cx moteur (AP : +3,5 ; L : +3,5 ; DV : +1,8 mm). La caractérisation en direct de la réponse neuronale évoquée par cette stimulation corticale, nous a guidés pour définir la bonne localisation des enregistrements dans le NST. Nous avons utilisé ces critères de réponse pour chaque expérience où le NST était la cible d'enregistrement, à l'exception des

manipulations optogénétiques corticales. Effectivement, l'implantation des fibres optiques rendait impossible l'insertion d'une électrode de stimulation.

La localisation des sites d'enregistrement a aussi été validée par marquage juxtacellulaire de certains neurones enregistrés comme décrit précédemment (Pinault 1996). Enfin, le cerveau était fixé par une perfusion transcardiaque de NaCl 0,9 %, suivie d'une solution froide de paraformaldéhyde solubilisée dans du tampon phosphate salin (PFA 4 %). Les cerveaux ont ensuite été extraits et post-fixés 1 nuit dans du PFA 4 % afin de réaliser les contrôles histologiques adaptés.

| Structure | Coordonnées | | |
|---------------------|---|--------|--------------------------------|
| | AP | L | DV |
| STN | GP/mCx: -3,5 PF: -2,9 (inclinaison 5°) | 2,5 | - 7 à 8 mm |
| GP | -0,9 | 2,8 mm | Ephy:- 5 à 7 mm FO: -5,3 mm |
| Cortex moteur M1/M2 | 4 | 2,4 | Ephy:- 1 à 3,5 mm |
| | 3,4 | 2,2 | FO: -1 mm |
| Parafasciculaire | -4,2 | 1,2 | Ephy:- 1 à 3,5 mm FO: -5 mm |

Tableau 2 : Coordonnées stéréotaxiques des enregistrements électrophysiologiques et du placement des fibres optiques par rapport à la position du bregma.

Pour les expériences d'inhibition du mCx, deux fibres optiques ont été insérées dans le mCx. Le placement de la fibre optique dans les expériences d'inhibition du PF a nécessité l'ajout d'un angle de 5° sur les portoirs afin de faciliter l'accès à l'électrode d'enregistrement dans le NST. Abréviations, Ephy : Enregistrements électrophysiologiques. FO : Fibres optiques.

VI. Protocole d'inhibition optogénétique

Nous avons effectué des stimulations optogénétiques à l'aide d'un laser (Errol laser, Saint-Maur des Fossés, France) à la longueur d'ondes de 561 nm pour permettre une activation optimale de l'opsine inhibitrice ArchT. Le logiciel Spike2 et le digitaliseur CED (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni) assuraient le contrôle du laser. Le protocole consistait en une activation continue du laser pendant une durée de 2 secondes répétée toutes les 10 secondes (figure 8). Ces périodes d'inhibition optogénétiques ont été qualifiées de **période ON**. La période laser contrôle, appelée ici **période OFF**, correspondait aux 2 secondes d'enregistrement qui précédaient la stimulation laser (figure 8). Cette période contrôle nous permettait de calculer la fréquence de décharge basale des neurones enregistrés. Avant chaque expérience, l'intensité lumineuse à la sortie de la fibre était mesurée à l'aide d'un photomètre (PM100D, Thorlabs, Maisons-Laffitte, France), calibrée et fixée à 15 mW. Un minimum de 30 stimulations optiques a été exécuté sur les enregistrements du NST retenus dans cette étude. La caractérisation des effets du laser sur les neurones cibles infectés par les AAV (mCx, GP et PF) a été réalisée avec un minimum de 10 stimulations lumineuses.

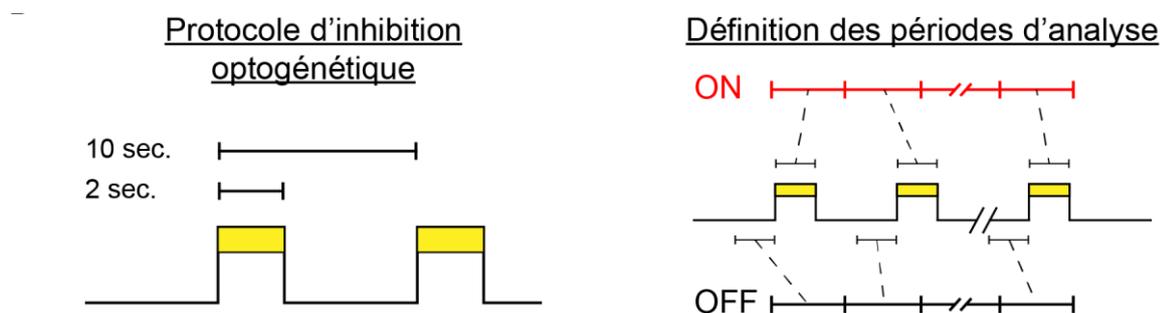


Figure 8 : Protocole d'inhibition optogénétique

Le schéma à gauche montre le protocole d'inhibition optogénétique utilisé. Une stimulation lumineuse continue de 2 secs. était appliquée toutes les 10sec. Le schéma à droite montre la méthode utilisée pour générer les périodes d'analyse. Des concaténations des 2 sec précédant (période OFF) ou durant (période ON) la stimulation lumineuse ont été réalisées.

VII. Contrôles histologiques

Une fois les cerveaux fixés, des coupes histologiques de 50 µm ont été faites au vibratome (VT1000, Leica Microsystems, Nanterre, France). Des marquages immunohistologiques sur ces coupes ont été réalisés selon la même procédure. Elles ont d'abord été rincées dans du PBS 0,1 %. Puis, elles ont incubé une nuit dans une solution de PBS-Triton X100 (0,3 %, v/v) contenant l'anticorps (Ac) primaire ou, pour la révélation du marquage juxtacellulaire, de la Streptavidine-CY3 Zymax (1/1000, Life Technologies, Villebon-Sur-Yvette, France). Le lendemain, elles ont été rincées et incubées pendant au moins 3 h dans une solution de PBS-Triton X100 (0,3 %, v/v) contenant l'anticorps secondaire. Enfin, elles ont de nouveau été rincées puis montées entre lames et lamelles à l'aide de Vectashield (H-1000, Vector laboratories, Peterborough, Royaume-Uni). L'analyse et l'acquisition du signal fluorescent ont été effectuées à l'aide d'un microscope à épifluorescence (Axio Imager 2, Zeiss, Marly le Roi, France). Pour la révélation de la tyrosine hydroxylase (TH), nous nous sommes servis d'un anticorps primaire murin monoclonal (1/1000, T2928, Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) et d'un Ac secondaire de primate anti-souris (NL557, 1/500, R&D system, Lille, France). Nous avons amplifié le signal eYFP, comme précédemment, à l'aide des Ac primaire (GFP-1020, Avès labs, Tigard, États-Unis) et secondaire AlexaFluor 488-AffiniPur (70-545-155, Jackson Immuno Research, Suffolk, Royaume-Unis) dilués respectivement au 1/1000 et 1/500.

VIII. Analyses des données

L'ensemble des analyses a été fait hors ligne. Les analyses spectrales et le test de Rayleigh ont été faits comme décrit ci-après, en utilisant le logiciel MATLAB (Mathworks, Meudon, France). Toutes les autres analyses électrophysiologiques ont été réalisées directement à l'aide du logiciel Spike2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Royaume-Uni). L'extraction et la classification des potentiels d'action (i.e. spike sorting) ont été faites

par une analyse hors ligne en composante principale disponible dans le logiciel Spike2. Les signaux EcoG et LFP ont été analysés après une diminution de la fréquence d'échantillonnage (ou downsampling) à 500 Hz.

Afin de générer les histogrammes péri-stimulus, le Z-score de la fréquence de décharge du neurone enregistré a été calculé avec un pas (défini par l'expérimentateur) selon la formule décrite ci-après :

$$Z - score = \frac{\text{(valeur du pas)} - \text{(moyenne de la ligne de base)}}{\text{écart - type de la ligne de base}}$$

Une réponse à la stimulation laser était considérée comme significative si le z-score de la fréquence était >2 déviation standard (réponse excitatrice) ou <-2 déviation standard (réponse inhibitrice) pendant un minimum de 3 pas consécutifs dans les 400 msec après le début du stimulus lumineux. En fonction des analyses, les pas utilisés étaient de 50, 25 et/ou 5ms. La latence des réponses correspondait au premier pas de 5 msec du z-score des histogrammes péri-stimulus, qui dépassait +/- 2.

La comparaison de l'effet induit par le protocole de stimulation optogénétique sur la fréquence de décharge du neurone enregistré a été faite par la concaténation de toutes les périodes ON et OFF du laser et par le calcul de l'index de modulation (MI) comme précédemment décrit (Oldenburg & Sabatini 2015). Le MI permet de quantifier l'amplitude de l'effet optogénétique sur la fréquence de décharge selon la formule suivante :

$$MI = \frac{\text{(fréquence ON)} - \text{(fréquence OFF)}}{\text{(fréquence ON)} + \text{(fréquence OFF)}}$$

Afin de construire les histogrammes linéaires de phase, le signal EcoG a été filtré dans la bande de fréquence β (15-30 Hz) et les pics des oscillations extraits par seuillage comme précédemment décrit (Mallet et al. 2008, Mallet et al. 2012). Nous avons analysé l'entraînement grâce au test de Rayleigh en utilisant le logiciel MATLAB (Mathworks, Meudon, France) et la toolbox 'Circular Statistics Toolbox' (fonction : circ_rtest, Berens

2009). Ce test a permis de déterminer l'entraînement des neurones au cycle β en posant comme hypothèse nulle que la population était distribuée de manière homogène sur le cercle trigonométrique. La mesure de la longueur du vecteur d'entraînement nous a servi pour quantifier le degré d'entraînement des neurones à la fréquence β (Berens 2009).

Pour les analyses spectrales (spectres de puissance et mesure de cohérence), nous avons retenu une résolution fréquentielle de ≈ 1 Hz permettant une bonne résolution des fréquences contenues dans la bande β . Les effets des manipulations optogénétiques sur les spectres de puissance et la cohérence ont été quantifiés par la mesure des aires sous la courbe (ASC) compris dans la bande de fréquence β (10-30 Hz) pour les périodes ON et OFF du laser. L'intervalle de confiance des pics de cohérence a été déterminé comme précédemment (Leblois et al. 2007) par la formule suivante :

$$1 - (1 - 0,95)^{1/(0,375 \cdot (L-1))} \quad \text{où } L = \text{nombre de fenêtres utilisées, ici 512.}$$

Pour réaliser les spectrogrammes et les cohérogrammes, une analyse multitaper (fenêtre glissante de 10 sec et de type Hanning, 5 cycles) a été faite sous MATLAB (Mathworks, Meudon, France) à l'aide de la toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al. 2011). Cette analyse a permis de déterminer le spectre de puissance et la phase des oscillations (Convolution multitaper). Une analyse de la remise à zéro de la phase (ou phase reset) a pu être effectuée comme précédemment décrit (Leventhal et al. 2012). La dispersion des phases β a été quantifiée à chaque pas temporel, en mesurant le vecteur résultant moyen (ou mean resultant vector length, MRL).

Pour l'ensemble des autres tests statistiques, nous nous sommes servis du logiciel Sigmaplot (Systat, Londres, Royaume-Unis). L'erreur de première espèce a été fixée à 5 %. Avant toutes comparaisons statistiques, nous avons testé la normalité des distributions à l'aide du test de Shapiro-Wilk nous permettant de faire, par la suite, les tests statistiques adaptés. Les données sont représentées individuellement et/ou en utilisant des diagrammes en boîte.

RÉSULTATS

I. H1 : Le cortex moteur est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

Afin de questionner le rôle du mCx dans les mécanismes de génération/maintien des oscillations β , nous avons développé une approche d'inhibition optogénétique couplée à des enregistrements électrophysiologiques du NST. Pour cela, nous avons injecté un virus AAV5-CamKII-eArchT3 dans le mCx de rats lésés unilatéralement à la 6-OHDA. L'expression de l'opsine l'Archaerhodopsine T3 (ArchT3) a rendu possible l'inhibition des neurones du mCx au moyen de deux fibres optiques implantées au niveau cortical. Chez ces animaux anesthésiés à l'uréthane, nous avons ensuite réalisé simultanément des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires dans le NST (unitaires et LFP) et de l'EcoG mesuré à la surface du mCx. Ces acquisitions nous ont permis de mesurer le niveau de synchronisation dans les bandes de fréquences β entre le mCx et les GB, et de comparer la synchronisation lorsque le mCx était inhibé *versus* la condition contrôle (non-inhibé). Le protocole de stimulation optogénétique consistait à évoquer des pulses de lumière laser (hv) d'une durée de 2 secondes (période ON) répétés toutes les 10 secondes. Les deux secondes qui précédaient chaque stimulation laser ont été utilisées comme période de référence (période OFF). Une fois les enregistrements terminés, les animaux étaient perfusés pour réaliser les contrôles histologiques. Pour les analyses spectrales de cohérence et de puissance des signaux LFP du NST et EcoG du mCx, nous avons sélectionné, pour chaque rat, l'enregistrement contenant la meilleure période d'expression des oscillations dans la bande β . Les données présentées ci-dessous correspondent aux moyennes +/- erreur standard de la moyenne (ESM).

I.1 Validation de l'approche optogénétique

Nous avons injecté un virus AAV5-CamKII-eArchT3 en 4 points dans le mCx de 11 rats hémi-lésés. Dans ce groupe, 5 rats ont été utilisés pour effectuer des enregistrements électrophysiologiques dans le mCx et valider notre approche optogénétique inhibitrice. Les analyses histologiques, faites par microscopie à fluorescence, montrent que les injections virales ont induit une forte expression du gène rapporteur codant pour la protéine eYFP dans l'arborisation dendritique et axonale des neurones corticaux infectés (figure 9A). L'expression d'eYFP à la membrane des neurones permet la visualisation des sites de projection du mCx infectés, en particulier, le striatum latéral (figure 9B) et le NST (figure 9C).

Pour tester l'efficacité du contrôle optogénétique des neurones du mCx, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires à l'aide d'optoélectrodes fabriquées dans notre laboratoire (voir Matériels et méthodes, figure 7). Pour distinguer les neurones présumés pyramidaux d'éventuels interneurons, nous avons calculé la durée moyenne des potentiels d'action. Cette mesure a été déterminée à partir de la forme d'onde moyenne du signal LFP filtré (figure 10A). La durée moyenne de tous les PA enregistrés de $1,7 \pm 0,07$ msec ainsi que leurs distributions (figure 10A) indiquent que nos enregistrements provenaient vraisemblablement de neurones pyramidaux. Sur un total de 55 neurones enregistrés et présumés pyramidaux, environ 25 % ($n=14$) ne présentaient aucune réponse, 1 était excité et la majorité ($n=40$, 73 %) étaient inhibés (figure 10B). Sur ces derniers, 34 neurones ont été retenus pour comparer les fréquences ON/OFF du laser car au moins 10 stimulations lumineuses par neurone ont pu être réalisées. Les analyses montrent que la fréquence ON était significativement diminuée par rapport à la fréquence OFF (fréquence ON vs OFF : $0,4 \pm 0,2$ PA/sec vs $3,2 \pm 0,7$, $n=34$, test de Wilcoxon, $p < 0,001$, figure 10D et 10E).

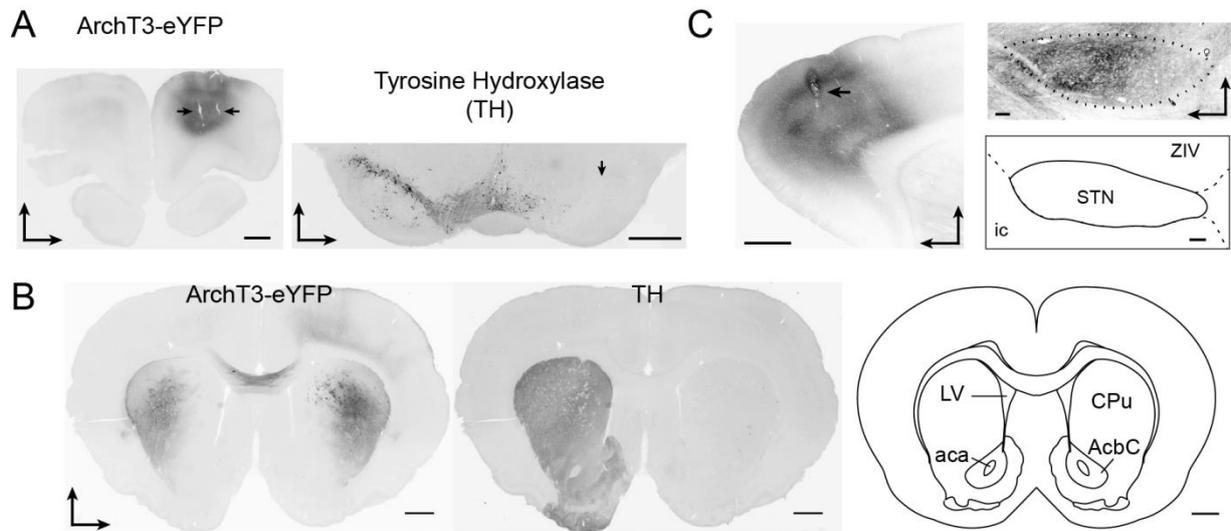


Figure 9 : Contrôles histologiques et infection du mCx de rats 6-OHDA.

(A) Microphotographie d'un cerveau de rat 6-OHDA en coupe coronale, illustrant l'infection de l'AAV5-CamKII-eArchT3 dans le mCx de l'hémisphère lésé. L'image à gauche montre le marquage eYFP-ArchT3 du mCx et les traces laissées par l'optoélectrode lors des enregistrements corticaux (flèches). L'image à droite montre le marquage à la tyrosine hydroxylase (TH) de la SNc de ce rat hémi-lésé. Noter que le marquage TH est absent dans la SNC ipsilatérale à l'injection virale (flèche). Les barres d'échelle représentent 1 mm.

(B) Microphotographie d'une coupe coronale du cerveau du rat présentée dans la figure A, illustrant le marquage eYFP-ArchT3 axonal au niveau du striatum. L'image à gauche montre le marquage TH sur la même coupe. Noter que le marquage TH est absent dans le striatum ipsilatéral à l'injection virale. L'image au milieu, montre le marquage axonal eYFP-ArchT3 dans le striatum en bilatéral. L'image à droite est une représentation schématique du striatum à une antéropostériorité de +1,28 mm par rapport au bregma (d'après Paxinos & Watson, 2007). Les barres d'échelles représentent 1 mm.

(C) Microphotographie d'un cerveau de rat 6-OHDA en coupe sagittale, illustrant les expériences d'inhibition du mCx couplées à des enregistrements électrophysiologiques du NST. L'image à gauche montre la trace laissée par une fibre optique implantée dans le mCx d'un rat infecté par l'AAV5-CamKII-eArchT3 (échelle : 1 mm). L'image en haut à droite illustre le marquage de la voie hyperdirecte visible dans le NST (échelle : 100 μ m). L'image en bas à droite est une représentation schématique du NST à une latéralité de +2,6 mm par rapport à la ligne médiane (d'après Paxinos & Watson, 2007, échelle : 100 μ m). Pour l'ensemble des images, les couleurs ont été inversées. Flèches verticales : orientation ventro-dorsale, flèches horizontales : orientation latéro-médiale (coupes coronales) et dorso-rostrale (coupes sagittales).

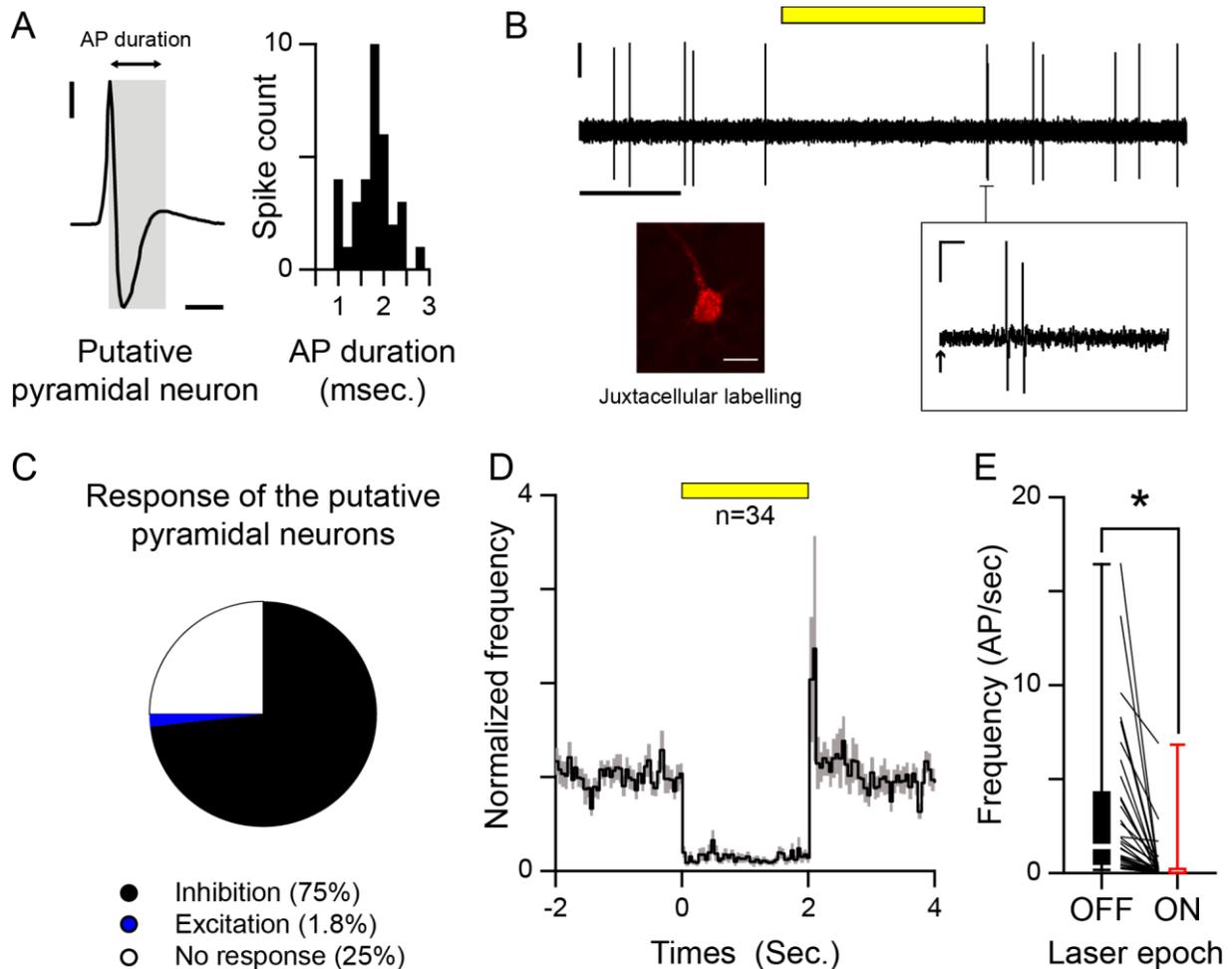


Figure 10 : Caractérisation de l'inhibition optogénétique des neurones corticaux présumés pyramidaux.

(A) Méthode de classification des neurones présumés pyramidaux. La figure à gauche représente la forme d'onde moyenne du signal LFP filtré d'un neurone présumé pyramidal enregistré en extracellulaire. Pour chaque neurone, la durée des PA (zone grisée) a été déterminée en mesurant la durée qui sépare le pic de dépolarisation et celui qui suit l'hyperpolarisation (échelles : 0,5 mV, 1 msec). L'histogramme à droite représente la distribution de la durée des PA des neurones présumés pyramidaux enregistrés qui présentent une réponse inhibitrice significative ($\geq 0,9$ msec, $n=34$, pas : 0,2 msec).

(B) Exemple de l'inhibition optogénétique d'un neurone présumé pyramidal. Son potentiel d'action est présenté dans la figure A à gauche. La microphotographie du bas montre le marquage juxtacellulaire de ce même neurone (échelle : 20 μ m). L'encart à droite est un agrandissement des 100 msec qui suivent la fin de la stimulation indiquée par la flèche (échelles : 0,25 mV, 10 msec). Noter le rebond post-inhibition dans la décharge du neurone.

(C) Diagramme circulaire illustrant la répartition des différents types de réponses induites par la stimulation optogénétique des neurones corticaux enregistrés.

(D) Histogramme péri-stimulus moyen centré sur la stimulation lumineuse (de 0 à 2 sec) des neurones présumés pyramidaux qui présentaient une inhibition significative ($n=34$). Pas : 50 msec.

(E) Diagramme en boîte présentant l'inhibition significative de la fréquence de décharges de chaque neurone présumé pyramidal enregistré ($n=34$, test de Wilcoxon, $p < 0,001$).

I.2 L'inhibition du cortex diminue la fréquence de décharge des neurones du NST

Afin d'étudier l'effet de l'inhibition du mCx sur le maintien des oscillations β , nous avons réalisé des enregistrements de l'activité unitaire des neurones du NST. Un total de 25 neurones du NST a pu être retenu dans cette étude. L'inhibition du mCx induisait une augmentation significative du coefficient de variation de l'intervalle entre les PA (période OFF vs ON : $0,71 \pm 0,026$ vs $0,87 \pm 0,046$ respectivement ; test de Wilcoxon, $p < 0,001$) tandis que l'effet fréquence était caractérisé par une réponse complexe. En effet, la stimulation laser engendrait une diminution significative de la fréquence de décharge de la majorité des neurones du NST dans les 400 msec après le début de l'inhibition corticale (fréquence OFF vs ON : $28,1 \pm 2,7$ vs $20,5 \pm 2,6$ PA/sec respectivement, $n=22/25$, test de Wilcoxon, $p < 0,001$, figure 11). Ce premier effet inhibiteur était, en général, suivi d'un rebond d'excitation puissant, lui-même succédé d'une seconde phase d'inhibition significative (figure 11E) qui persistait tout au long du stimulus lumineux pour la majorité des neurones enregistrés ($n=22/25$, figure 11F). Nous avons déterminé la latence de la réponse inhibitrice, en mesurant le temps nécessaire à l'obtention d'un z-score inférieur à -2 dans des histogrammes calculés avec un pas de 5 msec (figure 11G). Dans ces conditions, 18 neurones présentaient une réponse inhibitrice significative, qui pour la majorité d'entre eux, survenait dans les 50 msec suivant le début de la stimulation lumineuse (78 %, $n=14/18$). Le nombre de stimulation moyen était de $91,0 \pm 8,8$, soit une durée de période ON et OFF égale à $181,9 \pm 17,6$ secondes.

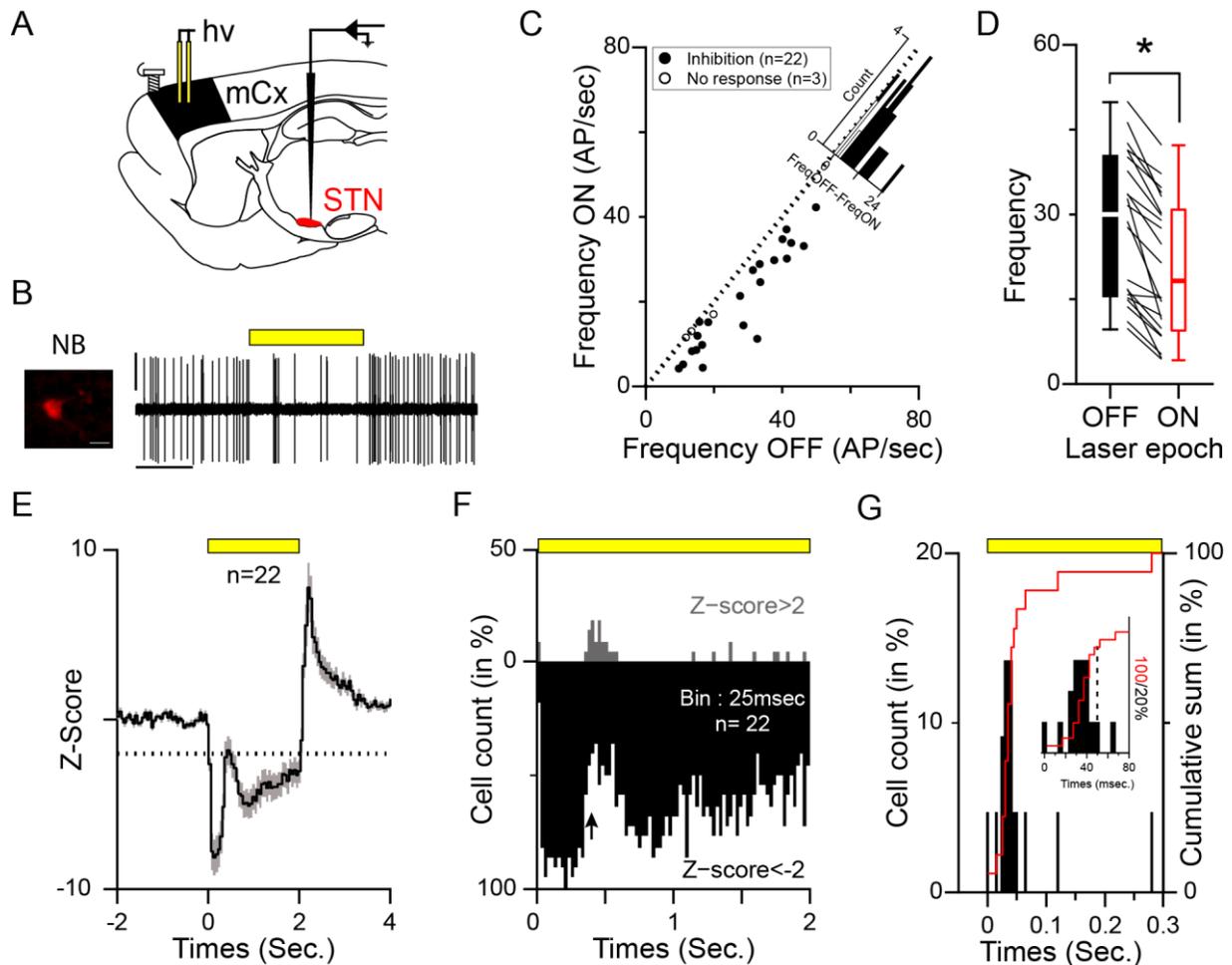


Figure 11 : L'inhibition du mCx diminue la fréquence de décharge des neurones du NST.

(A et B) Schéma de l'approche expérimentale utilisée. Pour maximiser le volume de tissu inhibé, 2 fibres optiques étaient implantées dans le mCx exprimant l'ArchT3 de rats 6-OHDA. Des enregistrements électrophysiologiques du NST (unitaires et LFP) ainsi qu'un EcoG du mCx (vis) ont été réalisés simultanément. (B) Exemple de l'effet de l'inhibition du mCx sur un neurone du NST identifié par marquage juxtacellulaire (échelle : 20 μ m).

(C) L'inhibition du mCx diminue significativement (points noirs) la fréquence de décharge de la majorité des neurones du NST ($n=22/25$). L'histogramme de distribution montre que les réponses des neurones du NST étaient uniquement inhibitrices (pas : 1 Hz). 3 neurones (points blancs) ne présentaient pas d'inhibitions significatives.

(D) Diagramme en boîte présentant l'inhibition significative (≈ 30 %) de la fréquence de décharge de chaque neurone NST enregistré, induite par l'inhibition du mCx ($n=22$, test de Wilcoxon, $p<0,001$).

(E) Histogramme moyen péri-stimulus présentant l'effet de l'inhibition du mCx sur l'activité des neurones du NST significativement inhibés ($n=22/25$, Pas : 50 msec). Noter le rebond dans la fréquence de décharge à environ 400 msec après le début de la stimulation lumineuse. La ligne pointillée correspond à un z-score de -2.

(F) Histogramme montrant la distribution des réponses significatives excitatrices (gris, $z\text{-score}>2$) et inhibitrices (noire, $z\text{-score}<-2$) des neurones du NST au cours de l'inhibition corticale ($n=22$, pas : 25 msec). Noter que la majorité des neurones était significativement inhibée durant les 400 premières msec (indiquées par la flèche noire) puis présentait un rebond d'excitation avant d'être de nouveau inhibée.

(G) Latence moyenne de la réponse inhibitrice. L'histogramme et la sommation cumulative ont été calculés en mesurant le premier pas du z-score qui dépassait -2 (soit $n=18/22$, pas de 5 msec). L'agrandissement montre que la réponse inhibitrice commençait dans les 50 premières msec pour la majorité des neurones enregistrés (ligne pointillée, ≈ 78 %, $n=14/18$, pas : 5 msec).

I.3 L'inhibition du mCx n'altère pas l'expression des oscillations β dans le NST et le mCx

Afin d'étudier l'effet de l'inhibition du mCx sur la synchronisation β de la bCGB, nous avons réalisé des analyses spectrales des signaux EcoG, LFP et de l'activité unitaire des neurones du NST. Une paire de signaux EcoG et LFP, enregistrés simultanément, a été sélectionnée pour chaque animal. Pour ces enregistrements, la durée moyenne des périodes ON et OFF était égale à 208,3 +/- 25,8 secondes. Notre étude a montré que l'inhibition du mCx n'altérait pas l'expression des oscillations β enregistrées au niveau du mCx (figure 12) ou dans le LFP du NST (données non montrées). En conséquence, la comparaison des aires sous la courbe (ASC) de la bande β des spectres de puissance des EcoG normalisés montre une absence de différences significatives (OFF vs ON, $4,7 \pm 1,9 \cdot 10^{-2}$ vs $3,5 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$, n=6, test de Wilcoxon, $p=0,563$, figure 12B et 12C). D'autre part, les ASC de la bande β des spectres de puissance normalisés des LFP du NST n'étaient pas significativement altérées par l'inhibition optogénétique du mCx (période OFF vs ON, $1,4 \pm 0,32 \cdot 10^{-1}$ vs $1,2 \pm 0,20 \cdot 10^{-1}$, n=6, test de Wilcoxon, $p=0,313$). Lors de nos expériences, l'activation et l'arrêt du laser induisait des artéfacts photo-électriques sur les signaux EcoG, de telle manière qu'il ne nous a pas été possible d'analyser finement d'autres paramètres tels que le rephasage (ou « phase reset ») des oscillations β dans le mCx. Les spectres de puissance ont été normalisés afin de lisser l'effet induit par l'artefact de stimulation.

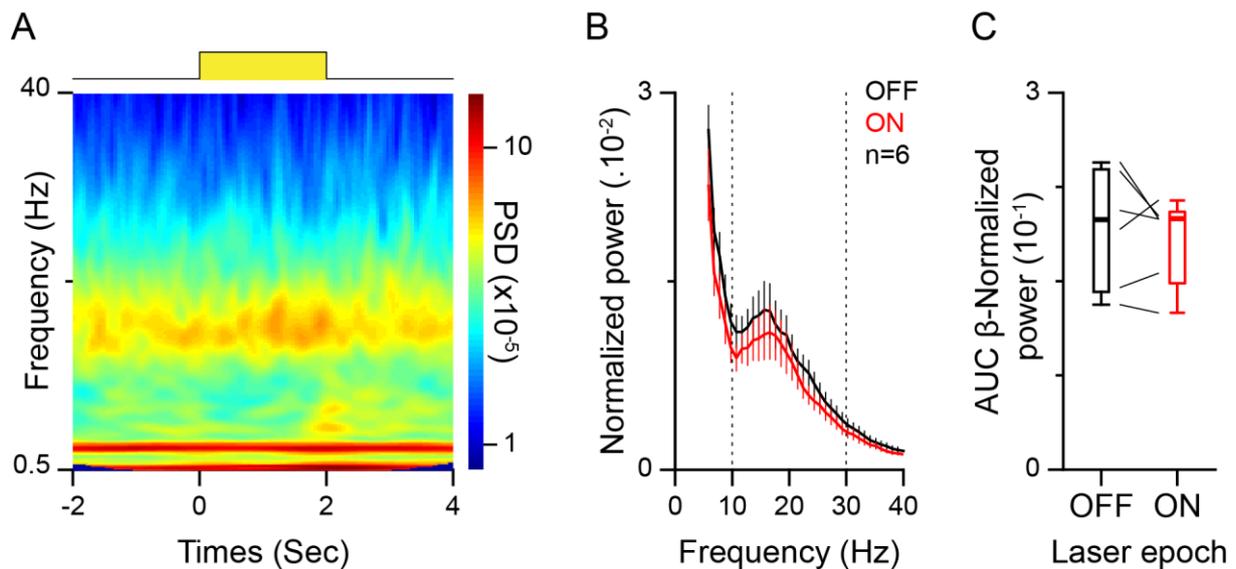


Figure 12 : L'expression des oscillations β corticales n'est pas affectée par l'inhibition optogénétique du cortex moteur.

(A) Exemple d'un spectrogramme moyen de l'EcoG du mCx enregistré lors d'un protocole de stimulation optogénétique (n=87 stimulations).

(B) Spectre de puissance moyen (n=6) des tracés EcoG enregistrés avant (OFF) et au cours (ON) de la stimulation laser. Les lignes pointillées indiquent les limites de la bande β utilisée pour mesurer les ASC de la figure C.

(C) Diagramme en boîte présentant les ASC des spectres de puissance normalisés des enregistrements EcoG (n=6). Aucune altération significative de l'ASC de la bande β n'a été mise en évidence (n=6, test-T apparié, $p=0,978$). Résolution spectrale du spectre de puissance : 1 Hz.

I.4 L'inhibition du mCx diminue la cohérence mesurée entre le mCx et l'activité unitaire du NST mais pas celle avec les LFP du NST

Afin de mesurer le couplage fonctionnel entre le mCx et les GB, nous avons réalisé des analyses de cohérence entre les signaux EcoG, LFP et les activités unitaires du NST. Un total de 26 enregistrements a été utilisé pour les analyses de cohérence (figure 13). Les 6 enregistrements utilisés pour la cohérence LFP-EcoG sont les mêmes que ceux présentés dans le paragraphe précédent. Nos expériences ont montré que la cohérence β entre l'EcoG du mCx et les LFP enregistrés dans le NST n'était pas significativement diminuée par l'inhibition du mCx (ASC OFF vs ON, $1,3 \pm 0,26$ vs $1,5 \pm 0,29$, n=6, test-T apparié, $p=0,090$, figure 13A). À l'inverse, la cohérence entre l'activité unitaire des neurones du NST et le mCx était réduite significativement par l'inhibition du mCx (ASC OFF vs ON, $2,5 \pm$

$0,38 \cdot 10^{-1}$ vs $1,8 \cdot 10^{-1} \pm 0,24 \cdot 10^{-1}$, $n=25$, test de Wilcoxon, $p=0,008$, figure 13B). Pour l'ensemble de ces enregistrements unitaires, la puissance des oscillations β des signaux EcoG n'a révélé aucune différence entre les périodes OFF et ON (ASC OFF vs ON, $5,4 \pm 2,2 \cdot 10^{-5}$ vs $5,6 \pm 2,3 \cdot 10^{-5}$, $n=25$, test de Wilcoxon, $p=0,204$). Cette diminution de la cohérence peut être liée à une diminution de la fréquence de décharge des neurones du NST pendant la stimulation laser, qui rend mathématiquement plus difficile la détection d'une corrélation positive entre les deux types de signaux.

I.5 L'inhibition du mCx ne supprime pas l'entraînement au rythme β des neurones du NST

Pour déterminer le niveau d'entraînement des neurones du NST induit par les oscillations β , nous avons calculé les histogrammes de phase de chaque neurone enregistré avec comme cycle de référence le pic des oscillations β du mCx (voir matériels et méthodes). Tous les neurones du NST présentés dans cette étude (inhibés significativement ou non) étaient entraînés en phase avec les oscillations β dans les périodes OFF ($n=25$, angle de la phase : $266,7 \pm 8,0^\circ$, longueur du vecteur moyen : $5,9 \pm 0,44 \cdot 10^{-2}$, figure 14B). Malgré l'effet sur la fréquence de décharge présenté précédemment, l'inhibition du mCx (période ON) n'a pas d'effet significatif sur la longueur moyenne des vecteurs résultants ($6,1 \pm 0,44 \cdot 10^{-2}$, test-T apparié, $p=0,654$, figure 14D), et ne modifie pas l'angle de la phase d'entraînement ($271,71 \pm 11,05^\circ$, test-T apparié, $p=0,547$, figure 14E).

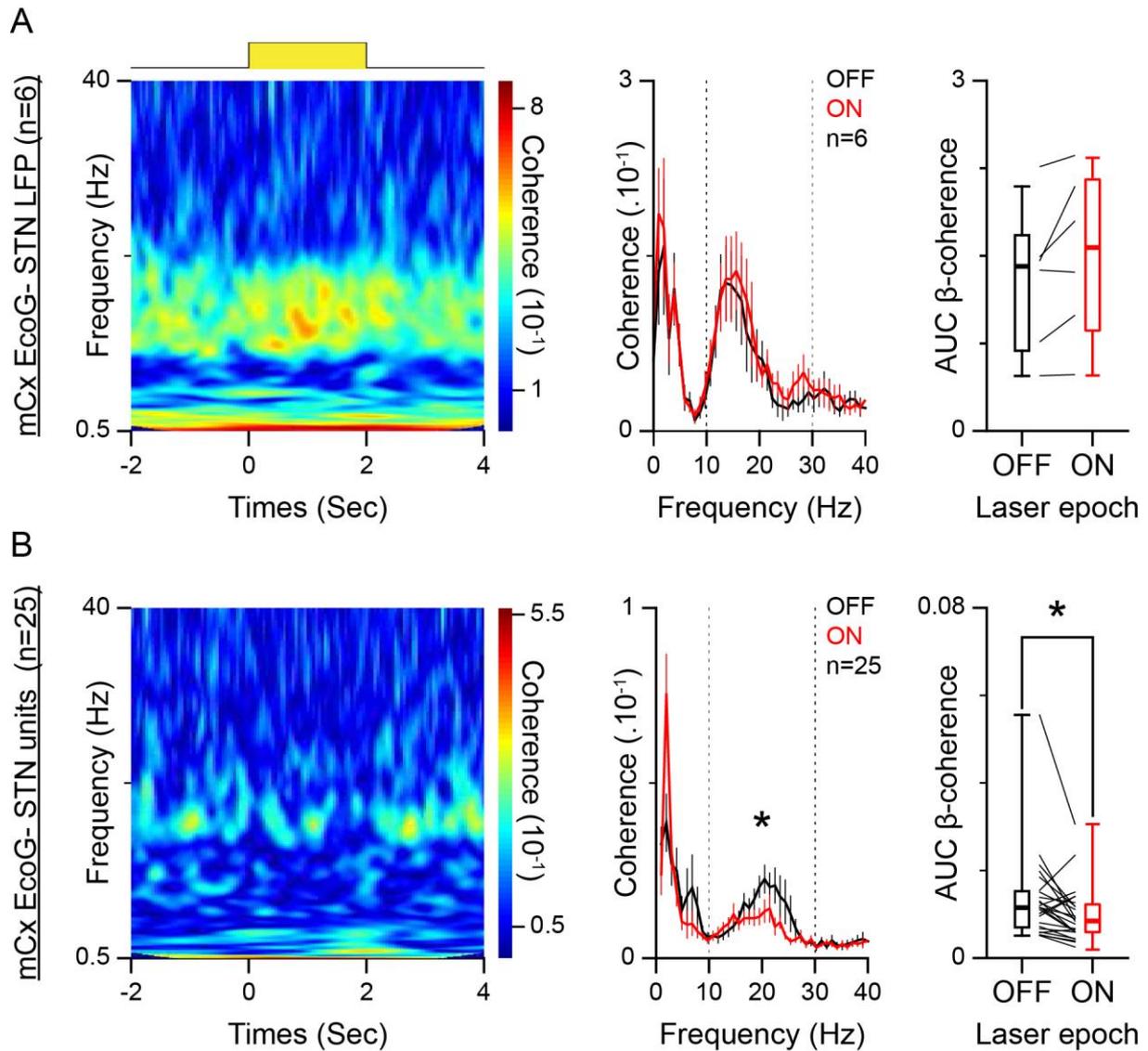


Figure 13 : L'inhibition du mCx diminue la cohérence entre l'EcoG du mCx et l'activité unitaire du NST mais pas celle des LFP du NST.

(A) Effet de l'inhibition du mCx sur la cohérence entre le LFP du NST et l'EcoG. Le cohérogramme temporel à gauche montre que l'inhibition du mCx n'a pas diminué la cohérence cortico-sous-thalamique. Le cohérogramme au milieu a été obtenu en moyennant les spectres de cohérence entre les signaux LFP du NST et l'EcoG du mCx avant (OFF) et pendant l'inhibition (ON) du mCx. Les lignes pointillées indiquent les limites de la bande β utilisée pour mesurer les ASC de la figure de droite. Le diagramme en boîte à droite montre que les cohérences entre les LFP du NST et l'EcoG des rats enregistrés n'ont pas été altérées par l'inhibition du mCx ($n=6$, test-T apparié, $p=0,772$).

(B) Effet de l'inhibition du mCx sur la cohérence entre les neurones du NST et l'EcoG. Les figures sont identiques à celles présentées en (A). Noter que l'inhibition du mCx diminue significativement la cohérence entre les unités du NST et l'EcoG du mCx ($n=25$, test de Wilcoxon, $p=0,003$). Résolution des spectres de cohérence : 1 Hz.

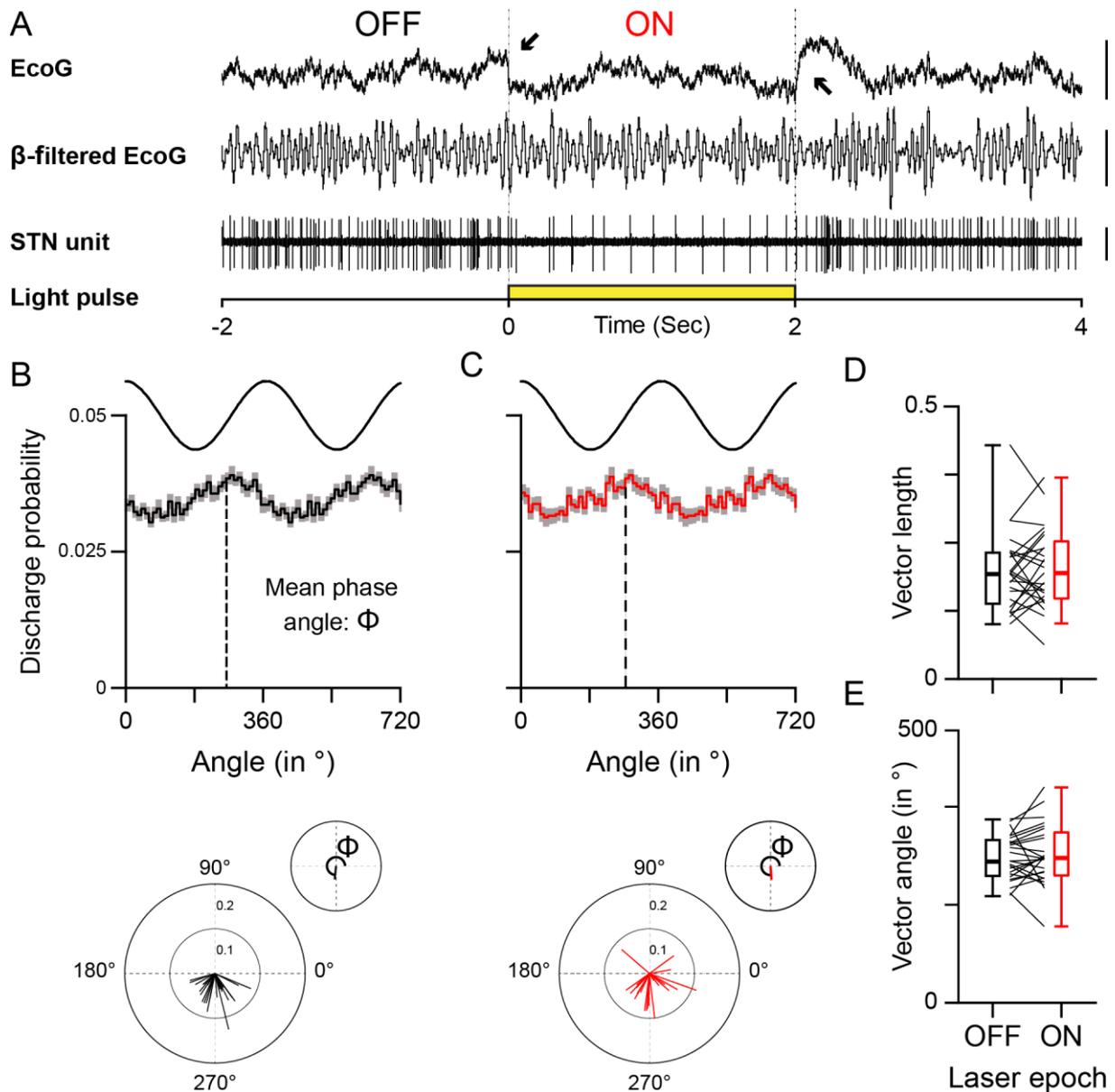


Figure 14 : L'inhibition du mCx n'altère pas l'entraînement des neurones du NST aux oscillations β .

(A) Exemple de tracés électrophysiologiques et de l'effet de l'inhibition du mCx sur les oscillations β et la décharge d'un neurone du NST. Noter l'artéfact photoélectrique (flèches) induit par la stimulation laser dans l'EcoG. Barres d'échelle : EcoG filtré : 50 μ V, EcoG : 250 μ V et Spike : 1 mV.

(B et C) Histogrammes moyens de phase des neurones du NST ($n=25$) aux oscillations β calculées dans les périodes OFF (à gauche en noir) ou dans les périodes ON (à droite en rouge). Pour plus de clarté, deux cycles β sont représentés dans les histogrammes. Les diagrammes de phase circulaire indiquent la phase et les vecteurs d'entraînement de chaque neurone (en bas) ainsi que les vecteurs moyens (en haut, petits diagrammes circulaires) enregistrés pendant les périodes ON et OFF du laser.

(D) Effet de la stimulation laser sur la longueur des vecteurs d'entraînement des neurones du NST. Cette mesure indique que l'intensité de l'entraînement n'est pas significativement diminuée lors de l'inhibition du mCx (test-T apparié, $p=0,654$).

(E) La phase mesurée par l'angle des vecteurs moyens d'entraînement, n'est pas significativement modifiée par l'inhibition du GP (test-T apparié, $p=0,547$). Pas des histogrammes de phase : 10°.

II. H2 : Le noyau parafasciculaire du thalamus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

Pour évaluer le rôle du PF dans le maintien et/ou la génération des oscillations β présentes dans la MP, nous avons appliqué une approche optogénétique inhibitrice similaire aux expériences de manipulation corticale (voir IV.1). Pour cela, nous avons implanté une fibre optique (incliné à 5°) au-dessus du PF ; préalablement infecté avec un AAV exprimant eArchT3. Les enregistrements électrophysiologiques ont été réalisés dans le NST (activité unitaire et LFP) ainsi que dans le mCx (EcoG). **Les données présentées ici sont des données préliminaires et des expériences complémentaires sont en cours de réalisation dans le laboratoire.**

II.1 Validation de l'approche optogénétique

Nous avons injecté un virus AAV5-CamKII-eArchT3 en 1 point dans le PF de 9 rats hémi-lésés : 3 ont été utilisés pour effectuer les enregistrements électrophysiologiques dans le PF et 7 pour ceux dans le NST. Un des rats a été enregistré dans le PF puis dans le NST. Les analyses histologiques faites par microscopie à fluorescence montrent que les injections virales ont induit une forte expression de la protéine eYFP dans l'arborisation dendritique et axonale des neurones thalamiques (figure 15A). L'intensité du marquage permet d'observer les sites de projection des neurones infectés et en particulier : le striatum (données non montrées). À l'inverse, le marquage dans le NST apparaissait plus faible.

Afin de vérifier fonctionnellement la bonne infection des neurones du PF, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques à l'aide d'optoélectrodes. Ces enregistrements ont confirmé l'expression d'ArchT3 et son efficacité pour inhiber les

neurones du PF. En effet, à l'exception d'un neurone, tous les neurones enregistrés ($n=19$) présentaient des inhibitions puissantes de leur fréquence de décharge (Fréquence OFF vs ON, $6,6 \pm 1,9$ vs $0,46 \pm 0,27$ PA/sec, $n=19$, test de Wilcoxon, $p < 0,001$, figure 15B, 15C et 15D). Tous les neurones enregistrés présentaient aussi un rebond d'excitation qui intervenait dans les 100 premières msec suivant la fin de la stimulation laser (figure 15C et 16D). Aucun des neurones du PF enregistrés ne présentait de PA à faible seuil de déclenchement ou « Low Threshold Spike ».

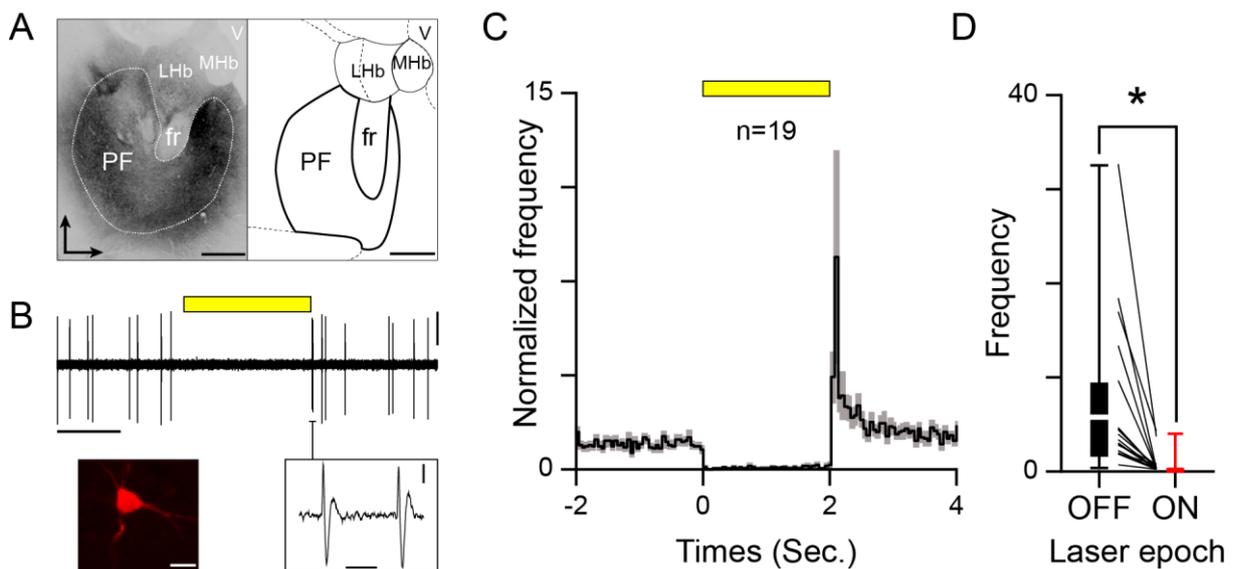


Figure 15 : Inhibition optogénétique des neurones du PF.

(A) Microphotographie d'un cerveau de rat 6-OHDA en coupe coronale, illustrant l'infection de l'AAV5-CamKII-eArchT3 dans PF de l'hémisphère lésé. L'image à droite est une représentation schématique du PF à une antéropostériorité de +4,1 mm par rapport au bregma (d'après Paxinos & Watson, 2007). Les barres d'échelles représentent 500 μ m. Les couleurs de l'image ont été inversées. Flèches verticales : orientation ventro-dorsale, flèches horizontales : orientation latéro-médiale.

(B) Exemple de l'inhibition optogénétique d'un des neurones du PF enregistrés. L'enregistrement (image en haut) montre que la stimulation lumineuse induit une inhibition de l'activité de ce neurone marqué (échelles : 1sec, 0,5 mV), suivie d'un rebond post-inhibition illustré dans l'encadré en bas à droite (échelles : 5 msec, 0,5 mV). L'image en bas à gauche montre le marquage juxtacellulaire de ce neurone (échelle : 20 μ m).

(C) Histogramme péri-stimulus moyen des 19 neurones du PF enregistrés. Noter l'important rebond qui survient à l'interruption de la stimulation lumineuse.

(D) Diagramme en boîte présentant l'inhibition significative de la fréquence de décharge des neurones du PF enregistrés (test de Wilcoxon, $p < 0,001$).

II.2 L'inhibition du PF induit des réponses hétérogènes dans le NST

Afin d'étudier l'effet de l'inhibition du PF sur le maintien des oscillations β , nous avons réalisé des enregistrements de l'activité unitaire des neurones du NST. Un total de 12 neurones présumés du NST a pu être retenu dans cette étude. Une moyenne de $119,9 \pm 17,8$ stimulations lumineuses a été appliquée sur chaque neurone. L'inhibition du PF n'a pas diminué significativement le CV ISI des neurones du NST enregistrés (OFF vs ON, $7,3 \pm 0,38 \cdot 10^{-1}$ vs $6,9 \pm 3,84 \cdot 10^{-1}$, test-T de Student, $p=0,059$) mais a induit des réponses fréquentielles très hétérogènes. En effet, aucun patron précis n'a pu être dégagé, à l'exception d'une tendance vers l'inhibition (figure 16B). La fréquence de décharge de certains neurones n'était pas affectée pendant la période ON ($n=6$), alors qu'elle était significativement inhibée ($n=3$) ou augmentée ($n=3$) pour d'autres (figure 16B et 16C). À l'inverse, la majorité des neurones ($\approx 75\%$, $n=9/12$) présentait un rebond immédiatement après la fin de la stimulation lumineuse (≈ 35 msec ; figure 16D et 16E), et la moitié était significativement inhibée à 65 msec (50 %, $n=6$) avant d'être de nouveau excitée. Tous les neurones retrouvaient leur niveau basal 600 msec après la fin de la stimulation.

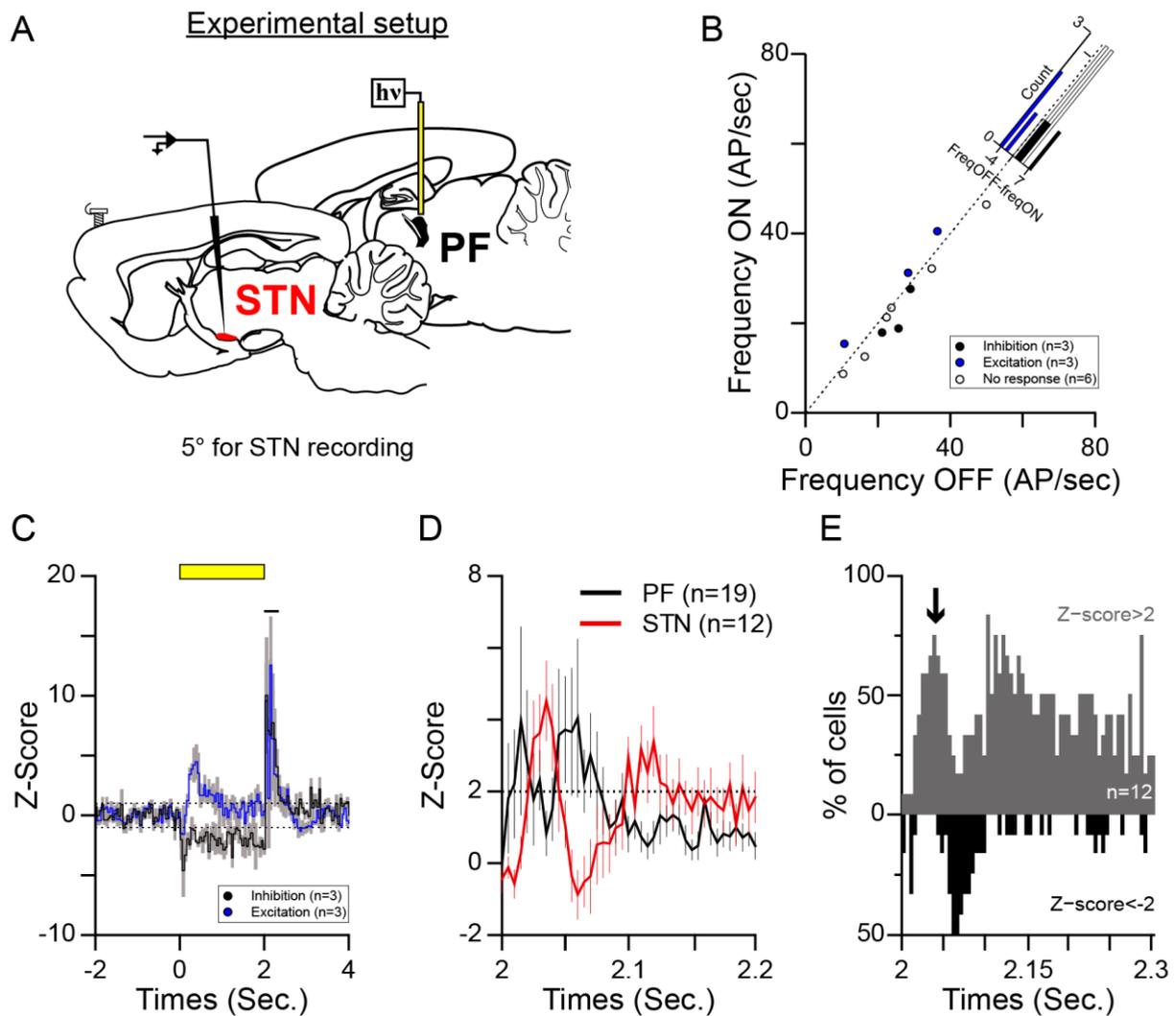


Figure 16 : Les neurones du NST répondent de manière très hétérogène à l'inhibition du PF.

(A) Schéma de l'approche expérimentale utilisée. Une fibre optique était implantée au-dessus du PF exprimant l'ArchT3 de rats 6-OHDA. Des enregistrements électrophysiologiques du NST (unitaires et des LFP) ainsi qu'un EcoG du mCx étaient réalisés simultanément.

(B) Comparaison de la fréquence de décharge ON/OFF illustrant l'hétérogénéité de la réponse des neurones du NST à l'inhibition du PF (n=12). L'histogramme illustre la distribution des réponses induites par la stimulation (pas : 1 Hz). Noter que la distribution est légèrement en faveur de l'inhibition.

(C) Histogramme péri-stimulus moyen des neurones présentant une réponse significative excitatrice (tracé bleu) et inhibitrice (tracé noir). Noter le rebond présent dans les deux cas après la fin de l'inhibition du PF (pas : 50 msec). La ligne noire indique la fenêtre temporelle utilisée dans la figure E (300 msec).

(D) Histogramme péri-stimulus moyen des neurones du NST (tracé rouge, n=12) et du PF (tracé noir, n=19) qui représentent le rebond survenant immédiatement après la fin de l'inhibition du PF (pas : 5 msec). Noter que les neurones du PF rebondissent avant ceux du NST. Les neurones du PF sont identiques à ceux représentés dans la figure 15.

(E) Histogramme de distribution des réponses du NST enregistrées immédiatement après la fin de la stimulation (n=12, pas : 5 msec). Noter que la majorité des neurones du NST ($\approx 75\%$, 9/12) ont un rebond d'excitation significatif à environ 35 msec (indiqué par la flèche). Cette phase d'excitation est ensuite suivie d'une inhibition significative pour 50 % des neurones (n=6, 65 msec) puis d'une phase d'excitation retardée.

II.3 L'inhibition du PF n'altère pas la synchronisation dans la bCGB

Sur les 7 rats enregistrés, l'inhibition du PF n'a pas eu d'effet significatif sur la synchronisation β au sein de la bCGB. En effet, l'ASC de la bande β dans les spectres de puissance normalisée de l'EcoG n'était pas affectée par l'inhibition PF (ASC OFF vs ON, $1,51 \pm 0,182 \cdot 10^{-1}$ vs $1,46 \pm 0,184 \cdot 10^{-1}$, $n=7$, test-T apparié, $p=0,762$, figure 17A). De même, la cohérence entre les LFP du NST et le signal EcoG du mCx n'était pas diminuée d'une manière significative par l'inhibition du PF (ASC OFF vs ON, $2,67 \pm 0,64$ vs $2,59 \pm 0,57$, $n=7$, test de Wilcoxon, $p=0,469$) (figure 17B). Pour ces analyses statistiques, une durée de $271,4 \pm 62,9$ secondes a été utilisée pour les périodes ON et OFF.

Afin de mesurer le niveau de synchronisation β entre le mCx et les neurones du NST, nous avons calculé des histogrammes de phase à partir des pics des oscillations β filtrées du mCx (voir Matériels et méthodes). Les manipulations optogénétiques du PF n'ont pas altéré significativement l'entraînement β en phase de la majorité de neurones du NST enregistrés (figure 18). En effet, ni la longueur moyenne (OFF vs ON, $4,6 \pm 0,56 \cdot 10^{-2}$ vs $5,0 \pm 0,54 \cdot 10^{-2}$, test-T apparié, $p=0,404$, figure 18D), ni l'angle moyen (OFF vs ON, $303,9 \pm 11,4$ vs $303,1 \pm 14,4^\circ$, test-T apparié, $p=0,934$, figure 18E) des vecteurs résultants n'étaient significativement modifiés par l'inhibition du PF. Nous avons observé un déphasage induit par la stimulation laser seulement pour un neurone du NST. Pour l'ensemble de ces enregistrements unitaires, la puissance des oscillations β des signaux EcoG a été légèrement ($6,4 \pm 1,4$ %), mais significativement, diminuée par l'inhibition du PF ($n=12$, ASC OFF vs ON, $2,2 \pm 0,22 \cdot 10^{-4}$ vs $2,1 \pm 0,20 \cdot 10^{-4}$, test-T apparié, $p=0,002$).

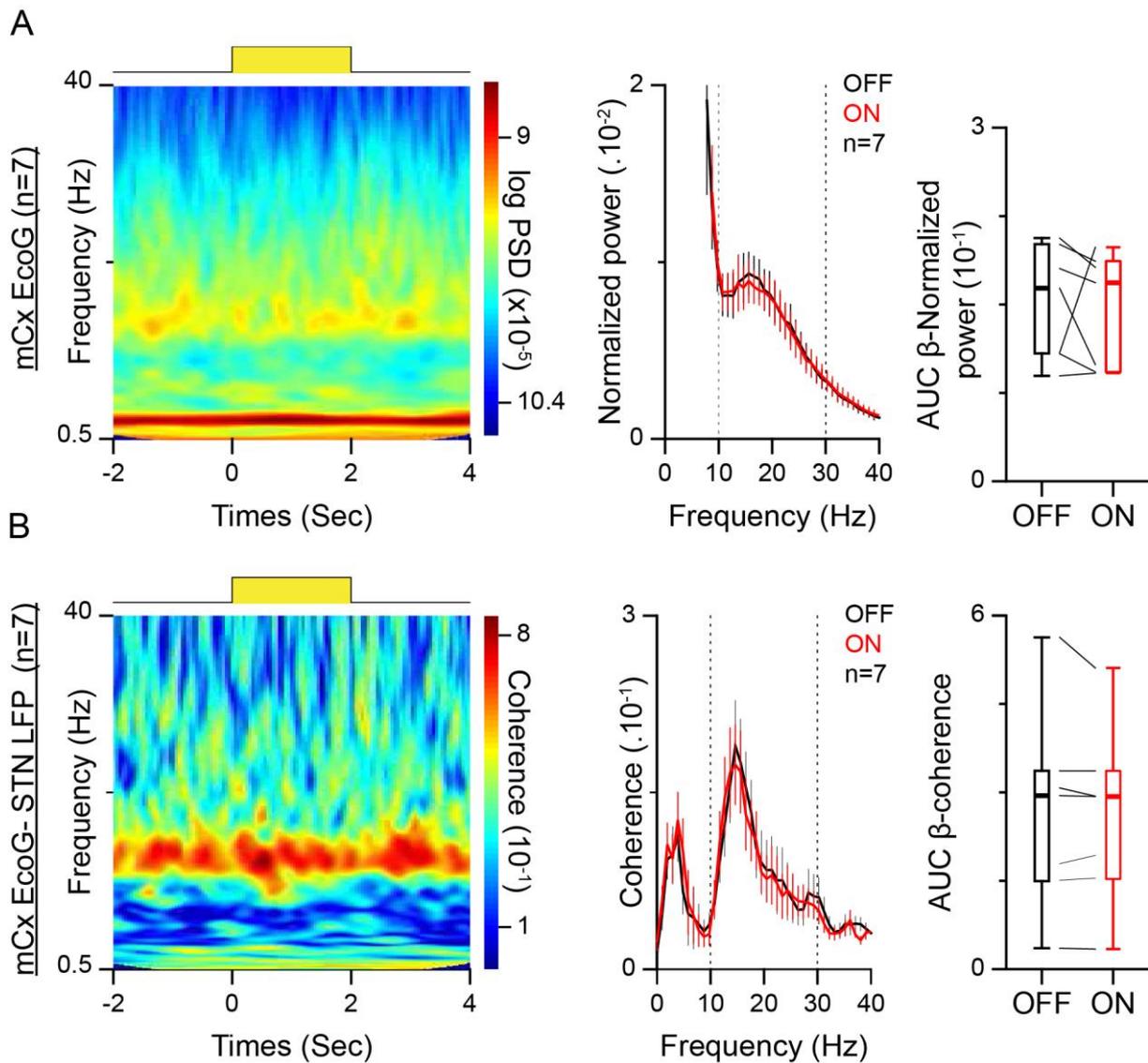


Figure 17 : Les oscillations β du mCx et la cohérence mCx-NST ne sont pas diminuées par l'inhibition optogénétique du PF.

(A) Effet de l'inhibition du PF sur la puissance des oscillations β du mCx. Le spectrogramme temporel à gauche montre que l'inhibition du PF n'a pas diminué la puissance des oscillations β . Le spectrogramme au milieu a été obtenu en moyennant les spectres de puissance de l'EcoG du mCx avant (OFF) et pendant l'inhibition (ON) du mCx. Les lignes pointillées indiquent les limites de la bande β utilisée pour mesurer les ASC de la figure de droite. Le diagramme en boîte à droite montre que les ASC des spectres de puissances des oscillations β du mCx n'ont pas été altérées par l'inhibition du PF ($n=7$, test de Wilcoxon, $p=0,467$).

(B) Effet de l'inhibition du PF sur la cohérence entre les LFP du NST et l'EcoG du mCx. Les figures sont identiques à celles présentées en (A) mais cette fois, pour la cohérence LFP-EcoG. Noter que l'inhibition du PF n'a pas diminué significativement la cohérence entre les LFP du NST et l'EcoG du mCx PF ($n=7$, test de Wilcoxon, $p=0,467$, la valeur de p est identique pour ces 2 tests). Résolution des spectres de cohérence et de puissance : 1 Hz.

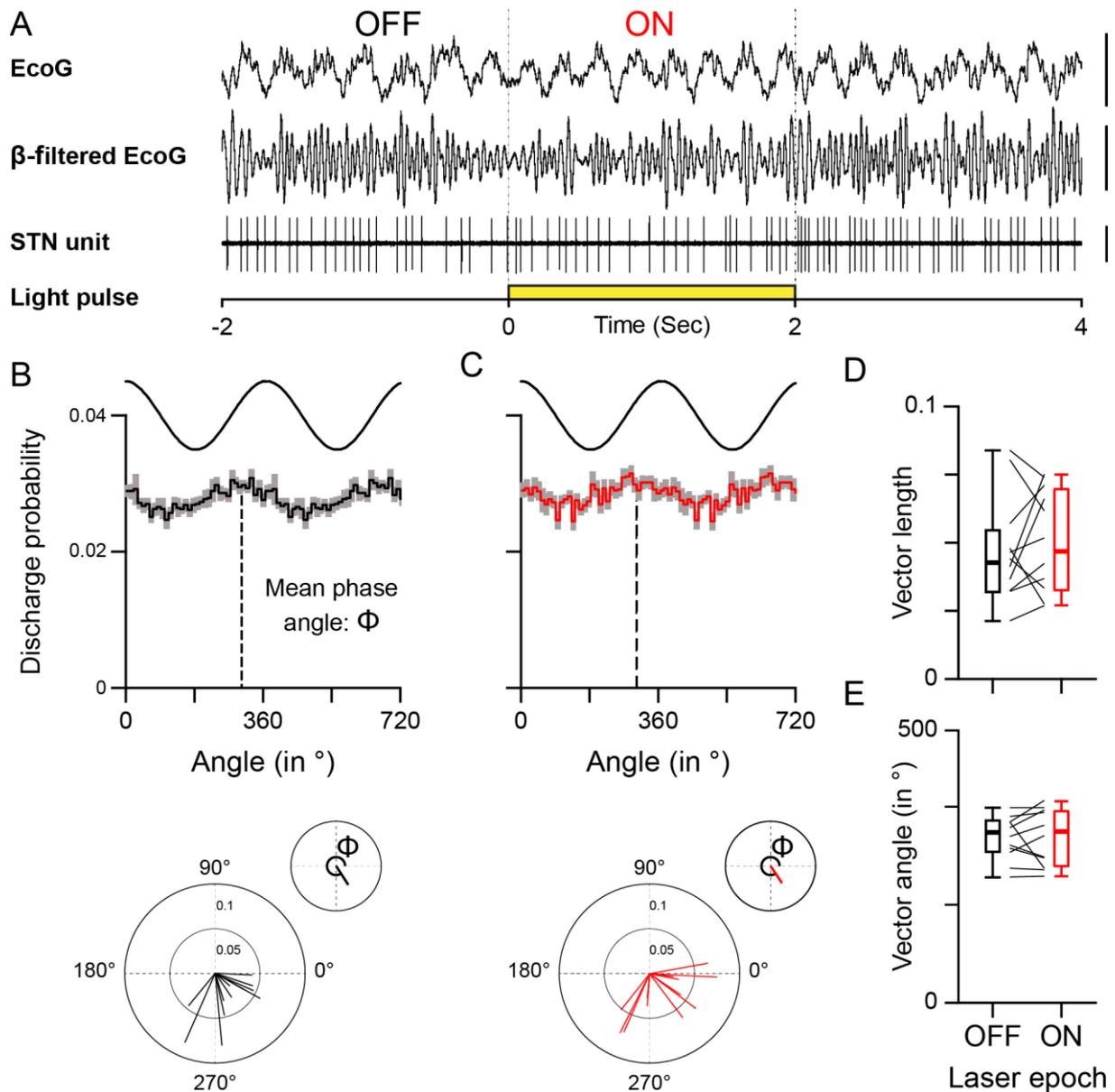


Figure 18 : L'inhibition du PF n'altère pas l'entraînement β du NST.

(A) Exemples d'enregistrements électrophysiologiques illustrant l'effet de l'inhibition du PF sur les oscillations β et la décharge d'un neurone du NST. Barres d'échelle : EcoG filtré: 50 μ V, EcoG: 200 μ V et Spike: 2 mV.

(B et C) Histogrammes moyens de phase des neurones du NST ($n=11/12$) aux oscillations β calculées dans les périodes OFF (à gauche en noir) ou dans les périodes ON (à droite en rouge). Pour plus de clarté, deux cycles β sont représentés dans les histogrammes. Les diagrammes de phase circulaire indiquent la phase et les vecteurs d'entraînement de chaque neurone (en bas) ainsi que les vecteurs moyens (en haut, petits diagrammes circulaires) enregistrés pendant les périodes ON et OFF du laser.

(D) Effet de la stimulation laser sur la longueur des vecteurs d'entraînement des neurones du NST. Cette mesure indique que l'intensité de l'entraînement n'est pas significativement diminuée lors de l'inhibition du PF (test de Wilcoxon, $p=0,7$).

(E) La phase mesurée par l'angle des vecteurs moyens d'entraînement, n'est pas modifiée significativement par l'inhibition du PF (test-T apparié, $p=0,638$). Pas des histogrammes de phase : 10°.

II.4 L'arrêt de l'inhibition du PF réaligne la phase des oscillations β

Pour déterminer l'effet du rebond post-inhibition des neurones du PF et du NST sur les oscillations β , nous avons réalisé une analyse de la phase des oscillations (0-50 Hz) contenues dans les signaux EcoG (n=7), LFP (n=7) et unitaires du NST (n=12, figure 19). Pour cela, une analyse « multitaper » a été utilisée (voir matériels et méthodes). D'une manière inattendue, alors que l'inhibition du PF n'a aucun impact sur l'expression des oscillations β , la reprise d'activité du PF entraîne un réalignement puissant des oscillations β présentes dans les EcoG, les LFP et les activités unitaires du NST. Elle fait suite au rebond des neurones du PF et/ou du NST (figure 16D et 16E). En effet, la phase des vecteurs moyens résultants s'aligne immédiatement après la fin de l'inhibition du PF et la longueur moyenne de ces vecteurs (MRL, mean resultant length) est augmentée (figure 19).

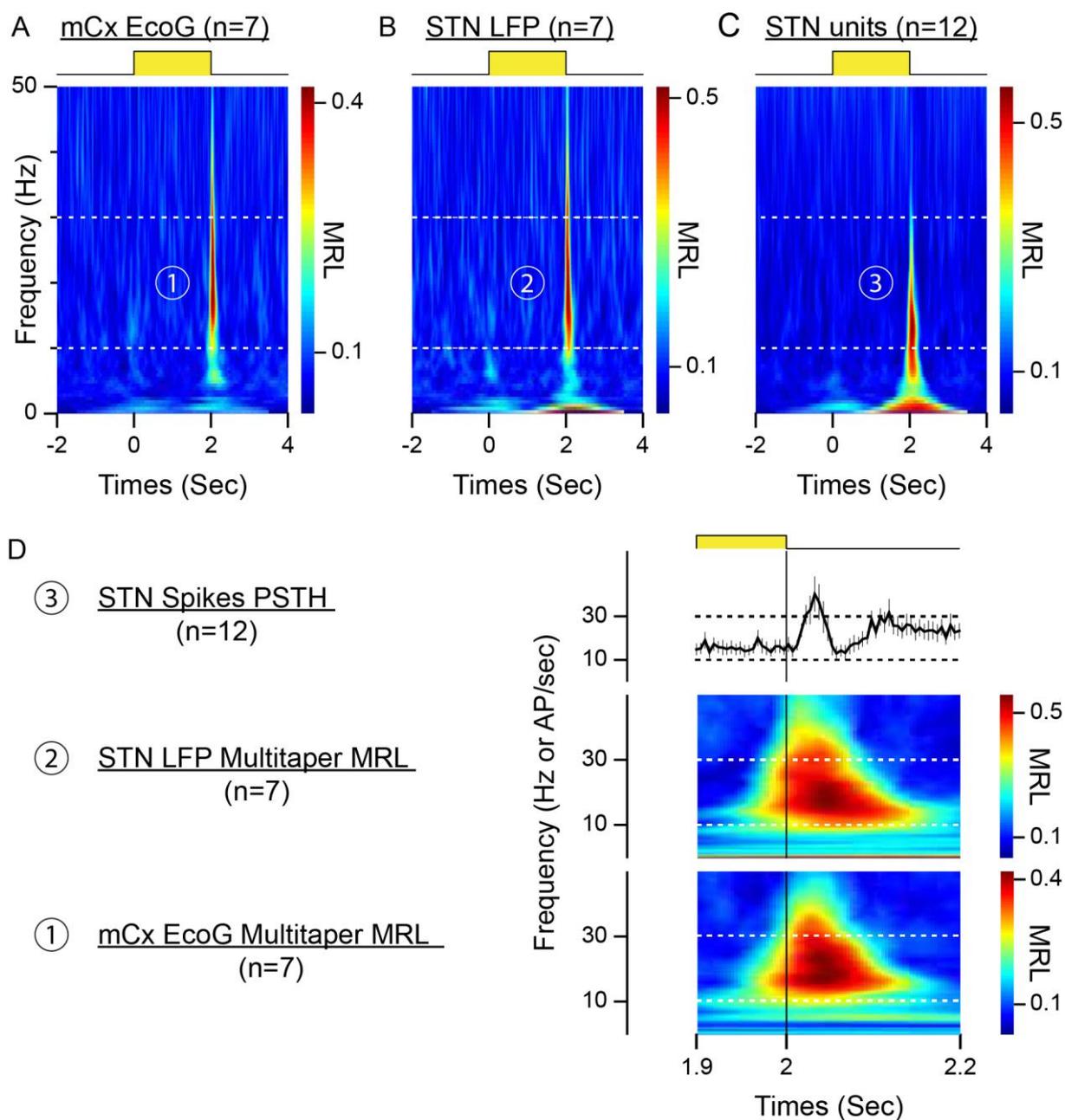


Figure 19 : L'arrêt de l'inhibition du PF induit une remise à zéro de la phase des oscillations β de la bCGB. (A, B, C) Après l'inhibition optogénétique du PF, la phase des vecteurs moyens résultants (MRL) des oscillations β enregistrées dans le mCx (A, n=7), les LFP du NST (B, n=7) et le train des PA du NST (C, n=12) se réalignent (ou reset). Les lignes pointillées définissent la bande β (10-30 Hz). (D) Agrandissement, des fenêtres présentées en A et B, centrés sur la fin de l'inhibition du PF (à 2 sec). Pour plus de clarté, les histogrammes péri-stimulus des neurones du NST ont été ajoutés à la place de la figure C (pas : 5 msec, n=12). Le carré jaune en haut de la figure représente la stimulation lumineuse. Noter qu'immédiatement après la fin de l'inhibition du PF, les phases des oscillations β dans les LFP du NST (au milieu) se réalignent en même temps que celles du mCx (en bas).

III. H3 : Le globus pallidus est-il impliqué dans le maintien des oscillations β exacerbées de la maladie de Parkinson ?

Pour étudier l'implication du GP dans le maintien des oscillations β anormalement présentes dans la MP, nous avons appliqué une approche optogénétique inhibitrice similaire aux expériences réalisées précédemment dans le mCx et le PF (paragraphe IV.1 et IV.2). Une fibre optique était implantée au-dessus du GP infecté et des enregistrements ont été réalisés dans le NST (unitaire et LFP) et le mCx (EcoG).

III.1 Validation de l'approche optogénétique

Nous avons injecté un virus AAV5-hSyn-eArch3 en 2 points dans le GP de 15 rats hémi-lésés. Dix rats ont été utilisés pour valider l'approche via des enregistrements électrophysiologiques dans le GP et 5 autres ont servi aux enregistrements dans le NST. Les analyses histologiques faites par microscopie à fluorescence montrent que les injections virales ont induit une forte expression du gène rapporteur codant pour la protéine eYFP dans l'arborisation dendritique et axonale des neurones pallidiaux infectés (figure 20A). L'expression d'eYFP à la membrane des neurones permet la visualisation des sites de projection du GP infectés, en particulier, le striatum, la SNr (figure 20A) et le NST (figure 20B).

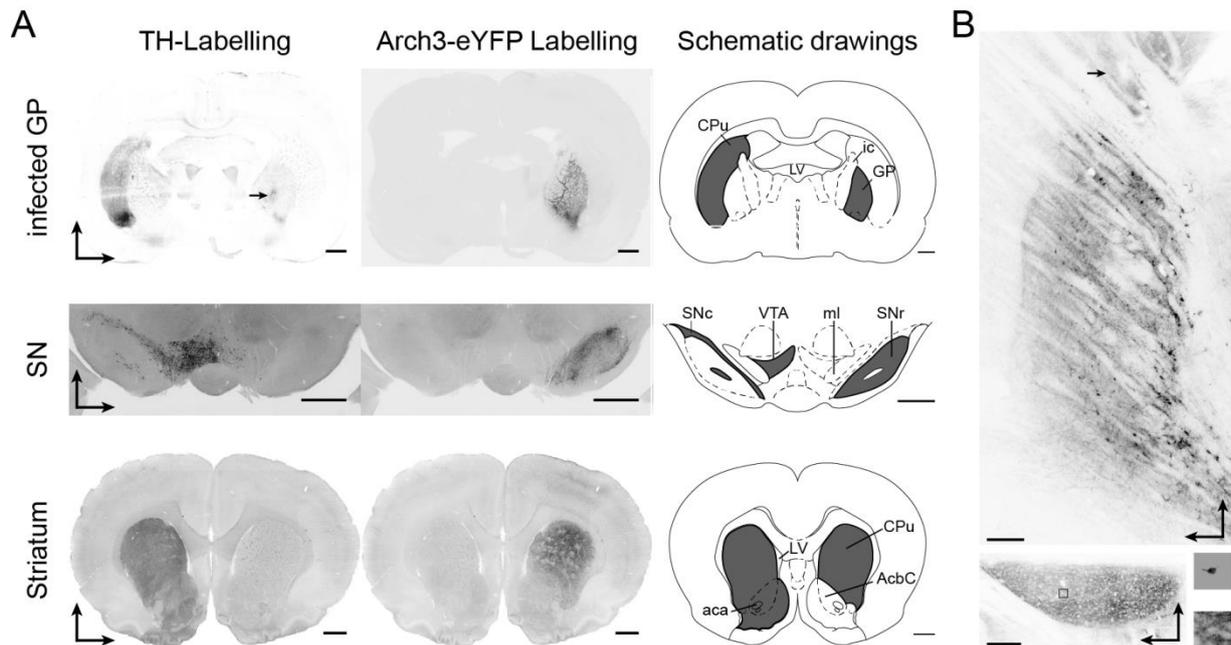


Figure 20 : Infection du GP de rats 6-OHDA et contrôles histologiques.

(A) Microphotographie d'un cerveau de rat 6-OHDA en coupes coronales, illustrant l'infection de l'AAV5-hSyn-eArch3 dans le GP de l'hémisphère lésé. Les images en haut montrent le marquage pour la tyrosine hydroxylase du striatum (gauche) et le marquage eYFP-ArchT3 présent dans le GP (milieu). Noter que l'injection a été réalisée dans l'hémisphère lésé. La trace laissée par l'optoélectrode lors des enregistrements pallidux est indiquée sur la figure de gauche (flèche, échelle : 1 mm). L'image à gauche est une représentation schématique du cerveau en coupe coronale à une antéropostériorité de +1,0 mm par rapport au bregma (d'après Paxinos & Watson, 2007, échelle : 1 mm). Les images au milieu montrent le marquage TH de la SNc (gauche) et eYFP-ArchT3 axonal de la SNr (milieu) d'un rat hémi-lésé (échelle : 1 mm). Noter que le marquage TH est absent dans la SNc ipsilatérale à l'injection virale. L'image à droite est une représentation schématique du cerveau à une antéropostériorité de -5,9 mm par rapport au bregma (d'après Paxinos & Watson, 2007, échelle : 1 mm). Les images en bas montrent le marquage TH de la SNc (à gauche) et eYFP-ArchT3 axonal (au milieu) du striatum d'un rat hémi-lésé (échelle : 1 mm). Noter que le marquage TH est absent dans le striatum ipsilatéral à l'injection virale. L'image à droite est une représentation schématique du cerveau à une antéropostériorité de +2,0 mm par rapport au bregma (d'après Paxinos & Watson, 2007, échelle : 1 mm).

(B) Microphotographie d'un cerveau de rat 6-OHDA en coupe sagittale, illustrant le marquage eYFP présent dans le GP (en haut, échelle : 200 μ m) et dans le NST (en bas, échelle : 100 μ m) à la suite des injections de virus dans le GP. Les encadrés à droite montrent un neurone enregistré marqué par un protocole de stimulation juxtacellulaire. Pour l'ensemble des images, les couleurs ont été inversées. Flèches verticales : orientation ventro-dorsale. Flèches horizontales : orientation latéro-médiale (coupes coronales) et dorso-rostrale (coupes sagittales).

Afin de vérifier fonctionnellement le taux d'infection des neurones pallidaux, nous avons réalisé des enregistrements électrophysiologiques à l'aide d'optoélectrodes comme précédemment décrit. Au cours de ces acquisitions, nous avons pu identifier les neurones prototypiques et arkypallidaux à partir de trois principaux critères (Mallet et al. 2008; Mallet et al. 2012; Abdi et al. 2015; Mallet et al. 2016) :

- (1) au cours d'une transition de l'état activé à onde lente, la fréquence de décharge des neurones arkypallidaux chute drastiquement alors que celle des neurones prototypiques augmente ;
- (2) lorsque les neurones arkypallidaux ne sont pas silencieux, ils déchargent majoritairement pendant la phase active des SWA contrairement aux neurones prototypiques ;
- (3) comme pendant les SWA, ces deux types de neurones ont des phases de décharge opposées lors des oscillations β .

Lorsque l'état cérébral était désynchronisé, nous injectons des faibles doses de xylazine/kétamine afin d'apprécier les changements de l'activité électrophysiologique à l'instauration des ondes lentes. Ainsi, nous avons retenu pour nos analyses un total de 24 neurones prototypiques et de 3 arkypallidaux, car au moins 10 stimulations lumineuses ont pu être réalisées sur chacun d'entre eux. La majorité des neurones prototypiques enregistrés exprimait l'Arch3 et présentait une inhibition importante lorsque la fibre optique située à 1mm de la pointe de l'électrode était utilisée (n=21 soit ≈ 88 des neurones enregistrés : $91,67 \pm 3,27$ % d'inhibition, test-T apparié, $p < 0,001$) (figure 21A et 21B). À l'inverse, une minorité de neurones prototypiques (≈ 12 %) ne semblait pas infectée car ils présentaient une désinhibition significative ($30,1 \pm 12,5$ % d'augmentation de la fréquence basale de décharge, n=2). La fréquence d'un autre neurone n'était pas affectée. Les 3 neurones arkypallidaux enregistrés étaient significativement inhibés ($99,8 \pm 0,2$ % d'inhibition de la fréquence basale de décharge, figure 21C et 21D).

Afin de contrôler l'étendue spatiale de nos stimulations dans le GP, nous avons inhibé certains de ces neurones infectés avec la fibre située à 2 mm de la pointe de l'électrode (figure 7). 14 neurones prototypiques et 2 arkypallidaux ont pu être testés. Alors que la majorité des neurones prototypiques testés ($\approx 79\%$) était significativement inhibée ($45,36 \pm 10,60\%$ d'inhibition de la fréquence basale de décharge, $n=11$, test-T apparié, $p < 0,001$, figure 21B), 2 neurones prototypiques étaient désinhibés ($\approx 14\%$, $58,88 \pm 3,51\%$ d'augmentation de la fréquence de décharge) et 1 n'était pas affecté. Les 2 neurones arkypallidaux étaient significativement inhibés ($99,6 \pm 0,4\%$ d'inhibition de la fréquence basale de décharge, figure 21D).

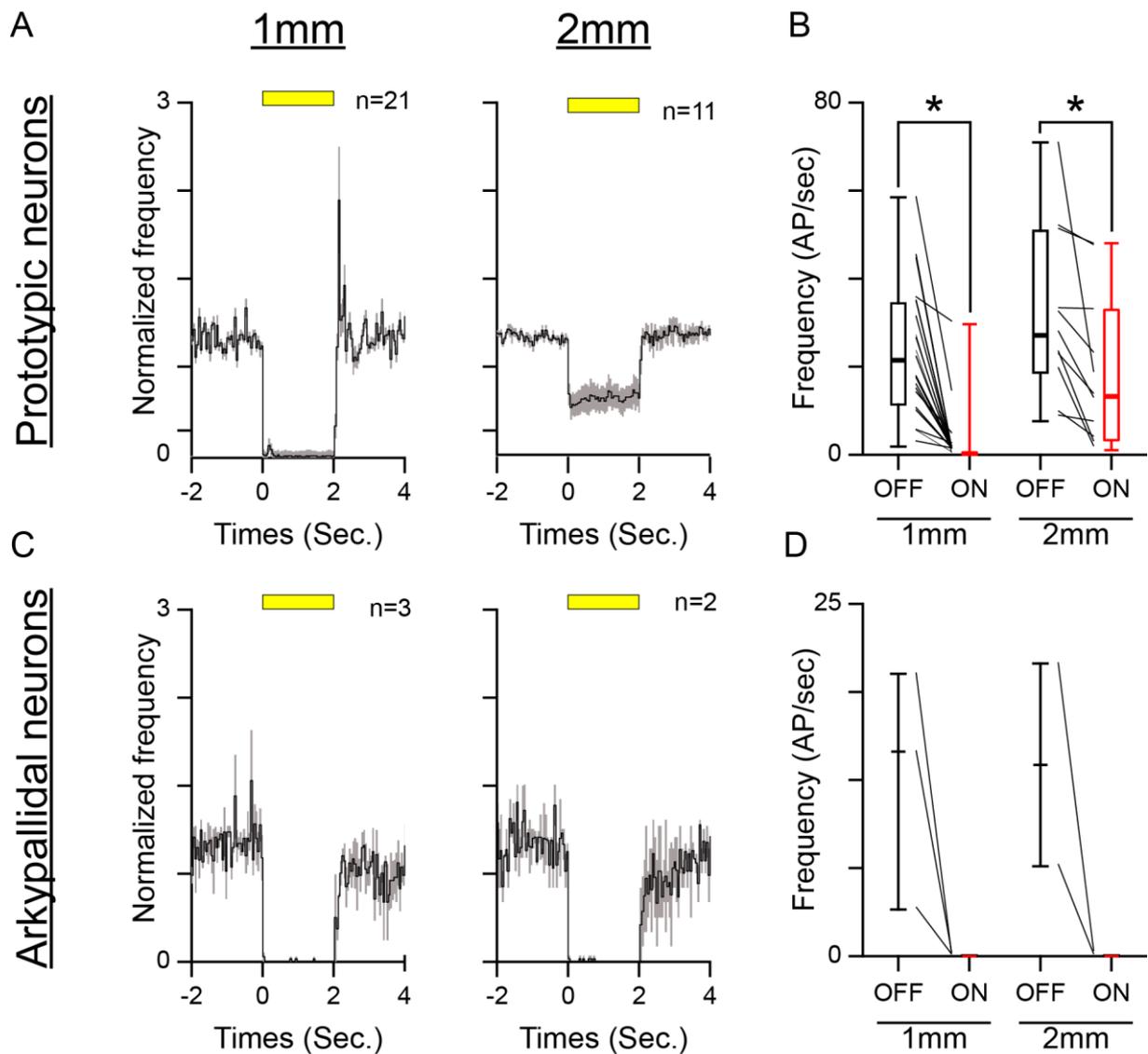


Figure 21 : La majorité des neurones prototypiques et arypallidaux est inhibée par la stimulation optogénétique.

(A et B) Les neurones prototypiques sont inhibés significativement par la stimulation optogénétique issue de fibres placées à 1 mm ($n=21$, test-T apparié, $p<0,001$) ou 2 mm ($n=11$, test de Wilcoxon, $p<0,001$) de la pointe de l'électrode. Seuls 3 neurones prototypiques enregistrés ne répondaient pas par une inhibition (voir texte).

(C et D) Les neurones arypallidaux enregistrés présentaient eux aussi une forte inhibition de leur fréquence de décharge après une stimulation par les deux fibres optiques. Pas des histogrammes péri-stimulus : 50 msec.

III.2 Le GP contrôle l'activité tonique du NST chez l'animal lésé

L'inhibition des neurones du GP induit une forte désinhibition des neurones du NST (figure 22). En effet, la majorité des neurones du NST enregistrés ($\approx 83\%$, $n=30/36$) présentait une augmentation significative de la fréquence de décharge (fréquence OFF vs

fréquence ON, $24,7 \pm 2,36$ vs $42,3 \pm 3,50$ PA/sec, test de Wilcoxon, $p < 0,001$, figure 22C et 22D). De surcroît, l'amplitude de la désinhibition (mesurée par le MI) était corrélée négativement avec la fréquence basale des neurones désinhibés ($n=30$, régression linéaire, $r^2=0,28$, $p < 0,05$, figure 22E). Ainsi, plus la fréquence basale (fréquence OFF) était faible, plus l'effet désinhibiteur était important. Par ailleurs, la désinhibition était relativement constante dans le temps (figure 22F) et la latence courte (figure 22G). Afin d'évaluer cette dernière, le temps du premier pas de 5 msec du z-score qui dépassait 2 a été mesuré (figure 22G). Dans ces conditions, les 30 neurones présentaient des réponses excitatrices. De plus, 63% de neurones ($n=17/25$) présentaient une latence inférieure à 10 msec, contre 80% ($n=25/30$) lorsque une latence inférieure à 20 msec était utilisée (figure 22G). Pour l'ensemble des neurones désinhibés, le CV ISI a été significativement diminué par l'inhibition optogénétique du GP ($0,86 \pm 0,058$ vs $0,68 \pm 0,089$, test de Wilcoxon, $p=0,003$, données non montrées).

Outre cette réponse désinhibitrice, une faible proportion de neurones ($n=36$, $\approx 17\%$) ne présentait pas de désinhibition significative ($n=2$, $\approx 6\%$) et certains étaient significativement inhibés ($n=4$, 11% , figure 22C). Nous les qualifierons par la suite de neurones non-désinhibés. Ce sont des neurones du NST puisque 4 d'entre eux répondaient à la stimulation corticale et que tous leurs LFP présentaient une réponse évoquée multiphasique, caractéristique du NST (données non montrées, Magill et al. 2004). Ces neurones ne différaient pas des neurones désinhibés au regard de la fréquence de décharge ($32,5 \pm 8,9$ PA/sec, test de Mann-Whitney, $p=0,538$) et de leur CV ISI ($0,98 \pm 0,11$, test de Mann-Whitney, $p=0,195$). Pour ces raisons, ils ont été combinés avec les neurones désinhibés pour les analyses de la synchronisation aux oscillations β . Pour ces 36 neurones, le nombre de stimulation moyenne a été de $64,5 \pm 4,3$, soit une durée de période ON et OFF égale à $129,0 \pm 8,1$ sec.

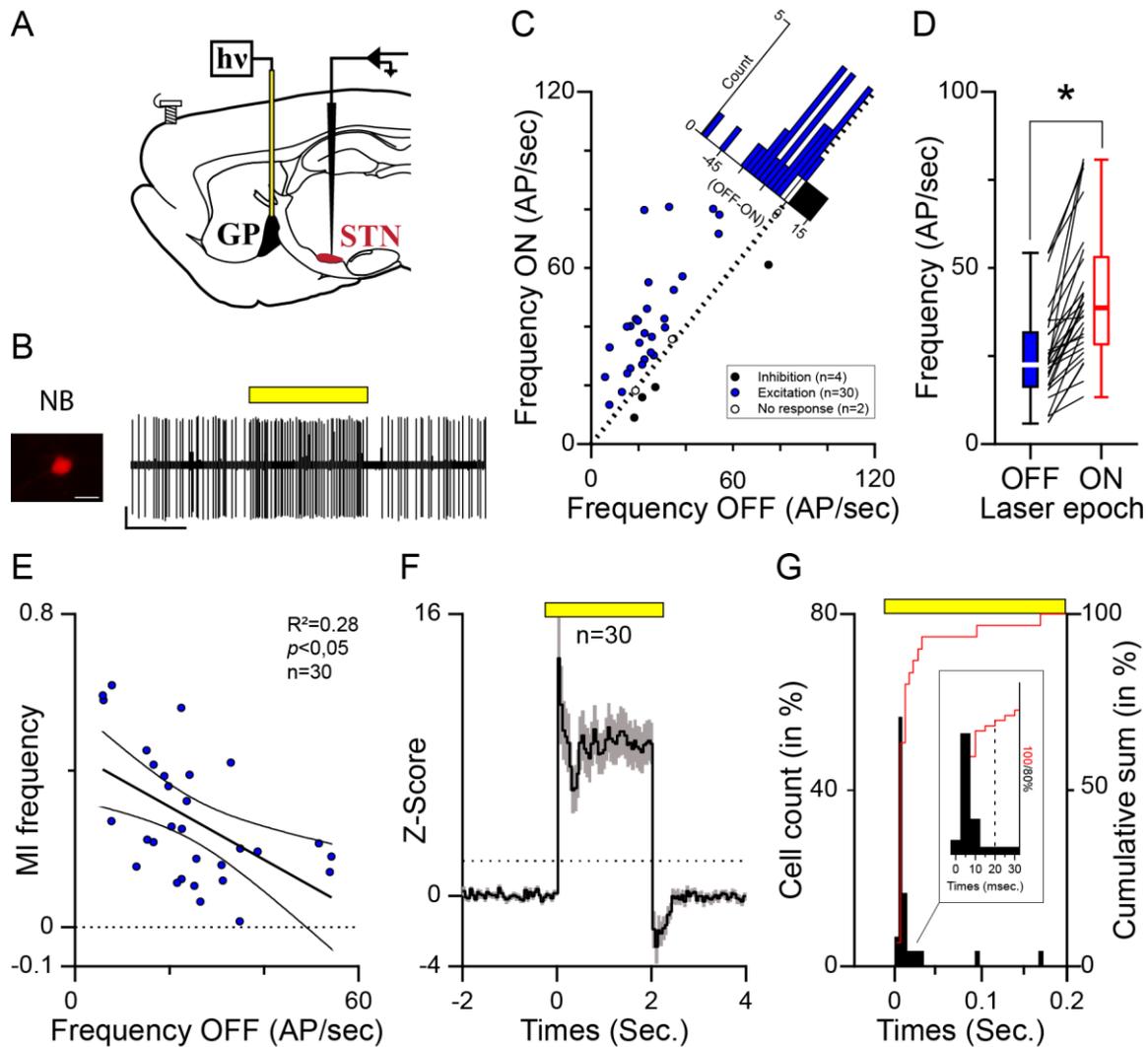


Figure 22 : Le GP contrôle l'activité tonique des neurones du NST.

(A et B) Schéma de l'approche expérimentale utilisée. Une fibre optique était implantée dans le GP exprimant l'Arch3 de rats 6-OHDA. Des enregistrements électrophysiologiques du NST (unitaires et des LFP) ainsi qu'un EcoG du mCx étaient réalisés simultanément. (B) Exemple de l'effet de l'inhibition du GP sur un neurone du NST (image à droite, échelles : 1 sec, 1 mV) identifié par marquage juxtacellulaire (image à gauche, échelle : 20 μ m).

(C) L'inhibition du GP désinhibe significativement (points noirs) la fréquence de décharge de la majorité des neurones du NST (30/36, points noirs). L'histogramme de distribution montre que la majorité des réponses des neurones du NST à l'inhibition optogénétique consiste en une désinhibition (pas : 3 PA/sec). Seuls 6 neurones (marqués en rouge) ne présentaient pas de désinhibition significative.

(D) La fréquence de décharge des neurones du NST désinhibés est significativement augmentée par l'inhibition du GP (n=30, test de Wilcoxon, $p=0,003$).

(E) L'amplitude de la désinhibition (Index de modulation ou MI) est corrélée négativement avec la fréquence basale des neurones désinhibés. n=30, régression linéaire +/- intervalle de confiance à 95 %, $p<0,05$.

(F) Histogramme moyen péri-stimulus des neurones du NST présentant une réponse désinhibitrice significative indiquée par la ligne pointillée (Pas : 50 msec).

(G) Latence moyenne de la réponse désinhibitrice. L'histogramme et la sommation cumulative ont été calculés en mesurant le premier pas du z-score qui dépassait 2. L'agrandissement de l'image montre que la réponse désinhibitrice commençait dans les 20 premières msec pour la majorité des neurones enregistrés (ligne pointillée, ≈ 80 %, n=25/30, pas de 5 msec).

III.3 Le GP est nécessaire au maintien des oscillations β dans la bCGB

Afin d'étudier l'effet de l'inhibition du GP sur la synchronisation β de la bCGB, des analyses spectrales des signaux EcoG, LFP et unitaires ont été réalisées. Une paire de signaux EcoG et LFP, enregistrés simultanément, a été sélectionnée pour chaque animal. Pour l'ensemble de ces analyses spectrales, la durée moyenne des périodes ON et OFF était égale à 127,6 +/- 19,4 secondes. Notre étude montre que l'inhibition du GP a diminué significativement les oscillations β anormalement exprimées dans le mCx (figure 23). En effet, les ASC de la bande β (10-30 Hz) des spectres de puissance normalisée des signaux EcoG enregistrés dans le mCx pendant la période ON sont significativement diminuées en comparaison à la période OFF (ASC OFF vs ON, 6,1 +/- 1,9.10⁻² vs 5,5 +/- 1,7.10⁻², n=10, test-T apparié, $p=0,022$, figure 23B et 23C). D'autre part, les ASC de la bande β des spectres de puissance normalisée des LFP, enregistrés simultanément dans le NST, ont été significativement diminuées par la stimulation laser en comparaison aux périodes OFF (ASC OFF vs ON, 0,13 +/- 0,012 vs 0,11 +/- 0,006, n=10, test de Wilcoxon, $p=0,002$).

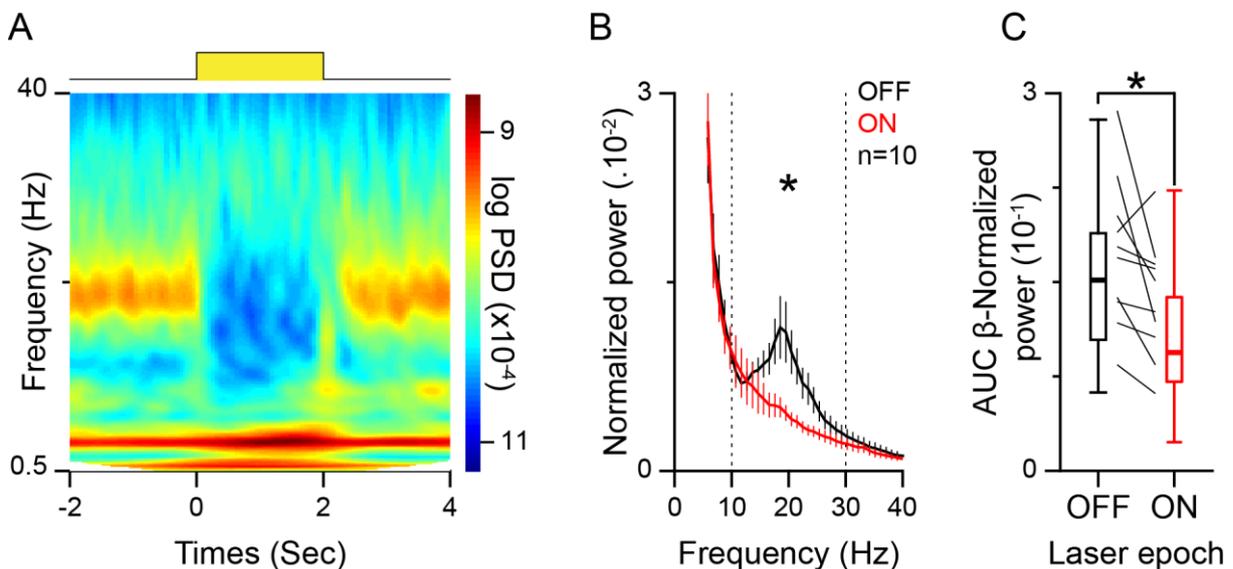


Figure 23 : Les oscillations β corticales sont supprimées par l'inhibition optogénétique du GP.

(A) Exemple d'un spectrogramme de l'EcoG du mCx lors de l'inhibition optogénétique du GP.

(B) Spectres de puissance des tracés EcoG sélectionnés pour chaque rat (n=10) avant (OFF) et au cours (ON) de la stimulation laser.

(C) La comparaison des aires sous la courbe de la bande 10-30 Hz des spectres de puissance des enregistrements EcoG du mCx, révèle une diminution significative des oscillations β (n=10, test-T apparié, $p=0,039$). Résolution spectrale du spectre de puissance : 1 Hz.

III.4 L'inhibition du GP diminue la cohérence entre le mCx et le NST

Afin de mesurer le niveau de synchronisation β entre le mCx et les GB, nous avons réalisé des analyses de cohérence entre les signaux EcoG, LFP et unitaires du NST. Un total de 37 enregistrements a été utilisé pour les analyses de cohérence, parmi lesquels 10 ont servi à l'analyse EcoG-LFP et 36 pour le calcul de la cohérence entre l'activité unitaire et l'EcoG (figure 24). Notre étude a montré que l'inhibition des neurones du GP diminue significativement la cohérence entre le mCx et les LFP enregistrés dans le NST (ASC OFF vs ASC ON, $1,6 \pm 0,34$ vs $0,78 \pm 0,15$, $n=10$, test de Wilcoxon, $p=0,002$, figure 24A). Une diminution comparable a été mise en évidence concernant la cohérence entre le mCx-EcoG et les unités du NST enregistrées au cours des épisodes d'oscillations β (ASC OFF vs ASC ON, $1,1 \pm 0,14$ vs $0,37 \pm 0,068$, $n=36$, test de Wilcoxon, $p<0,001$, figure 24B).

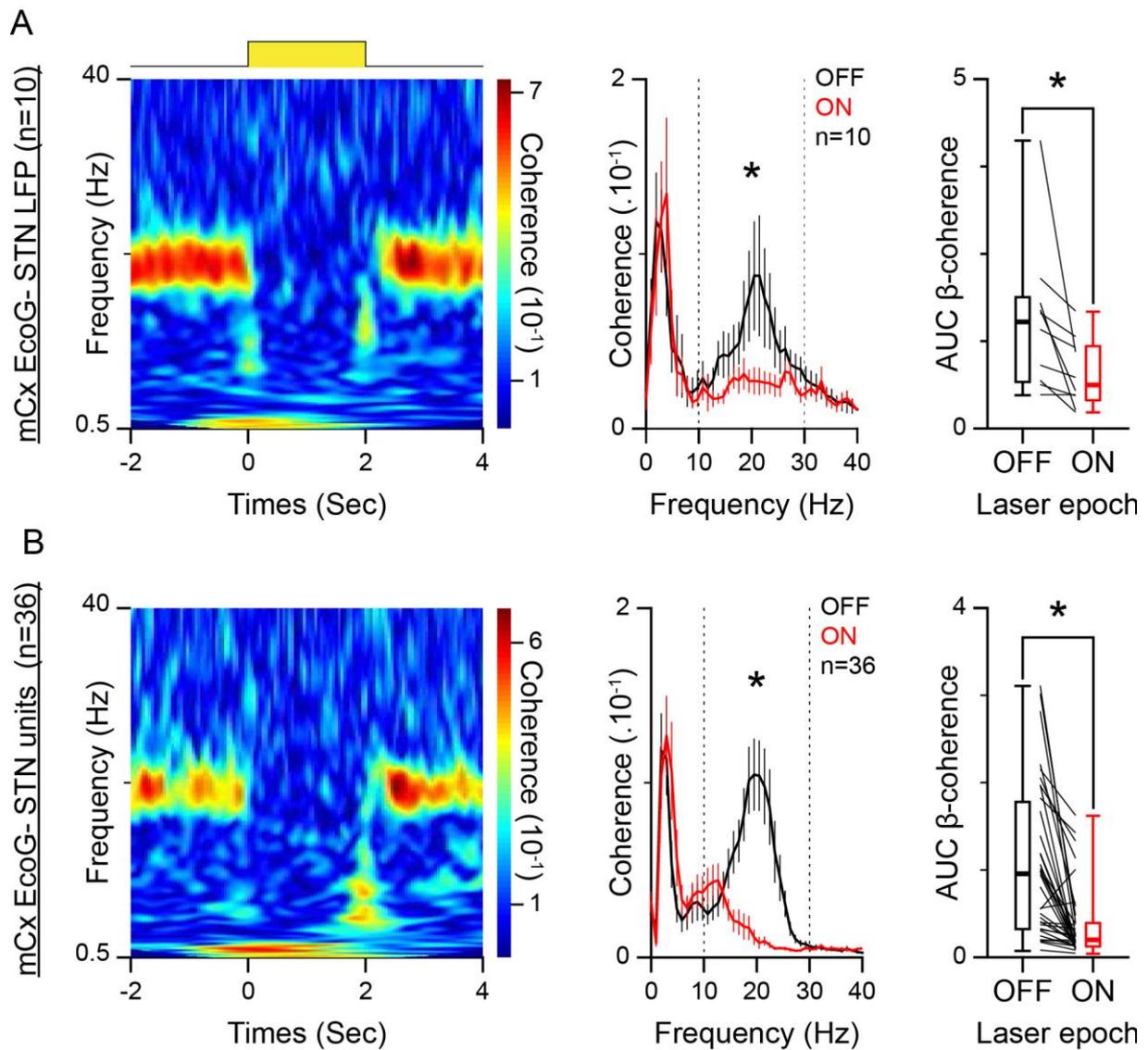


Figure 24 : L'inhibition du GP supprime la cohérence entre l'EcoG et l'activité unitaire du NST mais aussi avec les LFP.

(A) Effet de l'inhibition du GP sur la cohérence entre les LFP du NST et l'EcoG. Le cohérogramme temporel à gauche montre que l'inhibition du GP a significativement diminué la cohérence entre les LFP du NST et l'EcoG du mCx. Le cohérogramme au milieu a été obtenu en moyennant les spectres de cohérence entre les signaux LFP du NST et l'EcoG du mCx avant (OFF) et pendant l'inhibition (ON) du mCx. Les lignes pointillées indiquent les limites de la bande β utilisée pour mesurer les ASC de la figure de droite. Le diagramme en boîte à droite montre que les cohérences entre les LFP du NST et l'EcoG des rats enregistrés étaient altérées par l'inhibition du GP (n=10, test de Wilcoxon, $p=0,002$).

(B) Effet de l'inhibition du GP sur la cohérence entre les neurones du NST et l'EcoG. Les figures sont identiques à celles présentées en (A). Noter que l'inhibition du GP diminue significativement la cohérence entre les unités du NST et l'EcoG du mCx (n=36, test de Wilcoxon, $p<0,001$). Résolution des spectres de cohérence : 1 Hz.

III.5 L'inhibition du GP supprime l'entraînement β en phase des neurones du NST

Afin de mesurer le niveau de synchronisation β entre le mCx et les neurones du NST, nous avons construit des histogrammes de phase à partir des pics des oscillations β filtrées du mCx. Notre étude a mis en évidence que l'entraînement β des neurones du NST était significativement supprimé pour la majorité des neurones du NST enregistrés. En effet, le test de Rayleigh a montré que $\approx 80\%$ ($n=29$) des neurones n'était plus significativement entraînés par les oscillations β du mCx lors de l'inhibition du GP (figure 25). De même, les vecteurs moyens des neurones présentant encore un entraînement en phase lors de l'inhibition du GP, étaient significativement diminués ($0,018 \pm 0,024$ vs $0,046 \pm 0,016$, $n=7$, test-T apparié, $p=0,002$). Les neurones non-inhibés ne présentaient pas de différences significatives avec les neurones désinhibés au regard de la phase d'entraînement ($268,2 \pm 9,3^\circ$ vs $273,5 \pm 8,2^\circ$ respectivement, test de Mann-Whitney, $p=0,783$) et de la longueur du vecteur moyen ($0,15 \pm 0,027$ vs $0,14 \pm 0,015$ respectivement, test de Mann-Whitney, $p=0,567$). Ainsi, la longueur moyenne des vecteurs résultants moyens était significativement diminuée en période ON en comparaison à la période OFF (longueur OFF vs ON, $0,14 \pm 0,013$ vs $0,028 \pm 0,0058$, $n=36$, test de Wilcoxon, $p<0,001$, figure 25D).

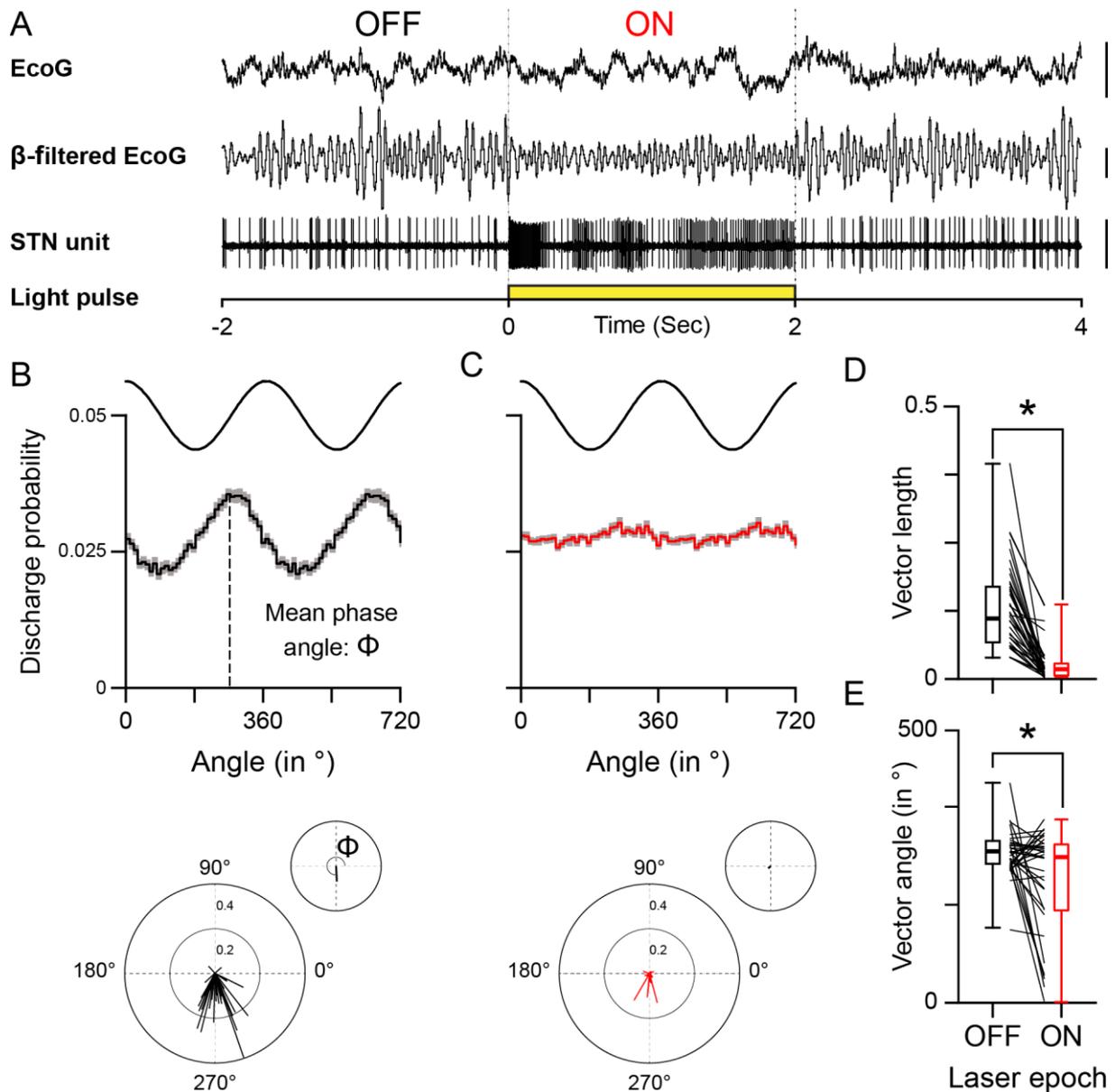


Figure 25 : L'inhibition du GP supprime l'entraînement β en phase des neurones du NST.

(A) Exemples d'enregistrements électrophysiologiques illustrant l'effet de l'inhibition du GP sur les oscillations β et la décharge d'un neurone du NST. Barres d'échelle : EcoG filtré : 250 μ V, EcoG : 250 μ V et Spike : 2 mV.

(B et C) Histogrammes moyens de phase des neurones du NST ($n=25$) aux oscillations β calculées dans les périodes OFF (à gauche en noir) ou dans les périodes ON (à droite en rouge). Pour plus de clarté, deux cycles β sont représentés dans les histogrammes. Les diagrammes de phase circulaire indiquent la phase et les vecteurs d'entraînement de chaque neurone (en bas) ainsi que les vecteurs moyens (en haut, petit diagrammes circulaires) enregistrés pendant les périodes ON et OFF laser.

(D) Effet de la stimulation laser sur la longueur des vecteurs d'entraînement des neurones du NST. Cette mesure indique que l'intensité de l'entraînement est significativement diminuée lors de l'inhibition du GP (test-T apparié, $p=0,002$).

(E) La phase mesurée par l'angle des vecteurs moyens d'entraînement, est modifiée significativement par l'inhibition du GP (test-T apparié, $p=0,547$). Pas des histogrammes de phase : 10° .

III.6 L'augmentation de la fréquence de décharge individuelle des neurones du NST n'est pas responsable de la suppression de la synchronisation β

Nos données démontrent que l'inhibition du GP supprime l'hyper-synchronisation β dans la bCGB. Cependant, il est possible que l'augmentation drastique de la fréquence de décharge des neurones du NST, liée à la désinhibition du GP, en soit la cause. De fait, cet effet de la fréquence pourrait induire une saturation de la décharge des neurones qui ne seraient plus en mesure de suivre le rythme β . Afin de valider ou non cette possibilité, nous avons réalisé un protocole de marquage juxtacellulaire qui nous a permis d'augmenter artificiellement la fréquence de décharge des neurones du NST ($n=19$, figure 26) et de tester l'effet de l'augmentation de la fréquence sur les niveaux de synchronisation β . Cinq rats héli-lésés ont été utilisés dans cette étude. Cette approche nous a permis d'augmenter significativement la fréquence de décharge des neurones du NST (fréquence OFF vs fréquence ON, $22,6 \pm 2,5$ vs $50,8 \pm 5,4$ PA/sec, $n=19$, test-T apparié, $p<0,001$) et dans une proportion plus importante qu'avec l'inhibition du GP. En effet, l'index de modulation de la fréquence était supérieur pour le marquage juxtacellulaire (MI juxtacellulaire vs MI Arch3-GP, $0,28 \pm 0,030$ vs $0,38 \pm 0,027$, $n=19$ vs 30 , test T, $p=0,023$, figure 26E).

La mesure de l'entraînement en phase a montré qu'à l'exception d'un neurone enregistré, la synchronisation β des 18 autres était maintenue malgré l'augmentation de la fréquence (figure 27). De même la phase d'entraînement n'était pas modifiée (angle OFF vs ON, $276,3 \pm 10,4^\circ$ vs $268,8 \pm 10,4^\circ$, $n=18$, test-T apparié, $p=0,135$, figure 27B). Cependant, la longueur des vecteurs moyens était significativement diminuée (longueur OFF vs ON, $6,8 \pm 0,92 \cdot 10^{-2}$ vs $5,0 \pm 0,69^\circ$, $n=18$, test-T apparié, $p<0,001$, figure 27B) et une corrélation positive a été mise en évidence entre l'index de modulation des vecteurs moyens résultants et celui de la fréquence (r^2 ajusté= $0,297$, $p=0,011$, données non montrées). Des résultats similaires ont été observés avec le ratio ON/OFF (r^2 ajusté= $0,211$, $p=0,032$, données non montrées).

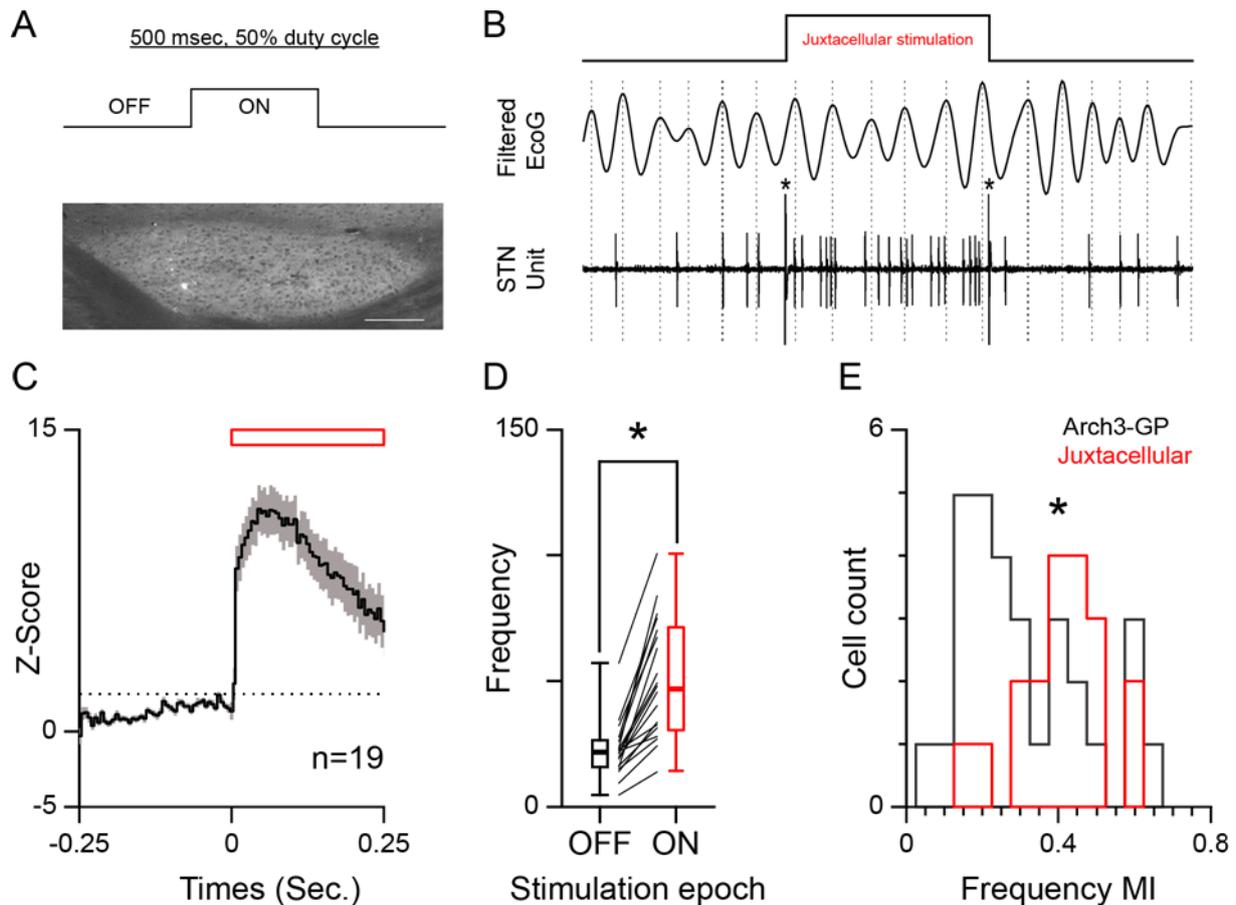


Figure 26 : La stimulation juxtacellulaire augmente significativement la fréquence de décharge des neurones du NST.

(A) Schéma du protocole de stimulation utilisé et exemple de marquage réalisé. Le protocole de stimulation juxtacellulaire consistait à stimuler électriquement les neurones du NST au travers de l'électrode d'enregistrement (stimulation de 250 msec, toutes les 500 msec, schéma en haut). La microphotographie illustre un marquage juxtacellulaire d'un neurone du NST (échelle : 220 μ m).

(B) Exemple de neurone du NST stimulé au cours d'un épisode d'oscillations β (750 msec d'enregistrement). Le tracé du haut représente les oscillations β filtrées de l'EcoG du mCx. Noter que le neurone émet plus de PA par cycle β lors de la stimulation. Ce neurone a été marqué et est présenté sur la microphotographie en A. Les artéfacts de stimulation sont indiqués par les astérisques.

(C et D) La stimulation juxtacellulaire a permis d'augmenter significativement la fréquence de décharge des neurones du NST ($n=19$, test-T apparié, $p < 0,001$).

(E) L'augmentation de la fréquence de décharge induite par le protocole de stimulation juxtacellulaire ($n=19$) était supérieure à la désinhibition induite par l'inhibition du GP ($n=30$, Test T, $p=0,023$). L'intensité de l'excitation a été quantifiée par l'index de modulation de la fréquence (Frequency MI). Pas de l'histogramme péri-stimulus : 5 msec. Pas de l'histogramme de distribution du MI : 0,05.

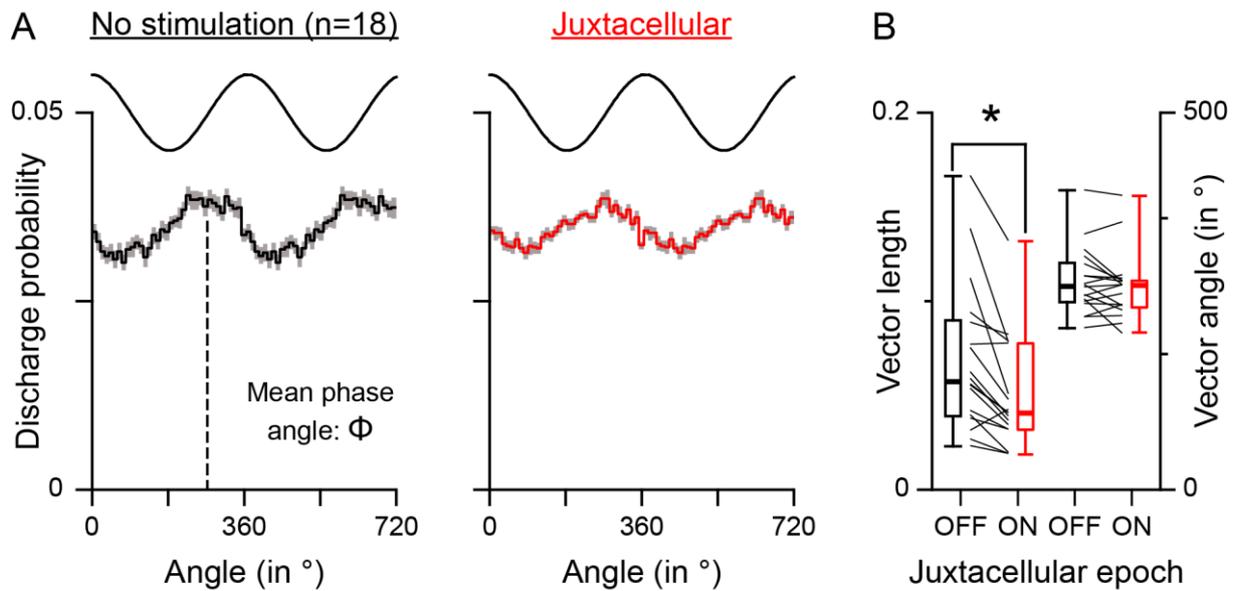


Figure 27 : L'augmentation de la fréquence de décharge ne supprime pas l'entraînement individuel en phase des neurones du NST mais diminue leur intensité.

(A) L'entraînement en phase de la majorité des neurones du NST avec les oscillations β enregistrées dans le mCx (tracés sinusoïdaux) n'a pas été altéré par la stimulation juxtacellulaire. Sur les 19 neurones enregistrés, un seul a été désynchronisé (non montré ici).

(B) La stimulation juxtacellulaire a diminué la longueur des vecteurs résultants moyens (à gauche, $n=18$, test-T apparié, $p<0,001$) mais n'a pas affecté la phase d'entraînement (à droite). Pas des histogrammes de phase : 10° .

III.7 Les oscillations β dans les GB réapparaissent avant celles du mCx

Pour déterminer la cinétique de la resynchronisation β dans le NST et le mCx, consécutives à l'arrêt de l'inhibition du GP, nous avons réalisé des analyses qualitatives de phase (figure 28). Pour cela, une analyse « multitaper » a été utilisée (voir matériels et méthodes) permettant de déterminer la phase des oscillations (0-50 Hz) contenues dans les signaux EcoG ($n=10$), LFP ($n=10$) et unitaires du NST ($n=36$). Comme indiqué dans la figure 28D, les phases des vecteurs moyens résultants des oscillations β des LFP du NST s'alignaient avant celles du mCx.

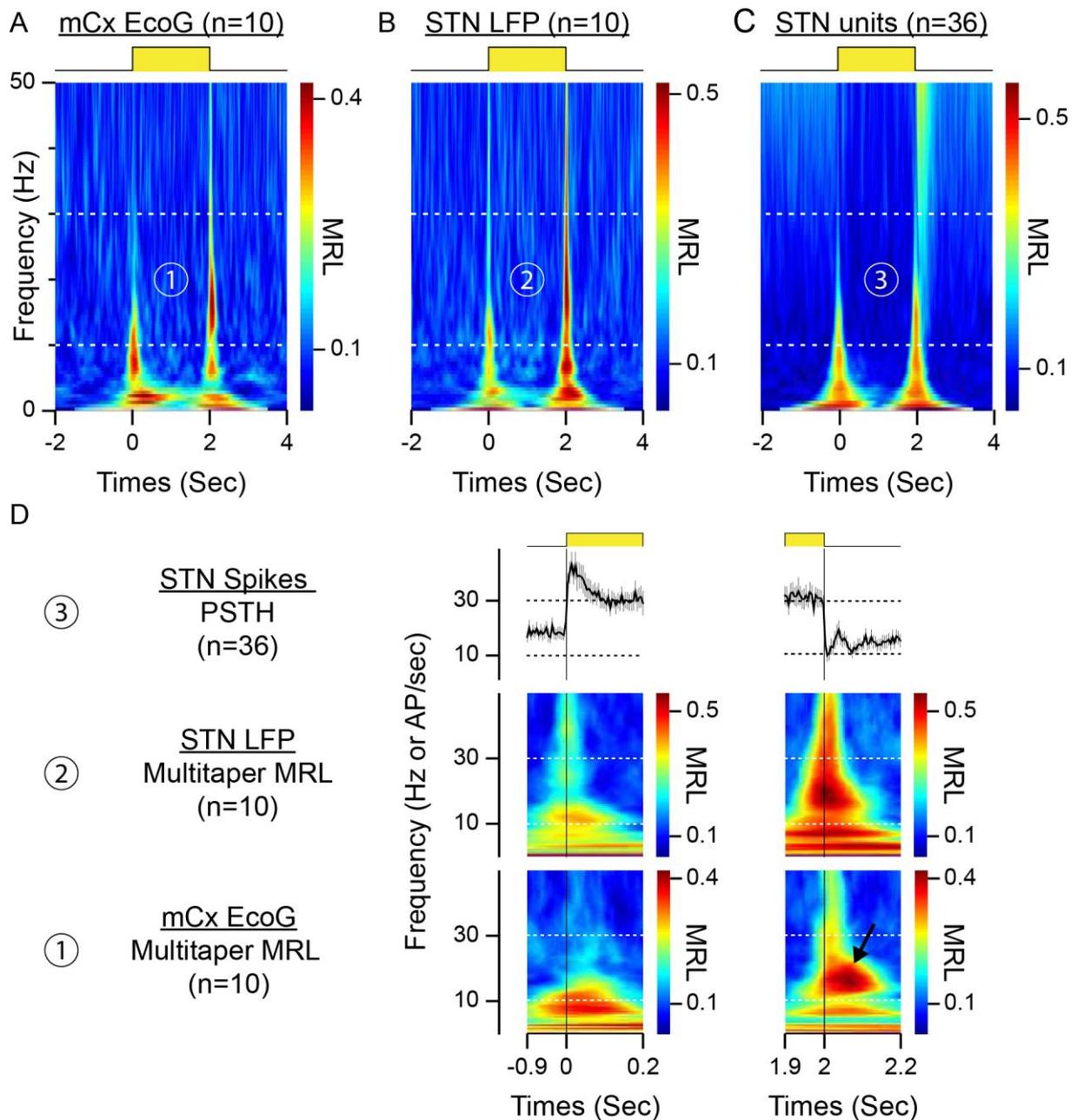


Figure 28 : Les oscillations des LFP du NST se réalignent avant celles du mCx.

(A, B, C) Après l'inhibition optogénétique du GP, la phase des vecteurs moyens résultants (ou Mean Resultant Length vector, MRL) des oscillations β enregistrées dans le mCx (A, n=10), les LFP du NST (B, n=10) et le train des PA du NST (C, n=36) se réalignent (ou reset). Les lignes pointillées définissent la bande β (10-30 Hz).

(D) Agrandissements, des fenêtres présentées en A et B, centrés sur le début (à gauche) ou la fin (à droite) de l'inhibition du GP (de 0 à 2 sec). Pour plus de clarté, les histogrammes péri-stimulus des neurones du NST ont été ajoutés à la place de la figure C (pas : 5 msec, n=36). Les carrés jaunes en haut de la figure représentent la stimulation lumineuse. Noter qu'immédiatement après la fin de l'inhibition du GP (figure à droite), les phases des oscillations β dans les LFP du NST (au milieu à droite) se réalignent avant celles du mCx (en bas à droite, flèche).

DISCUSSION

I. Résultats principaux

L'objectif principale de cette thèse était de déterminer l'implication fonctionnelle de réseaux de neurones spécifiques (*i.e.* le cortex moteur, globus pallidus, et le noyau parafasciculaire du thalamus) dans les mécanismes de génération et de propagation des oscillations β présents dans la MP. Pour cela, nous avons développé des approches de manipulation optogénétique basées sur l'inhibition ou l'activation lumineuse des réseaux de neurones ciblés. Cette méthode était particulièrement bien adaptée à l'étude de la dynamique des oscillations neuronales de par sa haute résolution temporelle et spatiale. En effet, l'induction et la récupération de l'activité neuronale à nos stimulations laser était de l'ordre de la milliseconde et permettait ainsi une analyse fine des relations de cause à effet. De plus, les injections de virus et les placements des fibres optiques, tous deux faits sous contrôle stéréotaxique, permettaient d'interroger le rôle de circuits neuronaux spécifiques.

Les résultats de cette approche expérimentale suggèrent que le mCx et le PF ne sont pas impliqués activement dans le maintien des oscillations β anormalement exprimées chez le rat 6-OHDA. Ces résultats ne semblent pas être liés à l'absence d'effet de nos inhibitions optogénétiques car nous avons montré des effets significatifs sur la fréquence de décharge des neurones du NST. Dans le cas de l'inhibition corticale, la réponse induite dans le NST était stéréotypée et se décomposait en 3 phases : une première inhibition, suivie d'un rebond (≈ 400 msec) et d'une seconde inhibition. La latence de survenue de la première réponse inhibitrice était lente (< 50 msec) ce qui pourrait suggérer un effet indirect via la voie cortico-striatale. Cependant, le marquage axonal eYFP dans le NST montre que les neurones de la voie hyperdirecte exprimaient l'ArchaeorhodopsineT3. Les réponses du NST à l'inhibition du PF étaient, en revanche beaucoup plus hétérogènes et aucun patron précis n'a été observé pendant la stimulation. En revanche, l'arrêt de la stimulation laser était toujours associé à une bouffée de PA qui survenait dans un délai de ≈ 35 msec. Ce rebond des neurones du

NST intervenait ≈ 20 msec après l'arrêt de l'inhibition des neurones du PF et était simultanément accompagné d'un réalignement de la phase des oscillations β enregistrées dans les LFP du NST et de l'EcoG du mCx. Ces données suggèrent donc que les neurones du NST sont peu sensibles au drive excitateur issu de la décharge tonique (à 4 Hz) des neurones du PF. Ce drive ne devient efficace que lors d'une augmentation relativement élevée de la fréquence de décharge des neurones du PF (à 16 Hz). En revanche, le délai de décharge d'environ 20 msec entre l'excitation du PF et celle du NST semble long, paradoxalement, au délai mesuré à la suite d'une stimulation électrique du PF (3-4 msec). Cette discordance temporelle pourrait s'expliquer par une différence dans la synchronisation des réponses excitatrices du PF. Quoiqu'il en soit, le rebond excitateur du PF est suffisant pour moduler les propriétés dynamiques du réseau et induire un réalignement de la phase des oscillations β simultanément dans le NST et l'ensemble de la bCGB.

Nos résultats montrent également le rôle causal des circuits neuronaux du GP dans le maintien de l'expression des oscillations β à des niveaux élevés chez le rat 6-OHDA. En fait, l'inhibition optogénétique du GP a un effet puissant sur la dynamique de ces oscillations qui se traduit par : la suppression de la connectivité fonctionnelle (*i.e.* cohérence) aux fréquences β entre le mCx et les LFP du NST ; une réduction de la présence des oscillations β dans le mCx ; et la perte de l'entraînement des neurones du NST aux fréquences β . Les neurones du NST présentaient une réponse excitatrice rapide (< 20 msec) à l'inhibition du GP et nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre l'amplitude de cette excitation et la fréquence basale des neurones du NST. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'activité tonique des neurones du GP contrôle la fréquence, le patron de décharge et les niveaux de synchronisation de la décharge des neurones du NST.

II. Origine des oscillations β dans la boucle cortex-ganglions de la base du rat 6-OHDA

Les mécanismes cellulaires à l'origine de l'expression anormale des oscillations β de la bCGB sont encore méconnus mais plusieurs hypothèses ont été émises. Des études de modélisation informatique proposent que l'hyper-synchronisation β est une propriété émergente de ces circuits, résultant d'un déséquilibre entre les différentes voies fonctionnelles qui composent ces boucles (Leblois et al. 2006; Pavlides et al. 2015; Kumaravelu et al. 2016). D'autres auteurs postulent que l'interaction entre la voie hyperdirecte et un générateur de rythme endogène des GB, constitué par le micro-réseau GP-NST, est à l'origine de cette hyper-synchronisation β (Bevan et al. 2002; Mallet et al. 2008; Nambu & Tachibana 2014). Une autre théorie avance l'hypothèse selon laquelle le mCx générerait les oscillations β et les transfèrerait dans les GB par l'intermédiaire du striatum, rendu permissif par la déplétion DAergique (Jayasinghe et al. 2015; Zold et al. 2012). Enfin, l'augmentation de la connectivité intranucléaire du NST pourrait être à l'origine de la mise en place d'un état oscillatoire stable dans le micro-réseau GP-NST (Gillies & Willshaw 2004). Au regard de ces données, il apparaît que le micro-réseau GP-NST et l'organisation fonctionnelle du réseau cortex-GB en boucle de rétrocontrôle sont des caractéristiques essentielles pour l'émergence des états anormalement synchronisés. L'importance de ces boucles rétroactives a récemment été confirmée par Brazhnik et al. (2016). Ces travaux ont montré que l'inhibition des entrées GABAergiques du thalamus supprime les oscillations β dans la bCGB, soulignant ainsi l'importance de la connectivité des GB avec le système thalamo-cortical. Aujourd'hui l'architecture neuronale impliquée dans la genèse de ces oscillations β n'est pas connue car les approches pharmacologiques utilisées jusqu'alors n'étaient pas spécifiques des structures incriminées (Tachibana et al. 2011; Pan et al. 2014). C'est avec l'idée d'apporter des réponses à cette question et des connaissances nouvelles, que nous avons développé une approche d'inhibition optogénétique. Cette

dernière nous a permis de questionner directement le rôle du mCx et du PF, qui forment, tous deux, des boucles de rétrocontrôle avec les GB.

Quelles que soient les théories proposées, il semble que le mCx serait un acteur essentiel dans l'expression des oscillations β . Cette hypothèse est d'ailleurs étayée par des études réalisées chez les patients parkinsoniens qui ont montré que les oscillations β corticales dirigeaient celles enregistrées dans le NST selon une analyse de causalité de Granger (pour revue voir Oswal et al. 2013). Toutefois des données contradictoires ont aussi été obtenues avec la même méthode d'analyse chez les patients (Lopez-Azcarate et al. 2010) et les modèles animaux (Li et al. 2016; Javor-Duray et al. 2014) révélant ainsi une limite de cette approche analytique. Par ailleurs, les neurones corticaux qui oscillent à la fréquence β sont peu nombreux (Goldberg et al. 2002; Brazhnik et al. 2016) et semblent être restreints aux neurones du tractus pyramidal (Pasquereau & Turner 2011). Ainsi, il est probable que les oscillations β enregistrées via des EEG dans le mCx moteur reflètent plus spécifiquement l'activité des entrées synaptiques plutôt qu'une réelle activité de sortie (Stein & Bar-Gad 2013). Cette assertion est cohérente avec nos travaux qui contredisent l'hypothèse d'une genèse corticale. De plus, nos expériences d'inhibition du GP montrent que la réapparition du rythme β dans le mCx succédait à celle des LFP dans le NST. **Cependant, ces données doivent être interprétées avec précaution au vu de la rapidité de réapparition du rythme β dans le LFP et le mCx. De plus, aucune analyse quantitative précise n'a encore été réalisée.**

Notre étude supporte l'idée que le mCx n'est pas impliqué dans le maintien des oscillations β au sein des GB. Ainsi, la réponse stéréotypée des neurones du NST à l'inhibition du mCx pourrait signaler l'entrée des GB dans un nouvel état dynamique où les neurones continuent d'osciller même en l'absence d'entrées corticales motrices. Nous ne pouvons néanmoins pas exclure que ces changements dynamiques n'impliquent pas d'autres régions corticales dans la mesure où nos infections concernaient uniquement les régions rostrales du mCx (Cx M1/M2). Or, il a été rapporté que les oscillations β sont

également exprimées dans le cortex somato-sensoriel des patients parkinsoniens et des rats 6-OHDA (Sharott et al. 2005; Degos et al. 2009). Étant donné que le thalamus moteur du rat projette aussi sur ces régions corticales somato-sensorielles (Kuramoto et al. 2009; Kuramoto et al. 2015), nous ne pouvons pas exclure l'implication de ces dernières dans les mécanismes de génération des oscillations β . **Une perspective possible pour tester ce mécanisme, serait d'effectuer des inhibitions corticales de plus large envergure qui incluraient les régions caudales du cortex sensorimoteur et notamment le cortex en tonneaux.**

Une étude précédente a montré qu'une boucle de rétroaction est nécessaire à l'expression anormale des oscillations β chez le rat 6-OHDA (Brazhnik et al. 2016). En raison des résultats précédemment présentés, nous avons postulé qu'une structure qui projette sur les GB et qui est connectée au thalamus moteur est impliquée dans le maintien et la propagation des oscillations β . Une structure remplissait ces critères : le PF. Effectivement, il forme une boucle fonctionnelle avec les GB qui court-circuite le mCx (Tseng 2009). Plus précisément, il reçoit des entrées de la SNr et du thalamus moteur et innerve en retour le striatum, le GP, et le NST (Mouroux et al. 1995; Mouroux et al. 1997; Ding et al. 2010; Smith et al. 2014). De surcroît, sur un plan fonctionnel, Parr-Brownlie et al. (2009) ont rapporté que son activité oscillatoire est drastiquement augmentée chez le rat 6-OHDA. Sur la base de ces travaux, une étude computationnelle a prédit qu'il pourrait jouer un rôle dans le maintien en phase des neurones arkypallidaux et du NST lors des oscillations β (Nevado-Holgado et al. 2014). Finalement nos expériences ont remis en question cette hypothèse car ni la puissance des oscillations β , ni l'entraînement en phase des neurones du NST, n'étaient altérés par l'inhibition du PF. Il est important de préciser ici que ces résultats doivent être répliqués sur un plus grand nombre de neurones du NST, d'autant plus que leurs réponses étaient très hétérogènes. Cependant, cette expérience a mis au jour un résultat inattendu qui correspond à un réalignement simultané des phases des oscillations β dans les NST et le mCx. Ce rephasage coïncidait dans ces deux structures et n'était pas précédé par le rebond

des neurones du NST. Ces données font écho aux travaux de Leventhal et al. (2012) qui montrent un rephasage des oscillations β induit par des stimulations sensorielles (*i.e.* les sons instructeurs qui indiquent qu'une action doit être initiée). Contrairement à la synchronisation β qui précède le mouvement, ce réalignement de la phase était systématique et non spécifique d'une réponse comportementale. Les auteurs ont proposé que cette resynchronisation β induirait une transition vers un état plus vigilant (Leventhal et al. 2012). Étant donné que les neurones du PF intègrent différents types de stimuli sensoriels et relaient ces informations aux GB (Matsumoto et al. 2001), **il serait intéressant de reproduire ces données chez un animal contrôlé par de brèves excitations optogénétiques du PF.**

L'hypothèse d'une genèse sous-corticale des oscillations β a été formulée au regard de la profonde altération de l'activité du réseau des GB dans la MP. Au sein de ce dernier, c'est principalement le micro-réseau GP-NST qui a retenu l'attention. En effet, une étude sur culture organotypique a montré que le micro-réseau GP-NST était capable de générer une activité oscillatoire auto-entretenu de faible fréquence (0,4-1,2 Hz, Plenz & Kital 1999). Comme nous l'avons vu dans l'introduction, ce mécanisme cellulaire n'est cependant pas adapté à la période des oscillations β . C'est pourquoi, un autre mécanisme de réverbération de l'activité du NST dans le GP a été proposé (Baufreton et al. 2005). Il est basé sur la désinactivation de canaux sodiques voltage-dépendants du NST qui est induite par des brèves hyperpolarisations en provenance du GP. En conséquence, les neurones du NST seraient plus « sensibles » à leurs entrées excitatrices. Ainsi, de nombreux auteurs ont proposé que le micro-réseau GP-NST serait directement impliqué dans la genèse et le maintien des oscillations β (Mallet et al. 2008; Tachibana et al. 2011; Kumar et al. 2011). De nombreuses données expérimentales viennent soutenir cette hypothèse. Premièrement, l'activité intra- et inter-structures de ce micro-réseau est hautement synchronisée aux fréquences β dans la MP (Levy et al. 2000; Magill et al. 2001; Walters et al. 2007; Mallet et al. 2008; Miguelez et al. 2012). Deuxièmement, la connectivité anatomo-fonctionnelle entre

le GP et le NST augmente chez les rats 6-OHDA (Fan et al. 2012), suggérant un renforcement des rebonds post-inhibitions du NST. Enfin, la SCP du NST supprime les oscillations β exacerbées dans l'ensemble de la bCGB chez les patients et dans les modèles animaux (Hammond et al. 2007; Moran et al. 2012). Néanmoins, la latence de réponse des neurones du NST et du GP (<5 msec) apparaît peu compatible avec la période des oscillations β (\approx 50 msec, Kita & Kitai 1991; Kita et al. 2005). Au vu de ces données contradictoires, il nous paraissait essentiel d'étudier le rôle du GP dans la synchronisation β du rat hémi-lésé. L'utilisation d'une approche optogénétique nous a permis de montrer que l'activité hypersynchronisée des GB et notamment du GP, est nécessaire à l'expression et à la propagation anormale des oscillations β dans la bCGB de rats 6-OHDA. Cependant, cette diminution des oscillations β s'accompagnait d'une forte désinhibition des neurones du NST qui pourrait altérer sa capacité à transférer l'activité rythmique β . Grâce à la stimulation juxtacellulaire, nous avons vérifié qu'à l'échelle individuelle l'augmentation de la fréquence de décharge (dans une gamme similaire à la désinhibition) n'était pas responsable de la désynchronisation. Toutefois, il existe une corrélation entre les amplitudes d'augmentation de la fréquence induites par la stimulation juxtacellulaire et la diminution de l'intensité d'entraînement des neurones du NST. Ces données suggèrent donc que passé un seuil d'excitation, il serait possible de supprimer l'entraînement β à l'échelle unitaire dans le NST mais pas au niveau du réseau. **Afin de vérifier qu'une désinhibition simultanée d'une plus large population de neurones du NST n'est pas à l'origine de la désynchronisation, il semble important de réaliser des expériences complémentaires de stimulation optogénétique visant à exciter globalement le NST. Ces expériences contrôle sont en cours de réalisation.**

Pris dans leur ensemble, ces travaux de thèse ont permis de redéfinir les circuits neuronaux impliqués dans l'émergence des oscillations β chez le rat 6-OHDA. Au vu de nos résultats et des données de la littérature, il semble que les oscillations β sont générées et/ou entretenues par une boucle sous-corticale qui implique le thalamus moteur et le micro-

réseau GP-NST. Afin d'étudier plus en détail les mécanismes de génération des oscillations β , nous avons réalisé une série d'expériences préliminaires chez des animaux contrôles (figures A1 et A2). Ces dernières nous ont permis de déterminer avec précision si les circuits neuronaux du GP et du NST étaient suffisants à la réintroduction de ces oscillations β dans l'ensemble de la bCBG tout en conservant les relations de phases connues entre ces structures.

III. Hypothèses sur l'entretien des oscillations β dans les GB

Des précédentes études ont pointé l'importance de la voie hyperdirecte dans le maintien des oscillations β (Tachibana et al. 2011; Pan et al. 2014). Cependant nos données invalident l'importance de cette dernière dans les mécanismes de maintien des oscillations β chez le rat héli-lésé. Pour conforter ou non ces résultats, nous avons réalisé des expériences préliminaires de stimulation optogénétique directe des neurones du NST. Elles avaient pour but de mimer une entrée excitatrice oscillante au rythme β (figure A2 A). Il est important de préciser ici que ce travail ne concernait qu'un faible nombre de rats ($n=4$) et doit donc être répliqué. Néanmoins, ces résultats montrent qu'une stimulation excitatrice du NST à la fréquence β ne reproduit pas l'opposition de phase entre les neurones prototypiques et ceux du NST comme démontré chez le rat 6-OHDA (Mallet et al. 2008). Ces résultats préliminaires renforcent donc la remise en question du rôle de la voie hyperdirecte dans l'émergence des oscillations β , mais également du mécanisme de réverbération de l'activité oscillatoire au sein du micro-réseau GP-NST (Baufreton et al. 2005). En effet, il a été proposé que le retour excitateur exercé par le NST sur les neurones du GP pouvait être à l'origine de l'autoentretien d'un rythme oscillatoire (Baufreton et al. 2005; Mallet et al. 2008). **Au vu de ces données, il nous apparait impératif de tester le rôle causal du NST dans le maintien des oscillations β (travail en cours). S'il n'est pas nécessaire, alors son inhibition optogénétique ne devrait pas supprimer ou diminuer la synchronisation β .**

L'organisation des connexions synaptiques établies par le GP indiquent que ses synapses sont dans une position idéale pour contrôler l'activité de sortie des neurones du NST (Smith et al. 1998; Bolam et al. 2009). En effet, elles sont situées directement sur les corps cellulaires ou sur les dendrites proximales. Ces données anatomiques ont été complétées par des travaux physiologiques qui suggèrent que le GP contrôle l'activité tonique du NST en situation physiologique (Rouzaire-Dubois et al. 1980; Baufreton et al. 2005) et par conséquent celle de la SNr (Robledo & Féger 1990). Par une approche optogénétique spécifique du GP, nous avons clairement démontré que le GP conditionne la fréquence de décharge des neurones du NST chez les rats hémi-lésés et contrôles (figure A1). Plus spécifiquement, nous avons mis en évidence l'existence d'une corrélation négative entre l'amplitude de la désinhibition des neurones du NST et leurs fréquences basales. Au vu de ces résultats, nous nous sommes demandés si le GP pourrait aussi organiser l'activité oscillatoire au sein de la voie indirecte. Par une approche optogénétique chez l'animal contrôle, nous avons montré qu'une inhibition sinusoïdale du GP est suffisante pour induire une hyper-synchronisation dans la bCGB, comparable à celle retrouvée chez le rat 6-OHDA (figure A2 B). Cette stimulation induit l'expression d'oscillations β anormales dans le mCx et reproduit l'opposition de phase entre les neurones prototypiques du GP et ceux du NST. **Prises dans leur ensemble, ces données suggèrent que l'activité oscillante des neurones prototypiques est nécessaire et suffisante pour synchroniser l'activité du NST et, induire l'expression anormale des oscillations β dans l'ensemble de la bCGB. Dans la continuité de ces travaux, il serait intéressant d'étudier plus en détail les mécanismes à l'origine de la synchronisation anormale des neurones prototypiques. Par exemple, nous proposons d'interroger le rôle du striatum dans le maintien de l'expression des oscillations β de la bCGB.**

IV. Rôle Causal des oscillations β et perspectives

Nous avons vu dans l'introduction que le rôle pathologique des oscillations β ne fait pas consensus. Nos travaux de thèse ne répondent pas directement à cette question, d'autant qu'ils ont été réalisés chez l'animal anesthésié. Cependant ils apportent des précisions sur les circuits neuronaux impliqués dans le maintien et la propagation des oscillations β et, par conséquent nous permettront de tester l'hypothèse de leurs implications dans la symptomatologie parkinsonienne.

Nous avons vu que le GP est nécessaire à l'expression pathologique des oscillations β chez les rats 6-OHDA. Ces résultats sont cohérents avec les données cliniques puisqu'il a été montré que la SCP du GP de patients parkinsoniens est plus efficace pour supprimer l'akinésie/bradykinésie que celle réalisée dans le GPi (Yelnik et al. 2000; Vitek et al. 2004). Ces résultats ont été confirmés chez le singe MPTP (Vitek et al. 2012) et ils suggèrent que l'altération de l'activité électrophysiologique du GP est efficace pour lever les symptômes moteurs de la MP. Étant donné qu'une lésion du GP aggrave l'akinésie (Munro-Davies et al. 1999) et que l'activité des neurones du GP est globalement diminuée en condition de déplétion DAergique, **il nous paraît important de tester l'effet de l'augmentation de la fréquence de décharge des neurones du GP sur la suppression des oscillations β . Cela permettrait de vérifier l'amélioration, ou non, de la symptomatologie motrice.**

Les neurones prototypiques sont des outils formidables pour synchroniser l'activité de la voie indirecte. Ils offrent la possibilité d'induire une synchronisation β anormale qui s'étend jusqu'au mCx. **Ainsi, il serait intéressant de tester l'effet d'un excès de synchronisation β chez un animal sain et de mesurer l'altération, ou non, du comportement locomoteur. Enfin, il peut être envisagé d'éprouver les hypothèses du « statut quo » ou du « gate control » chez l'individu sain.** Ces dernières proposent que la synchronisation β permet de maintenir une action sensorimotrice déjà sélectionnée (Engel & Fries 2010; Leventhal et al. 2012). Alors, il serait possible d'utiliser une tâche motrice qui

nécessiterait de changer une action déjà engagée (GO/GO). Selon ces théories, l'augmentation de la synchronisation β juste avant le changement d'action devrait maintenir mouvement initialement engagé.

ANNEXES

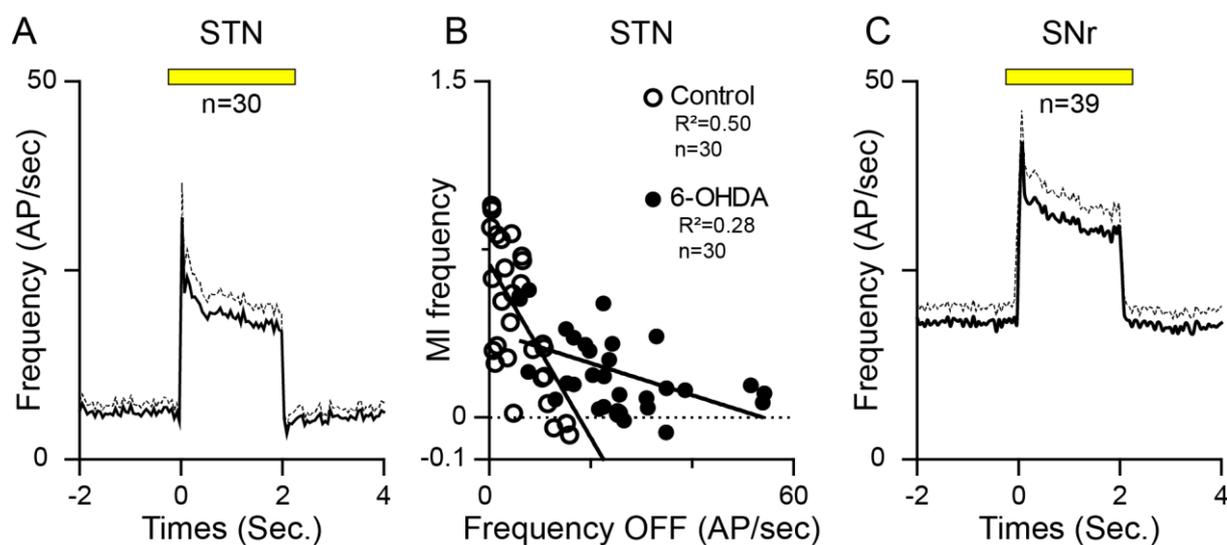


Figure A1 : Les neurones prototypiques du GP contrôlent l'activité des neurones du NST et de la SNr chez le rat non-lésé.

Une infection du GP (AAV5-hSyn-Arch3) a été réalisée chez des animaux contrôle selon la même procédure que pour les rats hémi-lésés. Des enregistrements du NST ou de la SNr ont ensuite été réalisés.

(A) Histogramme moyen péri-stimulus des neurones du NST présentant une réponse désinhibitrice lors de l'inhibition du GP (Pas : 50 msec).

(B) L'amplitude de la désinhibition des neurones du NST (Index de modulation ou MI) est corrélée négativement avec la fréquence basale des neurones désinhibés chez l'animal 6-OHDA ($n=30$, régression linéaire, $p<0,05$, $r^2=0,28$) et contrôle ($n=30$, régression linéaire, $p<0,05$, $r^2=0,50$).

(C) Histogramme moyen péri-stimulus des neurones du SNr présentant une réponse désinhibitrice lors de l'inhibition du GP (Pas : 50 msec).

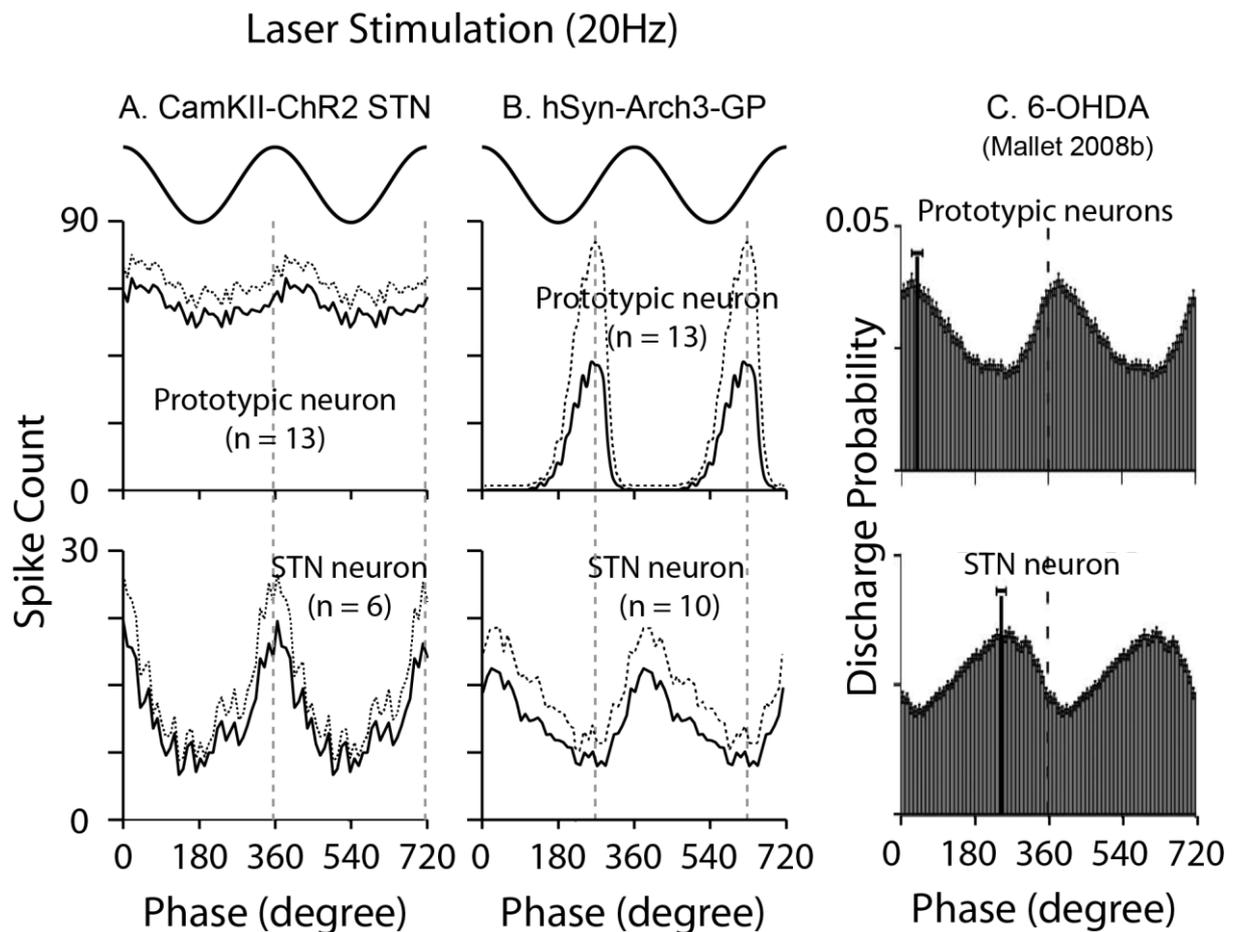


Figure A2 : L'inhibition des neurones du GP à la fréquence β est suffisante pour reproduire l'entraînement en phase retrouvé chez le rat hémi-lésé anesthésié.

Des infections des neurones du NST (AAV5-CamKII-ChR2-E123A, **A**) ou du GP (AAV5-hSyn-Arch3, **B**) ont été réalisées chez des rats contrôles. Chez ces animaux anesthésiés, nous avons ensuite enregistré dans le NST ou le GP afin de déterminer l'effet d'une stimulation sinusoïdale par une lumière bleue (Channelrhodopsine2, ChR2, **A**) ou jaune (Arch3, **B**). Ces résultats ont montré que la stimulation des neurones du NST, par la ChR2 à la fréquence β (**A**), ne reproduit pas l'entraînement en opposition de phase des neurones prototypiques du GP ($n=13$) et ceux du NST ($n=6$), comme retrouvé chez l'animal 6-OHDA (**C**). Noter que le décalage de phase est compatible avec une excitation directe exercée par les neurones du NST sur les prototypiques. À l'inverse, l'inhibition à 20 Hz des neurones du GP (**B**) est suffisante pour reproduire l'opposition de phase des neurones prototypiques ($n=10$) et du NST ($n=10$), comme démontré chez l'animal 6-OHDA (**C**). Pas des histogrammes de phase : 10°.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdi, A., Mallet, N., Mohamed, F. Y., Sharott, A., Dodson, P. D., Nakamura, K. C., Suri, S., Avery, S.V., Larvin, J.T., Garas, F.N., Garas SN, Vinciati, F, Morin, S, Bezard, E., Baufreton, J., Magill, P. J. (2015). Prototypic and Arkypallidal Neurons in the Dopamine-Intact External Globus Pallidus. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6667–6688.
- Adrian, E. D., & Matthews, B. H. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of Physiology*, 81(4), 440–471.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366–375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrated of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, 13(7), 266–271.
- Ammari, R., Lopez, C., Bioulac, B., Garcia, L., & Hammond, C. (2010). Subthalamic nucleus evokes similar long lasting glutamatergic excitations in pallidal, entopeduncular and nigral neurons in the basal ganglia slice. *Neuroscience*, 166(3), 808–818.
- Arbuthnott, G. W. (2014). Thalamostriatal synapses-another substrate for dopamine action? *Progress in Brain Research*, 211, 1–11.
- Ballion, B., Mallet, N., Bezard, E., Lanciego, J. L., & Gonon, F. (2008). Intratelencephalic corticostriatal neurons equally excite striatonigral and striatopallidal neurons and their discharge activity is selectively reduced in experimental parkinsonism. *The European Journal of Neuroscience*, 27(9), 2313–2321.
- Basha, D., Dostrovsky, J. O., Lopez Rios, A. L., Hodaie, M., Lozano, A. M., & Hutchison, W. D. (2014). Beta oscillatory neurons in the motor thalamus of movement disorder and pain patients. *Experimental Neurology*, 261, 782–790.
- Bastide, M. F., de la Crompe, B., Doudnikoff, E., Fernagut, P.-O., Gross, C. E., Mallet, N., Boraud, T., Bézard, E. (2014). Inhibiting Lateral Habenula Improves L-DOPA-induced Dyskinesia. *Biological Psychiatry*, 79(5), 345–353.
- Baufreton, J. (2005). Enhancement of Excitatory Synaptic Integration by GABAergic Inhibition in the Subthalamic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 25(37), 8505–8517.
- Beckstead, R. M. (1983). A reciprocal axonal connection between the subthalamic nucleus and the neostriatum in the cat. *Brain Research*, 275(1), 137–142.
- Belluscio, M. A., Kasanetz, F., Riquelme, L. A., & Murer, M. G. (2003). Spreading of slow cortical rhythms to the basal ganglia output nuclei in rats with nigrostriatal lesions. *European Journal of Neuroscience*, 17(5), 1046–1052.
- Benazzouz, A., Boraud, T., Féger, J., Burbaud, P., Bioulac, B., & Gross, C. (1996). Alleviation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates: A comparison with

- L-Dopa treatment. *Movement Disorders*, 11(6), 627–632.
- Benazzouz, A., Breit, S., Koudsie, A., Pollak, P., Krack, P., & Benabid, A. L. (2002). Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(SUPPL. 3), 145–149.
- Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur.J.Neurosci.*, 5(0953–816), 382–389.
- Berens, P. (2009). CircStat : A MATLAB Toolbox for Circular Statistics. *Journal of Statistical Software*, 31(10), 1–21.
- Bergman, H., Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, N.Y.)*, 249(4975), 1436–1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 507–20.
- Berke, J. D., Okatan, M., Skurski, J., & Eichenbaum, H. B. (2004). Oscillatory Entrainment of Striatal Neurons in Freely-Moving Rats. *Neuron*, 43(6), 883–896.
- Bevan, M. D., Atherton, J. F., & Baufreton, J. (2006). Cellular principles underlying normal and pathological activity in the subthalamic nucleus. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 621–628.
- Bevan, M. D., Bolam, J. P., & Crossman, A. R. (1994). Convergent synaptic input from the neostriatum and the subthalamus onto identified nigrothalamic neurons in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, 6(3), 320–34.
- Bevan, M. D., Booth, P. A. C., Eaton, S. a, & Bolam, J. P. (1998). Selective innervation of neostriatal interneurons by a subclass of neuron in the globus pallidus of the rat. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(22), 9438–52. Retrieved from
- Bevan, M. D., Francis, C., & Bolam, J. P. (1995). The glutamate enriched cortical and thalamic input to neurons in the subthalamic nucleus of the rat: Convergence with GABA positive terminals. *The Journal of Comparative*, 511.
- Bevan, M. D., Hallworth, N. E., & Baufreton, J. (2007). GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Progress in Brain Research*, 160, 173–188.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Hallworth, N. E., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Regulation of the timing and pattern of action potential generation in rat subthalamic neurons in vitro by GABA-A IPSPs. *Journal of Neurophysiology*, 87(3), 1348–1362.
- Bevan, M. D., Magill, P. J., Terman, D., Bolam, J. P., & Wilson, C. J. (2002). Move to the rhythm: Oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, 25(10), 525–531.
- Bevan, M. D., Wilson, C. J., Bolam, J. P., & Magill, P. J. (2000). Equilibrium potential of GABA(A) current and implications for rebound burst firing in rat subthalamic neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 83(5), 3169–3172.

- Bezard, E., Boraud, T., Bioulac, B., & Gross, C. E. (1999). Involvement of the subthalamic nucleus in glutamatergic compensatory mechanisms. *The European Journal of Neuroscience*, 11(6), 2167–2170.
- Bjorklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202.
- Bolam, J. P., Brown, M. T. C., Moss, J., & Magill, P. J. (2009). *Basal Ganglia: Internal Organization* (pp. 97–104). Oxford: Academic Press.
- Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., & Gross, C. E. (2000). Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *Journal of Neurophysiology*, 83(3), 1760–1763.
- Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., & Gross, C. (1998). Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Research*, 787(1), 157–160.
- Boraud, T., Brown, P., Goldberg, J. A., Graybiel, A. M., & Magill, P. J. (2005). OSCILLATIONS IN THE BASAL GANGLIA: The good, the bad, and the unexpected. *The Basal Ganglia VIII*, 3–24.
- Bosch-Bouju, C., Hyland, B. I., & Parr-Brownlie, L. C. (2013). Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(November), 163.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70(20), 1916–1925.
- Brazhnik, E., McCoy, A. J., Novikov, N., Hatch, C. E., & Walters, J. R. (2016). Ventral Medial Thalamic Nucleus Promotes Synchronization of Increased High Beta Oscillatory Activity in the Basal Ganglia-Thalamocortical Network of the Hemiparkinsonian Rat. *Journal of Neuroscience*, 36(15), 4196–4208.
- Bronfeld, M., & Bar-Gad, I. (2011). Loss of specificity in Basal Ganglia related movement disorders. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(June), 38.
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(4), 357–63.
- Brown, P., Kupsch, A., Magill, P. J., Sharott, A., Harnack, D., & Meissner, W. (2002). Oscillatory Local Field Potentials Recorded from the Subthalamic Nucleus of the Alert Rat. *Experimental Neurology*, 177(2), 581–585.
- Brown, P., Mazzone, P., Oliviero, A., Altibrandi, M. G., Pilato, F., Tonali, P. A., & Di Lazzaro, V. (2004). Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 188(2), 480–490.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(3), 1033–1038.
- Brown, P., Salenius, S., Rothwell, J. C., & Hari, R. (1998). Cortical correlate of the piper rhythm in humans.

Journal of Neurophysiology, 80(6), 2911–2917.

- Burbaud, P., Gross, C., Benazzouz, A., Coussemaq, M., & Bioulac, B. (1995). Reduction of apomorphine-induced rotational behaviour by subthalamic lesion in 6-OHDA lesioned rats is associated with a normalization of firing rate and discharge pattern of pars reticulata neurons. *Experimental Brain Research*, 105(1), 48–58.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. a, & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(6), 407–20.
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5679), 1926–9.
- Buzsáki, G., & Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, (March), 203–225.
- Campbell, G. A., Eckardt, M. J., & Weight, F. F. (1985). Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using HRP and microiontophoresis. *Brain Res.*, 333, 261–270.
- Carter, C. J. (1982). Topographical distribution of possible glutamatergic pathways from the frontal cortex to the striatum and substantia nigra in rats. *Neuropharmacology*, 21(5), 379–383.
- Cenci, M. A., Whishaw, I. Q., & Schallert, T. (2002). Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat? *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(7), 574–579.
- Charara, A., Sidibé, M., & Smith, Y. (2003). Basal Ganglia Circuitry and Synaptic Connectivity. In D. Tarsy, J. L. Vitek, & A. M. Lozano (Eds.), *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders* (pp. 19–39). Totowa, NJ: Humana Press.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474.
- Chen, C. C., Hsu, Y. T., Chan, H. L., Chiou, S. M., Tu, P. H., Lee, S. T., Brown, P. (2010). Complexity of subthalamic 13-35Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 224(1), 234–240.
- Chen, C. C., Lin, W. Y., Chan, H. L., Hsu, Y. T., Tu, P. H., Lee, S. T., Brown, P. (2011). Stimulation of the subthalamic region at 20Hz slows the development of grip force in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 231(1), 91–96.
- Chen, C. C., Litvak, V., Gilbertson, T., Kühn, A. A., Lu, C. S., Lee, S. T., Tsai, T.H., Tish, S., Limousin, P. Hariz, M., Brown, P. (2007). Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20Hz slows movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 205(1), 214–221.
- Chen, M. C., Ferrari, L., Sacchet, M. D., Foland-Ross, L. C., Qiu, M. H., Gotlib, I. H., Fuller, P.M., Arrigoni, E., Lu, J. (2015). Identification of a direct GABAergic pallidocortical pathway in rodents. *European Journal of Neuroscience*, 41(6), 748–759.
- Chen, R., Yaseen, Z., & Hallett, M. (1998). Time Course of Corticospinal Excitability in Reaction Time and Self-Paced Movements. *Annals of Neurology*, 44(3), 317–325.

- Cheyne, D. O. (2013). MEG studies of sensorimotor rhythms : A review. *Experimental Neurology*, 245, 27–39.
- Chuhma, N., Tanaka, K. F., Hen, R., & Rayport, S. (2011). Functional connectome of the striatal medium spiny neuron. *Journal of Neuroscience*, 31(4), 1183–1192.
- Connolly, A., Jensen, A. L., Bello, E. M., Netoff, T. I., Baker, K. B., Johnson, M. D., & Vitek, J. L. (2015). Modulations in Oscillatory Frequency and Coupling in Globus Pallidus with Increasing Parkinsonian Severity. *Journal of Neuroscience*, 35(15), 6231–6240.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 311(16), 1670–1683.
- Cooper, A. J., & Stanford, I. M. (2001). Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striatopallidal GABA-A IPSCs in vitro. *Neuropharmacology*, 41(1), 62–71.
- Corbit, V. L., Whalen, T. C., Zitelli, K. T., Crilly, S. Y., Rubin, J. E., & Gittis, A. H. (2016). Pallidostriatal Projections Promote Oscillations in a Dopamine-Depleted Biophysical Network Model. *Journal of Neuroscience*, 36(20), 5556–5571.
- Courtemanche, R., Fujii, N., & Graybiel, A. M. (2003). Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(37), 11741–11752.
- Cragg, S. J., Baufreton, J., Xue, Y., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2004). Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 20(7), 1788–1802.
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2014). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494(7436), 238–242.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson ' s Disease : Mechanisms and Models, *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889-909.
- de Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525–535.
- DeCoteau, W. E., Thorn, C., Gibson, D. J., Courtemanche, R., Mitra, P., Kubota, Y., & Graybiel, A. M. (2007). Oscillations of local field potentials in the rat dorsal striatum during spontaneous and instructed behaviors. *Journal of Neurophysiology*, 97(5), 3800–3805.
- Deffains, M., Iskhakova, L., Katabi, S., Haber, S. N., Israel, Z., & Bergman, H. (2016). Subthalamic, not striatal, activity correlates with basal ganglia downstream activity in normal and parkinsonian monkeys. *eLife*, 5, e16443.
- Degos, B., Deniau, J., Cam, J. Le, Mailly, P., Maurice, N. (2008). Evidence for a direct subthalamo-cortical loop circuit in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 27(February), 2599–2610.
- Degos, B., Deniau, J. M., Chavez, M., & Maurice, N. (2009). Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: Relationships to vigilance state and akinesia. *Cerebral Cortex*, 19(7), 1616–1630.

- Degos, B., Deniau, J. M., Chavez, M., & Maurice, N. (2013). Subthalamic nucleus high-frequency stimulation restores altered electrophysiological properties of cortical neurons in Parkinsonian rat. *PLoS ONE*, 8(12).
- Deister, C. a, Dodla, R., Barraza, D., Kita, H., & Wilson, C. J. (2013). Firing rate and pattern heterogeneity in the globus pallidus arise from a single neuronal population. *Journal of Neurophysiology*, 109(2), 497–506.
- Dejean, C., Gross, C. E., Bioulac, B., & Boraud, T. (2007). Synchronous high-voltage spindles in the cortex-basal ganglia network of awake and unrestrained rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(3), 772–784.
- Dejean, C., Nadjar, A., Le Moine, C., Bioulac, B., Gross, C. E., & Boraud, T. (2012). Evolution of the dynamic properties of the cortex-basal ganglia network after dopaminergic depletion in rats. *Neurobiology of Disease*, 46(2), 402–413.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement-disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285.
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2009). Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(SUPPL. 3), S237–S240.
- Deng, Y., Lanciego, J. L., Goff, L. K.-L., Coulon, P., Salin, P., Kachidian, P., Lei, W., Del Mar, N., Reiner, A. (2015). Differential organization of cortical inputs to striatal projection neurons of the matrix compartment in rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9(April), 51.
- Deniau, J. M., & Chevalier, G. (1985). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Research*, 334(2), 227–233.
- Deniau, J. M., Maily, P., Maurice, N., & Charpier, S. (2007). The pars reticulata of the substantia nigra: a window to basal ganglia output. *Progress in Brain Research*, 160, 151–172.
- Deumens, R., Blokland, A., & Prickaerts, J. (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental Neurology*, 175(2), 303–317.
- Ding, J. B., Guzman, J. N., Peterson, J. D., Goldberg, J. A., & Surmeier, D. J. (2010). Thalamic gating of corticostriatal signaling by cholinergic interneurons. *Neuron*, 67(2), 294–307.
- Dodson, P. D., Dreyer, J. K., Jennings, K. A., Syed, E. C. J., Wade-Martins, R., Cragg, S. J., Bolam, J.P, Magill, P. J. (2016). Representation of spontaneous movement by dopaminergic neurons is cell-type selective and disrupted in parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(15), 201515941.
- Dodson, P. D., Larvin, J. T., Duffell, J. M., Garas, F. N., Doig, N. M., Kessar, N., Duguid, I.C., Bogacz, R., Butt, S.J., Magill, P. J. (2015). Distinct developmental origins manifest in the specialized encoding of movement by adult neurons of the external globus pallidus. *Neuron*, 86(2), 501–513.
- Doig, N. M., Magill, P. J., Apicella, P., Bolam, J. P., & Sharott, A. (2014). Cortical and thalamic excitation mediate the multiphasic responses of striatal cholinergic interneurons to motivationally salient stimuli. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(8), 3101–17.
- Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klinische Wochenschrift*, 38,

1236–1239.

- Eid, L., & Parent, M. (2015). Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(August), 111.
- Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J. P., Delemotte, B., Alépovitch, A., Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 66(4), 494–504.
- Ellens, D. J., & Leventhal, D. K. (2013). Electrophysiology of basal ganglia and cortex in models of parkinson disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(3), 241–254.
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations — signalling the status quo ?, *Curr Opin Neurobiol.* 2010 Apr;20(2):156-65.
- Eusebio, A., Chen, C. C., Lu, C. S., Lee, S. T., Tsai, C. H., Limousin, P., Brown, P. (2008). Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 209(1), 125–130.
- Faggiani, E., & Benazzouz, A. (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: From history to the interaction with the monoaminergic systems. *Progress in Neurobiology*.
- Fan, K. Y., Baufreton, J., Surmeier, D. J., Chan, C. S., & Bevan, M. D. (2012). Proliferation of External Globus Pallidus-Subthalamic Nucleus Synapses following Degeneration of Midbrain Dopamine Neurons. *Journal of Neuroscience*, 32(40), 13718–13728.
- Féger, J., Bevan, M. D., & 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-label. *Neuroscience*, 60(1), 125–132.
- Feige, B., Aertsen, a, & Kristeva-Feige, R. (2000). Dynamic synchronization between multiple cortical motor areas and muscle activity in phasic voluntary movements. *Journal of Neurophysiology*, 84(5), 2622–2629.
- Foffani, G., Ardolino, G., Egidi, M., Caputo, E., Bossi, B., & Priori, A. (2006). Subthalamic oscillatory activities at beta or higher frequency do not change after high-frequency DBS in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 69(2), 123–130.
- Fogelson, N., Kühn, A. A., Silberstein, P., Limousin, P. D., Hariz, M., Trottenberg, T., Kupsch, A., Brown, P. (2005). Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 382(1–2), 5–9.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5854), 1309–1312.
- Freeze, B. S., Kravitz, A. V., Hammack, N., Berke, J. D., & Kreitzer, A. C. (2013). Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(47), 18531–9.
- Fujiyama, F., Nakano, T., Matsuda, W., Furuta, T., Udagawa, J., & Kaneko, T. (2015). A single-neuron tracing study of arkyppallidal and prototypic neurons in healthy rats. *Brain Structure and Function*, 1–8.

- Fujiyama, F., Sohn, J., Nakano, T., Furuta, T., Nakamura, K. C., Matsuda, W., & Kaneko, T. (2011). Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: A single neuron-tracing study using a viral vector. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 668–677.
- Gatev, P., Darbin, O., & Wichmann, T. (2006). Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement Disorders*, 21(10), 1566–1577.
- Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 dopamine receptor regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 250(1986), 1429–1432.
- Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 441–66.
- Gershanik, O. S. (2010). Clinical problems in late-stage Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257(Suppl 2), S288-91.
- Gertler, T. S., Chan, C. S., & Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous Anatomical Properties of Adult Striatal Medium Spiny Neurons. *Journal of Neuroscience*, 28(43), 10814–10824.
- Gillies, A., & Willshaw, D. (2004). Models of the subthalamic nucleus: The importance of intranuclear connectivity. *Medical Engineering and Physics*, 26(9 SPEC.ISS.), 723–732.
- Gittis, A. H., Hang, G. B., LaDow, E. S., Shoenfeld, L. R., Atallah, B. V., Finkbeiner, S., & Kreitzer, A. C. (2011). Rapid target-specific remodeling of fast-spiking inhibitory circuits after loss of dopamine. *Neuron*, 71(5), 858–868.
- Giuffrida, R., Li Volsi, G., Maugeri, G., & Perciavalle, V. (1985). Influences of pyramidal tract on the subthalamic nucleus in the cat. *Neuroscience Letters*, 54(2–3), 231–235.
- Goldberg, J. A., Boraud, T., Maraton, S., Haber, S. N., Vaadia, E., Bergman, H. (2002). Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-Methyl- 4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 22(11), 4639–4653.
- Gonon, F., Burie, J. B., Jaber, M., Benoit-Marand, M., Dumartin, B., & Bloch, B. (2000). Geometry and kinetics of dopaminergic transmission in the rat striatum and in mice lacking the dopamine transporter. *Progress in Brain Research*, 125, 291–302.
- Gonzales, K. K., & Smith, Y. (2015). Cholinergic interneurons in the dorsal and ventral striatum: Anatomical and functional considerations in normal and diseased conditions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1349(1), 1–45.
- Gritti, I., Henny, P., Galloni, F., Mainville, L., Mariotti, M., & Jones, B. E. (2006). Stereological estimates of the basal forebrain cell population in the rat, including neurons containing choline acetyltransferase, glutamic acid decarboxylase or phosphate-activated glutaminase and colocalizing vesicular glutamate transporters. *Neuroscience*, 143(4), 1051–1064.
- Guthrie, M., Leblois, A., Garenne, A., & Boraud, T. (2013). Interaction between cognitive and motor cortico-basal ganglia loops during decision making: a computational study. *Journal of Neurophysiology*, 109(12), 3025–40.

- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26(4), 317–330.
- Hamani, C., Saint-Cyr, J. A., Fraser, J., Kaplitt, M., & Lozano, A. M. (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127(1), 4–20.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357–364.
- Hassani, O. K., Francois, C., Yelnik, J., & Feger, J. (1997). Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain Research*, 749(1), 88–94.
- Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(11), 4804–14.
- Hegeman, D. J., Hong, E. S., Hernández, V. M., & Chan, S. C. (2016). The External Globus Pallidus: Progress and Perspectives. *European Journal of Neuroscience*. 2016 May;43(10):1239-65.
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M. J., Becker, K. M., Santamaria, P. M., Gendelman, H. E., & Wilson, T. W. (2014). Hyper-synchrony despite pathologically-reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: A pharmaco-magnetoencephalography study. *Journal of Neurophysiology*, (402), 1739–1747.
- Henderson, J. M., Schleimer, S. B., Allbutt, H., Dabholkar, V., Abela, D., Jovic, J., & Quinlivan, M. (2005). Behavioural effects of parafascicular thalamic lesions in an animal model of parkinsonism. *Behavioural Brain Research*, 162(2), 222–232.
- Hernandez, V. M., Hegeman, D. J., Cui, Q., Kolver, D. A., Fiske, M. P., Glajch, K. E., Pitt, J.E., Huang, T.Y., Justice, N.J., Chan, C. S. (2015). Parvalbumin+ Neurons and Npas1+ Neurons Are Distinct Neuron Classes in the Mouse External Globus Pallidus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(34), 11830–11847.
- Hosaka, R., Nakajima, T., Aihara, K., Yamaguchi, Y., & Mushiake, H. (2016). The Suppression of Beta Oscillations in the Primate Supplementary Motor Complex Reflects a Volatile State During the Updating of Action Sequences, (August 2015), 3442–3452.
- Howe, M. W., & Dombeck, D. A. (2016). Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature*, 27, 1–22.
- Hsieh, T. H., Chen, J. J. J., Chen, L. H., Chiang, P. T., & Lee, H. Y. (2011). Time-course gait analysis of hemiparkinsonian rats following 6-hydroxydopamine lesion. *Behavioural Brain Research*, 222(1), 1–9.
- Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., & Bolam, J. P. (2014). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Structure & Function*, 219(5), 1787–1800.
- Hurtado, J. M., Gray, C. M., Tamas, L. B., & Sigvardt, K. a. (1999). Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(4), 1674–1679.

- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic. *Trends in Neuroscience*, 23(5), 216–222.
- Hutchison, W. D., Allan, R. J., Opitz, H., Levy, S. R., Dostrovsky, J., Lang, a E., & Lozano, A. M. (1998). Neurophysiological Identification of the Subthalamic Nucleus in Surgery for Parkinson ' s Disease. *Annals of Neurology*, 622–628.
- Iwahori, N. (1978). A Golgi study on the subthalamic nucleus of the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 182(3), 383–397.
- Janssen, M., Visser-Vandewalle, V., & Temel, Y. (2010). Cortico-subthalamic projections in the rat. *Ondokuz Mayıs Universitesi Tip Dergisi*, 27(1), 4–12.
- Javor-Duray, B. N., Vinck, M., van der Roest, M., Mulder, A. B., Stam, C. J., Berendse, H. W., & Voorn, P. (2014). Early-onset cortico-cortical synchronization in the hemiparkinsonian rat model. *Journal of Neurophysiology*, (November 2014), jn.00690.2014.
- Jayasinghe, V. R., Flores-Barrera, E., West, A. R., & Tseng, K. Y. (2015). Frequency-Dependent Corticostriatal Disinhibition Resulting from Chronic Dopamine Depletion: Role of Local Striatal cGMP and GABA-AR Signaling. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, (May 2016), bhv241-.
- Johnson, L. A., Nebeck, S. D., Muralidharan, A., Johnson, M. D., Baker, K. B., & Vitek, J. L. (2016). Closed-Loop Deep Brain Stimulation Effects on Parkinsonian Motor Symptoms in a Non-Human Primate – is Beta Enough? *Brain Stimulation*.
- Karachi, C., Yelnik, J., Tandé, D., Tremblay, L., Hirsch, E. C., & François, C. (2005). The pallidosubthalamic projection: An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement Disorders*, 20(2), 172–180.
- Kato, K., Yokochi, F., Taniguchi, M., Okiyama, R., Kawasaki, T., Kimura, K., & Ushiba, J. (2015). Bilateral coherence between motor cortices and subthalamic nuclei in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1941–1950.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C. J., & Emson, P. C. (1990). Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(10), 3421–38.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain : A Journal of Neurology*, 93(3), 525–546.
- Kita, H. (2001). Neostriatal and Globus Pallidus Stimulatiönn Induced Inhibitory Postsynaptic Potentials in Entopeduncular Neurons in Rat Brain Slice Preparations. *Neuroscience*, 105(4), 871–879.
- Kita, H. (2004). Role of Ionotropic Glutamatergic and GABAergic Inputs on the Firing Activity of Neurons in the External Pallidum in Awake Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 92(5), 3069–3084.
- Kita, H. (2007). Globus pallidus external segment. *Progress in Brain Research*, 160(6), 111–133.
- Kita, H., & Kita, T. (2001). Number, origins, and chemical types of rat pallidostriatal projection neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 437(4), 438–448.

- Kita, H., & Kita, T. (2011). Cortical Stimulation Evokes Abnormal Responses in the Dopamine-Depleted Rat Basal Ganglia. *Journal of Neuroscience*, 31(28), 10311–10322.
- Kita, H., & Kitai, S. T. (1991). Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and responses to neostriatal, subthalamic and nigral stimulation. *Brain Research*, 564(2), 296–305.
- Kita, H., & Kitai, S. T. (1987). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J. Comp. Neurol.*, 260(3), 435–452.
- Kita, H., Tachibana, Y., Nambu, A., & Chiken, S. (2005). Balance of Monosynaptic Excitatory and Disynaptic Inhibitory Responses of the Globus Pallidus Induced after Stimulation of the Subthalamic Nucleus in the Monkey, 25(38), 8611–8619.
- Kita, T., & Kita, H. (2012). The Subthalamic Nucleus Is One of Multiple Innervation Sites for Long-Range Corticofugal Axons: A Single-Axon Tracing Study in the Rat. *Journal of Neuroscience*, 32(17), 5990–5999.
- Kitai, S. T., & Kita, H. (1987). Anatomy and Physiology of the Subthalamic Nucleus: A Driving Force of the Basal Ganglia. In M. B. Carpenter & A. Jayaraman (Eds.), *The Basal Ganglia II: Structure and Function---Current Concepts* (pp. 357–373). Boston, MA: Springer US.
- Kolomiets, B. P., Deniau, J. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (2003). Basal ganglia and processing of cortical information: Functional interactions between trans-striatal and trans-subthalamic circuits in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*, 117(4), 931–938.
- Kolomiets, B. P., Deniau, J. M., Maily, P., Menetrey, A., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (2001). Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(15), 5764–5772.
- Kondabolu, K., Roberts, E. A., Bucklin, M., McCarthy, M. M., Kopell, N., & Han, X. (2016). Striatal cholinergic interneurons generate beta and gamma oscillations in the corticostriatal circuit and produce motor deficits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201605658.
- Koshimizu, Y., Fujiyama, F., Nakamura, K. C., Furuta, T., & Kaneko, T. (2013). Quantitative analysis of axon bouton distribution of subthalamic nucleus neurons in the rat by single neuron visualization with a viral vector. *Journal of Comparative Neurology*, 521(9), 2125–2146.
- Kravitz, A. V., Freeze, B. S., Parker, P. R. L., Kay, K., Thwin, M. T., Deisseroth, K., & Kreitzer, A. C. (2010). Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622–626.
- Kress, G. J., Yamawaki, N., Wokosin, D. L., Wickersham, I. R., Shepherd, G. M. G., & Surmeier, D. J. (2013). Convergent cortical innervation of striatal projection neurons. *Nature Neuroscience*, 16(6), 665–7.
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1956–1960.
- Kühn, A. A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Brown, P. (2005). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 194(1), 212–220.

- Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T. Z., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H, Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215(2), 380–387.
- Kumar, A., Cardanobile, S., Rotter, S., & Aertsen, A. (2011). The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the Basal Ganglia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(October), 86.
- Kumaravelu, K., Brocker, D. T., & Grill, W. M. (2016). A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease. *Journal of Computational Neuroscience*, 40(2), 207–229.
- Kuramoto, E., Furuta, T., Nakamura, K. C., Unzai, T., Hioki, H., & Kaneko, T. (2009). Two types of thalamocortical projections from the motor thalamic nuclei of the rat: A single neuron-tracing study using viral vectors. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2065–2077.
- Kuramoto, E., Ohno, S., Furuta, T., Unzai, T., Tanaka, Y. R., Hioki, H., & Kaneko, T. (2015). Ventral medial nucleus neurons send thalamocortical afferents more widely and more preferentially to layer 1 than neurons of the ventral anterior-ventral lateral nuclear complex in the rat. *Cerebral Cortex*, 25(1), 221–235.
- Lalo, E., Thobois, S., Sharott, A., Polo, G., Mertens, P., Pogosyan, A., & Brown, P. (2008). Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(12), 3008–16.
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*, 60(1), 83–94.
- Lanciego, J. L., Rodríguez-Oroz, M. C., Blesa, F. J., Alvarez-Erviti, L., Guridi, J., Barroso-Chinea, P., Smith, Y., Obeso, J. A. (2008). Lesion of the centromedian thalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Movement Disorders*, 23(5), 708–715.
- Le Moine, C., & Bloch, B. (1995). D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *The Journal of Comparative Neurology*, 355(3), 418–426.
- Leblois, A., Boraud, T., Meissner, W., Bergman, H., & Hansel, D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(13), 3567–3583.
- Leblois, A., Meissner, W., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C. E., & Boraud, T. (2006). Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 24(4), 1201–1208.
- Leblois, A., Meissner, W., Bioulac, B., Gross, C. E., Hansel, D., & Boraud, T. (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive parkinsonism. *European Journal of Neuroscience*, 26(6), 1701–1713.
- Leventhal, D. K., Gage, G. J., Schmidt, R., Pettibone, J. R., Case, A. C., & Berke, J. D. (2012). Basal Ganglia

- Beta Oscillations Accompany Cue Utilization. *Neuron*, 73(3), 523–536.
- Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W. D., Lang, A. E., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 125(Pt 6), 1196–1209.
- Levy, R., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2000). High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(20), 7766–7775.
- Li, M., Zhou, M., Wen, P., Wang, Q., Yang, Y., Xiao, H., Xie, Z., Li, X., Wang, N., Wang, J., Luo, F., Chang J, Zhang, W. (2016). The network of causal interactions for beta oscillations in the pedunculopontine nucleus, primary motor cortex, and subthalamic nucleus of walking parkinsonian rats. *Experimental Neurology*, 282, 27–36.
- Little, S., Beudel, M., Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Hariz, M., Neal, S., Cheeran, B., Cagnan, H., Gratwicke, J., Aziz, T.Z., Pogosyan A, Brown, P. (2016). Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(7), 717–721.
- Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., Limousin, P., Ashkan, K., FitzGerald, J., Green, A.L., Aziz, T.Z., Brown, P. (2013). Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 449–457.
- Lopez-Azcarate, J., Tainta, M., Rodriguez-Oroz, M. C., Valencia, M., Gonzalez, R., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J.A., Artieda, J., Alegre, M. (2010). Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 30(19), 6667–6677.
- Loucif, K. C., Wilson, C. L., Baig, R., Lacey, A. G., & Stanford, I. M. (2005). Functional interconnectivity between the globus pallidus and the subthalamic nucleus in the mouse brain slice. *Journal of Physiology-London*, 567(3), 977–987.
- MacLeod, N. K., Ryman, A., & Arbuthnott, G. W. (1990). Electrophysiological properties of nigrothalamic neurons after 6-hydroxydopamine lesions in the rat. *Neuroscience*, 38(2), 447–456.
- Magill, P. J., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2000). Relationship of activity in the subthalamic nucleus-globus pallidus network to cortical electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 20(2), 820–833.
- Magill, P. J., Bolam, J. P., & Bevan, M. D. (2001). Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience*, 106(2), 313–330.
- Magill, P. J., Sharott, A., Bevan, M. D., Brown, P., & Bolam, J. P. (2004). Synchronous Unit Activity and Local Field Potentials Evoked in the Subthalamic Nucleus by Cortical Stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 92(March 2004), 700–714.
- Magill, P. J., Sharott, A., Bolam, J. P., & Brown, P. (2004). Brain state-dependency of coherent oscillatory activity in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *Journal of Neurophysiology*, 92(4), 2122–2136.
- Mailly, P., Charpier, S., Mahon, S., Menetrey, A., Thierry, a M., Glowinski, J., & Deniau, J. M. (2001). Dendritic arborizations of the rat substantia nigra pars reticulata neurons: spatial organization and relation to the

- lamellar compartmentation of striato-nigral projections. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(17), 6874–88.
- Mallet, N., Le Moine, C., Charpier, S., Gonon, F. (2005). Feedforward Inhibition of Projection Neurons by Fast-Spiking GABA Interneurons in the Rat Striatum In Vivo, 25(15), 3857–3869.
- Mallet, N., Le Moine, C., Ballion, B., & Gonon, F. (2006). Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(14), 3875–3884.
- Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., Nakamura, K.C, Magill, P. J. (2012). Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*, 74(6), 1075–1086.
- Mallet, N., Pogosyan, A., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008). Parkinsonian Beta Oscillations in the External Globus Pallidus and Their Relationship with Subthalamic Nucleus Activity. *The Journal of Neuroscience*, 28(52), 14245–14258.
- Mallet, N., Pogosyan, A., Sharott, A., Csicsvari, J., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008). Disrupted Dopamine Transmission and the Emergence of Exaggerated Beta Oscillations in Subthalamic Nucleus and Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28(18), 4795–4806.
- Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D. K., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., & Berke, J. D. (2016). Arky pallidal Cells Send a Stop Signal to Striatum. *Neuron*, 89(2), 308–316.
- Mamad, O., Delaville, C., Benjelloun, W., & Benazzouz, A. (2015). Dopaminergic control of the globus pallidus through activation of D2 receptors and its impact on the electrical activity of subthalamic nucleus and substantia nigra reticulata neurons. *PLoS ONE*, 10(3), 1–16.
- Marsden, J. F., Limousin-Dowsey, P., Ashby, P., Pollak, P., & Brown, P. (2001). Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 124(Pt 2), 378–388.
- Masimore, B., Schmitzer-Torbert, N. C., Kakalios, J., & Redish, a D. (2005). Transient striatal gamma local field potentials signal movement initiation in rats. *Neuroreport*, 16(18), 2021–2024.
- Mathai, A., Ma, Y., Paré, J. F., Villalba, R. M., Wichmann, T., & Smith, Y. (2015). Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain*, 138(4), 946–962.
- Mathalon, D. H., & Sohal, V. S. (2015). Neural Oscillations and Synchrony in Brain Dysfunction and Neuropsychiatric Disorders: It's About Time. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 840–4.
- Matsuda, W., Furuta, T., Nakamura, K. C., Hioki, H., Fujiyama, F., Arai, R., & Kaneko, T. (2009). Single Nigrostriatal Dopaminergic Neurons Form Widely Spread and Highly Dense Axonal Arborizations in the Neostriatum. *Journal of Neuroscience*, 29(2), 444–453.
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 960–76. Retrieved from
- Maurice, N., Deniau, J. M., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1998). Relationships between the prefrontal cortex and

- the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(22), 9539–9546.
- Maurice, N., Liberge, M., Jaouen, F., Ztaou, S., Hanini, M., Camon, J., Deisseroth, K., Amalric, M., Kerkerian-Le Goff, L., Beurrier, C. (2015). Striatal Cholinergic Interneurons Control Motor Behavior and Basal Ganglia Function in Experimental Parkinsonism. *Cell Reports*, 13(4), 657–666.
- McCarthy, M. M., Moore-Kochlacs, C., Gu, X., Boyden, E. S., Han, X., & Kopell, N. (2011). Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(28), 11620–11625.
- McGinley, M. J., Vinck, M., Reimer, J., Batista-Brito, R., Zagha, E., Cadwell, C. R., Tolias, A.S., Cardin, J.A., McCormick, D. A. (2015). Waking State: Rapid Variations Modulate Neural and Behavioral Responses. *Neuron*, 87(6), 1143–1161.
- Mckenna, J. T., Yang, C., Franciosi, S., Winston, S., Abarr, K. K., Rigby, M. S., Yanagawa, Y., McCarley, R.W., Brown, R. E. (2013). Distribution and intrinsic membrane properties of basal forebrain GABAergic and parvalbumin neurons in the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, 521(6), 1225–1250.
- Melgari, J. M., Curcio, G., Mastrolilli, F., Salomone, G., Trotta, L., Tombini, M., di Biase, L., Scarscia, F., Fini, R., Fabrizio, E., Rossini, P.M., Vernieri, F. (2014). Alpha and beta EEG power reflects L-dopa acute administration in parkinsonian patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(OCT), 1–7.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. I., & Wainer, B. H. (1984). Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience*, 12(3), 669–686.
- Metz, G. A., Tse, A., Ballermann, M., Smith, L. K., & Fouad, K. (2005). The unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson's disease revisited: An electromyographic and behavioural analysis. *European Journal of Neuroscience*, 22(3), 735–744.
- Migueluez, C., Morin, S., Martinez, A., Goillandeau, M., Bezard, E., Bioulac, B., & Baulieu, J. (2012). Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 2), 5861–75.
- Milardi, D., Gaeta, M., Marino, S., Arrigo, A., Vaccarino, G., Mormina, E., Quartarone, A. (2015). Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: A possible cortico-pallidal pathway? *Movement Disorders*.
- Mink, J. W. (1996). The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs, *Prog Neurobiol.* 1996 Nov;50(4):381-425.
- Moran, A., Bergman, H., Israel, Z., & Bar-Gad, I. (2008). Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain*, 131(12), 3395–3409.
- Moran, A., Stein, E., & Tischler, H. (2012). Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiology of Disease*, 45(1), 583–590.
- Moro, E., Esselink, R. J. a, Xie, J., Hommel, M., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2002). The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*, 59(5), 706–713.

- Moss, J., & Bolam, J. P. (2008). A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. *J Neurosci*, 28(44), 11221–11230.
- Mouroux, M., Hassani, O. K., & Feger, J. (1995). Electrophysiological study of the excitatory parafascicular projection to the subthalamic nucleus and evidence for ipsi- and contralateral controls. *Neuroscience*, 67(2), 399–407.
- Mouroux, M., Hassani, O. K., & Feger, J. (1997). Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience*, 81(2), 387–397.
- Munro-Davies, L. E., Gregory, R., Squires, W., Radatz, M., Silburn, P., Scott, R., Aziz, T., Stein, J. F. (1999). Lateral pallidotomy exacerbates akinesia in the Parkinsonian patient. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 6(6), 474–476.
- Muralidharan, A., Jensen, A. L., Connolly, A., Hendrix, C. M., Johnson, M. D., Baker, K. B., & Vitek, J. L. (2016). Physiological changes in the pallidum in a progressive model of Parkinson's disease: Are oscillations enough? *Experimental Neurology*, 279, 187–196.
- Murer, M. G., Riquelme, L. A., Tseng, K. Y., & Pazo, J. H. (1997). Substantia nigra pars reticulata single unit activity in normal and 60HDA-lesioned rats: Effects of intrastriatal apomorphine and subthalamic lesions. *Synapse*, 27(4), 278–293.
- Murer, M. G., Tseng, K. Y., Kasanetz, F., Belluscio, M., & Riquelme, L. A. (2002). Brain oscillations, medium spiny neurons, and dopamine. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 22(5–6), 611–632.
- Naito, A., & Kita, H. (1994). The cortico-pallidal projection in the rat: an anterograde tracing study with biotinylated dextran amine. *Brain Research*, 653(1–2), 251–257.
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, 143, 461–466.
- Nambu, A., & Tachibana, Y. (2014). Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: some considerations based on our recent work. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(May), 74.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 289–300.
- Nauta, H. J. W., & Hospital, T. G. (1979). Projections of the Pallidal Complex: Study in the Cat.
- Neumann, W.-J., Degen, K., Schneider, G. H., Brücke, C., Huebl, J., Brown, P., & Kühn, A. A. (2016). Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 0(0), 1–4.
- Neuper, C., & Pfurtscheller, G. (1996). Post-movement synchronization of beta rhythms in the EEG over the cortical foot area in man. *Neuroscience Letters*, 216, 17–20.
- Nevado-Holgado, A. J., Mallet, N., Magill, P. J., & Bogacz, R. (2014). Effective connectivity of the subthalamic nucleus - globus pallidus network during Parkinsonian oscillations. *The Journal of Physiology*, 7, 1429–1455.

- Ni, Z. G., Bouali-Benazzouz, R., Gao, D. M., Benabid, A. L., & Benazzouz, A. (2001). Time-course of changes in firing rates and firing patterns of subthalamic nucleus neuronal activity after 6-OHDA-induced dopamine depletion in rats. *Brain Research*, 899(1–2), 142–147.
- Nisenbaum, E. S., & Wilson, C. J. (1995). Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(6), 4449–4463.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Stamelou, M., Bhatia, K. P., & Burn, D. J. (2014). The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *The Lancet*, 384(9942), 523–531.
- Olanow, C. W., Watts, R. L., & Koller, W. C. (2001). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 56(11 Suppl 5), S1–S88.
- Oldenburg, I. A., & Sabatini, B. L. (2015). Antagonistic but Not Symmetric Regulation of Primary Motor Cortex by Basal Ganglia Direct and Indirect Pathways. *Neuron*, 86(5), 1174–1181.
- Olsson, M., Nikkhah, G., Bentlage, C., & Bjorklund, A. (1995). Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 15(5 Pt 2), 3863–3875.
- Oorschot, D. E. (1996). Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *The Journal of Comparative Neurology*, 366(4), 580–599.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011.
- Oswal, A., Beudel, M., Zrinzo, L., Limousin, P., Hariz, M., Foltynie, T., Litvak, V., Brown, P. (2016). Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 1482–1496.
- Oswal, A., Brown, P., & Litvak, V. (2013). Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 26(6), 662–670.
- Pan, M. K., Tai, C.-H., Liu, W. C., Pei, J. C., Lai, W. S., & Kuo, C. C. (2014). Deranged NMDAergic cortico-subthalamic transmission underlies parkinsonian motor deficits. *Journal of Clinical Investigation*, 124(10).
- Parent, A., Charara, A., & Pinault, D. (1995). Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain Research*, 698(1–2), 280–284.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia: The place of the subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, 20, 128–154.
- Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 20(1), 91–127.
- Parent, A., & Smith, Y. (1987). Organisation of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labelling methods. *Brain Res.*, 436, 296–310.

- Parent, M., & Parent, A. (2006). Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 496(2), 202–213.
- Parker, P. R. L., Lalive, A. L., & Kreitzer, A. C. (2016). Pathway-Specific Remodeling of Thalamostriatal Synapses in Parkinsonian Mice. *Neuron*, 89(4), 734–740.
- Parr-Brownlie, L. C., Poloskey, S. L., Bergstrom, D. A., & Walters, J. R. (2009). Parafascicular thalamic nucleus activity in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 217(2), 269–281.
- Pasquereau, B., & Turner, R. S. (2011). Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: Differential effects on the spontaneous activity of pyramidal tract-type neurons. *Cerebral Cortex*, 21(6), 1362–1378.
- Pavlidis, A., Hogan, S. J., & Bogacz, R. (2015). Computational Models Describing Possible Mechanisms for Generation of Excessive Beta Oscillations in Parkinson's Disease. *PLoS Computational Biology*, 11(12), 1–
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates Sixth Edition*. Elsevier Academic Press, 170, 547–612.
- Pessiglione, M., Guehl, D., Rolland, A.-S., Francois, C., Hirsch, E. C., Feger, J., & Tremblay, L. (2005). Thalamic Neuronal Activity in Dopamine-Depleted Primates: Evidence for a Loss of Functional Segregation within Basal Ganglia Circuits. *Journal of Neuroscience*, 25(6), 1523–1531.
- Pfurtscheller, G., & Berghold, A. (1989). Pattern of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72, 250–258.
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., & Neuper, C. (1996). Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(4), 281–293.
- Pinault, D. (1996). A novel single-cell staining procedure performed in vivo under electrophysiological control: morpho-functional features of juxtacellularly labeled thalamic cells and other central neurons with biocytin or Neurobiotin. *Journal of Neuroscience Methods*, 65(2), 113–36.
- Planert, H., Berger, T. K., & Silberberg, G. (2013). Membrane Properties of Striatal Direct and Indirect Pathway Neurons in Mouse and Rat Slices and Their Modulation by Dopamine. *PLoS ONE*, 8(3), 1–14.
- Plenz, D., & Kital, S. T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature*, 400(6745), 677–682.
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15 Suppl 1, 14–20.
- Pogosyan, A., Yoshida, F., Chen, M. C., Martinez-Torres, I., Foltynie, T., Limousin, P., Brown, P. (2010). Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization. *Neuroscience*, 171(1), 245–257.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590.
- Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A. M., Pellegrini, M., Locatelli, M., Moxon, K.A., Villani, R. M. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease.

- Experimental Neurology, 189(2), 369–379.
- Raju, D. V., Shah, D. J., Wright, T. M., Hall, R. A., & Smith, Y. (2006). Differential synaptology of vGluT2-containing thalamostriatal afferents between the patch and matrix compartments in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 499(2), 231–243.
- Ray, N. J., Jenkinson, N., Wang, S., Holland, P., Brittain, J. S., Joint, C., Stein, J.F., Aziz, T. Z. (2008). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, 213(1), 108–113.
- Raz, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(22), 8559–71.
- Reiner, A., Hart, N. M., Lei, W., & Deng, Y. (2010). Corticostriatal projection neurons - dichotomous types and dichotomous functions. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4(October), 142.
- Robledo, P., & Féger, J. (1990). Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Research*, 518(1–2), 47–54.
- Rodrigo, J., Fernández, P., Bentura, M. L., De Velasco, J. M., Serrano, J., Uttenthal, O., & Martínez-Murillo, R. (1998). Distribution of catecholaminergic afferent fibres in the rat globus pallidus and their relations with cholinergic neurons. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 15(1), 1–20.
- Rodriguez-oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128–1139.
- Rosin, B., Slovik, M., Mitelman, R., Rivlin-Etzion, M., Haber, S. N., Israel, Z., Bergman, H. (2011). Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron*, 72(2), 370–384.
- Rouzaire-dubois, B., Hammond, C., Hamon, B., & Féger, J. (1980). Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain Research*, 200(2), 321–329.
- Sadek, A. R., Magill, P. J., & Bolam, J. P. (2007). A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *The Journal of Neuroscience*, 27(24), 6352–62.
- Sadikot, A. F., Parent, A., & François, C. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *The Journal of Comparative Neurology*, 315(2), 137–159.
- Sadikot, A. F., & Rymar, V. V. (2009). The primate centromedian-parafascicular complex: Anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain Research Bulletin*, 78(2–3), 122–130.
- Salenius, S., Salmelin, R., Neuper, C., Pfurtscheller, G., & Hari, R. (1996). Human cortical 40 Hz rhythm is closely related to EMG rhythmicity. *Neuroscience Letters*, 213, 75–78.
- Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., & Parent, A. (2000). Single-axon tracing study of neurons of the external

- segment of the globus pallidus in primate. *Journal of Comparative Neurology*, 417(1), 17–31.
- Saunders, A., Huang, K. W., & Sabatini, B. L. (2016). Globus Pallidus Externus Neurons Expressing parvalbumin Interconnect the Subthalamic Nucleus and Striatal Interneurons. *PLoS ONE*, 11(2), 1–20.
- Saunders, A., Oldenburg, I. a, Berezovskii, V. K., Johnson, C. a, Kingery, N. D., Elliott, H. L., Sabatini, B. L. (2015). A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature*, 5.
- Schmidt, R., Leventhal, D. K., Mallet, N., Chen, F., & Berke, J. D. (2013). Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nature Neuroscience*, 16(8), 1118–1124.
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(4), 285–96.
- Schwartz, R. K. W., & Huston, J. P. (1996). The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Progress in Neurobiology*, 50(2–3), 275–331.
- Sharott, A., Doig, N. M., Mallet, N., & Magill, P. J. (2012). Relationships between the firing of identified striatal interneurons and spontaneous and driven cortical activities in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(38), 13221–13236.
- Sharott, A., Magill, P. J., Harnack, D., Kupsch, A., Meissner, W., & Brown, P. (2005). Dopamine depletion increases the power and coherence of Beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *European Journal of Neuroscience*, 21(5), 1413–1422.
- Shen, K. Z., & Johnson, S. W. (2000). Presynaptic dopamine D2 and muscarine M3 receptors inhibit excitatory and inhibitory transmission to rat subthalamic neurones in vitro. *The Journal of Physiology*, 525 Pt 2, 331–41.
- Shepherd, G. M. G. (2013). Corticostriatal connectivity and its role in disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(4), 278–91.
- Shimamoto, S. A., Ryapolova-Webb, E. S., Ostrem, J. L., Galifianakis, N. B., Miller, K. J., & Starr, P. A. (2013). Subthalamic Nucleus Neurons Are Synchronized to Primary Motor Cortex Local Field Potentials in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, 33(17), 7220–7233.
- Shink, E., Bevan, M. D., Bolam, J. P., & Smith, Y. (1996). The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*, 73(2), 335–357.
- Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E., & Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, 86(2), 353–387.
- Smith, Y., Galvan, A., Ellender, T. J., Doig, N., Villalba, R. M., Ocampo, I. H., Wichmann, T., Bolam, J. P. (2014). The Thalamostriatal System in Normal and Diseased States. *Frontiers in Systems Neuroscience*.
- Smith, Y., Hazrati, L. N., & Parent, A. (1990). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol.*, 294(0021–9967 (Print)), 306–323.

- Smith, Y., & Parent, A. (1986). Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*, 18(2), 347–371.
- Smith, Y., & Wichmann, T. (2015). The cortico-pallidal projection: An additional route for cortical regulation of the basal ganglia circuitry. *Movement Disorders*, 30(3), 293–295.
- Staines, W. A., & Fibiger, H. C. (1984). Collateral projections of neurons of the rat globus pallidus to the striatum and substantia nigra. *Experimental Brain Research*, 56(2), 217–220.
- Stein, E., & Bar-Gad, I. (2013). Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Experimental Neurology*, 245, 52–59.
- Steriade, M. (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 1–39.
- Surmeier, D. J., Graves, S. M., & Shen, W. (2014). Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 29, 109–117.
- Syed, E. C. J., Benazzouz, A., Taillade, M., Baufreton, J., Champeaux, K., Falgairolle, M., Bioulac, B., Gross, C.E., Boraud, T. (2012). Oscillatory entrainment of subthalamic nucleus neurons and behavioural consequences in rodents and primates. *European Journal of Neuroscience*, 36(9), 3246–3257.
- Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., & Nambu, A. (2011). Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*, 34(9), 1470–1484.
- Tai, C.-H., Boraud, T., Bezard, E., Bioulac, B., Gross, C., & Benazzouz, A. (2003). Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *The FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(13), 1820–1830.
- Tepper, J. M., Abercrombie, E. D., & Bolam, J. P. (2007). Basal ganglia macrocircuits. *Progress in Brain Research*, 160, 3–7.
- Tepper, J. M., Tecuapetla, F., Koós, T., & Ibáñez-Sandoval, O. (2010). Heterogeneity and diversity of striatal GABAergic interneurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4(December), 150.
- Terman, D., Rubin, J. E., Yew, a C., & Wilson, C. J. (2002). Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2963–2976.
- Threlfell, S., Lalic, T., Platt, N. J., Jennings, K. A., Deisseroth, K., & Cragg, S. J. (2012). Striatal dopamine release is triggered by synchronized activity in cholinergic interneurons. *Neuron*, 75(1), 58–64.
- Timmermann, L., Wojtecki, L., Gross, J., Lehrke, R., Voges, J., Maarouf, M., Treuer, H., Sturm, V., Schnitzler, A. (2004). Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 19(11), 1328–1333.
- Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G. H., Brown, P., & Kühn, A. A. (2007). Frequency-dependent distribution of local field potential activity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Experimental*

Neurology, 205(1), 287–291.

- Tseng, K. Y. (2009). Facing the lack of anti-phase oscillation in the parafascicular nucleus after dopamine depletion. *Experimental Neurology*, 219(1), 62–65.
- Tseng, K. Y., Kasanetz, F., Kargieman, L., Riquelme, L. a, & Murer, M. G. (2001). Cortical slow oscillatory activity is reflected in the membrane potential and spike trains of striatal neurons in rats with chronic nigrostriatal lesions. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), 6430–6439.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155–168.
- Van Der Kooy, D., & Hattori, T. (1980). Single subthalamic nucleus neurons project to both the globus pallidus and substantia nigra in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 192(4), 751–68.
- Villalba, R. M., Wichmann, T., & Smith, Y. (2014). Neuronal loss in the caudal intralaminar thalamic nuclei in a primate model of Parkinson's disease. *Brain Structure & Function*, 219(1), 381–94.
- Vitek, J. L., Hashimoto, T., Peoples, J., DeLong, M. R., & Bakay, R. A. E. (2004). Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. *Movement Disorders*, 19(8), 907–915.
- Vitek, J. L., Zhang, J., Hashimoto, T., Russo, G. S., & Baker, K. B. (2012). External pallidal stimulation improves parkinsonian motor signs and modulates neuronal activity throughout the basal ganglia thalamic network. *Experimental Neurology*, 233(1), 581–586.
- Walters, J. R., Hu, D., Itoga, C. A., Parr-Brownlie, L. C., & Bergstrom, D. A. (2007). Phase relationships support a role for coordinated activity in the indirect pathway in organizing slow oscillations in basal ganglia output after loss of dopamine. *Neuroscience*, 144(2), 762–776.
- Weinberger, M., Hutchison, W. D., Alavi, M., Hodaie, M., Lozano, A. M., Moro, E., & Dostrovsky, J. O. (2012). Oscillatory activity in the globus pallidus internus: Comparison between Parkinson's disease and dystonia. *Clinical Neurophysiology*, 123(2), 358–368.
- Weinberger, M., Mahant, N., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Moro, E., Hodaie, M., Lang, A.E., Dostrovsky, J. O. (2006). Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 96(6), 3248–56.
- Wichmann, T., Bergman, H., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of Neurophysiology*, 72(2), 494–506.
- Wichmann, T., Bergman, H., Starr, P. A., Subramanian, T., Watts, R. L., & DeLong, M. R. (1999). Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental Brain Research*, 125(4), 397–409.
- Wilson, C. J. (2013). Active decorrelation in the basal ganglia. *Neuroscience*, 250, 467–482.
- Wilson, C. J., & Bevan, M. D. (2011). Intrinsic dynamics and synaptic inputs control the activity patterns of subthalamic nucleus neurons in health and in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 198, 54–68.

- Wingeier, B., Tchong, T., Koop, M. M., Hill, B. C., Heit, G., & Bronte-Stewart, H. (2006). Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 197(1), 244–251.
- Wu, Y., Richard, S., & Parent, A. (2000). The organization of the striatal output system: A single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience Research*, 38(1), 49–62.
- Yan, W., Zhang, Q. J., Liu, J., Wang, T., Wang, S., Liu, X., Chen, N., Gui, Z. H. (2008). The neuronal activity of thalamic parafascicular nucleus is conversely regulated by nigrostriatal pathway and pedunculopontine nucleus in the rat. *Brain Research*, 1240, 204–212.
- Yelnik, J., Damier, P., Bejjani, B. P., Francois, C., Gervais, D., Dormont, D., Arnulf, I., M Bonnet, A., Cornu, P., Pidoux, B., Agid, Y. (2000). Functional Mapping of the Human Globus Pallidus : Contrasting Effect of Stimulation in the Internal and External Pallidum in Parkinson 's Disease. *Neuroscience*, 101(1), 77–87.
- Zaidel, A., Spivak, A., Grieb, B., Bergman, H., & Israel, Z. (2010). Subthalamic span of β oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain*, 133(7), 2007–2021.
- Zhou, F. M., & Lee, C. R. (2011). Intrinsic and integrative properties of substantia nigra pars reticulata neurons. *Neuroscience*, 198, 69–94.
- Zold, C. L., Kasanetz, F., Pomata, P. E., Belluscio, M. A., Escande, M. V., Galinanes, G. L., Riquelme, L.M., Murer, M. G. (2012). Striatal gating through up states and oscillations in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Journal of Physiology Paris*, 106(1–2), 40–46.

TABLE DES FIGURES & TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Les différentes boucles cortex-ganglions de la base | 8 |
| Figure 2 : Organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base..... | 9 |
| Figure 3 : Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc dans la maladie de Parkinson | 43 |
| Figure 4 : Altérations fonctionnelles de la boucle cortex ganglions de la base dans la maladie de Parkinson..... | 48 |
| Figure 5 : Altérations de la synchronisation de l'activité neuronale des GB lié à la perte de dopamine chez les rats 6-OHDA anesthésiés. | 50 |
| Figure 6 : Expression des oscillations β et θ dans les GB des patients parkinsoniens | 53 |
| Figure 7 : Optoélectrodes | 70 |
| Figure 8 : Protocole d'inhibition optogénétique | 72 |
| Figure 9 : Contrôles histologiques et infection du mCx de rats 6-OHDA. | 78 |
| Figure 10 : Caractérisation de l'inhibition optogénétique des neurones corticaux présumés pyramidaux. | 79 |
| Figure 11 : L'inhibition du mCx diminue la fréquence de décharge des neurones du NST..... | 81 |
| Figure 12 : L'expression des oscillations β corticales n'est pas affectée par l'inhibition optogénétique du cortex moteur..... | 83 |
| Figure 13 : L'inhibition du mCx diminue la cohérence entre l'EcoG du mCx et l'activité unitaire du NST mais pas celle des LFP du NST. | 85 |
| Figure 14 : L'inhibition du mCx n'altère pas l'entraînement des neurones du NST aux oscillations β . 86 | |
| Figure 15 : Inhibition optogénétique des neurones du PF. | 88 |
| Figure 16 : Les neurones du NST répondent de manière très hétérogène à l'inhibition du PF. | 90 |
| Figure 17 : Les oscillations β du mCx et la cohérence mCx-NST ne sont pas diminuées par l'inhibition optogénétique du PF. | 92 |
| Figure 18 : L'inhibition du PF n'altère pas l'entraînement β du NST. | 93 |
| Figure 19 : L'arrêt de l'inhibition du PF induit une remise à zéro de la phase des oscillations β de la bCGB..... | 95 |
| Figure 20 : Infection du GP de rats 6-OHDA et contrôles histologiques. | 97 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21 : La majorité des neurones prototypiques et arkypallidaux est inhibée par la stimulation optogénétique. | 100 |
| Figure 22 : Le GP contrôle l'activité tonique des neurones du NST. | 102 |
| Figure 23 : Les oscillations β corticales sont supprimées par l'inhibition optogénétique du GP. | 103 |
| Figure 24 : L'inhibition du GP supprime la cohérence entre l'EcoG et l'activité unitaire du NST mais aussi avec les LFP. | 105 |
| Figure 25 : L'inhibition du GP supprime l'entraînement β en phase des neurones du NST. | 107 |
| Figure 26 : La stimulation juxtacellulaire augmente significativement la fréquence de décharge des neurones du NST. | 109 |
| Figure 27 : L'augmentation de la fréquence de décharge ne supprime pas l'entraînement individuel en phase des neurones du NST mais diminue leur intensité. | 110 |
| Figure 28 : Les oscillations des LFP du NST se réalignent avant celles du mCx. | 111 |
| Figure A1 : Les neurones prototypiques du GP contrôlent l'activité des neurones du NST et de la SNr chez le rat non-lésé. | 123 |
| Figure A2 : L'inhibition des neurones du GP à la fréquence β est suffisante pour reproduire l'entraînement en phase retrouvé chez le rat hémi-lésé anesthésié. | 124 |
| | |
| Tableau 1: Coordonnées et volumes de solutions virales injectées dans chaque structure. | 68 |
| Tableau 2 : Coordonnées stéréotaxiques des enregistrements électrophysiologiques et du placement des fibres optiques par rapport à la position du bregma. | 71 |

ÉTUDE DYNAMIQUE DE LA GÉNÉRATION DES OSCILLATIONS BETA DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Les ganglions de la base (GB) forment une boucle complexe avec le cortex et le thalamus qui est impliquée dans la sélection de l'action et le contrôle du mouvement. Les activités oscillatoires synchronisées dans le réseau des GB ont été proposées comme pouvant jouer un rôle essentiel dans la coordination du flux de l'information au sein de ces circuits neuronaux. Ainsi, leur dérégulation dans le temps et l'espace pourrait devenir pathologique. Dans la maladie de Parkinson (MP), l'expression anormalement élevée d'oscillations neuronales comprises dans les gammes de fréquences beta (β , 10-30 Hz) serait la cause des déficits moteurs (akinétique et bradykinétique) de cette maladie. Cependant, les réseaux neuronaux à l'origine des oscillations β et l'implication physiopathologique de celles-ci restent encore inconnus. Le noyau sous-thalamique (NST) est un carrefour anatomique des GB situé au centre de réseaux potentiellement impliqués dans l'émergence de ces états hyper-synchronisés. L'objectif de cette thèse était de déterminer le rôle causal des principales entrées du NST (*i.e.* le cortex moteur, le globus pallidus, et le noyau parafasciculaire du thalamus) dans le maintien et la propagation des oscillations β . Pour cela, nous avons développé des approches de manipulation optogénétique combinées à des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* dans un modèle rongeur de la MP. L'ensemble de nos travaux démontre la contribution respective des différents circuits neuronaux interrogés et souligne l'importance du globus pallidus dans le contrôle de la propagation et du maintien des oscillations β dans l'ensemble de la boucle des GB.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Oscillations β (beta), ganglions de la base, globus pallidus, cortex moteur, noyau parafasciculaire du thalamus, optogénétique, électrophysiologie *in vivo*, marquage juxtacellulaire

DYNAMIC STUDY OF THE GENERATION OF BETA OSCILLATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

The basal-ganglia (BG) form a complex loop with the cortex and the thalamus that is involved in action selection and movement control. Synchronized oscillatory activities in basal-ganglia neuronal circuits have been proposed to play a key role in coordinating information flow within this neuronal network. If synchronized oscillatory activities are important for normal motor function, their dysregulation in space and time could be pathological. Indeed, in Parkinson's disease (PD), many studies have reported an abnormal increase in the expression level of neuronal oscillations contain in the beta (β) frequency range (15-30 Hz). These abnormal β oscillations have been correlated with two mains symptoms of PD: akinesia/bradykinesia. However, which BG neuronal circuits generate those abnormal β oscillations, and whether they play a causal role in PD motor dysfunction is not known. The subthalamic nucleus (STN) is a key nucleus in BG that receives converging inputs from the motor cortex, the parafascicular thalamic nucleus and the globus pallidus. Here, we used a rat model of PD combined with *in vivo* electrophysiological recordings and optogenetic silencing to investigate how selective manipulation of STN inputs causally influence BG network dynamic. Our data highlight the causal role of the globus pallidus in the generation and propagation mechanisms of abnormal β -oscillations.

Keywords : Parkinson's disease, β oscillation (Beta), basal ganglia, globus pallidus, motor cortex, parafascicular thalamic nucleus, optogenetics, *in vivo* electrophysiology, juxtacellular labeling.

Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Université de
Bordeaux, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux