



HAL
open science

Rôle du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies : un modèle expérimental chez le primate non-humain

Bastien Ribot

► **To cite this version:**

Bastien Ribot. Rôle du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies : un modèle expérimental chez le primate non-humain. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0143 . tel-02170504

HAL Id: tel-02170504

<https://theses.hal.science/tel-02170504>

Submitted on 2 Jul 2019

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**

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ Neurosciences

Par **Bastien RIBOT**

**Rôle du système cholinergique striatal dans la
physiopathologie des dystonies :
Un modèle expérimental chez le primate non-humain**

Sous la direction du Professeur **Dominique GUEHL**

Institut des Maladies Neurodégénératives – CNRS UMR 5293

Soutenue le 20 Septembre 2018

Membres du jury :

Pr. Dominique GUEHL	PU-PH	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Pr. Igor SIBON	PU-PH	Université de Bordeaux	Président
Dr. Léon TREMBLAY	DR	Université de Lyon	Rapporteur
Pr. Paul SAULEAU	PU-PH	Université de Rennes	Rapporteur
Pr. Marie VIDAILHET	PU-PH	Université de Paris	Membre invitée
Pr. Pierre BURBAUD	PU-PH	Université de Bordeaux	Membre invité

À mes parents,
À ma sœur,
A ma famille,
Et tous mes amis...

Préface & Remerciements

Grand lecteur de roman à mes temps perdus, j'ai toujours considéré qu'un bon livre était de ceux qui maintiennent le lecteur dans l'intrigue jusqu'à la dernière page, un livre où l'on se plonge dans un univers pour n'en sortir qu'avec un seul regret, celui de l'avoir terminé et reposé. Telle l'ouverture de la première page d'un bouquin, nous ne pouvons savoir à l'avance ce que la thèse nous réserve, mais pour sûr elle aussi nous donne son lot de péripéties, d'émotions, de joies, de déceptions, de frissons, de surprises, de rebondissements et de légère amertume lorsqu'elle finit. Elle aussi voit de nombreux personnages graviter autour de la trame principale permettant au projet d'avancer, et d'arriver au dénouement. C'est pourquoi, je tiens dans un premier temps à remercier chacun de ces personnages qui ont directement contribué à ma thèse :

Dominique, mon directeur de thèse, pour son soutien sans faille, sa grande gentillesse et sa bienveillance à mon égard. Un simple merci serait que trop peu, c'est pourquoi je lui suis extrêmement reconnaissant pour ces 3 années, tant dans le domaine scientifique, que dans le domaine médical qu'il m'a fait découvrir, ainsi que dans le domaine humain tout simplement... Comme disent les motards : V !

Pierre, mon chef d'équipe, pour m'avoir fait confiance et m'avoir confié le projet dont il était porteur. Merci d'avoir partagé son savoir sans fin, et son amour pour la recherche et le monde médical auquel il a pu m'initier. Je verrai différemment les personnes en trottinette maintenant !

Les membres du jury, pour me faire l'honneur de juger ma soutenance, plus spécifiquement le **Pr. Igor Sibon** pour la présider, les **Dr. Léon Tremblay** et **Pr. Paul Sauleau** pour leur précieux don de temps au rapport de ma thèse, et le **Pr. Marie Vidailhet** pour avoir accepté notre invitation.

Erwan, pour m'avoir accueilli dans son institut, et m'avoir fait découvrir les dessous de la gestion d'un institut à travers le conseil scientifique.

Jérôme, mon co-thésard et ami, avec qui le proverbe « le travail de 2 hommes en vaut trois ! » n'a jamais été aussi vrai ! Les différents surnoms que l'on nous a attribués (Laurel et Hardy, Heckle et Jeckle, Starsky et Hutch, Tic et Tac, Iceman et Maverick) sont le reflet de ce travail d'équipe. La thèse aurait été différente, avec un goût de « solo » sans sa compagnie !

Thomas Michelet, sans qui je ne serais pas en neurosciences aujourd'hui, et qui un beau jour de 2013 a vu un jeune licence 3 arriver dans son bureau afin de réaliser un stage volontaire pour accéder au master. Après 5 années, dont un second stage en M2, de nombreuses platines électroniques soudées, de nombreux sujets torturés avec la stimulation

magnétique transcrânienne et des milliers de lignes de code écrites lors de nos collaborations, je lui dois ma rigueur, ma minutie, ma planification dans le travail, ainsi que la maîtrise du codage Matlab. Un vieil adage dit que l'élève dépasse parfois le maître, sur ce dernier point Matlab, je dirais que c'est le cas, juste pour l'embêter (uicontrol et callback !).

Tho-Hai et **Hugues**, fervents gardiens et dirigeants de la plateforme primate, pour leur aide absolument indispensable et leur bienveillance quotidienne auprès des primates, leur offrant ainsi les meilleures conditions de vie possibles. Merci à eux également pour leur bonne humeur et l'ambiance d'apaisement et de convivialité qu'ils proposent pendant et autour des expérimentations.

Thomas Boraud, mon autre chef d'équipe, ainsi que **Nicolas**, **Arthur**, **Brice**, et **Marc** tous membres de l'équipe Physiologie et Physiopathologie des Fonctions Exécutives, pour leurs conseils plus que précieux dans l'analyse des données, et pour leurs disponibilités aux discussions scientifiques toutes plus enrichissantes les unes que les autres.

Laura, **Sandra**, **Evelyne**, **Nathalie**, **Karine** et l'ensemble des techniciens, ingénieurs, et chercheurs pour leurs dons de temps et de savoir, et pour m'avoir formé aux techniques certes compliquées mais nécessaires à la réalisation de ma thèse, entre préparation de produit, coupe et immunohistochimie, et spike-sorting.

Hamid, **Émilie** et **Frédéric** pour m'avoir initié en premier aux notions de maladies neurodégénératives et de « ganglions de la base » lors mon stage de M1, et m'avoir formé aux techniques de chirurgie et de comportement chez le rongeur, qui se sont avérées être un atout lors de ces 3 années.

Émilie, **Gregory**, **Elsa**, **Sandrine**, de l'équipe Motac et colocataires du couloir jaune, pour m'avoir prêté un nombre incalculable de fois les clefs de la salle à la haute soufflante, ainsi que pour les moments partagés autour des magazines de mots croisés dans notre cafétéria dont l'espace ferait rougir les plus grands palaces.

Lucie, **Noémie**, **Kathleen**, **Judith** et **Doline**, mes super-stagiaires avec qui j'ai pu travailler sur mon sujet de thèse ou sur des collaborations, pour leur professionnalisme et leur rigueur, les bons moments partagés, leurs pâtisseries délicieuses (l'ajout d'une clause « réalisation d'un gâteau le vendredi » devrait être obligatoire sur les conventions de stage dans le futur), ainsi que toutes les personnes et belles rencontres qu'on a accueilli dans notre bureau : **Axelle**, **Anne-Sophie**, **Thibault**, **Marie**, **Zoé**, **Clara**, **Oleg**... Bien évidemment, on est toujours le stagiaire de quelqu'un à un moment donné. Tel fut mon cas, je remercie donc **Marion**, ma co-thésarde pendant la première année, pour m'avoir fait découvrir la première le monde des primates.

Ce qui fait qu'on ne peut décrocher d'un bon roman, est l'évasion et le voyage qu'il peut nous procurer. La thèse afin d'être menée à bout, nécessite elle aussi un exode intellectuel et ses moments de détente. Quoi de mieux que l'amitié et la famille pour nous les offrir ? Pour ma part, j'ai eu la chance de bénéficier de l'amitié de tout un tas de personnes et de l'amour de mes proches qui ont soutenu mes efforts et contribué à leur manière à l'aboutissement de cette thèse. C'est pourquoi, je tiens à les remercier à leur tour :

Lison, Olivier, Xavier, François, Dylan et Zied, mes compagnons de table au RU et très bons amis de promotion, pour les repas du midi, pauses quotidiennes nous permettant de connaître les avancées de chacun dans nos thèses et autres projets. Comme tout un chacun le sait, le travail intellectuel de par la grande dépense énergétique qu'il entraîne, nécessite un apport glycémique en conséquence. Ces moments étaient ainsi doublement importants.

Julia, Benjamin, Laetitia, Julie, Océane, Lison et l'ensemble des personnes que j'ai pu croiser de près ou de loin à la Neurosciences in Bordeaux Association (NBA). J'ai eu le plaisir et l'honneur de présider et vice-présider cette jeune association de 2014 à 2016 et de 2016 à 2017 respectivement, en contribuant de mon mieux, avec enthousiasme et détermination à façonner ce qu'elle est aujourd'hui. Le monde associatif est une formidable aventure faite de rencontres et de moments inoubliables, où il ne faut pas hésiter une seule seconde à s'y engager avec cœur. Merci également aux camarades représentants étudiants du conseil de l'école doctorale de science de la vie et de la santé, en particulier à **Fabien**, ainsi qu'à toutes les personnes rencontrées depuis ma licence à l'Association des Étudiants en Biochimie et Biologie Cellulaire de Bordeaux (AEBBCB), où j'ai pu faire mes premiers pas. Tous les citer serait impossible, mais ils seront se reconnaître.

Éléonore, Ludivine et Marine, mes amies totally spies IMNistes avec qui les moments de détente et soirées étaient tous plus hilarants et loufoques les uns que les autres !

Armand, mon sensei de ju-jitsu, et l'ensemble des membres du dojo Mushin Ryu, pour m'avoir poussé au-delà de mes limites physiques et mentales, et pour m'avoir inculqué les véritables valeurs de l'école (Ryu) de l'esprit (Shin) vide (Mu).

Deux types de roman se sont toujours affrontés dans les styles d'écritures, celui prônant le « garder le meilleur pour la fin » où l'on découvre seulement dans les dernières pages le réel dénouement, et celui au contraire où l'on devine à l'avance ce dénouement. De par mon tempérament, je suis plutôt défenseur du premier concept, « Garder le(s) meilleurs(s) pour la fin ». C'est pourquoi, les personnes remerciées en suivant et en dernier sont celles qui me sont les plus proches :

Lorraine, ma filleule de neurosciences, pour les sorties impromptues sans but, le partage de son amour de la littérature et les discussions téléphoniques plus longues qu'un film de Peter Jackson !

Margot, à la foi ma Uke et Tori sur le tatami et grande amie de promotion, pour les fous rires et moments inoubliables partagés au dojo, et surtout ceux créés à l'extérieur !

Sandy, pour le soutien mutuel sans failles que l'on s'offre, nos longs weekends, les petites barres sur mon tableau, nos histoires alambiquées et tout ça tout ça ! N'oublions pas aussi **Julien** pour former au complet le robuste trident.

Patrick et **Véronique**, mes parents adorés. Ni cette thèse, ni moi-même n'existeraient sans mes incroyables parents qui m'ont donné goût depuis l'enfance à la réflexion et à la compréhension des choses, et qui m'ont appris que poser des questions difficiles était une bonne façon d'avancer dans la vie.

Justine, ma petite sœur, qui est simplement tout !

Enfinement, je tiens à vous remercier vous, chers lecteurs, membres du jury, ou simples curieux qui lisez cette thèse. L'analogie que j'ai pu faire entre celle-ci et un roman me fait espérer lors de votre lecture que j'arriverai à vous amener dans le monde qui a été le mien pendant ces 3 années et vous convaincre de mon travail.

Aux amateurs de romans d'aventure ou de nouvelles fantastiques, je vous dirais que l'histoire que vous tenez entre les mains se déroule dans une contrée nommée « Striatum » appartenant à la fédération « Ganglion de la base », et plus précisément dans une bourgade nommée « Putamen », où le peuple « Interneurones Cholinergiques » exerce excessivement son control sur ses voisins « Medium Spiny Neurons ».

Aux amoureux de romances, je vous dirais que le couple fusionnel formé par le système cholinergique et le système dopaminergique, voit son équilibre compromis.

Aux férus d'intrigue policière et autres thrillers, je vous dirais que les criminels sont les « Interneurones Cholinergique » utilisant pour arme du crime une activité trop intense. La victime étant par conséquence atteinte de symptômes moteurs anormaux.

Aux scientifiques et passionnés du système nerveux, je vous dirais qu'ici commence ma thèse...

Résumé

Introduction : La dystonie est définie comme un syndrome de cocontractions musculaires soutenues aboutissant à des mouvements répétitifs et des postures anormales. Cependant la physiopathologie des dystonies reste mal comprise. Les études menées chez l'homme soulignent le rôle crucial des ganglions de la base dans la physiopathologie des dystonies. Des données récentes obtenues chez le rongeur suggèrent l'implication d'un désordre de la transmission cholinergique striatale mais ces modèles qu'ils soient génétiques ou pharmacologiques n'aboutissent pas toujours à un phénotype de dystonie. C'est pourquoi il était important de proposer une étude chez le primate non humain, visant à vérifier notre hypothèse de travail, à savoir : est-ce qu'une augmentation de la transmission cholinergique dans le putamen est capable d'induire un phénotype clinique de dystonie similaire à celui rencontré chez l'homme.

Méthodes : Nous avons réalisé des infusions chroniques d'un agoniste muscarinique non sélectif (Oxotremorine) au sein du territoire sensori-moteur du striatum chez le primate non-humain. Les symptômes cliniques induits par ce produit ont été évalués à l'aide de l'échelle de Burke-Fahn-Marsden (BFM) adaptée à l'animal. Nous avons également utilisé une approche électromyographique pour caractériser l'activité musculaire en lien avec la clinique ainsi que des enregistrements de l'activité Multi-Unitaire et Unitaire au sein des ganglions de la base afin d'établir des corrélations électro-cliniques.

Résultats : Les infusions d'Oxotremorine nous ont permis d'observer : (i) des postures et des mouvements anormaux similaires aux mouvements dystoniques rencontrés en pathologie humaine ; (ii) une fréquence de décharge neuronale anormalement basse dans le GPi (13,5Hz) et un pattern de décharge de type « bursty » principalement lorsque les symptômes sont sévères ; (iii) une activité oscillatoire (28-30Hz) au sein du putamen, du GPe et du GPi; (iv) l'absence de cohérence de l'activité oscillatoire entre ces structures ; (v) que le GPi est la seule structure à présenter une cohérence de l'activité oscillatoire.

Conclusion : Nos travaux démontrent pour la première fois qu'un modèle de dystonie chronique peut être obtenu chez le primate non humain par augmentation du tonus cholinergique dans le putamen. Ce travail valide l'hypothèse de l'implication des interneurons cholinergiques dans la physiopathologie des dystonies. Ils confortent l'idée qu'une augmentation du tonus cholinergique peu à elle seule induire un phénotype de dystonie.

Mots clés : Dystonie, Ganglions de la Base, Système Cholinergique, Primate non-humain, Pharmacologie, Électrophysiologie.

Abstract

Introduction: Dystonia is defined as a syndrome of sustained muscular cocontractions leading to repetitive movements and abnormal postures. However, the pathophysiology of dystonia remains poorly understood. Studies in humans emphasize the crucial role of basal ganglia in the pathophysiology of dystonia. Recent data in rodents suggest the involvement of a disorder in the striatal cholinergic transmission. But these genetic or pharmacological rodent models do not always express the phenotype of dystonia. Therefore, it was important to propose a primate study to test whether an increase of cholinergic transmission within the putamen is able to induce a clinical phenotype of dystonia similar to that seen in humans.

Methods: To verify our hypothesis, we chronically infused non-selective muscarinic agonist (Oxotremorine) in the sensory-motor striatum in non-human primates. Dystonic clinical symptoms induced by this drug were assessed using the Burke-Fahn-Marsden (BFM) scale adapted to animals. We used electromyographic approach to characterize muscular activity linked to clinical symptoms, and we recorded Multi-Unit and Single-Unit neuronal activity in basal ganglia to establish electro-clinical correlations.

Results: The infusions of Oxotremorine allowed us to observe: (i) abnormal postures and movements similar to the dystonic movements encountered in human pathology; (ii) an abnormally low neuronal firing frequency in the GPi (13.5Hz) and a bursty firing pattern mainly when the symptoms were severe; (iii) oscillatory activity (28-30Hz) within the putamen, GPe and GPi; (iv) the lack of coherence of the oscillatory activity between these structures; (v) that the GPi is the only structure to present a coherence of the oscillatory activity.

Conclusion: We have demonstrated for the first time that a model of chronic dystonia can be obtained in non-human primates by increasing cholinergic tone in the putamen. This work validates the hypothesis of an involvement of cholinergic interneurons and striatal acetylcholine levels in the pathophysiology of dystonia.

Keywords: Dystonia, Basal Ganglia, Cholinergic System, Non-human Primate, Pharmacology, Electrophysiology.

Table des matières

Préface & Remerciements	1
Résumé	5
Abstract	6
Table des matières	7
Tables des figures & tableaux	12
Liste des abréviations	14
Introduction	17
I - Clinique des dystonies	17
A - Historique	17
B - Définition de la dystonie	18
C - Classification des formes dystoniques	19
1 - Axe 1 : Caractéristiques cliniques	19
1.1 - Age d'apparition	19
1.2 - Distribution corporelle	20
1.3 - Profil temporel	21
1.4 - Association avec d'autres troubles du mouvement	22
1.5 - Manifestations neurologiques ou systémiques associées	22
2 - Axe 2 : Étiologie	23
2.1 - Causes anatomiques	23
2.2 - Hérité	24
D - Reconnaissance des syndromes dystoniques et exemples	24
1 - Dystonie isolée généralisée précoce	24
1.1 - Dystonie DYT1	24
1.2 - Dystonie DYT6	26
1.3 - Dystonie myoclonique DYT11	27
2 - Dystonies focales ou segmentaires isolées à l'âge adulte	27
3 - Exemples de dystonies s'intégrant dans des syndromes neurologiques	27
II - Traitements de la dystonie	28
A - Approches pharmaco-thérapeutiques	29
1 - Les médicaments dopaminergiques	29
2 - Les médicaments anticholinergiques	29
3 - Les médicaments anti dopaminergiques	30
3.1 - La Tétrabénazine	31
3.2 - Le Baclofène	31
3.3 - Les Benzodiazépines	31

3.4 - Les Anticonvulsants-----	32
4 - Résumé approches pharmaco-thérapeutiques -----	32
B - Thérapie de la dystonie par toxine botulique-----	33
1 - Historique de la toxine botulique-----	33
2 - Pharmacologie de la toxine botulique -----	33
2.1 - Structure -----	33
2.2 - Mode d'action-----	33
2.3 - Cinétique des effets de la toxine botulique -----	34
2.4 - Surveillance de l'effet thérapeutique -----	34
2.5 - Sécurité d'utilisation et effet secondaires -----	34
C - Techniques chirurgicales dans le traitement de la dystonie -----	35
1 - Stimulation cérébrale profonde (SCP)-----	35
1.1 - Pourquoi stimuler le GPi ? -----	35
1.2 - Mécanismes d'action de la SCP dans les dystonies -----	36
1.3 - Effets indésirables liés à la stimulation et au matériel -----	37
1.4 - Autres cibles de la SCP-----	37
III - Physiopathologie de la dystonie-----	38
A - Rôle des ganglions de la base et du striatum dans la dystonie -----	38
1 - Les ganglions de la base-----	38
1.1 - Rôle dans l'apprentissage procédural-----	38
1.2 - Organisation cytoarchitectonique du striatum-----	39
2 - L'apport de la neuro-imagerie dans la physiopathologie des dystonies-----	40
3 - Apport de la neurophysiologie dans la physiopathologie des dystonies-----	42
3.1 - Perte de l'inhibition-----	42
3.2 - Intégration sensorimotrice anormale -----	43
3.3 - Dystonies et plasticité synaptique anormale -----	44
4 - Apport des modèles animaux dans la physiopathologie des dystonies-----	44
B - Implication du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies -----	49
1 - Présentation du système cholinergique striatal-----	49
1.1 - Récepteurs muscariniques-----	51
1.2 - Récepteurs nicotiniques -----	52
2 - Existe-t-il un dysfonctionnement de la transmission cholinergique au sein du striatum dans les dystonies ?-----	53
2.1 - Plasticité bidirectionnelle altérée -----	53
-----	54

2.2 - Intégration synaptique altérée-----	54
2.3 - Taux d'acétylcholine altéré et traitements anticholinergiques-----	55
Problématique -----	59
Approche Expérimentale -----	63
I - Aspects réglementaires et animaux-----	63
A - Déclarations éthiques -----	63
B - Animaux-----	63
II - Matériels et dispositifs -----	63
A - Système d'infusion chronique -----	63
1 - Pompes iPRECIO® SMP-200-----	63
1.1 - Descriptif des pompes-----	63
1.2 - Programmation et activation des pompes-----	64
1.3 - Emplacement des pompes-----	64
2 - Canules d'infusion -----	65
3 - Drogue utilisée et NaCl -----	65
B - Électrophysiologie -----	66
1 - Enregistrements électromyographiques (EMG)-----	66
2 - Enregistrements chroniques-----	66
3 - Enregistrements aigus -----	67
C - Enregistrements vidéo -----	67
III - Procédures chirurgicales-----	68
A - Anesthésie et préparation des primates -----	68
B - Neuronavigation-----	68
1 - Descriptif de la neuronavigation-----	68
2 - Imagerie par résonance magnétique (IRM)-----	69
3 - Calibration de la neuronavigation -----	69
C - Implantation du système d'infusion -----	70
D - Implantation des électrodes-----	71
1 - Implantation du système électrophysiologique chronique-----	71
2 - Implantation du système électrophysiologique aigu -----	72
E - Représentation schématique globale de pose des systèmes -----	72
IV - Évaluation comportementale -----	73
A - Symptômes cliniques : Échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM) -----	73
V - Procédure expérimentale -----	75
1 - Enregistrements chroniques-----	75
2 - Enregistrements aigus -----	75
3 - Fin de l'expérimentation journalière-----	76

VI - Procédures post-mortem	76
1 - Préparation des hémisphères du cerveau	76
2 - Validation Immunohistochimie (IHC)	77
2.1 - Découpe du cerveau au cryostat	77
2.2 - Immunomarquage anti Fos-B	77
2.3 - Montage des coupes	78
2.4 - Contre coloration	78
VII - Analyses des données et statistique	78
A - Analyses comportementales	78
1 - Symptômes cliniques : Échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM)	78
2 - Caractérisation du mouvement	78
B - Analyses électrophysiologiques	79
1 - Analyses électromyographiques (EMG)	79
1.1 - Normalisation du signal	79
1.2 - Tonus musculaire de repos et de dystonie fixée	79
1.3 - Co-contraction en période de mouvement volontaire	80
2 - Analyses de l'activité neuronale	82
2.1 - Analyse de l'activité Multi-Unitaire	82
2.2 - Analyse de l'activité Single-Unitaire	83
C - Analyse de la validation immunohistochimique	83
Résultats Expérimentaux	87
I - Résultats comportementaux	87
A - Résultats de l'évaluation clinique des symptômes	87
B - Proportion des comportements moteurs	91
II - Résultats électrophysiologiques	92
A - Résultats électromyographiques	92
1 - Résultats du tonus musculaire	92
2 - Résultats de l'activité de co-contraction	94
B - Résultats de l'activité neuronale	95
1 - Topographie des enregistrements	95
2 - Résultats de l'activité Multi-Unitaire	96
2.1 - Résultats de la RMS	96
2.2 - Activité oscillatoire et spectre fréquentiel de décharge	98
2.3 - Étude de la cohérence	99
3 - Résultats de l'activité Single-Unitaire	101
3.1 - Fréquences de décharge neuronales	101
3.2 - Pattern de décharge neuronal	101

III - Résultats immunohistochimiques -----	104
Discussion -----	109
I - Un nouveau modèle de dystonie chez le primate non-humain -----	109
II - Caractérisation fonctionnelle -----	113
III - Perspectives -----	118
Conclusion -----	125
Bibliographie -----	129

Tables des figures & tableaux

FIGURE 1 – REPRESENTATIONS GRAPHIQUES DIVINA COMMEDIA -----	17
FIGURE 2 – SCHEMA GENERAL DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES DYSTONIES -----	32
FIGURE 3 – SCHEMA THEORIQUE DE MINK (2003) ET IMPLICATIONS DANS LES DYSTONIES-----	42
FIGURE 4 – CIRCUITERIE DU STRIATUM -----	50
FIGURE 5 – PLASTICITE SYNAPTIQUE CORTICOSTRIATALE EN CONDITION NORMALE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE-----	54
FIGURE 6 - DESCRIPTIF DES POMPES IPRECIO® SMP-200-----	64
FIGURE 7 – REPRESENTATION 3D DU RECEPTACLE EXTERNE DES MICROPOMPES IPRECIO® ---	65
FIGURE 8 – REPRESENTATION 3D DU SYSTEME « HELICOPTERE » -----	69
FIGURE 9 – REPERES CIBLES ET TRAJECTOIRES DES DESCENTES DE CANULES ET D'ELECTRODES -----	71
FIGURE 10 – SCHEMA GLOBAL DE POSE DES SYSTEMES D'INFUSION ET ELECTROPHYSIOLOGIQUE -----	72
FIGURE 11 – ANALYSE DU SIGNAL EMG – CO-CONTRACTION -----	81
FIGURE 12 – ÉVALUATION CLINIQUE DES SYMPTOMES -----	88
FIGURE 13 – PROPORTION DES COMPORTEMENTS MOTEURS CHEZ LES SINGES HE ET AT -----	91
FIGURE 14 – TONUS MUSCULAIRE ET CO-CONTRACTIONS CHEZ LES SINGES HE ET AT-----	93
FIGURE 15 – TOPOGRAPHIE PAR NEURONAVIGATION DES ENREGISTREMENTS CHEZ LE SINGE AT	96
FIGURE 16 – ACTIVITE RMS MULTI-UNITAIRE DU GPI CHEZ LE SINGE AT -----	97
FIGURE 17 – ACTIVITE OSCILLATOIRE DU COTE DE L'INFUSION DE LA DROGUE CHEZ LE SINGE AT	98
FIGURE 18 – ACTIVITE OSCILLATOIRE DU COTE DE L'INFUSION DE NaCl CHEZ LE SINGE AT-----	99
FIGURE 19 – COHERENCE INTER ET INTRA STRUCTURE DANS LES GANGLIONS DE LA BASE CHEZ LE SINGE AT-----	100
FIGURE 20 – FREQUENCES DE DECHARGES NEURONALES DANS LE GPI COTE INFUSION DE LA DROGUE-----	102
FIGURE 21 – PATTERNS DE DECHARGES NEURONALES DANS LE GPI COTE INFUSION DE LA DROGUE-----	103
FIGURE 22 – RESULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES ET REVELATION DELTA-FOS-B-----	105

TABLEAU 1 – CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES DYSTONIES -----	25
TABLEAU 2 – APPROCHE PHARMACO-THERAPEUTIQUE DES DYSTONIES-----	30
TABLEAU 3 – MODELES SYMPTOMATIQUES (NON GENETIQUE) DE DYSTONIE CHEZ LE RONGEUR-45	45
TABLEAU 4 – MODELES GENETIQUES DE DYSTONIE CHEZ LE RONGEUR -----	46
TABLEAU 5 – MODELES SYMPTOMATIQUES DE MOUVEMENTS ANORMAUX CHEZ LE PNH -----	48
TABLEAU 6 – COORDONNEES D'IMPLANTATION DES CANULES D'INFUSION -----	70
TABLEAU 7 – COORDONNEES D'IMPLANTATION DES ELECTRODES CHRONIQUES-----	72
TABLEAU 8 – ÉCHELLE BURKE-FAHN-MARSDEN (BFM) DES MOUVEMENTS DYSTONIQUES -----	74
TABLEAU 9 – FREQUENCES DE DECHARGES DU GPI COTE DROGUE -----	104

Liste des abréviations

5-HT : Sérotonine
ACh : Acétylcholine
ANOVA : Analyse de variance
BFM : Burke-Fahn-Marsden
BNT : Neurotoxine Botulique
CA : Commissure Antérieure
ChIs : Interneurones Cholinergiques
D1R / D2R : Récepteurs Dopaminergiques
DA : Dopamine
DF : Dystonie focale
DRD : Dopa Responsive Dystonia = dystonie dopa sensible
DS : Dépotentiation Synaptique (SD)
EEG : Électroencéphalogramme
EMG : Électromyogramme
GB : Ganglions de la Base
GPe : Globus Pallidus externe
Gpi : Globus Pallidus interne
IHC : Immunohistochimie
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LFP : Local Field Potential = Potentiel de champs locaux
LMA : Linear MicroElectrode Array
LTD : Long-term depression = dépression à long terme
LTP : Long-term potentiation = potentialisation à long terme
MDS : Myoclonus-Dystonia Syndrome = syndrome de dystonie myoclonique (DYT11)
mGluR : Récepteur métabotrope au glutamate
MSNs : Medium Spiny Neurons
nAChR : Récepteurs nicotiniques
NST : Noyau Sous Thalamique
OT : Oxotremorine
PD : Parkinson Disease = maladie de Parkinson
PNH : Primate non-humain
Put : Putamen
RMS : Root Mean Square = Carré à la moyenne
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde (Deep Brain Stimulation = DBS)
SMT : Stimulation Magnétique transcrânienne (TMS)
SNC : Système Nerveux Central
SNC : Substance Noire compacte
SNr : Substance Noire réticulée
STN : Noyau Sous-Thalamique
Str : Striatum
TANs : Tonically Active Neurons
TH : Tyrosine Hydroxylase
tSCD : Stimulation électrique Transcrânienne par application Directe d'un Courant
Vim : Noyau Ventral Intermédiaire du thalamus
WT : Wildtype

Introduction

Introduction

I - Clinique des dystonies

A - Historique

*Come 'l viso mi scese in lor più basso,
Mirabilmente apparve esser travolto
Ciascun dal mento al principio del casso:*

*Chè dalle reni era tornado 'l volto,
E indietro venir li convenia,
Perchè 'l veder dinanzi era lor tolto.*

*Tandis que dans le fond, plus bas plongeait ma vue,
J'admirais que chaque ombre, étrangement tordue,
En arrière du col inclinait le menton.*

*Tout leur visage était retourné par derrière,
Ils étaient obligés de marcher en arrière,
Car ils ne portaient plus devant eux leur regard.*

Dante Alighieri, Divina Commedia (1307-1321), Inferno, XX, 10-15

Dans la Divine Comédie, Dante entend les cris d'une procession de devins qui marchent le dos tourné (*Divina Commedia, Inferno, XX*) (**Figure 1 A**). Il est surpris par leur disposition particulière du cou et spécule sur son origine possible. Telle fut la première description littéraire de postures anormales rappelant sans conteste celles de la dystonie cervicale. Les neurologues italiens proposèrent à l'époque le terme de syndrome de Manto, nom de l'un des diseurs de bonne aventure condamné à regarder en arrière. Dante fait également référence dans son œuvre à des contorsions musculaires déformantes et à des postures fixes chez les géants condamnés (*Divina Commedia, Inferno, XXXI*) (**Figure 1 B**) (Villarejo, 2015). Les illustrations picturales mettant en scène ces passages sont nombreuses :

Figure 1 – Représentations graphiques Divina Commedia

A



A : Priamo della Quercia. Illustration du chant XX. Manto et les diseurs de bonne aventure condamnés à une position anormale du cou, posture qui suggère une dystonie cervicale.

B : Gustave Doré. Illustration du chant XXXI. Postures dystoniques des géants condamnés.

B



Il fallut attendre 1888, pour qu'une première description médicale de la dystonie soit faite par Sir. WR Gowers, qui nomma cette anomalie du mouvement « chorée tétanoïde » (Gowers, 1888). Quelques années plus tard, Destarac utilisa le terme de « torticolis spasmodique » pour décrire la dystonie cervicale (Destarac, 1901). Schwalbe utilisa quant à lui dans sa thèse le terme de « crampes toniques » (Schwalbe, 1881).

Le mot dystonie a été utilisé pour la première fois par Oppenheim en 1911 avec l'expression « dystonia musculorum deformans » (Oppenheim, 1911) . Dès lors, le terme "dystonie" a prévalu dans la littérature neurologique et a été utilisé sous la forme "torsion dystonique". Cependant, sa nature est restée pratiquement inconnue pendant plus de 50 ans. À la fin des années 1970, la dystonie était encore perçue comme étant à la frontière de troubles organiques et d'un état psychiatrique anormal.

La question non élucidée de la dystonie fut percée pour la première fois par David Marsden, qui attribua ce syndrome clinique à un trouble du fonctionnement des ganglions de la base. Il postula dans ses travaux que « **la dystonie est un syndrome de contractions musculaires involontaires soutenues, provoquant fréquemment des mouvements de torsion ou répétitifs et des postures anormales** » (Marsden, 1976) (Marsden and Rothwell, 1987) (Fahn et al., 1987). Bien qu'une nouvelle définition de la dystonie ait été récemment adoptée, le concept de Marsden en est toujours la pierre angulaire (Albanese et al., 2013). On peut alors caractériser le mouvement dystonique comme résultant d'une action motrice volontaire « normale » (bien qu'inconsciente), anormalement accompagnée d'action de muscles antagonistes, ou de co-contractions de muscles inappropriés, et d'inhibition réciproque défectueuse de ces autres muscles. En conséquence de cette activité musculaire déviante, il en résulte un mouvement dystonique ou une posture dystonique.

B - Définition de la dystonie

La définition exacte de la dystonie ainsi que la classification de ses différentes formes abordées dans les prochains paragraphes sont basées sur cette nouvelle classification élaborée récemment par un panel international regroupant les spécialistes de la question (Albanese et al., 2013).

« La dystonie est un trouble du mouvement caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes provoquant des mouvements ou des postures anormaux, ou les deux, souvent répétitifs. Les mouvements dystoniques sont typiquement associés à des phénomènes de torsion et peuvent être tremblants. La dystonie est souvent initiée ou aggravée par des actions volontaires et associée avec un excédent d'activation musculaire. »

Dans la plupart des cas, la dystonie combine des mouvements anormaux et des postures anormales. Certaines formes de dystonie, telles que le blépharospasme et la dystonie laryngée, ne sont pas associées à des postures anormales, mais se caractérisent par des contractions involontaires focales qui interfèrent avec l'ouverture ou la fermeture physiologique des paupières ou du larynx.

C - Classification des formes dystoniques

Les syndromes dystoniques étaient autrefois classifiés selon 3 axes principaux : l'étiologie, l'âge d'apparition et la distribution corporelle. Ils sont désormais classés selon deux axes principaux : les caractéristiques cliniques, et l'étiologie. Une combinaison de ces deux descriptions est prise en compte afin d'apporter le plus d'information possible pour n'importe quel patient dystonique, et sert de base au développement de la recherche ainsi qu'au stratégies de traitement.

1 - Axe 1 : Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques décrivent la phénoménologie de la dystonie pour un patient donné. Ces caractéristiques cliniques concernent : l'âge d'apparition, la distribution corporelle, le profil temporel, la coexistence d'autres troubles du mouvement, et la présence d'autres manifestations neurologiques.

1.1 - Age d'apparition

Jusqu'à la nouvelle classification, les syndromes de dystonie ont été classés dichotomiquement comme débutant dans l'enfance ou l'âge adulte. L'âge le plus souvent suggéré pour discriminer ces groupes était alors de 26 ans, ce qui n'est pas en accord avec les âges habituellement utilisés pour dissocier l'enfance de l'âge adulte. Ce seuil d'âge était basé sur une distribution bimodale de l'âge d'apparition de la dystonie, évaluée sur un échantillon de patients atteints de dystonie de torsion idiopathique à New York et utilisé pour la cartographie du gène DYT1 (Bressman et al., 2000). Cependant, il y a peu de preuve qu'un seuil d'âge unique puisse être utilisé pour l'ensemble des patients atteints de dystonie. En effet, la dystonie qui apparaît au cours de la première année de vie a une très forte probabilité d'être due à un trouble métabolique héréditaire ayant des implications diagnostiques spécifiques et de graves conséquences pronostiques. D'un autre côté, la dystonie qui apparaît entre 2 et 6 ans se rapporterait plus à la paralysie cérébrale, surtout si elle suit une période de retard moteur développemental. D'autres syndromes de dystonie, tels que la dystonie dopa-sensible, ont tendance à émerger quant à elle entre 6-14 ans. Enfin, la dystonie focale sporadique apparaît généralement après 50 ans. Si l'un des principaux objectifs de la classification selon l'âge est de faciliter les tests diagnostiques et de déterminer le pronostic,

des catégories d'âge plus raffinées axées sur les troubles les plus probables dans chaque groupe d'âge sont nécessaires.

Dans les classifications antérieures, d'autres groupes d'âge avaient été considérés, tels que l'enfance (0-12 ans), l'adolescence (12-20) et l'apparition à l'âge adultes (> 20) (Fahn, 1988). Afin de rester cohérent avec la terminologie utilisée pour plusieurs autres troubles neurologiques, il est proposé actuellement un schéma similaire distinguant l'âge d'apparition :

- **Petite Enfance** : Naissance à 2 ans
- **Enfance** : 3 à 12 ans
- **Adolescence** : 13 à 20 ans
- **Début de l'âge adulte** : 21 à 40 ans
- **Âge adulte plus tardif** : après 40 ans

1.2 - Distribution corporelle

La classification par région corporelle affectée est cliniquement importante en raison des implications pour le diagnostic et la thérapie. Par exemple, les aspects diagnostiques de la dystonie focale chez l'adulte sont très différents de ceux observés chez les jeunes cas de dystonie généralisée. Le traitement de choix pour les dystonies focales et segmentaires implique des neurotoxines botuliques, alors que pour les dystonies généralisées, il s'agit le plus souvent de médicaments ou d'interventions chirurgicales. Décrire la distribution corporelle des symptômes a une valeur clinique pertinente, y compris la possibilité d'évaluer la propagation des symptômes moteurs au fil du temps.

Les régions du corps impliquées dans la dystonie sont la région crânienne supérieure ou inférieure, la région cervicale, le larynx, le tronc, les membres supérieurs ou inférieurs. Ces différents territoires peuvent être impliqués individuellement ou être affectés dans des combinaisons différentes. La distribution peut changer au fil du temps, généralement avec la progression vers des régions corporelles précédemment non impliquées. La propagation de la dystonie peut alors être surveillée par des évaluations répétées dans les cas où la progression spatiale se produit (Weiss et al., 2006). La définition suivante est alors actuellement proposée :

- **Focale** : Une seule région du corps est affectée. Des exemples typiques de formes focales sont le blépharospasme, la dystonie oromandibulaire, la dystonie cervicale, la dystonie laryngée et la crampe de l'écrivain. La dystonie cervicale, est considérée comme une forme de dystonie focale, bien que par convention, l'épaule peut être incluse dans le processus pathologique.

- **Segmentaire** : Deux régions de corps contiguës ou plus sont affectées. Les exemples typiques de formes segmentaires sont : la dystonie crânienne (blépharospasme avec atteinte faciale et mandibulaire inférieure) ou la dystonie bi-brachiale.
- **Multifocale** : Deux régions du corps non contiguës ou plus sont impliquées.
- **Généralisée** : Le tronc et au moins deux autres sites sont impliqués. Les formes généralisées avec atteinte des jambes se distinguent de celles sans atteinte des jambes.
- **Hémidystonie** : Plusieurs régions corporelles limitées à un côté du corps sont impliquées. Des exemples typiques d'hémidystonie sont dus à des lésions cérébrales acquises dans l'hémisphère controlatéral.

1.3 - Profil temporel

La phénoménologie de la dystonie peut évoluer avec la progression de la maladie ou présenter une variabilité momentanée ou journalière en relation avec des actions volontaires, des déclencheurs externes, des phénomènes compensatoires, des manœuvres apaisantes (gestes antagonistes) ou des états psychologiques. Le profil temporel est une caractéristique clinique importante qui facilite le choix du diagnostic et du traitement. Les caractéristiques temporelles importantes sont liées à l'évolution de la maladie et distinguent les formes statiques des formes progressives. Cette terminologie est particulièrement utilisée par les neurologues pédiatriques, mais elle convient également aux cas adultes. La variabilité de ces profils temporels permet de séparer la dystonie qui se produit systématiquement dans les mêmes conditions, qu'elle soit spécifique à une tâche, spécifique à l'action ou spontanée, des formes variables de dystonie (diurnes et paroxystiques). La dystonie paroxystique doit être distinguée d'une dystonie toujours déclenchée par la même activité ou action (c'est-à-dire une dystonie spécifique à la tâche). Dans la dystonie paroxystique, le même déclencheur à différentes occasions pourrait induire ou non la manifestation des symptômes, tandis que dans la dystonie d'action (y compris spécifique à la tâche) la même activité motrice induira de façon prévisible ces symptômes. La dystonie paroxystique continue de durer généralement après la fin du déclenchement, tandis que la dystonie d'action (ou spécifique à la tâche) n'est plus évidente lorsque l'action inductive est terminée.

Le cours de la maladie peut être statique ou progressif. La variabilité temporelle peut se baser sur quatre modèles différents :

- **Persistant** : La dystonie persiste à peu près dans la même mesure tout au long de la journée.
- **Spécifique à l'action** : La dystonie survient seulement pendant une activité ou une tâche particulière.

- **Fluctuations diurnes** : La dystonie fluctue pendant la journée, avec des variations circadiennes de l'occurrence, de la gravité et de la phénoménologie reconnaissables.
- **Paroxystique** : Les épisodes de dystonie soudains sont autolimités et généralement induits par un déclencheur avec un retour à l'état neurologique préexistant.

1.4 - Association avec d'autres troubles du mouvement

La dystonie peut survenir isolément ou en association avec d'autres troubles du mouvement. Les syndromes résultants peuvent donner lieu à des associations reconnaissables, telles que la dystonie isolée ou la dystonie avec des myoclonies, un syndrome parkinsonien ou d'autres troubles du mouvement, etc. Le terme « primaire » a été initialement introduit pour « définir les syndromes dans lesquels la dystonie est la seule manifestation phénotypique (avec ou sans tremblement dystonique) » (Fahn, 2011; Fahn et al., 1998). Comme indiqué ci-dessus, ce terme est problématique. Afin de fournir une signification non ambiguë, la nouvelle terminologie descriptive clinique suivante lui est donc préférable :

- **Dystonie isolée** : La dystonie est la seule caractéristique motrice, à l'exception du tremblement.
- **Dystonie combinée** : La dystonie est associée à d'autres troubles du mouvement (tels que des myoclonies, des symptômes parkinsoniens, etc.).

La dystonie isolée englobe de nombreux cas précédemment décrits comme « purs » ou « primaires », alors que la plupart des patients précédemment classés sous « dystonie plus » ou « dystonie hérédo dégénérative » seraient désormais classés comme ayant une dystonie combinée. Contrairement aux classifications précédentes, dans la nouvelle classification, le terme isolé ou combiné renvoie à la phénoménologie et n'a pas d'implications sur l'étiologie sous-jacente. Dans les formes combinées, la dystonie ne doit pas nécessairement être le trouble du mouvement prédominant et peut ne pas être la phénoménologie motrice prédominante (par exemple, la dystonie du pied dans la maladie de Parkinson, les traits dystoniques légers dans la dystonie myoclonique).

1.5 - Manifestations neurologiques ou systémiques associées

La présence ou l'absence d'autres caractéristiques neurologiques ou systémiques est un élément essentiel pour caractériser les syndromes de dystonie. Les caractéristiques non-motrices ont été récemment décrites dans les cas de dystonie avec des étiologies différentes (Evatt et al., 2011; Stamelou et al., 2012), et le déclin cognitif est généralement observé dans les syndromes de dystonie dégénérative ou progressive. Pour exemple, la maladie de Wilson est un trouble où la dystonie est généralement associée à d'autres symptômes neurologiques ou psychiatriques ainsi qu'à une maladie du foie (Rosencrantz and Schilsky, 2011).

Cependant, le large spectre neurologique évolue avec le temps, et des révisions fréquentes sont nécessaires à mesure que de nouvelles avancées sont obtenues.

2 - Axe 2 : Étiologie

Le deuxième axe porte sur l'étiologie de la maladie. C'est un domaine en évolution, nécessitant une mise à jour régulière à mesure que de nouvelles informations sont obtenues. C'est pourquoi, l'étiologie de nombreuses formes de dystonie n'est pas encore entièrement comprise. À l'heure actuelle, deux caractéristiques complémentaires peuvent être utiles pour la classification : les changements anatomiques identifiables et le modèle de transmission héréditaire. Les causes anatomiques peuvent être étudiées en utilisant l'imagerie cérébrale notamment ou par l'analyse pathologique. L'hérédité différencie quant à elle les conditions héritées des conditions acquises au moyen de tests métaboliques, génétiques ou autres. Ces deux caractéristiques, le changement anatomique et le mode d'hérédité, ne doivent pas être considérés comme des moyens mutuellement exclusifs de classification étiologique. Par exemple, l'imagerie cérébrale peut être utile dans les deux cas, car l'examen IRM peut révéler une lésion périnatale indiquant une dystonie acquise.

2.1 - Causes anatomiques

Les études d'autopsie de ce qu'on appelait auparavant la « dystonie primaire » ont indiqué qu'il n'y a pas de changements dégénératifs évidents ou d'autres défauts structuraux. Cependant, le nombre de cerveaux étudiés et les méthodes utilisées sont insuffisants pour exclure une perte cellulaire subtile ou des défauts structurels mineurs. Des études récentes de neuro imagerie humaine ont constamment révélé des anomalies subtiles dans plusieurs régions du cerveau dans les dystonies isolées et en particulier dans les noyaux gris centraux, le cervelet, le cortex cérébral, le tronc cérébral et le thalamus. Ces études révèlent des changements dans le volume ou l'intégrité des matières grises et blanches, et suggèrent que certains défauts structurels sous-jacents peuvent exister. En outre, des études d'autopsie de patients atteints de dystonie DYT1 généralisée isolée ont indiqué de tels changements, notamment des neurones dopaminergiques hypertrophiés dans le mésencéphale (McNaught et al., 2004). Des études sur des modèles animaux de dystonie DYT1 ont également montré des anomalies histopathologiques, telles qu'une structure dendritique anormale des neurones de Purkinje cérébelleux (L. Zhang et al., 2011) ou des neurones dopaminergiques du mésencéphale réduit en nombre mais élargis (Song et al., 2012). Ces découvertes scientifiques récentes soulèvent des questions sur les critères utilisés pour définir les anomalies neuropathologiques, qui ne nécessitent pas nécessairement de dégénérescence neuronale, mais qui peuvent impliquer des cellules dystrophiques, une perte axonale ou dendritique, une perte

synaptique, des inclusions pathologiques ou simplement une altération de la structure et de la complexité des branches axonales ou dendritiques.

2.2 - Hérité

Les avancées technologiques et méthodologiques récentes sur l'exploration génomique ont permis de découvrir des mutations au niveau de gènes spécifiques dans plusieurs syndromes dystoniques. Ces mutations peuvent affecter des chaînes métaboliques intracellulaires, des récepteurs membranaires ou des enzymes dont la perturbation peut être à l'origine de troubles du mouvement. Le caractère héréditaire ou non des syndromes dystoniques est résumé dans le **Tableau 1** ci-contre.

D - Reconnaissance des syndromes dystoniques et exemples

La classification le long du premier axe vise principalement à faciliter la reconnaissance clinique, le diagnostic et le traitement des dystonies. Une fois qu'un patient est classifié selon cet axe, l'identification des caractéristiques cliniques de la dystonie et des caractéristiques associées définit le modèle syndromique.

Les syndromes de dystonie présentent un degré remarquable de variabilité phénotypique avec des chevauchements fréquents entre différents syndromes. Il n'y a pas de présentation pathognomonique qui permette des corrélations clinico-étiologiques fiables, que ce soit pour des formes génétiques ou environnementales. Certains schémas syndromiques caractéristiques et plus communs qui sont rencontrés dans la pratique clinique sont brièvement décrits ci-dessous.

1 - Dystonie isolée généralisée précoce

La dystonie débutant dans l'enfance évolue souvent vers une atteinte généralisée, parfois assez rapidement. Ces cas peuvent être familiaux ou sporadiques, génétiquement définis ou sans cause connue.

1.1 - Dystonie DYT1

La dystonie associée au gène **DYT1** codant pour la protéine Torsin A est l'étiologie la mieux caractérisée et la mieux étudiée. Elle se manifeste le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence. Les symptômes apparaissent généralement en premier lieu pour des actions spécifiques, comme l'écriture ou la marche, mais deviennent au fil du temps évidents lors d'actions moins spécifiques et se propagent à d'autres régions du corps (Ozelius and Lubarr, 2016). La gravité de la maladie varie considérablement, et cela au sein de la même famille.

Tableau 1 – Classification étiologique des dystonies

Dystonie	Transmission	Cause
Héréditaire	Autosomale dominante	<ul style="list-style-type: none"> - DYT1 - DYT5 - DYT6 - DYT11 - DYT12 : Dystonie parkinsonienne a déclenchement précoce - Neuroferritinopathy (NBIA3) - Atrophie Dentatorubral-pallidoluysian - Maladie de Huntington
	Autosomale récessive	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson - PKAN (NBIA1) - PLAN (NBIA2) - PARK2 : Maladie de Parkinson juvénile de type 2 - Autres : nombreux désordres métaboliques
	Liée à l’X récessive	<ul style="list-style-type: none"> - DYT3 : Maladie de Lubag - Syndrome de Lesch-Nyhan - Syndrome de Mohr-Tranebjaerg
	Mitochondriale	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Leigh - Atrophie optique de Leber associée à la dystonie
Acquise (cause spécifique connue)	Non héréditaire	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion cérébrale périnatale : paralysie cérébrale dystonique, dystonie à déclenchement retardé - Infection : encéphalite virale, encéphalite léthargiques, panencéphalite sclérosante subaiguë, infection par le VIH, autre (tuberculose, syphilis, etc.) - Médicament : agonistes dopaminergique, neuroleptiques (inhibiteur des récepteurs dopaminergiques), anticonvulsants, inhibiteurs calciques - Toxique : manganèse, cobalt, disulfure de carbone, cyanure, méthanol, disulfirame, acide 3-nitropropionique - Vasculaire : ischémie, hémorragie, malformation artériovoineuse (y compris anévrisme) - Néoplasique : tumeur cérébrale, encéphalite paranéoplasique - Blessure au cerveau : traumatisme crânien, chirurgie du cerveau (y compris ablations stéréotaxiques), blessure électrique - Psychogénique (fonctionnel)
Idiopathique (cause inconnue)	Inconnue	<ul style="list-style-type: none"> - Sporadique - Familiale <p>De nombreux cas de dystonie isolée focale ou segmentaire avec apparition à l’âge adulte entrent dans cette catégorie. Les formes les plus communes de dystonie focale peuvent avoir une occurrence sporadique ou familiale. Les formes idiopathiques peuvent alors être reclassifiées comme héréditaires, quand de nouveaux gènes de dystonie sont découverts.</p>

Tableau de la classification étiologique des dystonies d’après (Albanese et al., 2013).

La forme familiale classique de dystonie primaire est causée par la mutation DYT1 (ΔE) dans le gène TOR1A, gène codant la torsin A, ATPase AAA⁺, une protéine chaperonne résidant dans la lumière de l'enveloppe réticulaire/nucléaire endoplasmique (Liang et al., 2014). La capacité tampon de la torsin A est grandement diminuée par la délétion associée à la mutation DYT1 ou par des mutations qui empêchent sa translocation vers le réticulum, qui bloquent l'activité ATPase ou augmentent les niveaux de torsin A dans l'enveloppe nucléaire (P. Chen et al., 2010). Le diagnostic de la dystonie DYT1 est établi par l'identification d'une délétion de trois paires de bases, c.907_909delGAG sur le chromosome 9.

La dystonie DYT1 est héritée d'une manière autosomique dominante avec une pénétrance réduite. Ainsi, la descendance d'un individu affecté, ou d'un individu asymptomatique connu pour avoir un variant pathogène TOR1A, a 50% de risque d'hériter du variant. Si ce variant est hérité il a 30% de risque de développer des symptômes cliniques (Ozelius and Lubarr, 2016).

Les données neuropathologiques sont rares chez les patients atteints de mutation DYT1 et semblent normales (Paudel et al., 2014). Chez les modèles rongeurs présentant une mutation DYT1 de la torsin A, il y a peu de modifications biologiques avec cependant une accumulation périnucléaire d'ubiquitine et d'ubiquitine ligase E3 HRD1 qui auraient été retrouvées dans des régions sensorimotrices distinctes, suivies d'une neuro dégénérescence (Liang et al., 2014).

1.2 - Dystonie DYT6

Voici un autre exemple de dystonie isolée héréditaire autosomique dominante liée au gène, THAP1. La pénétrance de ce gène est réduite à 60% (Phukan et al., 2011). Le phénotype clinique de la dystonie DYT6 se manifeste principalement en une dystonie cranio-cervicale primitive précoce et une atteinte laryngée (Fuchs et al., 2009). Cependant, la présentation clinique peut être variable. Depuis que le gène THAP1 a été identifié comme étant la cause de la dystonie DYT6, un total de 13 mutations ont été identifiées dans les familles Amish-mennonites et européennes (Houlden et al., 2010). THAP1, est un gène codant pour une protéine pro-apoptotique nucléaire (Groen et al., 2010). La délétion conditionnelle de THAP1 dans le système nerveux central (SNC) retarde la maturation de la lignée oligodendrocytaire, retardant la myélinisation et provoquant des déficits moteurs persistants (Yellajoshiyula et al., 2017).

Les différents cas de DYT6 recueillis ne présentent aucune neurodégénérescence significative et aucune pathologie spécifique liée à la maladie (Paudel et al., 2016). Il semble

exister des liens entre les dystonies DYT1 et DYT6 du fait que le gène THAP1 pourrait réguler la transcription du gène TOR1A (Kaiser et al., 2010).

1.3 - Dystonie myoclonique DYT11

Le syndrome de dystonie myoclonique (Myoclonus-Dystonia Syndrome = MDS, **DYT11**) est un trouble autosomique dominant caractérisé par des secousses myocloniques bilatérales, sensibles à l'alcool, touchant principalement les bras et les muscles axiaux (Zimprich et al., 2001). La dystonie peut se présenter sous forme de torticolis et/ou de crampe de l'écrivain mais peut aussi concerner l'axe ainsi que les membres inférieurs. Elle est souvent à l'arrière-plan du tableau. Dans la plupart des familles atteintes de MDS, la maladie est liée à une mutation sur le locus chromosomique 7q21 (Zimprich et al., 2001). Le ϵ -sarcoglycane fait partie du complexe protéique associé à la dystrophine dans le cerveau (Waite et al., 2012). Différentes mutations du gène de l' ϵ -sarcoglycane peuvent conduire à la dystonie DYT11 (Zimprich et al., 2001). Des augmentations de l'activité métabolique ont été notées dans le pont inférieur, le thalamus postérieur et le cervelet parasagittal alors qu'une réduction de celle-ci a été rapportée dans le cortex préfrontal ventro-médian (Carbon et al., 2013).

2 - Dystonies focales ou segmentaires isolées à l'âge adulte

Les **dystonies focales** (DF) sont plus fréquentes à l'âge adulte (Phukan et al., 2011). Il s'agit généralement d'une atteinte des muscles de la région cranio-cervicale ou des membres supérieurs et évoluent rarement vers une dystonie généralisée. Bien que la DF puisse s'observer à la phase initiale d'une dystonie généralisée génétique (par exemple les dystonies DYT1 ou DYT6), dans la plupart des cas, aucun antécédent familial n'est rapporté. Parmi les dystonies focales les plus courantes on peut citer des dystonies cervicales, le blépharospasme et la crampe de l'écrivain, avec une apparition dans la cinquième décennie en général (Chan et al., 1991; Grandas et al., 1988). Les dystonies oromandibulaires et laryngées sont plus rare et affectent respectivement les muscles de la mâchoire (ouverture ou fermeture) et/ou la langue et les cordes vocales (adduction ou abduction) (Albanese et al., 2011; Ludlow, 2011).

3 - Exemples de dystonies s'intégrant dans des syndromes neurologiques

Un certain nombre de troubles, dont certains ont une origine héréditaire, associent dystonie et syndromes parkinsoniens, atteinte pyramidale ou déficits neurologiques. Les caractéristiques non motrices, y compris le déclin cognitif, ne sont pas rares (Elia and Albanese, 2010; Schneider and Bhatia, 2010; Schneider et al., 2009). Différents gènes héréditaires dominants, récessifs ou liés à l'X ont récemment été identifiés (DYT ou PARK). La « Dopa Responsive Dystonia » (DRD), ou dystonie dite dopa sensible est un exemple syndromique dans lequel la dystonie est fluctuante dans la journée et débute dans les

membres avec une bonne réponse prolongée au traitement par levodopa (Furukawa and Kish, 2017; Wijemanne and Jankovic, 2015). Ces patients présentent typiquement à l'adolescence, ou lorsqu'ils sont jeunes adultes, une atteinte des membres inférieurs, des symptômes parkinsoniens, une fluctuation symptomatique journalière, ainsi que des difficultés d'équilibre. La plupart de ces cas présentent une mutation autosomale dominante, causée par la mutation du gène GCH1 (GTP cyclohydrolase 1) localisé sur le chromosome 14q. Ce gène est responsable de la production de la tetrahydrobiopterin (BH4) qui est essentielle à la synthèse de dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, qui servent de cofacteurs pour la tyrosine hydroxylase (TH) et la tryptophane hydroxylase (Ichinose et al., 2013). La GTP cyclohydrolase (GCH) est la première enzyme limitant la vitesse de biosynthèse de BH4. Ainsi, les mutations de la GCH1 entraînent une réduction de la synthèse de dopamine connue sous le nom de maladie de Segawa (Mencacci et al., 2014). Plus rarement, l'atteinte peut être autosomale récessive, résultant en une déficience de la tyrosine hydroxylase, de la sepiapterin reductase ou en d'autres enzymes impliquées dans la biosynthèse de la dopamine (Schneider et al., 2006; Steinberger et al., 2000; Wijemanne and Jankovic, 2015).

La dystonie peut se rencontrer dans certaines formes précoces de maladie de Parkinson lors de mutations dans le gène **PARK2-Parkine** (Doherty et al., 2013; Schneider and Bhatia, 2010), de mutations de la kinase putative 1 (PINK1) induite par **PARK6-PTEN** ou encore liée au DJ-1 (**PARK7**) (Taipa et al., 2016) La dystonie parkinsonienne lié à l'X (XDP), également appelée dystonie **DYT3** ou maladie de Lubag, associe la dystonie et le parkinsonisme (Evidente et al., 2002; Gregory and Hayflick, 2017; Kawarai et al., 2017; Kruer et al., 2011).

On peut également citer pour finir la **maladie de Wilson** (Rosencrantz and Schilsky, 2011), la dystonie parkinsonienne à déclenchement rapide (**DYT12**), et une dystonie avec accumulation de fer (**NBIA**) (Schneider and Bhatia, 2010).

II - Traitements de la dystonie

Malgré les avancées récentes sur l'étiologie génétique de la dystonie, la dystonie reste une maladie chronique pour laquelle aucune thérapie causale n'existe (Kanovsky et al., 2015). A ce jour, les traitements sont encore majoritairement symptomatiques. Dans la plupart des cas, le traitement de la dystonie doit donc être multimodal, à long terme et nécessite la coordination d'équipes interdisciplinaires. Les traitements proposés peuvent être pharmacologiques (par voie orale ou injectable par toxine botulique), ou chirurgicaux (implantation d'électrodes de stimulation intra cérébrales) (chapitre d'après Cury et al., 2018).

Le choix de la thérapeutique repose sur la l'histoire clinique du patient et la sémiologie (Albanese et al., 2006). Ainsi, chez l'enfant, les traitements pharmacologiques anti-dystoniques sont proposés en première intention. Les injections de toxine botulique seront réservées au traitement des dystonies focales et segmentaires. Des traitements adjuvants tels que des analgésiques et des anxiolytiques appartiennent également à l'arsenal thérapeutique. Ils peuvent devenir nécessaires lorsque les effets des drogues anti-dystoniques sont partiels. Pour finir, la prise en charge des dystonies peut être complétée par de la physiothérapie (kinésithérapie à visée antalgique ou posturale dans le cadre des dystonies de fonction ou cervicales). L'éducation thérapeutique est une approche également intéressante pour le patient et son entourage. Le partage d'une base d'information solide est une condition préalable à une relation patient-médecin stable, ce qui semble particulièrement important puisque la dystonie est une maladie chronique. Les groupes de soutien aux patients ont également un rôle à jouer ici. Le soutien social donne des conseils au patient sur les avantages sociaux disponibles.

A - Approches pharmaco-thérapeutiques

De nombreux médicaments sont utilisés depuis des années pour le traitement de la dystonie. Cela inclut les agents dopaminergiques, anticholinergiques, anti dopaminergiques et myorelaxants (*Tableau 2*) (Khan and Fernandez, 2015).

1 - Les médicaments dopaminergiques

La levodopa a été le premier traitement médicamenteux proposé dans les formes précoces de dystonie segmentaire ou généralisée chez les enfants et les adolescents. Ce traitement prodigué à faible dose (25/100 mg of carbidopa/levodopa, ½ à 1 cp/j) est drastiquement efficace dans la majorité des cas et permet d'évoquer le diagnostic de « dopa-responsive dystonia » (DRD).

Les effets secondaires usuels de la levodopa peuvent être des nausées, des étourdissements, des vertiges, des hallucinations et des confusions notamment chez la personne âgée.

2 - Les médicaments anticholinergiques

Les traitements anticholinergiques ont pour but de bloquer l'action de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques post synaptiques du système nerveux central. Ce traitement est relativement efficace dans les dystonies segmentaires et généralisées, mais est généralement moins bien toléré chez l'adulte que chez l'enfant (Nutt and Nygaard, 2001). Ainsi, l'utilisation d'un traitement anticholinergique est fortement recommandée chez les enfants et adultes jeunes qui ne répondent pas à un traitement dopaminergique ou qui sont aggravés par ce dernier.

Tableau 2 – Approche pharmaco-thérapeutique des dystonies

Médication	Indication	Dose	Mode d'action	Effets secondaires
Levodopa	Dystonie répondant à la dopamine (DRD). Doit être testé chez tous les patients (<28 ans) atteint de dystonie précoce	25/100 mg carbidopa/levodopa (une demie tablette, 2 fois par jour. Dose maximale : 1g	Dopaminergique : augmente les taux de dopamine	Anxiété, agitation, somnolence, vertiges, malaises, fatigue
Trihexyphenidyl	Dystonies à déclenchement précoce dans l'enfance, généralisées ou segmentales. Dystonies à déclenchement tardif chez l'adulte, focales ou segmentales.	Une demie tablette de 2mg, 2-3 fois par jour. Augmentation graduelle de 1-2mg/jour tous les 5-7 jours jusqu'à 20-30 mg/jour. Dose maximale : 60-100mg	Anticholinergique : blocage de l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques du système nerveux central.	Confusions, hallucinations, somnolences, bouche sèche, vision flou, rétention urinaire, ralentissement cognitif, perte de la mémoire
Baclofène	Dystonies généralisées, segmentales, ou focales.	10mg 2/jours. Augmentation progressive 10-20mg/jours tous les 3 à 5 jours. Dose maximale : 80mg.	GABAergique : Agoniste GABA _B post synaptique	Somnolences, vertiges, parole altérée, ataxie et hypotonie
Baclofène intrathécal	Dystonies spastiques généralisée et douloureuses. Dystonies non sensibles aux traitements anticholinergiques	100-200 µg /jour. Dose maximale : 395µg/jour.	Antidopaminergique : Agoniste GABA _B présynaptique	Somnolences, vertiges, parole altérée, ataxie et hypotonie Déconnection du cathéter.
Clonazepam	Dystonies généralisées, segmentaires, ou focales.	0.5-1mg 2-2 fois par jours. Puis augmentation progressive. Dose maximale : 6-8mg par jour tant que toléré.	Antidopaminergique : Agit sur les récepteurs aux benzodiazépines dans le cerveau, facilitant l'inhibition GABAergique de la décharge neuronale.	Anxiété, agitation, somnolences, vertiges, confusion, parole altérée.
Tétrabénazine	Dyskinésie tardive	12.5-25mg par jour. Puis augmentation jusqu'à 150-200mg pas jour tant que toléré.	Antidopaminergique : Agit au niveau présynaptique pour réduire le taux de monoamines, y compris la dopamine.	Somnolences, syndromes parkinsoniens, anxiété, agitation et insomnies.

Tableau résumé des traitements médicamenteux des dystonies d'après (Khan and Fernandez, 2015)

3 - Les médicaments anti dopaminergiques

Le traitement de la dystonie avec des médicaments anti dopaminergiques peut être contre intuitif. En effet, les agents permettant de bloquer l'action de la dopamine sur ses récepteurs sont les neuroleptiques, qui sont réputés pour induire des dystonies tardives. Cependant, si l'on considère que les dystonies sont assimilées à des syndromes

hyperkinétiques, l'utilisation de neuroleptiques (produits pro akinétiques) peut se concevoir dans le traitement de certaines dystonies (Marsden et al., 1984).

3.1 - La Tétrabénazine

La tétrabénazine fait partie des neuroleptiques atypiques et agit au niveau présynaptique en réduisant l'incorporation vésiculaire des catécholamines. Ce mécanisme entraîne notamment une déplétion dopaminergique au niveau du striatum qui réduirait la dystonie. La tétrabénazine est particulièrement efficace dans les dystonies tardives, généralisées ou focales (Jankovic, 1982). Le dosage peut aller de 12,5-25mg/j à 150-200mg/j. Les effets secondaires usuels sont la somnolence, des effets parkinsoniens, une anxiété et une dépression possibles.

3.2 - Le Baclofène

Le Baclofène, est un agoniste des récepteurs GABA_B post synaptiques. Il s'agit d'un traitement myorelaxant. Son efficacité a été prouvée dans le traitement des dystonies idiopathiques chez l'enfant dans les formes génétique DYT1 (Greene, 1992; Greene and Fahn, 1992). Des améliorations symptomatiques variables ont été également rapportées chez des patients adultes présentant une dystonie focale. La dose initiale peut être de 5-10mg 2 à 3 fois par jour avec une augmentation graduelle de 10-20mg tous les 3 à 5 jours jusqu'à 30-80mg/j. Les effets secondaires usuels sont une somnolence, des vertiges, une dysarthrie, une ataxie et une hypotonie.

Les infusions intrathécales de Baclofène à l'aide pompes implantées sont également bénéfiques dans le traitement des dystonies associant une composante spastique (tronc et membres inférieurs) dans la cadre de paralysies cérébrales (Hou et al., 2001; Narayan et al., 1991; Penn et al., 1995). Ce traitement peut être proposé chez les patients pour lesquels les traitements anticholinergiques sont inefficaces ou mal tolérés (B. Ford et al., 1996). Les doses dans ce cas-là peuvent atteindre 395µg par jour. Les effets secondaires sont similaires au Baclofène par voie orale, auxquels on peut rajouter des risques de rupture du cathéter et de déconnexion avec la pompe (Albright et al., 2001).

3.3 - Les Benzodiazépines

Les benzodiazépines agissent sur les récepteurs GABA_A. Le clonazépam, le lorazépam et le diazépam ont été testés dans de nombreuses études. En effet, le clonazépam, qui est le plus utilisé, s'est avéré efficace dans le blépharospasme (contractions bilatérales et involontaires des muscles orbiculaires des yeux), et dans le traitement des grands syndromes choreo athétosiques secondaires à une anoxie néonatale (Jankovic and J. Ford, 1983).

3.4 - Les Anticonvulsants

L'acide valproïque, la carbamazépine, la phénytoïne et le levetiracetam ont une efficacité variable dans le traitement des dystonies cervicales, segmentaires ou généralisées (Hering et al., 2007; Sullivan et al., 2005; Tarsy et al., 2006; Zesiewicz et al., 2004).

4 - Résumé approches pharmaco-thérapeutiques

En résumé (**Figure 2**), chez les enfants et les adultes chez qui la dystonie s'est déclarée précocement (< 28 ans) et qui sont DYT-1 négatifs, la levodopa doit être testée systématiquement dans le but de vérifier l'existence d'une dystonie dopa-sensible. Si aucun bénéfice clair n'est observé, les agents anticholinergiques restent les traitements de référence des dystonies. Dans la plupart des dystonies généralisées, la règle du « ABC » s'applique : A pour Artane (trihexyphenidyl ; anticholinergique), B pour Baclofène, et C pour Clonazépan. Ces médicaments peuvent d'ailleurs être utilisés de façon successive ou en les combinant selon les résultats cliniques et leur tolérance.

La tétrabénazine reste pour le moment le traitement de référence pour les dyskinésies tardives aux neuroleptiques. Pour les patients qui enchainent les crises dystoniques (status dystonicus), les traitement anticholinergiques, le Baclofène et le Primozide peuvent être utilisés.

Figure 2 – Schéma général du traitement symptomatique des dystonies

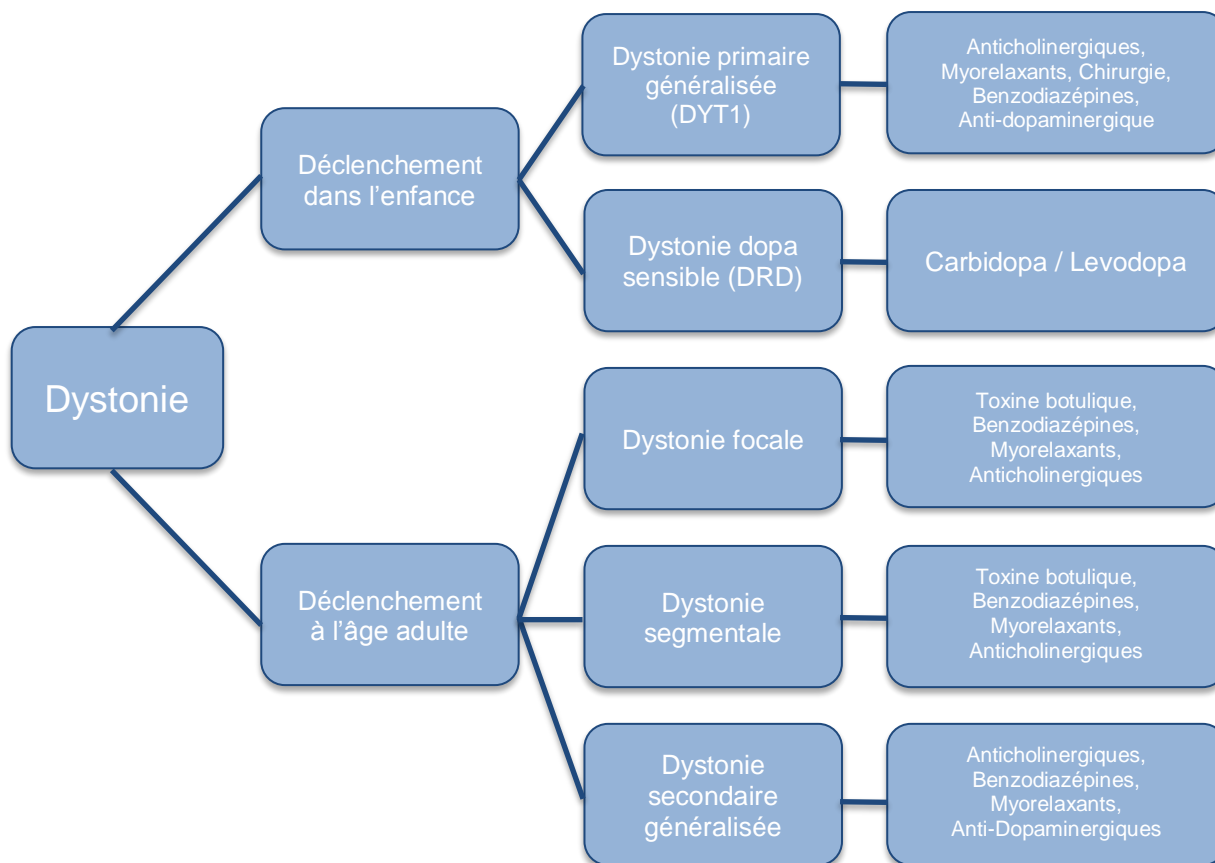


Schéma résumé des traitements symptomatiques des dystonies d'après (Khan and Fernandez, 2015)

B - Thérapie de la dystonie par toxine botulique

Pour la plupart des dystonies focales, la première ligne de traitement consiste en des injections de toxine botulique intramusculaires (d'après Dressler and Kanovsky, 2015).

1 - Historique de la toxine botulique

La toxine botulique (BT) est célèbre en tant que composé ayant le pouvoir toxique le plus élevé parmi toute substance naturelle ou artificielle, causant le syndrome clinique du botulisme chez l'homme et les animaux. À la fin des années 1970, cette perception a commencé à changer, lorsqu'elle a été utilisée pour la première fois par Alan B. Scott pour traiter le strabisme chez les enfants (Scott, 1980; Scott et al., 1973). Il est vite devenu clair que son principe thérapeutique complètement nouveau pourrait être utilisé dans divers syndromes d'hyperactivité musculaire. Par la suite, la toxine botulique a été utilisée dans le champ de la neurologie notamment pour le traitement du blépharospasme, du spasme hémifacial et des dystonies cervicales (Frueh et al., 1984; Tsui et al., 1985).

2 - Pharmacologie de la toxine botulique

2.1 - Structure

La toxine botulique utilisée en pratique clinique est formée par la neurotoxine botulique (BNT) et par des protéines non toxiques dites complexantes qui viennent stabiliser la toxine. La BNT est constituée d'une chaîne lourde d'acides aminés avec un poids moléculaire de 100 kD et une chaîne légère d'acides aminés avec un poids moléculaire de 50 kD. La BNT et les protéines complexantes forment des superstructures de tailles différentes (Frevet and Dressler, 2010). Chez Merz, le Xeomin® est dépourvu de protéines complexantes.

2.2 - Mode d'action

Lorsque la toxine botulique est injectée dans le muscle, elle se lie à des glycoprotéines situées sur la terminaison axonale des neurones cholinergiques. Par la suite, la chaîne légère de la neurotoxine botulique est internalisée (Dong et al., 2003; 2006; Mahrhold et al., 2006; Rummel et al., 2004). Au niveau intracellulaire, la toxine botulique clive différentes protéines notamment le complexe SNARE (récepteur soluble de la protéine de fixation de la N-éthylmaléimide). En temps normal, ce complexe SNARE permet l'accolement de la membrane de la vésicule d'acétylcholine à la membrane pré synaptique du neurone cholinergique (Pellizzari et al., 1999). Différents types de toxine botulique ciblent différentes protéines SNARE. La toxine botulique entraîne donc un bloc de conduction pré synaptique qui interrompt temporairement la transmission synaptique. Cependant, il existe également des changements neuronaux structurels et des altérations neuronales fonctionnelles qui apparaîtront secondairement surtout si les injections sont répétées.

2.3 - Cinétique des effets de la toxine botulique

Après l'injection intramusculaire, les effets initiaux de la toxine botulique peuvent être détectés dans les 2-3 jours. La toxine atteint son effet maximum environ 2 semaines après l'injection et cet effet se maintient pendant 3 à 4 mois. Enfin, bien qu'il puisse y avoir une variabilité interindividuelle de la durée d'action, il existe une remarquable reproductibilité intra-individuelle de la durée d'action au cours des années de traitement continu (Dressler et al., 2014; 2015).

2.4 - Surveillance de l'effet thérapeutique

Habituellement, l'effet thérapeutique de la toxine botulique est évalué 4 semaines après l'injection. Des échelles visuelles analogiques sont souvent employées ce qui donne une appréciation rapide et subjective de l'efficacité du produit. Diverses échelles d'évaluation de la dystonie sont utilisées comme par exemple l'échelle de Tsui (Tsui et al., 1986), et l'échelle d'évaluation du torticolis spasmodique de Toronto (TWSTRS) (Consky et al., 1990) dans les dystonies cervicales ou l'échelle de Burke-Fahn-Marsden (Burke et al., 1985), qui reprend l'évaluation de la dystonie sur les différents segments corporels.

2.5 - Sécurité d'utilisation et effet secondaires

Grâce à sa large fenêtre thérapeutique et des effets strictement locaux évitant le contact avec les organes d'excrétion, la toxine botulique excelle avec un profil d'effets indésirables remarquablement avantageux. Les effets indésirables peuvent être classés comme obligatoires, locaux ou systémiques. Les effets indésirables de toxine botulique se produisent dans une fenêtre temporelle typique après son application. Ils commencent généralement la semaine après l'injection et durent entre 1 à 2 semaines. La gravité et la durée des effets indésirables dépendent de la dose appliquée, de la taille du muscle et des tissus adjacents. Sa propagation systémique devient cliniquement pertinente uniquement lorsque les doses appliquées sont très élevées. Le transport de la toxine botulique à travers la barrière hémato-encéphalique est exclue de par sa taille moléculaire élevée. Très rarement, les applications de toxine botulique peuvent déclencher des réactions auto-immunes aiguës avec des plexopathies brachiales ou avec une dermatomyosite. La prudence s'impose chez les patients présentant une parésie préexistante, comme dans la sclérose latérale amyotrophique, les myopathies et les polyneuropathies motrices, ou chez les patients présentant une altération de la transmission neuromusculaire, comme la myasthénie et le syndrome de Lambert-Eaton (Erbguth et al., 1993).

C - Techniques chirurgicales dans le traitement de la dystonie

Nous avons vu que les traitements pharmacologiques étaient proposés en première intention dans la prise en charge des dystonies. Cependant, cette approche pharmacologique peut s'avérer insuffisante notamment dans le traitement des dystonies généralisées. Les patients souffrant de dystonies focales peuvent également n'être que partiellement améliorés par les injections de toxine botulique. Ce sont dans ces cas de figure que la chirurgie fonctionnelle peut se discuter au cas par cas. Ces interventions chirurgicales (ablation ou stimulation) ont recours à des techniques réalisées de façon stéréotaxiques.

1 - Stimulation cérébrale profonde (SCP)

La stimulation cérébrale profonde (SCP) a été utilisée depuis ces 30 dernières années dans le traitement chirurgical des dystonies généralisées sévères et réfractaires aux thérapeutiques pharmacologiques. Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Vim) a été la première cible de la SCP mais elle a été rapidement remplacée par le Globus Pallidus Interne (GPi) notamment grâce à l'enrichissement des connaissances sur l'anatomie fonctionnelle des ganglions de la base dans les dystonies (Cury et al., 2018; Vidailhet et al., 2013; 2005; 2007). Contrairement à l'amélioration rapide du tremblement, de la rigidité, et de l'akinésie observée chez les patients parkinsoniens bénéficiant d'une SCP des noyaux sous thalamiques (NST), l'amélioration clinique est plus progressive lors de la SCP des GPi dans la dystonie (quelques semaines à quelques mois) (Chung and Huh, 2016).

1.1 - Pourquoi stimuler le GPi ?

La dystonie a été associée à une atteinte sous-jacente d'un vaste réseau de régions cérébrales, notamment le cortex moteur, les ganglions de la base, le cervelet et le tronc cérébral (Neumann et al., 2015).

La partie postéro-ventrale et latérale du GPi est la cible de choix de la SCP dans la dystonie. Cette cible est issue des résultats positifs observés après pallidotomie (Katisko and Lahtinen, 2017). Elle est situées aux coordonnées suivantes définies par rapport au point situé à mi-distance entre la commissure antérieure et la commissure postérieure : à $20,2 \pm 1,5$ mm latéral, $3,0 \pm 1,6$ mm antérieur et $0,7 \pm 2,4$ mm dorsal (Cheung et al., 2014). Les efforts en matière de recherche se sont alors concentrés sur la détermination du meilleur emplacement des contacts actifs (Starr et al., 2006), et sur la meilleur distribution volumique de la charge électrique avec des paramètres de stimulation efficaces (Vasques et al., 2009). Dans une étude réalisée chez 20 patients atteints de dystonie cervicale, les auteurs ont démontré que les contacts avec lesquels ils obtenaient les meilleurs résultats thérapeutiques étaient situés 2 à 3 mm au-dessus de la frontière ventrale du GPi dans le GPi postéro ventral latéral.

L'augmentation de la distance par rapport à ce centre était exponentiellement liée à une moindre efficacité clinique (Schönecker et al., 2015).

Cependant, la définition de la cible optimale est difficile dans les dystonies focales du fait d'une organisation somatotopique grossière au sein même du GPi. La partie antérieure du GPi correspondrait aux membres inférieurs, tandis que la partie postérieure correspondrait aux membres supérieurs (Vayssiere et al., 2004).

Par ailleurs l'électrophysiologie post opératoire dans le GPi a montré que le contact avec lequel le meilleur résultat clinique était obtenu, était celui avec lequel on enregistrait des oscillations thêta qui avaient l'amplitude la plus importante. L'amplitude du pic des oscillations thêta enregistrées peut servir de marqueur biologique pour une amélioration motrice (Neumann et al., 2017).

1.2 - Mécanismes d'action de la SCP dans les dystonies

Les mécanismes par lesquels la SCP du GPi module les boucles cortico-sous-corticales et atténue les mouvements dystoniques ne sont pas encore élucidés. La composante mobile de la dystonie est la première à répondre positivement à la SCP des GPi. En effet, la fréquence basse d'oscillations pathologique (4-12 Hz) est principalement retrouvée dans un sous-groupe de patients présentant une dystonie mobile (Barow et al., 2014). Cela suggère que ces oscillations pathologiques participent à la physiopathologie de la dystonie chez ces patients. De plus, la réduction de cette activité pathologique par la SCP du GPi qui est corrélée à l'amélioration clinique conforte cette hypothèse physiopathologique. Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont découvert la présence d'une cohérence anormale entre le GPi et le cortex dans la bande de fréquence 4-12Hz. La SCP supprime également cette cohérence, supportant la notion qu'une stimulation haute fréquence du GPi est capable de moduler à distance l'activité corticale. Par conséquent, l'influence de la SCP dans le GPi dans l'activité neuronale à la fois localement et aussi sur d'autres composants fonctionnellement connectés du réseau cortex-noyau basal pourrait induire des changements plastiques à long terme au niveau cortical, qui à son tour rétabliraient une motricité normale. Cette modulation des boucles cortico-sous-corticales motrices pourrait alors expliquer pourquoi l'amélioration des mouvements n'apparaît que des semaines ou des mois après le début de la SCP (Chung and Huh, 2016).

Des études sur la plasticité synaptique menées chez des patients atteints de dystonie cervicale, à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, ont révélé l'existence d'une excitabilité corticale accrue corrélée à la sévérité clinique. La réponse à la SCP du GPi était d'autant plus bénéfique que cette excitabilité corticale était importante (Kroneberg et al.,

2017). Le degré d'excitabilité pourrait donc être un marqueur prédictif de la sensibilité et de l'efficacité de réponse à la stimulation.

1.3 - Effets indésirables liés à la stimulation et au matériel

Les effets secondaires les plus courants induits par la SCP du GPi sont la dysarthrie, une micrographie ou encore une relative akinésie à la marche avec un freezing. Ces effets secondaires sont le plus souvent réversibles après ajustement des paramètres de stimulation (Baizabal Carvallo et al., 2011; Berman et al., 2009; Cao et al., 2013; Jitkritisadakul et al., 2017; Kleiner-Fisman et al., 2007; Ostrem et al., 2011; 2017; Schjerling et al., 2013).

Comme tout matériel implanté, celui-ci peut s'infecter, les électrodes peuvent se déplacer ou se casser, l'ensemble de ces complications pouvant se rencontrer chez près de 25% des patients opérés (Baizabal Carvallo et al., 2011; Jitkritisadakul et al., 2017).

1.4 - Autres cibles de la SCP

La SCP du noyau sous-thalamique (NST) semble donner des résultats intéressants qui restent encore à confirmer dans les dystonies généralisées ou cervicales (Berman et al., 2009; Blahak et al., 2011; Cao et al., 2013; Kleiner-Fisman et al., 2007; Ostrem et al., 2017; 2011; Schjerling et al., 2013; Schrader et al., 2011).

La SCP du noyau ventral latéral (Vim) du thalamus combinée à la SCP du GPi semble efficace dans les tremblements dystoniques (Hedera et al., 2013). La SCP réalisée dans des régions plus antérieures du thalamus telles que le noyau ventral-oral postérieur (Vop) et le noyau ventral-oral antérieur (Voa) (Moro et al., 2013) apporterait un confort chez des patients présentant des dystonies au cours desquelles la composante posturale est à l'avant du tableau. Cependant ces résultats sont controversés.

Pour finir, le cervelet, de par ses liens avec le thalamus et les cortex moteurs, pourrait à l'avenir être une cibles de la SCP dans le traitement symptomatique des dystonies (França et al., 2018).

III - Physiopathologie de la dystonie

La clinique des dystonies et les regroupements syndromiques sont maintenant bien codifiés. Les avancés en génétique et en imagerie ont également permis de préciser l'origine de tableaux cliniques qui maintenant sont bien connus. Cependant, et même si le retour clinique ou les modèles animaux nous permettent d'enrichir nos connaissances sur la physiopathologie des dystonies, celle-ci reste encore mal connue car elle est sans aucun doute multifactorielle. Toutefois, la littérature scientifique sur cette physiopathologie fait ressortir de façon quasi systématique l'implication d'un dysfonctionnement des boucles motrices cortico sous corticales passant par les ganglions de la base et le cervelet (chapitre d'après Calabresi et al., 2014; Madeo and Pisani, 2017).

A - Rôle des ganglions de la base et du striatum dans la dystonie

1 - Les ganglions de la base

Les ganglions de la base comprennent un ensemble de noyaux interconnectés anatomiquement et fonctionnellement formant ainsi un réseau qui participe notamment à la mise en place des habitudes et routines comportementales et à la mémoire procédurale.

1.1 - Rôle dans l'apprentissage procédural

Le striatum est l'entrée principale des ganglions de la base et joue un rôle essentiel dans le stockage des routines comportementales (Rueda-Orozco and Robbe, 2015). Les routines comportementales correspondent à des séquences d'actions quasi automatiques que nous pouvons réaliser presque sans réfléchir (Graybiel, 2016). Un rôle important du striatum pourrait être d'optimiser le comportement en affinant la sélection des actions et façonner les habitudes et les compétences en tant que modulateurs des répertoires moteurs, mais aussi les compétences cognitives et les modes d'action émotionnels (Burton et al., 2015; Graybiel and Grafton, 2015; Hikosaka et al., 2017). Plus récemment, il a été proposé que le striatum effectue un calcul de l'information fournie par le cortex et le thalamus pour faciliter la sélection d'une action appropriée parmi un ensemble de possibilités (Balleine et al., 2007; Cisek and Kalaska, 2010; Nambu, 2009).

Le cortex jouerait un rôle prépondérant dans les processus mnésiques en modulant le niveau d'attentionnel. Cependant, l'automatisation de la procédure impliquerait de plus en plus les ganglions de la base (Hikosaka and Isoda, 2010; Paul and Ashby, 2013). Ainsi, les différentes parties du striatum semblent être impliquées dans différents aspects de l'apprentissage procédural. Le noyau caudé contribue au comportement par la sélection de schémas d'action corrects et de sous-objectifs appropriés basés sur l'évaluation des conséquences de l'action. Le putamen semble soutenir quant à lui les fonctions

sensorimotrices limitées à l'apprentissage des routines comportementales, tandis que le striatum ventral est engagé dans les aspects motivationnels et affectifs du comportement (Grahn et al., 2008; Nicola, 2007). Cette conception modulaire du striatum est cohérente avec les modèles hiérarchiques de la fonction corticostriatale à travers lesquels le comportement adaptatif vers des objectifs significatifs peut être identifié, planifié et mis en œuvre efficacement. L'apprentissage procédural est sous-tendu par une modulation de l'efficacité synaptique à travers les processus de potentialisation et dépression à long terme (Mayford et al., 2012). En effet, ces processus seraient à l'origine des apprentissages et leur dysfonctionnement pourrait être impliqué dans la physiopathologie des dystonies (Quartarone and Pisani, 2011).

1.2 - Organisation cytoarchitectonique du striatum

Les neurones épineux ou Medium Spiny Neurons (MSNs) sont GABAergiques et représentent environ 95% de la population neuronale (Bishop et al., 1982; Kemp and Powell, 1971). Chacun de ces neurones reçoit un grand nombre d'afférences (environ 105 pour un neurone donné) provenant d'un grand nombre de cortex cérébraux mais aussi du thalamus, de l'amygdale (Somogyi et al., 1981), de la substance noire compacte et d'interneurones intrastriataux. Les neurones striataux restants (5%) sont des interneurones dont les axones restent dans le striatum et établissent des contacts synaptiques avec les MSNs (Bishop et al., 1982). Cinq grandes catégories d'interneurones interagissant avec les MSNs peuvent être distinguées : les grands neurones épineux, qui utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur (Bolam et al., 1984; Kawaguchi, 1993), 3 sous-types d'interneurones GABAergiques (Kawaguchi, 1993; Kita, 1993; Kubota et al., 1993; Tepper et al., 2004) et des interneurones immunoreactifs à la tyrosine hydroxylase. Les MSNs sont à l'origine des voies striato-pallidales directe et indirecte. Les axones des MSNs de la voie indirecte se projettent sur le Globus Pallidus externe (GPe) alors que les axones des MSNs de la voie directe se projettent directement sur le Globus Pallidus interne (GPi) et la substance noire pars réticulata (SNr) (Kawaguchi et al., 1990). Les MSNs projetant vers le GPe co-expriment les récepteurs dopaminergiques D2, l'enképhaline et les récepteurs muscariniques M1, alors que ceux projetant vers le GPi et le SNr co-expriment les récepteurs dopaminergiques D1, la substance P, la dynorphine et les récepteurs muscariniques M4 (Gerfen and Young, 1988; Haber and Watson, 1985; 1983). Ainsi, l'activité des MSNs est influencée par de nombreuses sources suggérant que le traitement de l'information corticale est modulé par les systèmes dopaminergique, cholinergique et GABAergique. Les voies de sorties du striatum vers les autres noyaux des ganglions de la base véhiculent ainsi des informations de nature diverses qui peuvent retourner vers les cortex cérébraux d'origine assurant la mise en œuvre des

routines comportementales dans un contexte cognitif et motivationnel adapté. L'organisation matricielle/corrective détaillée du striatum a été récemment revue (Gerfen and Bolam, 2017) et ne sera pas détaillée.

Quel est le rôle des voies directes et indirectes sur un plan fonctionnel ? Lors d'un mouvement volontaire, l'activation sélective de la voie indirecte entraînerait la suppression des comportements moteurs parasites, alors que l'activation sélective de la voie directe augmenterait le comportement moteur désiré (Kravitz et al., 2010; Mink and Thach, 1991). En effet, l'activation des neurones GABAergiques de la voie directe entraîne une inhibition des neurones du GPi/SNr à l'origine d'une désinhibition des neurones glutamatergiques thalamo corticaux responsable de la production du mouvement. L'activation de la voie indirecte inhibe les neurones GABAergique du GPe, induisant alors une désinhibition des neurones glutamatergiques du NST. Ces derniers peuvent alors activer une partie des neurones GABAergiques du GPi/SNr entraînant alors une inhibition d'une partie des neurones thalamo corticaux. Ce dernier phénomène permet de stopper les programmes moteurs parasites non utiles à la réalisation du mouvement souhaité (Mink, 2003) (**Figure 3 A**).

Le taux de dopamine dans le striatum est un facteur qui régule la balance entre la voie directe et la voie indirecte, promouvant ou supprimant les mouvements via l'activation des récepteurs D1 et D2 respectivement (Gerfen and Surmeier, 2011; Surmeier et al., 1996). Il est donc probable qu'un niveau normal de dopamine striatale permette l'activation des neurones de la voie directe et indirecte nécessaires pour initier une activité motrice dirigée vers un but précis (Calabresi et al., 2014; Cui et al., 2013; Jin et al., 2014).

2 - L'apport de la neuro-imagerie dans la physiopathologie des dystonies

Le rôle des ganglions de la base dans la physiopathologie des dystonies a d'abord été supporté par des études de neuropathologie chez des patients présentant des dystonies secondaires dans le cadre d'affections neurologiques ou suite à des lésions cérébrales. Les lésions étaient situées dans le putamen, plus particulièrement dans sa partie postérieure, ou dans le noyau caudé et dans la partie postérieure et ventrale du thalamus (Bhatia and Marsden, 1994; Hedreen et al., 1988; Lehericy et al., 2001; Marsden et al., 1985; McGeer et al., 1987; Vidailhet et al., 1999). Par la suite, d'autres régions cérébrales ont été associées à des symptômes dystoniques, notamment le cortex pariétal, le cervelet, le tronc cérébral, ou la moelle épinière (Blood, 2013).

Les avancées technologiques dans le domaine de l'imagerie, ont permis ces dernières années d'identifier les anomalies structurelles et fonctionnelles des ganglions de la base dans les formes primaires de dystonie (Karimi and Perlmutter, 2015). Des anomalies morphologiques ont également été rapportées en dehors des ganglions de la bases et en particulier au niveau du thalamus, du cervelet, et des cortex sensorimoteur et pré-moteur (Neychev et al., 2011; Zheng et al., 2012; Zoons et al., 2011). Des études de volumétrie ont confirmé l'interaction phénotype-génotype en comparant le volume du putamen chez des patients symptomatiques ou asymptomatiques. Le volume du putamen était plus important chez les patients asymptomatiques porteur de mutation par rapport aux patients exprimant la dystonie. Une corrélation négative a également été observée entre la sévérité des symptômes et le volume du putamen.

Les études de tractographie à haute résolution à l'aide d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI), ont montré des anomalies des faisceaux de fibres allant des ganglions de la base au thalamus, au cervelet, et au cortex chez des patients souffrant de dystonie focale et de dystonie primaire DYT1 et DYT6 (Carbon and Eidelberg, 2009; Delmaire et al., 2007).

Les études de PET-scan, ont permis de mettre en avant des anomalies métaboliques dans la voie associant les ganglions de la base aux aires sensorimotrices ainsi qu'aux aires impliquées dans le contrôle moteur, dans différentes formes de dystonies (Ceballos-Baumann and Brooks, 1997; Galardi et al., 1996; Hutchinson et al., 2000). De plus, les anomalies structurelles et fonctionnelles ont montré une similarité très proche dans les dystonies DYT1 et DYT6 (Carbon et al., 2004). Une augmentation métabolique dans les régions pré-SMA et les aires pariétales associatives, ainsi qu'une diminution métabolique dans le tronc cérébral, le thalamus et le cervelet ont été corrélés au phénotypique de la dystonie. Les études en PET avec radiotraceurs ont révélé une diminution striatale de la fixation de dopamine sur les récepteurs D2 dans le noyau caudé et le putamen de patients symptomatiques ou porteur de la mutation sans manifestation clinique (Carbon and Eidelberg, 2009; Naumann et al., 1998; Perlmutter et al., 1997).

Les études d'IRM fonctionnelle montrent une augmentation de l'activité des aires corticales sensorimotrices, des aires prémotrices médiale et latérale, du cortex pariétal, des ganglions de la bases, du thalamus, et du cervelet au cours de tâches comportementales pouvant induire une dystonie focale (Zoons et al., 2011).

En résumé, l'ensemble de ces études d'imagerie souligne l'existence d'anomalies à la fois structurelles, métaboliques et fonctionnelles au sein des boucles cortico-sous-corticales impliquant les ganglions de la base, le thalamus et le cervelet.

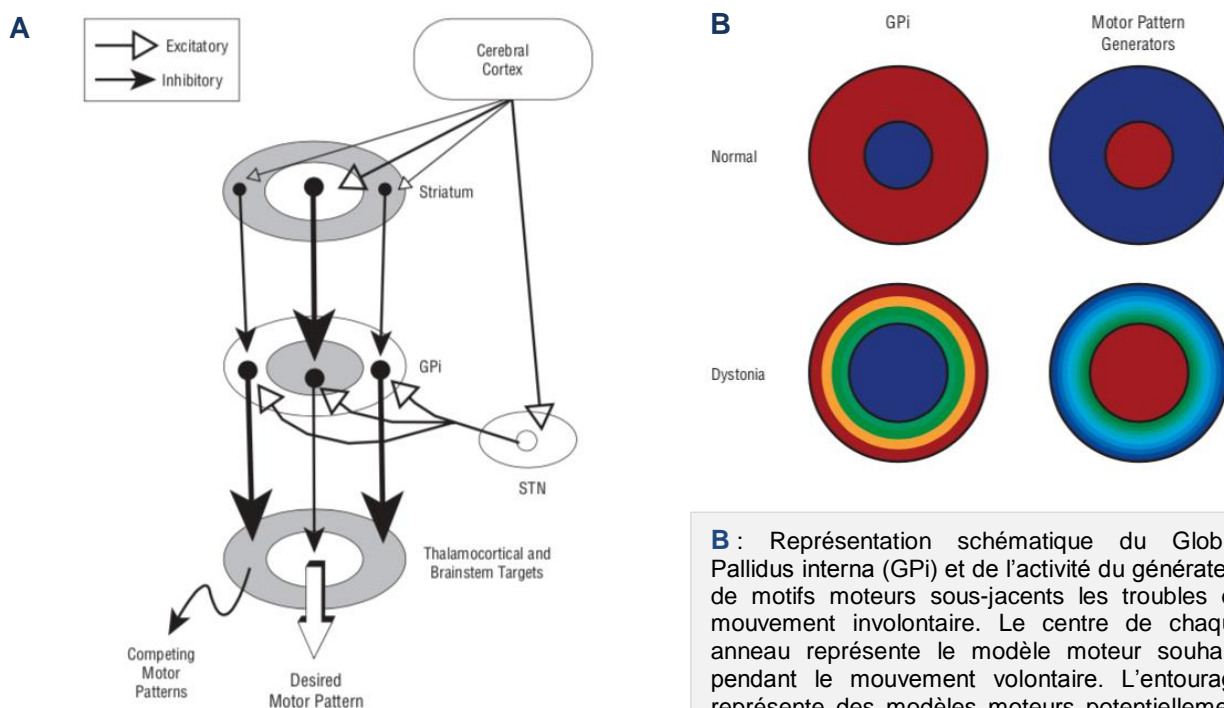
3 - Apport de la neurophysiologie dans la physiopathologie des dystonies

Les études neurophysiologiques sur la physiopathologie de la dystonie ont permis de mettre en évidence trois facteurs qui peuvent expliquer de syndrome hyperkinétique : une perte des processus inhibiteurs, des anomalies de l'intégration sensorimotrice, et des perturbations de la plasticité cérébrale (Quartarone and Hallett, 2013).

3.1 - Perte de l'inhibition

La réalisation d'un mouvement volontaire nécessite une balance entre des circuits excitateurs et inhibiteurs afin de supprimer les programmes moteurs non désirés. Ce phénomène est appelé « inhibition latérale » et sa défaillance est un déterminant majeur dans la physiopathologie de la dystonie, aboutissant à une perte de la sélectivité du mouvement voulu (Mink, 2003; Sohn and Hallett, 2004). Compte tenu de l'organisation complexe des GB et de leur rôle dans la motricité, on peut aisément comprendre qu'un dysfonctionnement de ceux-ci, puisse entraîner des troubles du mouvement et notamment un syndrome hyperkinétique tel que des dystonies.

Figure 3 – Schéma théorique de Mink (2003) et implications dans les dystonies



A : Organisation fonctionnelle de la sortie des ganglions de la base pour la facilitation motrice sélective et l'inhibition périphérique des programmes moteurs concurrents. Les flèches ouvertes indiquent les projections excitatrices, les flèches pleines les projections inhibitrices. La magnitude relative de l'activité est représentée par l'épaisseur de la ligne.

B : Représentation schématique du Globus Pallidus interna (GPi) et de l'activité du générateur de motifs moteurs sous-jacents les troubles du mouvement involontaire. Le centre de chaque anneau représente le modèle moteur souhaité pendant le mouvement volontaire. L'entourage représente des modèles moteurs potentiellement concurrents. L'échelle colorimétrique représente la magnitude relative d'activité.

En effet, un syndrome hyperkinétique peut résulter d'un déséquilibre fonctionnel entre la voie indirecte et la voie directe (DeLong and Wichmann, 2007). Si l'on se réfère au modèle de Mink, la dystonie peut être associée à une augmentation d'activité dans la voie striato-pallidale directe, aboutissant à une inhibition excessive du GPi et une désinhibition excessive des aires corticales motrices. Cela reflèterait une facilitation accrue et une possible expansion du « centre » activateur dans ce modèle (**Figure 3 A**). Une autre hypothèse, basées sur une augmentation de la fixation de dopamine aux récepteurs D2 dans le striatum, pourrait expliquer une diminution de l'activité du GPi. Dans le modèle de Mink, cela correspondrait donc à une diminution de l'inhibition latérale au sein du GPi avec par voie de conséquence une suppression incomplète des programmes moteurs compétitifs (**Figure 3 B**). En effet, ce défaut de l'inhibition latérale peut expliquer alors une expansion du centre facilitateur, conduisant au recrutement de muscles adjacents normalement non impliqués dans le programme moteur désiré.

Au cours des dystonies, les enregistrements EMG ont permis de mettre en évidence un défaut d'inhibition sous la forme d'un excès de mouvement, de phénomènes de co-contractions de muscles antagonistes, de bouffées d'activité EMG anormales dans les segments affectés, ainsi qu'une activité EMG aberrante dans des muscles généralement non impliqués dans des tâches motrices spécifiques (Cohen and Hallett, 1988; Marsden, 1984). Une perte des processus inhibiteurs a également été décrite dans le cortex cérébral, le tronc cérébral, et dans la moelle épinière de patients atteints de dystonie primaire (Berardelli et al., 1998; Hallett, 2011). Les études de stimulation magnétique transcrânienne (SMT), ont révélé l'existence d'une excitabilité corticale anormale chez des patients atteints de formes sporadiques ou génétiques de dystonie (Hallett, 2011). Un défaut d'inhibition intra-corticale a été observée chez des patients présentant une dystonie focale du membre supérieur (crampe de l'écrivain) (Bütefisch et al., 2005; R. Chen and Hallett, 1999; 1998; Espay et al., 2006; Ridding et al., 1995; Rona et al., 1998). Ainsi, au cours des dystonies, il existerait une perte de l'inhibition exercée par le GABA dans les aires sensorimotrices (Hallett, 2011; L. M. Levy and Hallett, 2002).

3.2 - Intégration sensorimotrice anormale

Les ganglions de la base jouent un rôle important dans l'intégration des informations sensorimotrices (Graybiel, 2004; Lovinger, 2010) (Abbruzzese et al., 2001; Bara-Jimenez et al., 1998; Braun et al., 2003; Murase et al., 2000). Une défaillance dans la discrimination spatiale et temporelle des stimuli sensoriels a été reportée chez des patients présentant une dystonie focale, ou porteur d'une mutation génétique mais asymptomatiques (Braun et al., 2003; Scontrini et al., 2009; Tinazzi et al., 2009). Des anomalies endophénotypiques de la

synchronisation des aires corticales au sein des réseaux fronto pariétaux ont été reportées chez des patients atteints de crampe de l'écrivain lors du traitement d'informations somatosensorielles et lors de la planification motrice (Langbour et al., 2017).

3.3 - Dystonies et plasticité synaptique anormale

La survenue retardée des symptômes dans les dystonies secondaires après lésions cérébrales et l'apparition retardée des effets thérapeutiques lors de la stimulation cérébrale profonde du GPi dans la dystonie primaire, suggèrent l'existence de phénomènes de plasticité avec réorganisations des circuits neuronaux (Vidailhet et al., 2007; 2005). Chez l'homme, la SMT ainsi que la stimulation électrique transcrânienne par application directe d'un courant (tSCD) sont des outils permettant d'étudier les phénomènes de plasticité corticale. Une plasticité anormale a été rapportée dans les aires corticales motrices avec une désorganisation de l'homonculus dans le cortex primaire (Berardelli et al., 1998; Byrnes et al., 1998; Thickbroom et al., 2003; 1998). Les techniques de stimulation couplées entre une stimulation d'un nerf périphérique et une stimulation corticale permettent d'induire une potentialisation à long terme (LTP) de la zone corticale stimulée. Les études menées à l'aide de ces techniques ont clairement montré un excès de plasticité corticale dans les dystonies sporadiques et héréditaires (Quartarone et al., 2009), (R. Chen, 2000; Huang et al., 2005; Siebner et al., 1998). Cette plasticité corticale excessive des régions sensorimotrices pourrait représenter une caractéristique endophénotypique de la dystonie, et pourrait représenter une susceptibilité accrue de développer cette maladie (Quartarone et al., 2008).

4 - Apport des modèles animaux dans la physiopathologie des dystonies

De nombreux modèles rongeurs ont été développés dans le but de comprendre la physiopathologie des dystonies, cependant aucun d'entre eux n'a pu reproduire le phénotype observé chez l'homme. Les principaux modèles animaux de dystonie chez le rongeur sont colligés dans les **Tableau 3** et **Tableau 4**. Ces modèles sont obtenus par manipulations génétiques et impliquent une modification du taux des catécholamines, du GABA et d'acétylcholine au sein des GB. Certains modèles sont basés sur des modifications de la « long term potentiation » (LTP) et d'autres sur des anomalies fonctionnelles des canaux sodiques et calciques. L'intérêt de ces modèles génétiques réside dans l'étude des voies moléculaires qui pourraient être impliquées dans la physiopathologie des dystonies.

Tableau 3 – Modèles symptomatiques (non génétique) de dystonie chez le rongeur

Modèle	Espèce	Maladie Humaine	Mécanisme	Phénotype	Références
Acide 3-Nitropropionic	Souris et Rat	Dystonie Généralisée	Domage striatal induit par une toxine mitochondriale	Bradykinésie, akinésie, et postures anormales progressives irréversibles du tronc et des membres inférieurs	(Fernagut et al., 2002; Ouary et al., 2000)
Acide 3-Nitropropionic et MPTP séquentiellement	Acide 3-Nitropropionic	Dystonie Généralisée	Domage striatal induit par une toxine mitochondriale	Bradykinésie, akinésie, et postures anormales progressives irréversibles du tronc et des membres	(Stefanova et al., 2003)
BayK 8644	Souris et Rat	Dystonie Généralisée	Activation des canaux calciques de type-L	Bradykinésie, akinésie, mouvements de torsion soutenus mais transitoires, et postures anormales	(Jinnah et al., 2000)
Injection d'acide kaïnique dans le cervelet	Souris et Rat	Dystonie Généralisée	Agoniste des récepteurs AMPA	Postures anormales soutenues mais réversibles du tronc et occasionnellement des membres	(Pizoli et al., 2002)
Injection de 6-OHDA dans la substance noire après une lésion partielle du nerf facial	Rat	Blépharospasme	Toxine nigro-striatale avec une dysfonction du nerf facial	Fermeture partielle et soutenue des paupières, taux de clignement des yeux augmenté, spasmes occasionnels	(Schicatanò et al., 1997)
Injection de ligands aux récepteurs sigma dans le noyau rouge	Rat	Dystonie Généralisée	Fixation sur les récepteurs sigma	Torsion fixé de la tête et du coup, et occasionnellement du tronc et des membres	(Matsumoto et al., 1990)
Infusion d'ouabaïne dans les ganglions de la base et le cervelet	Souris	Dystonie parkinsonienne	Blocage de la pompe sodique	Akinésie et postures anormales progressives du tronc et des membres inférieurs	(Calderon et al., 2011)

Tableau résumé des modèles symptomatiques de dystonie chez le rongeur d'après (Madeo et Pisani, 2017)

Les modèles de mouvements anormaux obtenus chez le primate non humain (PNH) sont quant à eux rapportés dans le **Tableau 5**. Ces modèles sont le plus souvent obtenus par manipulation pharmacologique des ganglions de la base, du cervelet ou du noyau rouge. Les mouvements anormaux induits chez le primate présentent des similitudes avec les troubles du mouvement observés en pathologie humaine. L'intérêt de ces modèles est l'identification de nouveaux agents pharmacologiques potentiels capables de réduire la symptomatologie.

L'ensemble de ces modèles animaux converge vers l'existence d'une perturbation de la balance entre neurotransmission cholinergique et neurotransmission dopaminergique striatales. Cette perturbation serait à l'origine d'un défaut de plasticité synaptique dans les circuit corticaux-striataux, et pourrait être à l'origine d'un trouble des apprentissages moteurs responsable de la dystonie chez l'homme (Martella et al., 2009; Quartarone and Hallett, 2013).

Tableau 4 – Modèles génétiques de dystonie chez le rongeur

Gène et model	Protéine	Maladie Humaine	Physiopathologie	Phénotype	Références
ΔGAG TOR1A homozygote	Torsin A	DYT1	Déséquilibre des fonction DA et ACh ; réponse aux amphétamines diminuée ; renouvellement DA augmenté ; diminution de l'expression et de la fonction des protéines D2R ; diminution de la plasticité synaptique ; fonction DAT réduite	Aucun phénotype dystonique ; glissement et hyper locomotion ; apprentissage du Rotarod à 9 mois	(Balcioglu et al., 2007; Hewett et al., 2010; Martella et al., 2009; Napolitano et al., 2010; Pisani et al., 2006; Sciamanna et al., 2009; Sharma et al., 2005; Zhao et al., 2008)
ΔGAG TOR1A hétérozygote	Torsin A	DYT1	+39% de DA si symptômes, + 18% de DA si aucun symptôme ; diminution du renouvellement DA ; diminution du taux de décharge du GPI, inhibition du GP augmentée, désorganisation somatotopique du GP ; diminution du relargage de DA, augmentation de la sensibilité des autocepteurs D2R ; diminution ARNm D2R ; augmentation de la densité DAT dans le SNC de toutes les souris tg	40% de fermeture de la main, cocontractions, contraction soutenues (EMG). 100% d'hyperactivité ; 40% tourment ; équilibre atteint	(Bao et al., 2010; Chiken et al., 2008; Giannakopoulou et al., 2010; Lange et al., 2011; Shashidharan et al., 2005)
ΔGAG ou TOR1A type humain sauvage hétérozygote	Torsin A	DYT1	WT-tg : réduction de la DA, sérotonine et 5-HIAA	Aucun phénotype dystonique. WT-tg : marche en balancier, hypoactif ; MT : hyperactif	(Grundmann et al., 2007; Hewett et al., 2010)
ΔGAG ou TOR1A type humain sauvage hétérozygote	Torsin A	DYT1	WT-tg : réduction de la DA et DOPA, augmentation de la réponse à la cocaïne ; MT : diminution de la réponse à la cocaïne et à la stimulation électrique dans les taux extracellulaires de DA	Phénotype dystonique non déterminé. MT : marche en balancier. WT-tg : hypoactifs, 30% des souris ont montré des catalepsies aiguës en réponse à la cocaïne	(Page et al., 2010)
ΔGAG ou TOR1A type humain sauvage homozygote	Torsin A	DYT1	MT : aucune induction de la LTD dans les MSNs par HSF des afférences glutamatergiques, induction SD altérée. Taux de dopamine semblent inchangés (HPLC)	Phénotype dystonique non déterminé. Poids et température corporelle plus bas, performance en Rotarod à 2 mois mais non chez les rats plus âgés ; mains fermées progressivement avec l'âge ; problèmes de marche aux pattes arrières	(Grundmann et al., 2012)
Dyt1 ΔGAG KI hétérozygote	Torsin A	DYT1	HVA augmenté à 6 mois, diminution de DA dans le mésencéphale à 6 mois, diminution de la DA extracellulaire	Aucun phénotype dystonique	(Goodchild et al., 2005; Song et al., 2012; 2013; Tanabe et al., 2012; Ullg et al., 2011)
Dyt1 ΔGAG KI hétérozygote	Torsin A	DYT1	27% de réduction de HVC, diminution de DA extracellulaire, diminution du taux de protéine D2R	Aucun phénotype dystonique. Non réussite du test de marche, glissement et hyperactivité à 6 mois	(Dang et al., 2005; Yokoi et al., 2009; L. Zhang et al., 2011)
<i>Pst</i> low		DYT5 (DRD)	80% de carence en TH et BH4	Serrage des doigts des pattes arrière progressif	(Sato et al., 2008)
GHC low	GHC	DYT5 (DRD)	50% de carence en BH4, TH, DA, 5-HT et NE réduites, réduction de l'activité NOS et de la génération de NO ; augmentation de la fixation aux D2R et du nombre d'ARNm de la TH	Phénotypes dystoniques non déterminés	(Zeng et al., 2004)

<i>Pnk1d</i> murin double mutant ou sauvage	PNKD	DYT8 (PNKD)	MT : Induction de c-Fos dans le GP, STN, et SNr après caféine ou éthanol. Taux de DA inchangé au repos, mais métabolites augmentés après caféine (diminution chez les WT, inchangé chez les WT-tg) ; MT : augmentation DIR, D2R, DAT, MAO-B ; 40% de diminution de DA extracellulaire ; diminution du relargage de DA stimulé	MT : dyskinesies ; attaques dyskinétiques induites par caféine, antagoniste A2AR, quinpirole ou éthanol (Lee et al., 2012)
Sgce KO hétérozygote (ligne paternelle)	SGCE	Forme de myoclonie DYT11	Augmentation de DA, DOPAC, et HVA ; augmentation de DA extracellulaire évoquée par amphétamine, diminution de D2R	Phénotype dystonique non déterminé. Myoclonies, glissement sur poutre, hyperactivité. Déficit dans l'apprentissage du test de la poutre. Comportement d'anxiété-like chez les mâles et comportement de type dépressif chez les femelles (Yokoi et al., 2006; 2012a; 2012b; L. Zhang et al., 2012)
Atp1a3 KO hétérozygote	Isoforme NA ⁺ -K ⁺ -ATPase $\alpha 3$	DYT12 et PD	Corrélation altérée entre les taux de DA et de 5-HT dans des performances d'openfield chez des souris hétérozygotes stressées. Transmission synaptique inhibitrice augmentée dans les cellules de Purkinje	Phénotype dystonique non déterminé. Hyperactivité seulement chez les femelles au repos après un stress ; glissement sur la poutre, déficience de Rotarod. Les souris KO sur C57B1/6 montrent une augmentation des performances sur la poutre et le Rotarod. Augmentation de la latence dans le test du coup de queue. Diminution de l'apprentissage spatial, et de la mémoire. Comportement dépressif-like sous stress (DeAndrade et al., 2011; Ikeda et al., 2013; Moseley et al., 2007)
Dt sz (mutation inconnue)	Inconnue	Inconnue	Changements complexes, incluant l'activité des MSNs, augmentation de la LTP, réduction de la sortie des ganglions de la base, dysfonctionnement GABAergique et dopaminergique. Réduction de la recapture de 2-deoxyglucose dans les noyaux cérébelleux profonds	Raidissement et posture paroxystique accompagnés d'hyperhémie oculaire, de sialorrhée et de vocalisation. Absence d'inhibition prépulse. (Lalonde and Strazielle, 2007; Lortden et al., 1984)
Cacna1a mutant Tottering	$\alpha 1A$ Canaux calciques	Ataxie, dystonie focale ou paroxysmale	Réduction de DA pendant les épisodes dystoniques. Sur-régulation des canaux calciques de type-L (CaV1.2) dans le cervelet ; Diminution du relargage de glutamate évoqué	Ataxie, épilepsie absence, 30 à 60 min d'attaque sévère et généralisée de torsion du tronc avec mouvements répétitifs des membres (J. Fan et al., 2012; Fureman et al., 2002; Neychev et al., 2008; Shirley et al., 2008)
Low Atcai (caytaxin)	Atcai	Dystonie généralisée	Défaut à la synapse des cellules de Purkinje des fibres montantes, pattern anormal burstique dans les noyaux cérébelleux ; Augmentation de GAD, et diminution des récepteurs GABA-A	Dystonie progressive, sévère impliquant à la fois les membres, la musculature du tronc. Mort avant P40 (LeDoux, 2011; Lortden et al., 1984)
Dystonie Dst-dt musculorum, BPAG1 de letton	Isoforme neural	Dystonie généralisée	Baisse de la synthèse de GABA dans le striatum. Diminution de GABA et de glutamate ; augmentation SERT ; hyperexcitabilité due à une perte des inputs inhibiteurs des cellules de Purkinje	Torsions et postures anormales soutenues du tronc et des membres avec altération de la viabilité (Lalonde and Strazielle, 2007; Lortden et al., 1984)

Tableau résumé des modèles génétiques de dystonie chez le rongeur d'après (Madoe et Pisanì 2017) : WT, wildtype ; MT, mutant ; tg, transgénique ; KO, knock-out ; ACh, acétylcholine ; DA, dopamine ; NE, norépinephrine ; 5-HT, sérotonine ; DOPAC, acide dihydroxyphénylacetique ; HVA, acide homovanillique ; 5-HIAA, acide 5-hydroxyindoleacétique ; TH, tyrosine hydroxylase ; DAT, dopamine transporteur ; SERT, sérotonine transporteur ; GAD, glutamate décarboxylase ; CB, cervelet ; BG, ganglions de la base ; GP, Globus Pallidus ; SNC, substance noire compacte ; SNr, substance noire réticulée ; PPN, noyau pedunculo-pontin ; STN, noyau sous-thalamique ; MSN, medium spiny neurones ; D1R/D2R, récepteurs dopaminergiques ; A2AR/A1R, récepteur adénosine ; mAChR, récepteur nicotinique ; LTP, potentialisation à long-terme ; LTD, dépression à long-terme ; SD, dépotentiation synaptique ; PPI, inhibition prépulse ; EMG, électromyogramme ; DRD, dystonie dopa sensible ; PD, maladie de Parkinson.

Tableau 5 – Modèles symptomatiques de mouvements anormaux chez le PNH

Modèle	Espèce	Maladie Humaine	Phénotype	Références
Carbachol (Agoniste cholinergique) : Injection dans le noyau caudé, le putamen, GPi et NST	<i>Saimiri sciureux</i>	Dyskinésie	Néostriatum : syndrome hyperkinétique choréiforme avec tremblements, chorées des membres et dyskinésie faciale. GPi : Syndrome d'hyper extension akinétique du membre. NST : État hyperactif avec déambulation incessante, escalade et rotation.	(Murphey and Dill, 1972)
Bicuculline, Picrotoxine, Muscimol (Antagoniste GABA) : Injection dans le NST, GPe, Putamen, Capsule interne, Pédoncule cérébelleux, Substance noire.	<i>Macaca mulatta</i> et <i>fascicularis</i> , <i>Papio cynocephalus</i> et <i>anubis</i>	Chorées, Myoclonies	Dyskinésies avec chorées de l'hémicorps et hyperkinésie. Membres supérieurs : mouvements agités répétitif de faible amplitude. Membres inférieurs : flexion-extension de la cheville et abduction-adduction de la hanche. Torticolis avec tournure de la face du côté controlatéral à l'injection. Comportement de rotation dans le sens controlatéral à l'injection. Mouvements myocloniques et de secousses du cou et des membres supérieurs.	(Crossman et al., 1984)
Bicuculline : Injection dans le putamen et GPe. Interruption de la transmission GABAergique du striatum au GPe	<i>Macaca fascicularis</i> et <i>nemestrina</i>	Maladie de Huntington : Chorées, Myoclonies	Chorées dyskinétiques avec alternance de rotation interne et externe de la cheville suivi d'extension et de flexion. Schéma complexe de flexion et d'extension alternée des doigts, flexion/extension du poignet et périodes intermittentes de pronation et supination répétitives et alternées de l'avant-bras. Myoclonies caractérisées par des contractions ou des secousses musculaires brusques, rapides et brèves, survenant de manière répétitive et prévisible des membres supérieurs (en majorité) et inférieurs	(Crossman et al., 1988)
Antagoniste GABA : Injection dans le GPe.	<i>Macaca fascicularis</i>	Chorées	Mouvements dyskinétiques excessifs, apparemment irrésistibles sans but précis, de type choréique touchant majoritairement les membres inférieurs (rotation interne et externe du pied évoluant en flexion et extension de la cheville et du genou et en rotation de la hanche), et plus rarement les membres supérieurs (pronation et supination alternées de l'avant-bras, progressant vers des mouvements de battement relativement violents impliquant le poignet, le coude et l'épaule).	(Matsumura et al., 1995)
Bicuculline et Muscimol : Injection dans le GPi et la SNr	<i>Macaca fascicularis</i>	Dystonie	Bicuculline GPi : Hypokinésie avec attitude dystonique. Muscimol GPi : Mouvements choréiques. Bicuculline SNr : Hypertonie. Muscimol SNr : Hypotonie. Injection dans le SNr provoque aussi des anomalies posturales axiales sévères avec un comportement de rotation.	(Burbaud et al., 1998)
Muscimol : Injection dans le GPi	<i>Macaca mulatta</i>		Déficit de mouvement dans une tache de préhension : diminution de la vitesse du poignet, diminution de la vitesse angulaire du coude et de l'épaule, position verticale maximale du poignet et de l'index, lentur.	(Wenger et al., 1999)
Bicuculline : Injection dans le territoire sensori-moteur du GPe	<i>Chlorocebus sabaeus</i>	Dyskinésie	Partie latérale et postérieure du GPe : Mouvements de flexion irréguliers et soutenus impliquant une articulation ou deux articulations contiguës, et mouvements plus complexes caractérisés par des rotations interne et externe ou des flexion et extension impliquant un membre entier. Partie antérieure du GPe : expression intense et répétition persistante d'un comportement particulier appartenant au répertoire habituel de l'animal, appelé stéréotypies, et état d'hyperactivité.	(Grabli et al., 2004)
Bicuculline : Injection dans le noyau VPLc du thalamus (équivalent VIM)	<i>Macaca mulatta</i>	Dystonie	Difficulté d'effectuer une tache comportementale apprise, posture anormale de type dystonique du cou et des membres, spasmes dystoniques sévères, myoclonies, dystonie axiale du tronc, comportement de rotation.	(Guehl et al., 2000; Macia et al., 2002)
Acide 3-Nitropropionic : Injection chronique intramusculaire provoquant une lésion striatale	<i>Macaca mulatta</i>	Dystonie	Faiblesse générale transitoire et légère somnolence. Dystonie bilatérale asymétrique des membres inférieurs. Aucun autre trouble du mouvement tel que des chorées, des tremblements, une bradykinésie ou une hypotonie.	(Cuny et al., 2008)
Bicuculline : Injection dans le striatum sensori-moteur, limbique, associatif	<i>Chlorocebus sabaeus</i> , <i>Macaca mulatta</i> et <i>fascicularis</i>	Dyskinésies, Chorées, Myoclonies	Dyskinésies de type choréiques au niveau des membres ou sur l'ensemble de l'hémicorps. Dyskinésies perturbatrices d'une tache de préhension de nourriture. Contractions musculaires abruptes, brèves, rapides et prévisibles de type myoclonique. Variation d'état hypoactifs et hyperactif, toilettage excessif, manifestation comportementale sexuelle.	(Worbe et al., 2008)

B - Implication du système cholinergique striatal dans la physiopathologie des dystonies

Une équilibre entre le tonus cholinergique et le tonus dopaminergique intra striatale est depuis longtemps considéré comme étant un facteur clé et nécessaire au fonctionnement normal des ganglions de la base (Aosaki et al., 2010; Calabresi et al., 1989; Cragg, 2006; Ding et al., 2006; Pisani et al., 2007). Une anomalie de cette balance striatale pourrait expliquer des pathologies du mouvement, tels que la maladie de Parkinson, les dystonies (Jaunarajs et al., 2015), ou le syndrome de Gille de la Tourette (Pisani et al., 2007). La majorité de ces troubles peuvent être améliorés par des thérapies pharmacologiques ciblant spécifiquement les récepteurs du système cholinergique (Brocks, 1999; CORNER, 1952; Lang et al., 1983; Sanberg et al., 1998; Silver et al., 2000).

1 - Présentation du système cholinergique striatal

Parmi le nombre important de neurotransmetteurs participant à la circuiterie du striatum, l'acétylcholine exerce un rôle prépondérant. La source majeure d'acétylcholine striatale provient des interneurons cholinergiques (ChIs) (TANS). Bien que cette population ne représente que 2% du nombre total de neurones striataux, il est clair que la transmission cholinergique striatale joue un rôle important dans le contrôle de mouvement volontaire et dans les manifestations cliniques de troubles du mouvement (Bonsi et al., 2011). A côté de l'innervation cholinergique striatale locale, un nombre de projections cholinergiques proviennent des noyaux du septum médian, du noyaux basal de Meynert, du noyau vertical de la bande diagonale, de la membrane horizontale du noyau de la bande diagonale, ainsi que du noyau tegmental dorsal pedonculopontin (Everitt and Robbins, 1997). Nous focaliserons notre attention plus spécifiquement sur le rôle des interneurons cholinergiques dans la physiopathologie des dystonies.

Morphologiquement, les interneurons cholinergiques sont des neurones de grande taille (20-50 μm), épineux avec une arborisation dendritique et axonale conséquente (Bolam et al., 1984; Smith and Bolam, 1990; Wilson et al., 1990), et sont préférentiellement distribués dans la matrice striatale, sur le bord des patchs (van Vulpén and van der Kooy, 1998). Cette localisation permettrait une meilleure influence du signal cholinergique sur les voies nigro-striatale et voie striato-pallidale. Contrairement aux autres types cellulaires, les ChIs sont spontanément actifs au repos (Bennett et al., 2000; Bennett and Wilson, 1998; Goldberg et al., 2009; Goldberg and Wilson, 2005) et correspondent aux « Tonicly Active Neurons (TANs) » enregistrés *in vivo* dans le striatum de primates non-humain. Ces neurones cessent brièvement leur activité lors de stimuli conditionnés et jouent un rôle important dans la sélection des réponses comportementales adaptées au contexte environnemental (Aosaki et

al., 2010; Apicella, 2007; Cragg, 2006; Kimura et al., 2003). L'activité continue des ChIs ainsi que leur arborisation axonale importante suggère qu'une libération tonique d'acétylcholine ait une influence à longue distance à travers le striatum. Cette influence passerait à la fois par les récepteurs muscariniques et nicotiques qui sont largement distribués au niveau striatal (Breakefield et al., 2008).

Figure 4 – Circuiterie du striatum

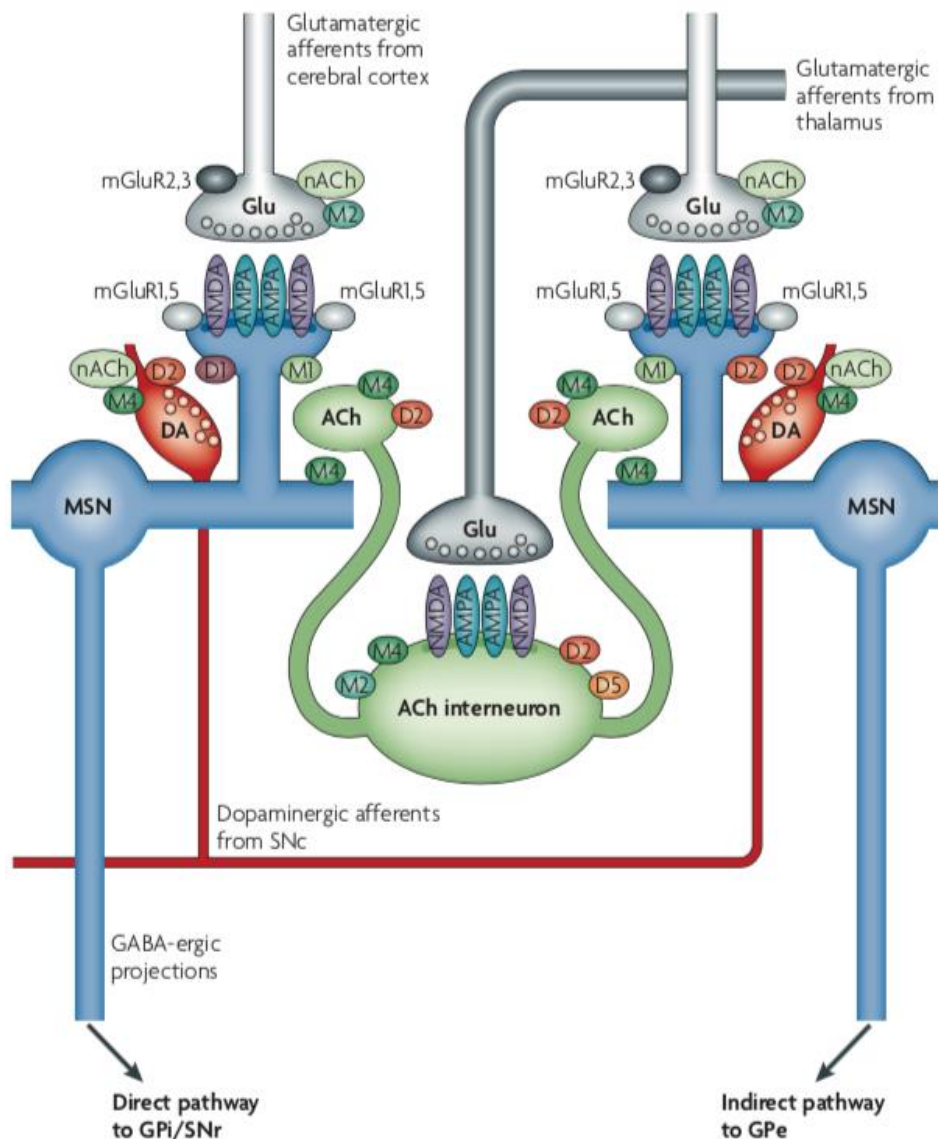


Schéma de la circuiterie du striatum d'après (Breakefield et al., 2008). Cette figure illustre les connexions synaptiques entre les neurones striataux, les axones corticostriataux et les axones dopaminergiques. Le type de cellules prédominant dans le striatum sont les neurones épineux moyens (MSNs, bleu), qui ont des dendrites densément composés d'épines et donnent lieu à toutes les projections efférentes du striatum. Les épines des MSNs reçoivent une contribution excitatrice des afférences corticales (gris clair), qui forment des synapses glutamatergiques asymétriques sur la tête des épines. Les MSNs reçoivent une contribution dopaminergique du SNc (rouge). Les MSNs sont également innervés par les projections d'interneurones cholinergiques striataux (vert). Les cellules cholinergiques, qui constituent environ 5% de la population de cellules striatales, sont activées par l'apport glutamatergique (principalement du thalamus) et ont un effet modulateur important sur les MSNs, principalement par les récepteurs muscariniques de type M1 et M4 et, indirectement, par les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nACh).
ACh, acétylcholine ; AMPA, a-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole ; D1, récepteur de la dopamine 1 ; D2, récepteur de la dopamine 2 ; DA, dopamine ; Glu, glutamate ; M2, récepteur muscarinique de type M2 ; mGluR, récepteur métabotrope du glutamate ; NMDA, n-méthyl-d-aspartate ; SNr, substantia nigra pars reticulata

1.1 - Récepteurs muscariniques

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G, constitués de deux groupes principaux : les récepteurs de type M1 (M1, M3 et M5) et les récepteurs de type M2 (M2 et M4). Ces 5 récepteurs muscariniques sont exprimés dans le striatum, mais les récepteurs M4 et M1 sont les plus représentés.

Les récepteurs de type M1 sont couplés aux protéines Gq qui activent la phospholipase C, ce qui entraîne l'activation de l'inositol trisphosphatase (IP3) et du diacylglycérol (DAG), augmentant immédiatement le calcium intracellulaire. Les récepteurs M1 se trouvent principalement sur les MSNs striataux des voies directes et indirectes, où ils sont localisés de façon extrasynaptique ou sur les épines dendritiques (Hersch et al., 1994; Yan et al., 2001). L'activation des récepteurs M1 entraîne une meilleure réponse à la stimulation glutamatergique en diminuant l'activité des canaux potassiques. De plus, l'activation de la protéine kinase C (PKC) induite par les récepteurs M1 améliorerait la phosphorylation des récepteurs NMDA sur les MSNs, renforçant davantage l'influence glutamatergique sur ces neurones (Ben-Ari et al., 1992). Les MSNs de la voie directe expriment des récepteurs M1 qui interagissent avec les récepteurs A2A de l'adénosine et activent la signalisation de DARPP-32. Sur les neurones glutamatergiques cortico striataux, les récepteurs M1 agissent comme des hétérorécepteurs et modulent la libération de glutamate (Alcantara et al., 2001). Les récepteurs M1 sont également localisés sur des interneurones striataux GABAergiques mais leur rôle reste encore discuté (Alcantara et al., 2001; Bernard et al., 1992).

Les récepteurs M3 striataux sont clairsemés, et ne représentant que 8% de la population totale des récepteurs muscariniques striataux (Hersch et al., 1994). Ils sont présents sur les dendrites des MSNs exprimant l'enképhaline de la voie striato-pallidale indirecte (Yan et al., 2001) et leur absence provoque une augmentation de la libération de dopamine striatale chez des souris knock-out (W. Zhang et al., 2002). Il existe des preuves que les récepteurs M3 présynaptiques peuvent également inhiber la libération de glutamate corticostriatale (Niittykoski et al., 1999). Cependant, les outils pharmacologiques utilisés dans ces études sont insuffisants pour déterminer pleinement le sous-type qui intervient dans ces effets.

L'expression du récepteur M5 est assez faible dans le striatum (<5% de la liaison totale au récepteur muscarinique (Hersch et al., 1994) et serait limitée aux terminaisons dopaminergiques nigro-striatales, où elles pourraient inhiber la libération de dopamine striatale (Foster et al., 2014).

Les récepteurs de type M2 sont quant à eux couplés à des protéines Gi qui inhibent l'activité de l'adénylate cyclase. Ils agissent comme des hétérorécepteurs inhibiteurs sur les

interneurones GABAergiques NPY-somatostatine-positifs et les terminaisons glutamatergiques cortico-striatales (Bernard et al., 1998; Hersch et al., 1994). Ils agissent également comme les principaux autorécepteurs des ChIs (Bernard et al., 1998) réduisant ainsi la sécrétion d'ACh.

Enfin, les récepteurs M4 sont les principaux récepteurs muscariniques inhibiteurs des MSNs, en particulier ceux de la voie directe où ils sont co-exprimés avec les récepteurs D1. Ces récepteurs sont également localisés sur les neurones glutamatergiques cortico-striataux, où ils diminuent la libération de glutamate par inhibition pré synaptique (Pancani et al., 2014). L'ARNm M4 est également retrouvé dans les interneurones striataux GABAergiques (Bernard et al., 1998).

A ce jour, aucune étude chez l'homme n'a examiné le taux de ces récepteurs muscariniques chez les patients atteints de dystonie et les études sur des modèles animaux sont limitées. Cependant, dans un modèle issu de manipulation génétique chez le hamster et présentant une dystonie paroxystique primaire, aucun changement dans la liaison du ligand muscarinique n'a été observé quelles que soient les régions concernées (Hamann et al., 2006).

1.2 - Récepteurs nicotiques

Les récepteurs nicotiques sont des récepteurs transmembranaires ionotropiques constitués de cinq sous-unités formant un pore central (pour revue, voir (Hurst et al., 2013)). Deux sous-familles de sous-unités sont distinguées : une famille alpha ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) et une famille bêta ($\beta 2$ - $\beta 4$). Les récepteurs peuvent être homéomères pour certains types de sous-unités alpha, ou hétéromères de sous-unités alpha et bêta. La consistance de la sous-unité du récepteur modifie la perméabilité du canal cationique non sélectif et sa réceptivité à la liaison de l'acétylcholine ou de l'agoniste. Cependant, la sous-unité alpha est requise pour la liaison à l'acétylcholine. Les sous-unités bêta peuvent réguler l'activité et la sensibilité des agonistes et des antagonistes nicotiques en modifiant le degré de liaison et de dissociation.

Le type le plus commun de récepteur nicotinique dans le striatum est le type $\alpha 4\beta 2$ (70% des récepteurs nicotiques), bien que les sous-unités $\alpha 5$, $\alpha 6$ et $\beta 3$ soient également exprimées (20% des récepteurs nicotiques). On pense que les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ sont localisés à la fois sur les neurones dopaminergiques et non dopaminergiques, y compris les efférences sérotoninergiques du raphé, et sur les neurones GABAergiques et les ChIs striataux. Les terminaisons dopaminergiques striatales expriment également plusieurs autres types de récepteurs nicotiques dont les types $\alpha 6\beta 2\beta 3$, $\alpha 6\alpha 4\beta 2\beta 3$ et $\alpha 4\alpha 5\beta 2$ (Champtiaux et al., 2003; Zoli et al., 2002). Seuls les terminaisons non dopaminergiques striatales expriment les

récepteurs nicotiques $\alpha 2\alpha 4\beta 2$ (Zoli et al., 2002). Inversement, les afférences cortico-striatales possèdent des sous-unités $\alpha 7$ sur leur terminaison (Marchi et al., 2002), qui servent à stimuler la libération du glutamate. Des récepteurs nicotiques ont également été retrouvés sur des interneurons GABA (Koós and Tepper, 2002) et sur des MSNs (Liu et al., 2007).

Les récepteurs nicotiques présents sur les terminaisons nigro-striatales permettent la modulation de la libération de dopamine au sein du striatum (Chesselet, 1984; Giorguieff et al., 1976; Threlfell et al., 2012). L'activité irrégulière en bouffées des neurones dopaminergique est associée de manière concomitante aux arrêts d'activité des ChIs. La stimulation des récepteurs nicotiques présent sur les terminaisons dopaminergiques agirait ainsi comme un « filtre » dans le but d'augmenter le contraste entre les phases toniques et en bouffées de l'activité des neurones dopaminergiques (Exley et al., 2012).

Les récepteurs nicotiques n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les patients dystonique. Chez des souris transgéniques DYT1 il a été montré qu'elles étaient plus sensibles à la stimulation phasique de la libération de dopamine, sensibilité qui était bloquée par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs nicotiques (Bao et al., 2010). Enfin, des souris exprimant une mutation de la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotique présentent une hyperlocomotion, ainsi que des comportements de types dystoniques spécifiques aux rongeur (Teper et al., 2007), après injections nicotiques (O'Neill et al., 2013).

2 - Existe-t-il un dysfonctionnement de la transmission cholinergique au sein du striatum dans les dystonies ?

2.1 - Plasticité bidirectionnelle altérée

La plupart des modèles rongeurs de dystonie de type DYT1 ont montrés des altérations neurochimiques et comportementales subtiles (Raïke et al., 2005). Cependant, les expérimentations électrophysiologiques chez ces modèles ont pu identifier une excitation paradoxale lors de l'activation des récepteurs D2 présents sur les ChIs. Dans les ChIs enregistrés chez la souris surexprimant le mutant pour la torsin A, le quinpirole (agoniste D2 et D3) induit une hyperactivité. Cette hyperactivité serait en partie liée dans ce modèle à l'activation des conductances potassiques calcium-dépendant (Sciamanna et al., 2011). Cette altération a pu être observée chez l'ensemble des modèles mutant testés jusqu'alors, suggérant qu'il s'agit d'un trait endophénotypique de la dystonie DYT1. Sur ce modèle animal, il existe également des troubles de la plasticité synaptique corticostriatale (**Figure 5**). En effet, la LTD et la dépotentiation synaptiques (DS) sont perdu, alors que l'amplitude de la LTP est augmentée à la fois chez des modèles de souris transgéniques DYT1 (Martella et al., 2009; 2014).

Figure 5 – Plasticité synaptique corticostriatale en condition normale et physiopathologique

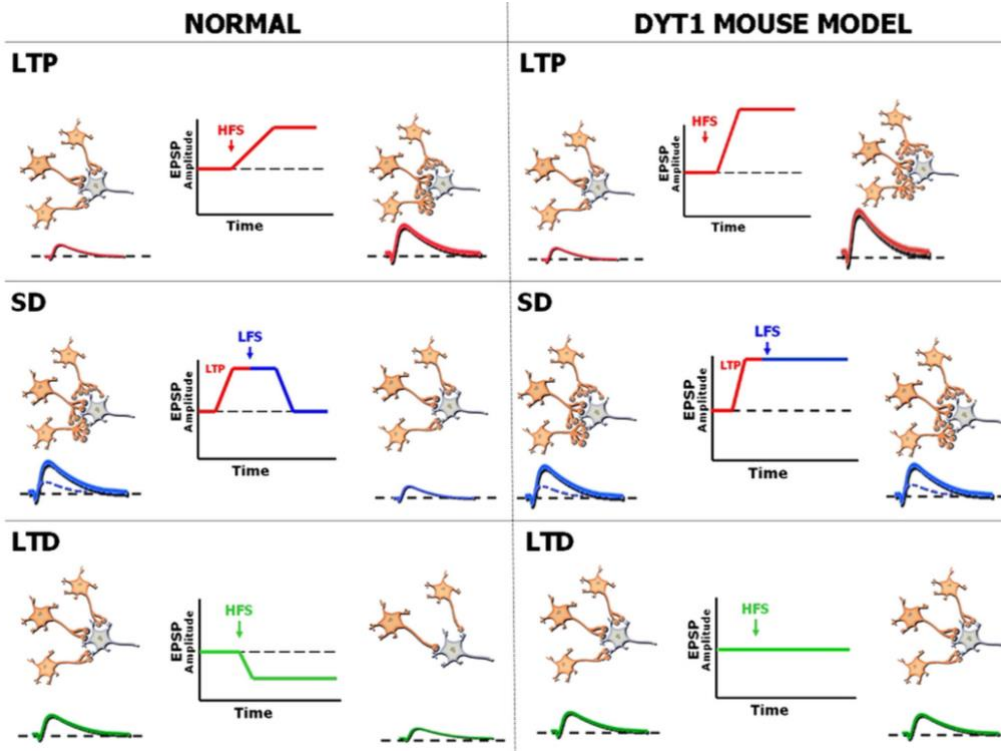


Schéma de la plasticité synaptique corticostriatale d'après (Quartarone and Pisani, 2011). Dans des conditions normales (gauche), la stimulation haute fréquence (HFS) des afférences corticostriatales peut induire soit une potentialisation à long terme (LTP) ou une dépression à long terme (LTD, rangées supérieures et inférieures), selon une variété de mécanismes cellulaires et moléculaires. Une fois que la LTP atteint un niveau de saturation, un protocole de stimulation à basse fréquence (LFS) est capable de ramener la synapse potentialisée à des niveaux de repos, un phénomène appelé dépotentiation synaptique (SD). Ces changements sont accompagnés de modifications structurales, telles que la formation ou l'élimination des épines dendritiques. Chez les souris surexprimant la torsin A mutante, un modèle de dystonie DYT1, la plasticité synaptique est profondément altérée. En fait, la HFS induit une LTP de magnitude significativement plus élevée, qui ne peut pas être dépotentiée. L'incapacité à inverser la potentialisation synaptique aux niveaux pré-HFS est susceptible d'être accompagnée par la persistance des connexions synaptiques, dont l'activité contribue à fausser la fonction du réseau. De plus, LTD est perdu chez ces souris.

2.2 - Intégration synaptique altérée

Le dysfonctionnement cholinergique est impliqué dans l'altération de l'intégration synaptique entre les afférences thalamo-striatales et cortico-striatales (Sciamanna et al., 2012). Chez les souris présentant une mutation DYT1, il existe un raccourcissement de la durée des pauses des ChIs liées aux entrées thalamo-striatales, suivi d'un rebond d'activité anormal post inhibition. Ce pattern de décharge crée alors une perturbation profonde de la séquence temporelle de l'activité synaptique médiée par les récepteurs muscariniques M1 et M2 des MSNs. Cela se traduit par une augmentation du courant post synaptique dépendant des récepteurs M1 et une diminution de l'inhibition présynaptique médiée par les récepteurs M2, responsable d'une altération de l'intégration synaptique entre les afférences thalamo-striatales et cortico-striatales. Fonctionnellement, ces anomalies synaptiques pourraient affecter la qualité de la sélection de l'action, favorisant le développement de mouvements dystoniques chez les porteurs de la mutation DYT1.

2.3 - Taux d'acétylcholine altéré et traitements anticholinergiques

Des études sur le taux d'acétylcholine endogène ont été réalisées chez des modèles animaux de dystonie. Une baisse d'acétylcholine endogène ou l'utilisation d'antagonistes M1 permet une restauration des processus synaptiques (Bonsi et al., 2008; Maltese et al., 2014; Martella et al., 2014; 2009). En effet, les médicaments anticholinergiques représentent toujours l'une des rares options médicales pour le traitement de la dystonie (Jankovic, 2013). Ils agiraient ainsi en restaurant l'équilibre entre la dopamine striatale et l'acétylcholine. Des modèles de rongeurs symptomatiques (Dst (dt-J)) indiquent l'existence de plusieurs altérations neurochimiques, y compris une activité accrue de l'acétylcholinestérase dans les ganglions de la base (Clément et al., 2012). Ces observations suggèrent l'existence d'une altération de l'activité des ChIs dans les modèles de dystonie DYT1, à l'origine d'un désordre de l'activité striatale.

Les altérations de la physiologie striatale observées dans les modèles rongeurs de dystonie confortent l'idée que la perturbation de l'équilibre entre la transmission dopaminergique et cholinergique dans le striatum entraîne une altération de la production d'acétylcholine striatale. Cette altération des taux d'acétylcholine est corrélée aux troubles de la plasticité synaptique corticostriatale chez les souris transgéniques DYT1. L'utilisation d'anticholinergiques est capable de restaurer une plasticité synaptique corticostriatale normale dans ce modèle (Martella et al., 2014; 2009).

L'augmentation de la transmission cholinergique est à l'origine d'une surstimulation des récepteurs muscariniques M1 des MSNs empêchant ainsi l'induction de la LTD en faveur de la LTP (Bonsi et al., 2008). Les agents pharmacologiques réduisant la transmission cholinergique (hémicholinium) ainsi que les antagonistes des récepteurs cholinergiques (pirenzépine, trihexyphenidyl) sont capables de restaurer une la LTD et la dépotentiation synaptique. De la même manière, une étude électrophysiologique récente a démontré que l'antagonisme des récepteurs muscariniques M1 permet de compenser les déficits de plasticité chez les souris knock-in pour le gène DYT1. Dans les préparations de tranches striatales, le trihexphényldil, la pirenzépine et le nouvel antagoniste sélectif M1 VU0255035 ont pu restaurer une LTD normale, ainsi qu'une DS (Maltese et al., 2014).

L'ensemble de ces observations suggère que les antagonistes sélectifs des récepteurs M1 pourraient être utiles dans le traitement des dystonies. Le caractère sélectif de ces antagonistes est essentiel pour obtenir une efficacité clinique sans effet indésirable.

Problématique

Problématique

Comme nous avons vu dans l'introduction, les évidences des études chez l'homme suggèrent un rôle crucial des ganglions de la base dans la physiopathologie de la dystonie. De plus, des données récentes chez le rongeur plaident pour une implication du système cholinergique striatal. Cependant, les modèles murins chez lesquels le système cholinergique dysfonctionne n'expriment pas le phénotype de dystonie probablement du fait de différences anatomiques et phylogénétiques importantes dans l'organisation du système moteur (accès à la bipédie) entre les rongeurs et les primates. C'est la raison pour laquelle il était important de travailler sur un modèle de dystonie chez le primate non-humain en axant notre approche pharmacologique sur le système cholinergique. Nous avons émis l'hypothèse qu'une augmentation chronique de la transmission cholinergique dans le putamen était capable d'induire un phénotype clinique de dystonie chez le primate non-humain.

Approche Expérimentale

Approche Expérimentale

Pour vérifier notre hypothèse de travail nous avons infusé un agoniste muscarinique non sélectif chroniquement au sein du territoire sensori-moteur du striatum chez le singe. Nous avons évalué les symptômes cliniques induits par ce produit à l'aide de l'échelle de Burke-Fahn-Marsden (BFM) adaptée à nos animaux. Nous avons utilisé une approche électromyographique pour caractériser l'activité musculaire en lien avec la clinique et nous avons réalisé des enregistrements de l'activité Multi-Unitaire et Unitaire au sein des ganglions de la base afin d'établir des corrélations électro-cliniques.

I - Aspects réglementaires et animaux

A - Déclarations éthiques

Les soins et la santé des animaux ont été supervisés par des vétérinaires qualifiés en accord avec les directives du conseil pour les procédures expérimentales animales de la communauté Européenne. Les expériences ont été menées en accords avec les directives 2010 (2010/63/EU) de la communauté européenne et du guide du National Institute of Health pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoires. Le protocole utilisé a été validé par le comité d'éthique pour la recherche animale CE50 (numéro d'agrément : 4612).

B - Animaux

Deux singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) femelles (He et At), âgées de 4 ans au début de la collecte de données, et 2 singe rhésus (*Macaca mulatta*) (mâle : Gi, femelle : Fi), âgés de 10 ans au début de la collecte de données, ont été utilisés pour ces expériences. Les animaux ont été hébergés dans une animalerie agréée pour primate, dans des cages individuelles, avec des conditions standard d'hygrométrie ($50\pm 5\%$), de température ($24\pm 1^\circ\text{C}$) et de lumière (cycles de 12h lumière/obscurité). Ils disposaient de nourriture et d'eau à volonté. Les animaux ont été pesés toutes les semaines afin de s'assurer de l'absence de perte de poids.

II - Matériels et dispositifs

A - Système d'infusion chronique

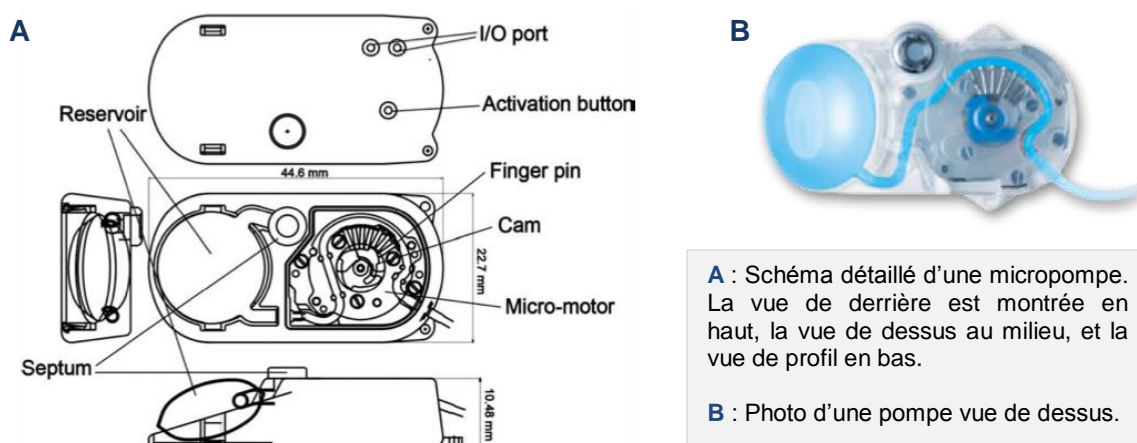
1 - Pompes iPRECIO® SMP-200

1.1 - Descriptif des pompes

Les infusions chroniques intra-striatales chez les primates non-humain ont été réalisées via l'utilisation de pompes iPRECIO® SMP-200 (Abe et al., 2009) (**Figure 6**). Ces pompes implantables à infusion chronique d'un poids de 10g utilisent un mécanisme breveté de péristaltisme commandé par microprocesseur pour un débit contrôlé précis ($\pm 5\%$). Ce sont les

seules pompes implantables, programmables et rechargeables pour les petits et moyens animaux de laboratoire. Les pompes iPRECIO® peuvent infuser des liquides en continu pendant six mois (pour un débit de 1 µL/h) et peuvent être remplies via un orifice accessible par voie percutanée. Les pompes comprennent un septum, un réservoir, un compartiment protégeant le micromoteur ainsi que la came et les pins, des ports input/output, et un bouton d'activation. Les solutions introduites via le septum par une seringue 30 gauge, sont contenues dans le réservoir d'une capacité de 900 µL.

Figure 6 - Descriptif des pompes iPRECIO® SMP-200



A : Schéma détaillé d'une micropompe. La vue de derrière est montrée en haut, la vue de dessus au milieu, et la vue de profil en bas.

B : Photo d'une pompe vue de dessus.

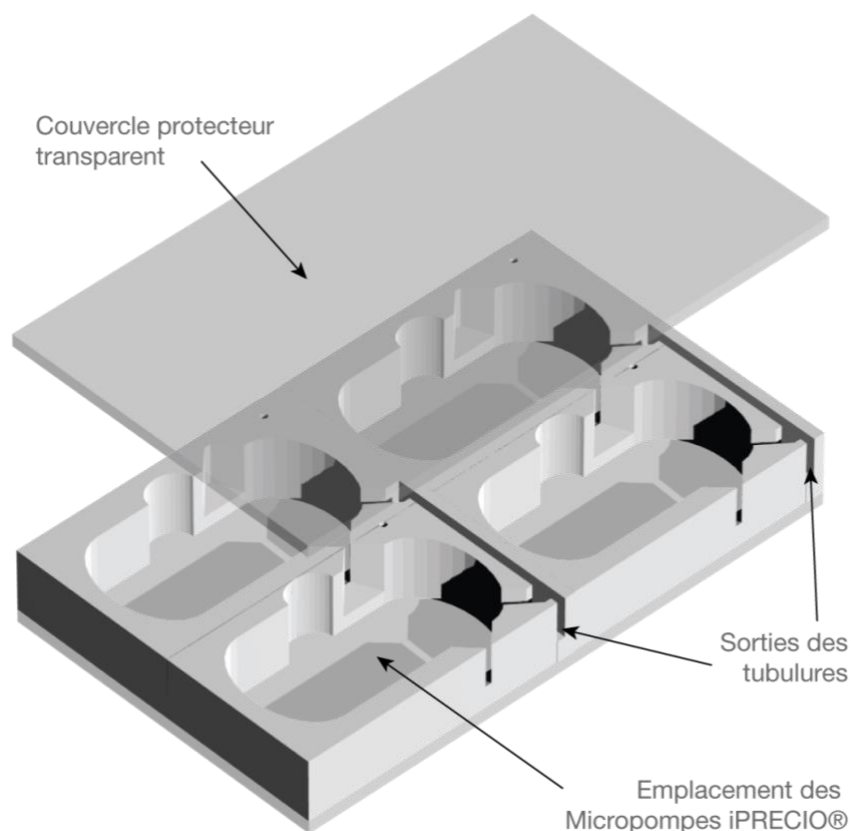
1.2 - Programmation et activation des pompes

La programmation et l'activation de la pompe s'effectuent via le logiciel iPRECIO® management system. Différents protocoles d'infusion nous sont proposés par le logiciel. Nous avons utilisé dans notre étude un débit de 1 µL/h par pompe. Afin d'activer la pompe, cette dernière est placée dans un réceptacle externe, connecté à un ordinateur par port USB. L'échange de données entre le réceptacle et la pompe s'effectue alors par contact des ports Input/output de la pompe avec les contacts en forme de pin du réceptacle, permettant un accès au circuit interne de la pompe. Lorsque la solution se déplace dans le tube, elle est chassée du réservoir de la pompe dans l'animal.

1.3 - Emplacement des pompes

Les pompes iPRECIO® SMP-200, ont été externalisées dans le but d'éviter tout rejet lié à l'encombrement du matériel (2 pompes par hémisphère cérébral). Elles ont été placées dans un **réceptacle externe (Figure 7)**, développé par nos soins au laboratoire puis façonné à l'aide d'une imprimante 3D Makerbot® replicator 2x. Celui-ci est placé dans une poche dorsale cousue sur un **gilet** (Lomir® Biomédical Inc., Canada), porté en permanence par les animaux et adapté à leur morphologie (gilet PJ02MV-Medium à PJ06MV-XXX-Large).

Figure 7 – Représentation 3D du réceptacle externe des micropompes iPRECIO®



Représentation 3D du réceptacle externe développé par nos soins et pouvant accueillir 4 micropompes iPRECIO®. Ce réceptacle offre en un minimum d'encombrement une protection complète des pompes, une visibilité quant à la bonne infusion via un couvercle transparent, un accès aux septums sans manipulation des pompes via des orifices prédéfinis, et enfin un accès facilité et rapide aux programmations.

2 - Canules d'infusion

Dans le but de couvrir un volume de diffusion striatale suffisamment grand, nous avons utilisé des **doubles canules** 3220PD-2,0 de 22 gauge (Plastics One Inc., États-Unis). Ces doubles canules métalliques creuses de forme L, espacées de 2 mm en leur centre, sont recourbées à 90° au niveau de leur piédestal. La longueur des bras dépassant sous piédestal (partie implantée dans le cerveau) était adaptée à la taille du cerveau de nos singes (de 15mm à 19mm). Ces canules étaient reliées aux pompes osmotiques IPRECIO® à l'aide d'une tubulure BTPU-40 de 26 gauge interne passée en sous cutanée après tunnelisation du sommet du crâne jusqu'au milieu des omoplates et des coupleurs SC22/15, formant ainsi le système d'infusion complet.

3 - Drogue utilisée et NaCl

La drogue utilisée dans notre étude était de l'**Oxotremorine M** (OT) (Tocris Bioscience, Royaume-Uni), agoniste cholinergique non spécifique des récepteurs muscariniques (M1, M3, M5). Son stockage sous forme de poudre se faisait à -20°C. Afin d'assurer une efficacité constante, le renouvellement de l'OT dans les pompes était réalisé

toutes les semaines avec une nouvelle préparation. La concentration efficace optimale a été testée sur le premier singe (Singe He), par pallier croissant de concentration. Les symptômes cliniques contralatéraux à l'infusion ont été observés pour une concentration d'OT de 12 mg/ml à un débit de 2 μ L/h par hémisphère (1 μ L/h pour chaque pompe). Nous avons choisi cette dernière pour l'ensemble des expérimentations pratiquées chez les autres singes. Enfin, afin d'avoir une infusion contrôle (Sham), nous infusions une solution saline NaCl (9‰) à un débit de 2 μ L/h par hémisphère (2x 1 μ L/h) dans l'autre hémisphère.

B - Électrophysiologie

1 - Enregistrements électromyographiques (EMG)

La dystonie se caractérisant par des co-contractions de couples musculaires antagonistes, nous avons enregistré les muscles extenseurs et fléchisseurs du poignet tous les deux jours avant l'apparition des symptômes puis quotidiennement lorsque les troubles moteurs étaient les plus sévères. Pour ce faire, nous avons utilisé le système Trigno™ Wireless (Delsys Inc., États-Unis). Ce système offre la possibilité de récupérer le signal électromyographique (EMG) sans fils, en collant sur la surface cutanée des capteurs Trigno™ Flex Sensor en regard des muscles d'intérêt. L'ensemble des signaux EMG est ensuite envoyé en Wi-Fi vers un système Advanced Wireless W2100 (MultiChannel Systems©, Allemagne). Les signaux EMG étaient synchronisés avec les autres signaux électrophysiologiques (activité neuronale multi unitaire) et les enregistrements vidéo.

2 - Enregistrements chroniques

Les enregistrements chroniques de l'activité neuronale ont été réalisés grâce à des électrodes LMA (Linear MicroElectrode Array) (Alpha Omega, Israël). Ces microélectrodes en Platinum Iridium (Parylene C coating) présentent en leur extrémité une succession linéaire de 24 contacts d'enregistrements (impédance : 0,3-1,2 MOhms mesurée à 1000 Hz ; diamètre des fils : 25 μ m ; diamètre de l'électrode : 325 μ m) sur une distance de 11,2 mm, permettant un enregistrement simultané du Putamen, du GPe, et du GPi. La référence et la masse étaient composées de 2 fils inoxydables dénudés (diamètre des fils : 100 μ m). Les électrodes sont surmontées d'un contact Omnetics 32 voies afin de permettre le recueil des enregistrements via un système wifi (MultiChannel Systems©, Allemagne).

L'activité neuronale enregistrée à l'aide des électrodes chroniques LMA cimentées, a été retransmise par wifi au système Advanced Wireless W2100 (MultiChannel Systems©, Allemagne). Ce recueil effectué à une fréquence d'échantillonnage de 20kHz et filtré à l'aide d'un filtre passe-bande (300 Hz – 3KHz).

3 - Enregistrements aigus

Les enregistrements aigus de l'activité neuronale ont été réalisés à l'aide de microélectrodes de tungstène isolées avec de la résine (impédance 0,5-2,0 MOhms mesurée à 1000 Hz ; Alpha Omega, Israël). Ces microélectrodes étaient descendues dans des tubes guide (24 gauge, 8cm de long, pointe biseautée, Phymep) à l'aide d'un microdescendeur (Alpha Omega, Israël) fixé sur une chambre en plastique fabriquée par nos soins au laboratoire avec une imprimante 3D (figure avec les cotes). Son emplacement a été déterminé de façon à ce que les enregistrements puissent couvrir les striatum dorsal, GPe et GPi de chaque hémisphère cérébral. Ainsi, le centre de la chambre a été positionné aux coordonnées suivantes : antéro postériorité 2mm en arrière de la commissure antérieure, latéralité : 0mm par rapport au sillon inter-hémisphérique. Les enregistrements ont été réalisés dans une cage de Faraday développée spécifiquement au laboratoire.

L'activité neuronale enregistrée à l'aide d'électrodes aigues a été amplifiée puis enregistrée avec une fréquence d'échantillonnage de 20 kHz, filtrée à l'aide d'un filtre passe-bande (300 Hz – 3KHz) et visualisée en ligne à l'aide du système Advanced Wireless W2100 (MultiChannel Systems©, Allemagne), utilisé également pour les enregistrements chronique. Nous avons utilisé ici un headstage W2100-HS16 (16 voies, MultiChannel Systems©, Allemagne) connecté directement sur le pin de l'électrode, via un câble Omnetics (A79044-001) soudé par nos soins. La descente des électrodes était effectuée via des moteurs et l'interface du système de descente (Alpha-Omega, Israël).

C - Enregistrements vidéo

Les enregistrements vidéo ont été réalisés à l'aide d'une caméra de type dôme (Ipela SNC, Sony©), reliée en adresse IP jusqu'à l'ordinateur d'acquisition. Ce matériel nous permettait ainsi de zoomer et modifier les angles d'observation à distance sans avoir à rentrer dans la salle d'expérimentation. Ces enregistrements vidéo étaient synchronisés avec l'ensemble des enregistrements électrophysiologiques à l'aide d'un boîtier de synchronisation développé et soudé par nos soins au laboratoire. Ce boîtier permettait d'envoyer à la suite d'un appui sur un bouton, un impulse TTL de 5v à l'ensemble des logiciels d'acquisition.

III - Procédures chirurgicales

L'implantation du matériel nécessaire aux infusions et aux enregistrements électrophysiologiques a été réalisée sous anesthésie générale.

A - Anesthésie et préparation des primates

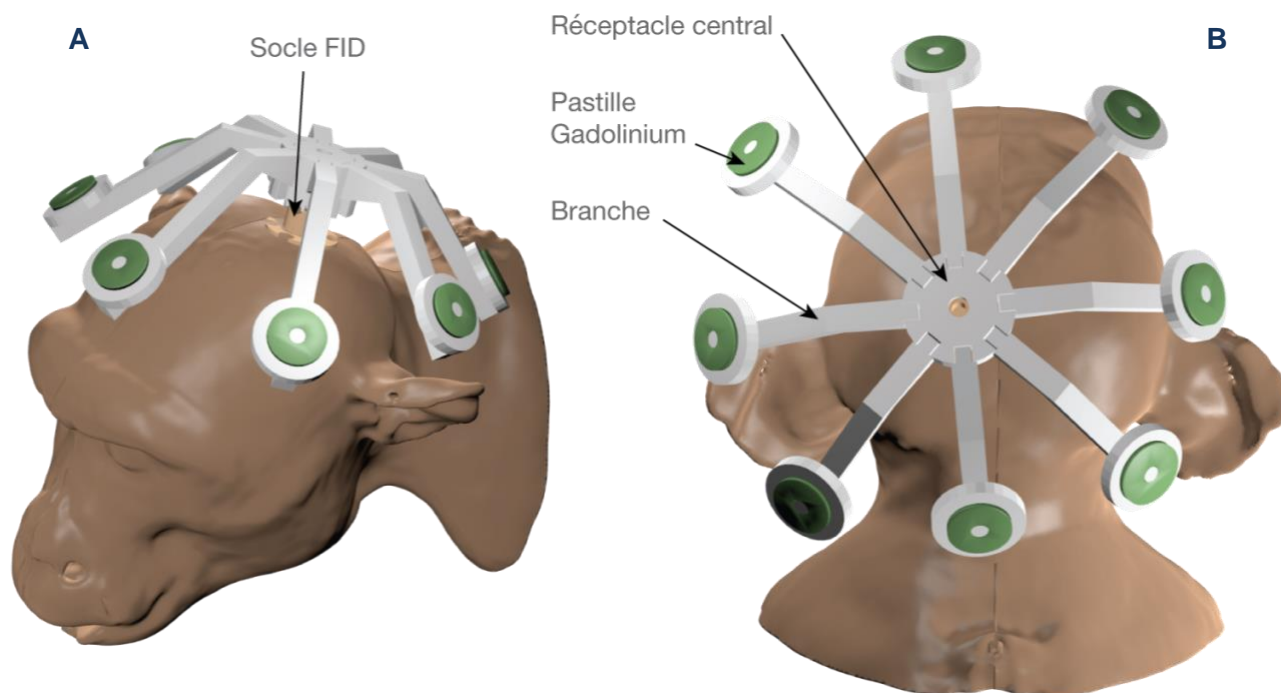
Les procédures chirurgicales ont été réalisées en condition d'asepsie et sous anesthésie générale. Les animaux étaient installés dans le cadre stéréotaxique, sur une couverture chauffante. L'induction de l'anesthésie a été effectuée par injections intramusculaires de kétamine hydrochloride (10 mg/kg) et d'atropine sulfate (0,5 mg/kg) et de diazépam (0,5 mg/kg). Puis l'isoflurane gazeux (1,5 – 2%) a été utilisé tout au long de la chirurgie avec un monitoring de la saturation en oxygène, du rythme cardiaque et de la température. Une perfusion de NaCl isotonique permettait de maintenir une bonne hydratation tout au long de la chirurgie. Enfin, des traitement antibiotiques (amoxicilline, 15 mg/kg) et analgésique (kétoprofen, 2 mg/kg), ont été administrés aux animaux en fin de procédure et pendant la semaine suivant la chirurgie.

B - Neuronavigation

1 - Descriptif de la neuronavigation

L'ensemble du matériel implantable (canules, électrodes chroniques et chambre d'enregistrements aigus) a été mis en place en conditions stéréotaxiques à l'aide d'un système de neuronavigation (Brainsight®, Rogue Research, Canada). La neuronavigation permet de visualiser le cerveau en 3D, et d'appliquer virtuellement des images acquises par résonance magnétique (IRM) sur la réalité afin de connaître à tout moment la position théorique de nos instruments et matériels à implanter par rapport à ce cerveau. Il est donc nécessaire d'avoir des repères sur les images IRM et sur le singe. Un système que nous avons baptisé « hélicoptère » pouvait s'adapter à la taille du crâne de chaque singe et s'emboitant sur un socle FID en céramique de chez Rogue Research (**Figure 8**). Le FID post était fixé sur la partie postérieure et latérale du crâne à l'aide de 6 vis en céramique M3 (5mm ou 8mm de long) non ferromagnétiques. Le tout était ensuite pris dans un ciment dentaire (Refobacin® Bone cement LV, Zimmer Biomet©). L'hélicoptère a été développé et fabriqué sur une imprimante 3D par nos soins au laboratoire (Makerbot® replicator 2x). Il est formé de 8 branches adaptables (1 cm à 5 cm de long) se clipsant et se collant sur un réceptacle central. A l'extrémité de chaque branche, un disque vient accueillir des pastilles autocollantes remplies de gadolinium facilement visualisables sur l'IRM.

Figure 8 – Représentation 3D du système « Hélicoptère »



Représentation 3D du système « hélicoptère » développé par nos soins. Le FID post cimenté au crâne du singe est représenté en beige, le système hélicoptère composé de plastique ABS (Acrylonitrile butadiène styrène) et formé par le réceptacle central auquel sont collés les branches est représenté en blanc, les pastilles de gadolinium sont représentées en vert. **A** : vue de profil. **B** : Vue de dessus

2 - Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Le jour même ou le lendemain de la pose de l'hélicoptère, l'animal était transporté à l'IRM pour l'acquisition des images en 3D sous anesthésie générale (Kétamine, Rompun). Le singe était placé dans une IRM MAGNETON Trio TIM Siemens 3T, en position sphinx, la tête en pronation vers l'avant. L'ingénieur de l'IRM recherche (B. Dilarregy, Plateforme Ibio-UMS3767 – INCIA UMR5287) a développé des séquences spécifiquement pour ce type de procédure chez le singe en utilisant une antenne genou/homme. La précision de voxels était de 0,8 mm. La durée d'acquisition des images était de 35 minutes.

3 - Calibration de la neuronavigation

L'assistance chirurgicale par neuronavigation nécessite une étape dite de calibration. Celle-ci consistait dans un premier temps à définir sur les images IRM l'ensemble des centres des marqueurs de gadolinium présents sur l'hélicoptère, ainsi que nos cibles et trajectoires d'intérêt pour la pose des canules, et des électrodes. La seconde étape consistait à appliquer virtuellement l'IRM sur la réalité. Pour cela, nous définissions à l'aide d'un outil visualisable par la caméra de neuronavigation la position des 8 marqueurs par rapport à un repère « animal » fixé sur le cadre stéréotaxique. Ce repère étant de position fixe par rapport au cerveau, le logiciel connaissait alors parfaitement la position des images du cerveau par

rapport à ce repère « animal ». La troisième étape consistait à calibrer la pointe de nos canules et de nos électrodes fixées sur un repère « outil » visualisable par la caméra. Le logiciel pouvait ainsi par calcul, connaître tout déplacement de ce repère « outil », donc des canules et électrodes, par rapport au repère « animal » et donc, par rapport au cerveau du singe.

C - Implantation du système d'infusion

L'implantation chirurgicale du système d'infusion IPRECIO® précédemment décrit a consisté dans un premier temps à réaliser une double craniotomie destinée aux doubles canules de chaque hémisphère (**Figure 9**). Les coordonnées des craniotomies ont été définies à l'aide de la neuronavigation afin de cibler le putamen dorsal (environ 3 mm en dessous du bord dorsal du putamen). Les coordonnées exactes de la pointe de la canule antérieure par rapport à la commissure antérieure (CA) sont exposées dans le tableau suivant (**Tableau 6**). Ces craniotomies, point d'entrée des canules d'infusion, pouvaient varier de localisation dans le plan coronal en fonction du protocole. En effet, pour les singes He, At et Fi, ayant suivi un protocole d'enregistrements chroniques, les canules ont été implantées verticalement. En revanche, pour le singe Gi, ayant suivi un protocole d'enregistrements aigus, les canules ont été implantées obliquement avec un angle de 30°. Une fois positionnées, les canules étaient fixées au crâne par du ciment dentaire.

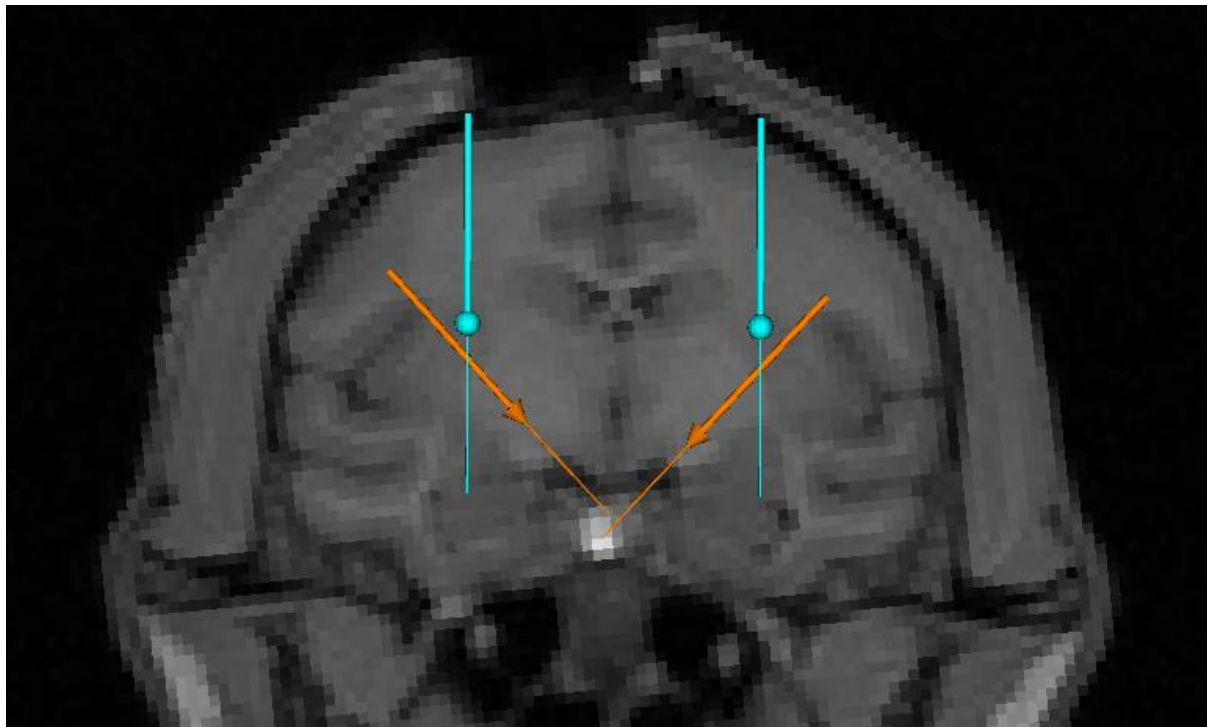
Tableau 6 – Coordonnées d'implantation des canules d'infusion

	Canules Antérieures Droite			Canules Antérieures Gauche		
	Latéralité	Postériorité	Profondeur	Latéralité	Postériorité	Profondeur
Singe He	-11,44 mm	+2 mm	+4,51 mm	+ 11,62 mm	+2 mm	+3,81 mm
Singe At	-11,58 mm	+2 mm	+4,3 mm	+10,76 mm	+2 mm	+ 4,2 mm
Singe Gi	-13,88 mm	+2 mm	+3,63 mm	+14,18 mm	+2 mm	+4,7 mm
Singe Fi	-12,62 mm	+2 mm	+6,1 mm	+12,38 mm	+2 mm	+6,1 mm

Tableau regroupant l'ensemble des coordonnées d'implantation de la pointe de la canule antérieure par rapport à CA, pour l'ensemble des singes de l'étude. Une latéralité négative correspond à un déplacement vers la droite, et une latéralité positive correspond à un déplacement vers la gauche. Une postériorité positive correspond à un déplacement vers le bord dorsal. Une profondeur positive correspond à un déplacement vers le bord rostral.

La procédure d'implantation du système d'infusion a consisté dans un second temps à tunneliser la peau afin de passer les tubulures reliant les canules aux pompes d'infusion. Le point de sortie des tubulures était situé entre les omoplates. Les pompes étaient ensuite remplies de NaCl (côté hémisphère contrôle) et d'Oxotrémorine (côté hémisphère test) avant d'être activées.

Figure 9 – Repères cibles et trajectoires des descentes de canules et d'électrodes



IRM, repères cibles et trajectoires de descentes de nos systèmes sur le logiciel Brainsight®. Les traces en bleu correspondent à la trajectoire de descente des canules, et les sphères bleues aux repères cibles atteints par la pointe des canules antérieures. Les traces orange correspondent à la trajectoire de descente (45°) des électrodes, et la pointe des triangles orange aux repères cibles atteints par la pointe des électrodes.

D - Implantation des électrodes

Deux types d'électrodes ont été utilisées pour nos enregistrements : les singes At et Fi ont été implantés avec des probes à 24 canaux pour les enregistrements chroniques, alors que le singe Gi a été implanté avec une chambre permettant les enregistrements aigus.

1 - Implantation du système électrophysiologique chronique

Pour implanter les électrodes LMA, nous avons dans un premier temps défini les localisations des craniotomies suite à la calibration en neuronavigation (**Figure 9**). L'ensemble des coordonnées d'implantation des électrodes chroniques par rapport à CA est exposé dans le tableau suivant (**Tableau 7**). Après réalisation de ces craniotomies et légère incision de la dure-mère, les LMA étaient descendues progressivement dans chaque hémisphère avec un angle de 45° dans le plan coronal par rapport au plan passant entre les 2 hémisphères. Le contrôle de la descente jusqu'au point cible sur le bord médian du GPi (juste au-dessus de la bandelette optique), était réalisé par neuronavigation (afin de s'assurer de la bonne traversée du Putamen, GPe et GPi), doublée de radios successives. Tout en réalisant cette descente, les contacts de référence et de masse (fils inoxydables dénudés) étaient progressivement insérés dans l'espace sous-dural. Une fois la cible atteinte, l'ensemble était cimenté au crâne.

Tableau 7 – Coordonnées d'implantation des électrodes chroniques

	Canules Antérieures Droite			Canules Antérieures Gauche		
	Latéralité	Postériorité	Profondeur	Latéralité	Postériorité	Profondeur
Singe At	-4,5 mm	+3 mm	-4,2 mm	+4,9 mm	+3 mm	-4,2 mm
Singe Fi	-4,62 mm	+3 mm	-3,66 mm	+4,38 mm	+3 mm	-3,66 mm

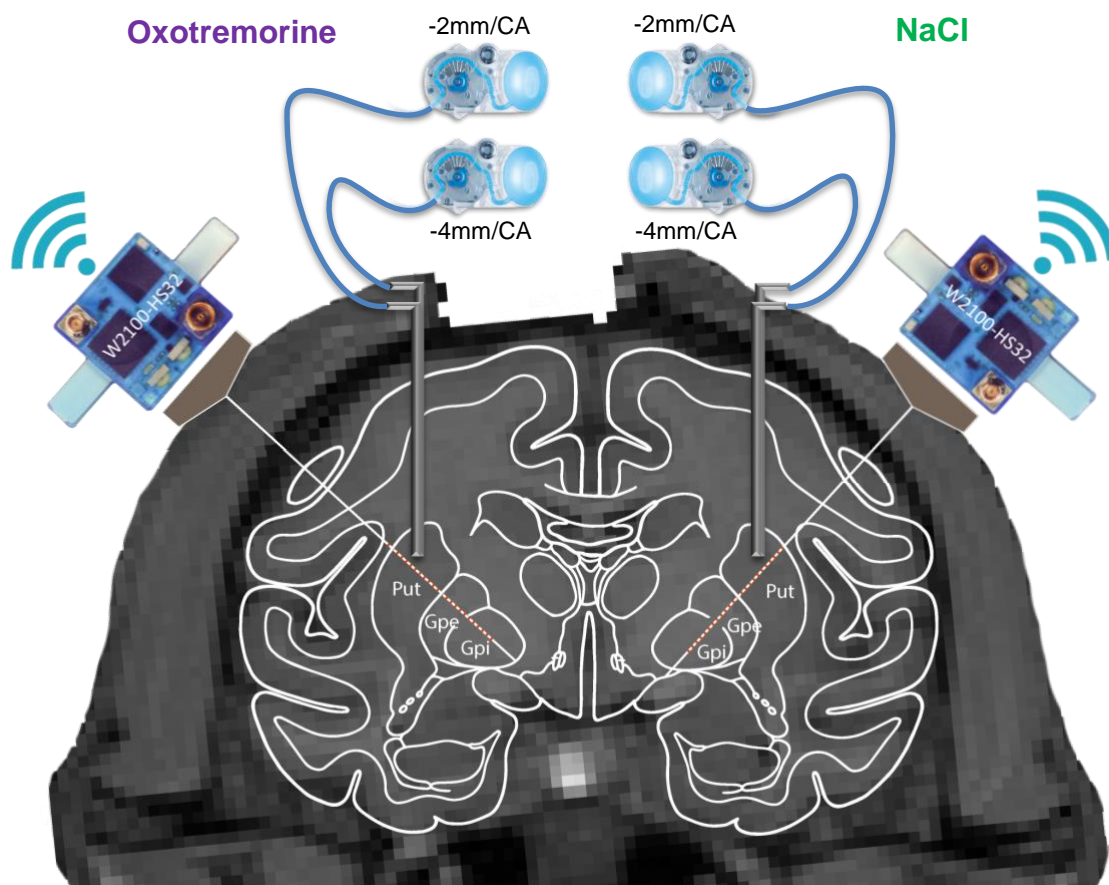
Tableau regroupant l'ensemble des coordonnées d'implantation des pointes des électrodes chroniques par rapport à CA. Une latéralité négative correspond à un déplacement vers la droite, et une latéralité positive correspond à un déplacement vers la gauche. Une postériorité positive correspond à un déplacement vers le bord dorsal. Une profondeur négative correspond à un déplacement vers le bord caudal.

2 - Implantation du système électrophysiologique aigu

L'implantation de la chambre de descente sur le singe Gi, a nécessité la réalisation d'une craniotomie rectangulaire dont le centre a été positionné à 2mm en arrière de l'aplomb de CA, et sur le plan médian à 0mm de latéralité. Cette chambre était fixée à l'aide de 4 vis inoxydables aux angles et le tout était pris ensuite dans du ciment dentaire.

E - Représentation schématique globale de pose des systèmes

Figure 10 – Schéma global de pose des systèmes d'infusion et électrophysiologique



Une double canule (antérieure 2mm et postérieure 4mm en arrière de la commissure antérieure CA) à laquelle est reliée deux micropompes IPRECIO® est implantée dans le putamen (Put) de chaque hémisphère. Le côté infusé avec de l'OT est le côté droit (violet), et le côté infusé avec du NaCl est le côté gauche (vert). Les électrodes alpha-oméga (traits blancs) traversant le putamen (Put), le Globus Pallidus externe (GPe) et le Globus Pallidus interne (Gpi) sont surmontées des headstages Multi-Channel (W2100-HS32) via le connecteur Omnetics (marron). Les lignes blanches circulaires représentent les différentes régions cérébrales.

IV - Évaluation comportementale

A - Symptômes cliniques : Échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM)

L'évaluation des symptômes clinique a été réalisée dans notre étude à l'aide de l'échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM) adaptée à l'animal (**Tableau 8**). Chez l'homme cette échelle (Burke et al., 1985) (Krystkowiak et al., 2007), comporte deux volets : une échelle évaluant la sévérité des mouvements, qui est basée sur l'examen clinique du patient et une échelle de déficience qui comporte des items se rapportant à différentes activités de la vie courante humaine. Cette dernière échelle des activités de la vie courante, étant non utilisable chez le primate non-humain, nous nous sommes donc focalisés exclusivement sur l'échelle permettant de quantifier les mouvements anormaux.

Le score total de l'échelle de mouvement correspondait à la somme des scores individuels de neuf items, explorant tous une région individuelle du corps. L'item « parole » utilisé chez l'homme a naturellement été supprimé de cette échelle pour scorer nos animaux. Le score pour une région corporelle donnée était issu de la multiplication d'un facteur déclenchant et d'un facteur de sévérité, chacun coté de 0 (au plus bas) à 4 (au plus haut). Le **facteur déclenchant** (« provoking factor ») permettait de rajouter le contexte dans lequel les mouvements anormaux étaient observés : quantifie la dystonie pour une région donnée en évaluant le ou les évènement(s) aboutissant à un mouvement dystonique au repos (facteur déclenchant = 4) correspondant à une dystonie permanente, ou lors de mouvements (préhension pour la main) impliquant le segment de membre affecté par les mouvements anormaux (facteur déclenchant = 1). Le **facteur de sévérité** (« severity factor ») permettait de scorer la sévérité de la dystonie au sein d'une région corporelle en fonction des circonstances d'apparition de ce mouvement dystonique. L'échelle de sévérité de 0 à 4 est définie explicitement dans le **Tableau 8** pour chacune des régions corporelles.

Pour finir, un facteur de pondération était appliqué pour chaque région du corps. Les yeux, la bouche et le cou étaient pondérés par un facteur multiplicateur de 0,5 (afin de faire baisser leur « poids » de leur score) car ils sont considérés comme moins importants dans l'appréciation de l'incapacité globale. Les autres parties du corps étaient affectées d'une pondération de 1. Le score maximum de l'échelle de mouvement est alors de 120 et le score minimal de 0.

Tableau 8 – Échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM) des mouvements dystoniques

Region	Provoking factor	Severity factor	Weight	Product
Eyes	0 - 4	0 - 4	0.5	0 - 8
Mouth	0 - 4	0 - 4	0.5	0 - 8
Swallowing/Chewing	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
Neck	0 - 4	0 - 4	0.5	0 - 8
Right Arm	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
Left Arm	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
Trunk	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
Right Leg	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
Left Leg	0 - 4	0 - 4	1	0 - 16
				0 - 120

I - Provoking factor:

A - General

- 0 – No dystonia at rest or with action
- 1 – Dystonia on particular action
- 2 – Dystonia on many action
- 3 – Dystonia on action of distant part of body or intermittently at rest
- 4 – Dystonia present at rest

B – Swallowing/Chewing

- 1 – Occasional
- 2 – Frequent either
- 3 – Frequent one and occasional other
- 4 – Frequent Both

II – Severity Factor:

Eyes:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight. Occasional blinking
- 2 – Mild. Frequent blinking without prolonged spasms of eyes closure
- 3 – Moderate. Prolonged spasms of eyelid closure, but eyes open most of the time
- 4 – Severe. Prolonged spasms of eyelid closure, with eyes closed at least 30% of the time

Arm:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight dystonia. Clinically insignificant
- 2 – Mild. Obvious dystonia, but not disabling
- 3 – Moderate. Able to grasp, with some manual function
- 4 – Severe. No useful grasp

Mouth:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight. Occasional grimacing or other mouth movements (e.g., jaw open or clenched; tongue movement)
- 2 – Mild. Movement present less than 50% of the time
- 3 – Moderate dystonic movements or contractions present most of the time
- 4 – Severe dystonic movements or contractions present most of the time

Trunk:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight bending; clinically insignificant
- 2 – Definite bending, but not interfering with standing or walking
- 3 – Moderate bending; interfering with standing or walking
- 4 – Extreme bending of trunk preventing standing or walking

Swallowing/Chewing:

- 0 – Normal
- 1 – Slightly involved, occasional choking
- 2 – Frequent choking
- 3 – Inability to swallow firm foods
- 4 – Marked difficulty swallowing soft foods and liquids

Leg:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight dystonia, but not causing impairment; clinically insignificant
- 2 – Mild dystonia. Walks briskly and unaided
- 3 – Moderate dystonia. Severely impairs walking or requires assistance
- 4 – Severe. Unable to stand or walk on involved leg.

Neck:

- 0 – No dystonia present
- 1 – Slight. Occasional pulling
- 2 – Obvious torticollis, but mild
- 3 – Moderate pulling
- 4 – Extreme pulling

V - Procédure expérimentale

1 - Enregistrements chroniques

Les enregistrements effectués avec les électrodes implantées chroniquement étaient réalisés successivement sur les 2 hémisphères en synchronisant l'activité neuronale avec les activités EMG et comportementales (vidéo). Les côtés étaient enregistrés l'un après l'autre dans la même séance. Pour cela, nous disposions par exemple en premier lieu, les capteurs Wifi EMG sur les extenseurs et fléchisseurs du poignet gauche à l'aide d'autocollants spécifiques doublés de strap (après dégraissage à l'aide d'alcool de la surface de la peau rasée). L'headstage Wifi 32 voie était placé sur l'électrode correspondante droite (après ouverture de la chambre de protection et nettoyage). L'acquisition du signal était alors lancée en synchronisation avec la vidéo pour une durée de 15 minutes. Une fois cette acquisition terminée, nous enlevions les capteurs EMG et l'headstage, refermions la chambre de protection de l'électrode.

Ce processus d'une durée de 30 minutes environs était ensuite répété pour l'autre côté (muscles droits et électrode gauche).

2 - Enregistrements aigus

Lors des enregistrements neuronaux aigus, un seul côté était enregistré dans la même séance, et ce dans une ou plusieurs structures (parmi le GPi, GPe, Putamen). Nous disposions premièrement les capteurs EMG sur les muscles extenseurs et fléchisseurs du poignet, controlatéraux au côté d'enregistrement neuronal choisi, à l'aide d'autocollants spécifiques doublés de strap (après dégraissage de la surface de la peau rasée à l'aide d'alcool).

Ensuite, la tête du singe était fixée dans une coque rembourrée, développée sur mesure par nos soins à l'aide de plastique thermoformable selon la technique développée par Amemori (Amemori et al., 2015). La chambre de descente pouvant alors être ouverte en toute sécurité, était nettoyée à l'aide des compresses stériles. Ce nettoyage très rapide était quasi non nécessaire de par l'application en fin de chaque expérimentation directement sur la dure-mère d'un silicone médical protecteur spécifique (KWIK-SIL, World Precision Instrument - WPI).

Le microdescendeur comprenant l'ensemble des électrodes était par la suite fixé sur la chambre de descente via un chapeau développé en adéquation et le moteur de descente positionné au-dessus de la chaise puis relié à son câble. La dure mère était enfin pré-percée à l'aide des guides-canules biseautés.

La pré-acquisition du signal était alors lancée, ainsi que la descente des électrodes. L'ensemble des procédures de descente était suivi précautionneusement, notamment dans les

mesures et profondeurs ciblées. Lorsqu'un signal neuronal présentant des spikes était trouvé sur l'ensemble des électrodes, nous lançons un enregistrement pendant 3 minutes. Les électrodes étaient ensuite descendues de nouveau (grand pas de 0,05 mm et petit pas de 0,005 mm) jusqu'à obtention d'un nouveau signal stable avec spikes, qui était alors enregistré. La procédure était par la suite répétée un certain nombre de fois du moment que nous restions dans la structure et que le singe était calme.

La procédure se terminait par une remontée de l'ensemble des électrodes, l'enlèvement du microdescendeur, d'un nettoyage et d'une application du silicone sur la dure mère avant fermeture de la chambre de descente. La tête du singe était alors libérée de la coque et les capteurs EMG enlevés.

3 - Fin de l'expérimentation journalière

Le singe, ne présentant plus aucun capteur sur lui, et des chambres de descente ou de protection de nouveau fermées, était ramené dans sa volière puis récompensé en fruit et légume. Une vidéo de l'animal en cage libre de tout mouvement était alors réalisée afin de pouvoir coter la dystonie en plus des vidéos réalisées pendant les enregistrements électrophysiologiques.

VI - Procédures post-mortem

1 - Préparation des hémisphères du cerveau

A l'issue des sessions expérimentales, les animaux He et At sont décédés précocement, à la suite d'une anesthésie et d'une dégradation de la symptomatologie au cours de la nuit respectivement. De ce fait nous n'avons pas pu perfuser les cerveaux qui ont cependant été récupérés immédiatement ou le lendemain. Les hémisphères cérébraux ont été dans un premier temps découpés pour ne garder que les régions d'intérêt, puis post-fixés pendant une semaine dans une solution de paraformaldéhyde 4%, et transvasés dans une solution de PBS/sucrose à 20% de 1 litre dans le but de les cryoprotéger (préservation des cellules lors de la congélation future). Une fois que les cerveaux étaient tombés au fond de la solution de sucrose (généralement au bout de 1 semaine), ces derniers ont été transférés dans une solution de PBS/sucrose à 30% de 1 litre jusqu'à ce qu'ils tombent là encore au fond de la solution.

Les hémisphères ont ensuite été congelés dans de l'isopentane à l'aide d'un snapfrost selon la procédure suivante. Premièrement, l'isopentane a été refroidi jusqu'à -60°C . Ensuite, chaque hémisphère préalablement séché a été plongé dans l'isopentane pendant 8min avant d'être retiré. Enfin, après avoir été emballé dans de l'aluminium chaque hémisphère a été mis dans un sachet puis transporté à l'aide de carboglace vers un congélateur à température -80°C .

2 - Validation Immunohistochimie (IHC)

2.1 - Découpe du cerveau au cryostat

La première étape de la découpe consista à fixer les morceaux d'hémisphère sur des platines avec un cryogel qui durcit au froid. Le montage a ensuite été consolidé petit à petit sur les bords en rajoutant la colle sur les parties latérales de la pièce à découper.

La platine a été par la suite placée sur le cryostat en faisant très attention à son orientation dans les trois dimensions pour orienter la zone d'intérêt de manière parallèle au couteau. La découpe était au départ « grossière » (épaisseur de coupe 100 µm) jusqu'à arriver dans la zone d'intérêt (ici commissure antérieure) en se repérant sur l'atlas. Elle a ensuite été affinée avec une épaisseur de coupe de 50 µm. Les coupes obtenues ont été directement prélevées puis déposées de façon sérielle dans des puits de PBS et 0,2% d'azide de sodium. Une fois la zone d'intérêt dépassée, la récupération des coupes s'arrêtait à la fin d'une série, donc le dernier puits de la dernière plaque. Les coupes flottantes ont ensuite été conservées à 4°C jusqu'au marquage.

2.2 - Immunomarquage anti Fos-B

L'immunomarquage était effectué sur deux jours. Le premier jour, les coupes flottantes ont été rincées trois fois cinq minutes dans des bains de PBS. Ensuite elles ont été incubées dix minutes dans du Dako blocking buffer afin d'inhiber les peroxydases endogènes. À nouveau, celles-ci ont été rincées dans du PBS trois fois cinq minutes. Les sites aspécifiques furent ensuite saturés par incubation des coupes flottantes dans du PBS+BSA(1/50 + TritonX100- 0,3%) pendant trente minutes. Enfin, ces dernières ont été incubées avec l'anticorps primaire anti Fos-B, monoclonal de souris (Abcam Ab11959, clone 83B1138) dilué au 1/1000° dans du PBS+BSAc 1% + TritonX100 -0,3%) pendant une nuit à température ambiante.

Le lendemain, les coupes ont été lavées avec du tampon PBS une fois pendant cinq minutes puis quatre fois pendant huit minutes. Ensuite, elles ont été incubées avec l'anticorps secondaire (polymère DAKO Envision : anti souris, 3mL par puits) trente minutes à température ambiante. Elles ont été de nouveau lavées avec du PBS une fois pendant cinq minutes puis quatre fois pendant huit minutes. Enfin, l'anticorps secondaire fut révélé par DAB dako (10 ml par puits) pendant 40 secondes. La réaction était stoppée par quatre rinçages de PBS de plusieurs minutes.

2.3 - Montage des coupes

Après l'immunomarquage, les coupes ont été montées au pinceau sur des lames gélatinées dans un mélange d'eau distillée, de PBS et de BSAc, puis séchées sur platine chauffante.

2.4 - Contre coloration

La contre coloration est nécessaire afin de bien distinguer les noyaux non marqués. Pour ce faire, les lames ont été incubées dans une cuve d'un mélange 1/1 de chloroforme et d'alcool 100° une nuit à température ambiante sous agitation. Le lendemain, les lames ont été agitées six fois successivement dans chaque bain suivant : d'alcool à 100°, puis d'alcool à 95°, d'eau, de crésyl violet (chauffé à 60°C) pendant 2 minutes, puis à nouveau dans un bain, d'alcool à 95°, d'alcool à 100°, et enfin deux bains de xylène pendant quelques minutes. Les lamelles ont enfin été fixées par un automate (LEICA CV 5030) sur les lames colorées au crésyl violet.

VII - Analyses des données et statistique

Toutes les données comportementales ainsi que les signaux électrophysiologiques récupérés au cours de cette étude ont été archivés dans un système de classification des données de structure de codage Matlab développé par nos soins. Ce système nous a permis une optimisation du recueil des données quasi automatique afin de réaliser les différentes analyses.

A - Analyses comportementales

1 - Symptômes cliniques : Échelle Burke-Fahn-Marsden (BFM)

L'évaluation clinique a été effectuée tous les deux jours dès le lancement de l'infusion chronique, et quotidiennement lorsque les symptômes dystoniques étaient sévères. Pour cela, les singes ont été filmés pendant 5 minutes dans leur cage libre de mouvement, ainsi que tout au long des enregistrements électrophysiologiques en chaise pendant 2 périodes de 15min (15 min d'enregistrement par côté). L'ensemble des vidéos a été visionné en aveugle afin de coter la dystonie à l'aide de la BFM modifiée et d'établir une évaluation clinique. Une représentation graphique de l'évolution des symptômes cliniques en fonction du temps et pour chaque partie corporelle a été réalisée pour chaque singe.

2 - Caractérisation du mouvement

Le comportement moteur a été analysé et catégorisé en visionnant les vidéos et en s'appuyant sur les enregistrements EMG synchronisés. Les critères de catégorisation utilisés sont les suivants :

- **Stéréotypies** : tous mouvements répétitifs (ex. mouvements répétitifs de type grattage) ou séquence de mouvements cycliques (ex. mouvements répétitifs de type grasping sur les rebords de la chaise) sans but précis.
- **Mouvements volontaires** : tous mouvements réalisés par le singe de façon volontaire ayant un but précis.
- **Périodes de repos** : périodes sans aucun mouvement volontaire observable.
- **Dystonie fixée** : anomalies posturales spontanément visibles en dehors de tout mouvement volontaire.
- **Dystonie mobile** : mouvements anormaux involontaires entraînant un déplacement de segment corporel (myoclonies, extensions de segments corporels, torsion du poignet, etc.)

Il est important de souligner que ces postures anormales ou ces mouvements anormaux pouvaient être majorés par la motricité volontaire de l'animal. Nous avons analysé la proportion de chacun de ces comportements au fur et à mesure de l'évolution des symptômes.

B - Analyses électrophysiologiques

1 - Analyses électromyographiques (EMG)

1.1 - Normalisation du signal

Les signaux EMG ont premièrement été normalisés. Cette normalisation du signal EMG permet de s'affranchir de la variabilité (bien que faible) de placement des capteurs entre les différents enregistrements, et de normaliser le signal par lui-même à chaque journée. En chaque point du signal (u), la valeur moyenne journalière de l'ensemble du signal (\bar{u}) est soustraite à la valeur du signal en ce point (u_n). Le résultat est ensuite divisé par la déviation standard journalière de l'ensemble du signal (StD_u). Le signal est enfin rectifié afin de ne garder que les valeurs absolues. La formule est la suivante :

$$\text{Signal } u \text{ normalisé et rectifié} = \left| \frac{u_n - \bar{u}}{StD_u} \right|$$

1.2 - Tonus musculaire de repos et de dystonie fixée

Nous avons comparé le tonus musculaire durant les périodes de repos musculaire du côté sain avec les périodes de repos mais lorsque l'animal présentait une posture anormale du côté symptomatique. Pour ce faire, nous avons calculé la RMS (Root Mean Square = Carré à la moyenne) du signal EMG normalisé et rectifié :

$$RMS \text{ EMG} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |u_n|^2}$$

Les valeurs de RMS calculées pendant le repos et lors des périodes de dystonie fixée ont été comparées aux valeurs de la RMS du côté controlatéral à l'infusion de NaCl par un t-test avec une significativité retenue pour une valeur de $p < 0.05$.

1.3 - Co-contraction en période de mouvement volontaire

Dans le but d'étudier les phénomènes co-contractions il était nécessaire de comparer un coefficient de co-contraction obtenu lors des mouvements volontaires exécutés avec le membre supérieur du côté sain et lors de mouvements volontaires réalisés avec le membre supérieur symptomatique. Pour cela, les signaux des muscles fléchisseurs et extenseurs du poignet ont d'abord été filtrés entre 5 et 20Hz à l'aide d'un filtre pass band d'ordre 30 (**Figure 11 – Étape 1**). Un coefficient journalier de co-contraction des muscles antagonistes (**Figure 11 – Étape 2**) a ensuite été calculé pour chaque côté de la façon suivante :

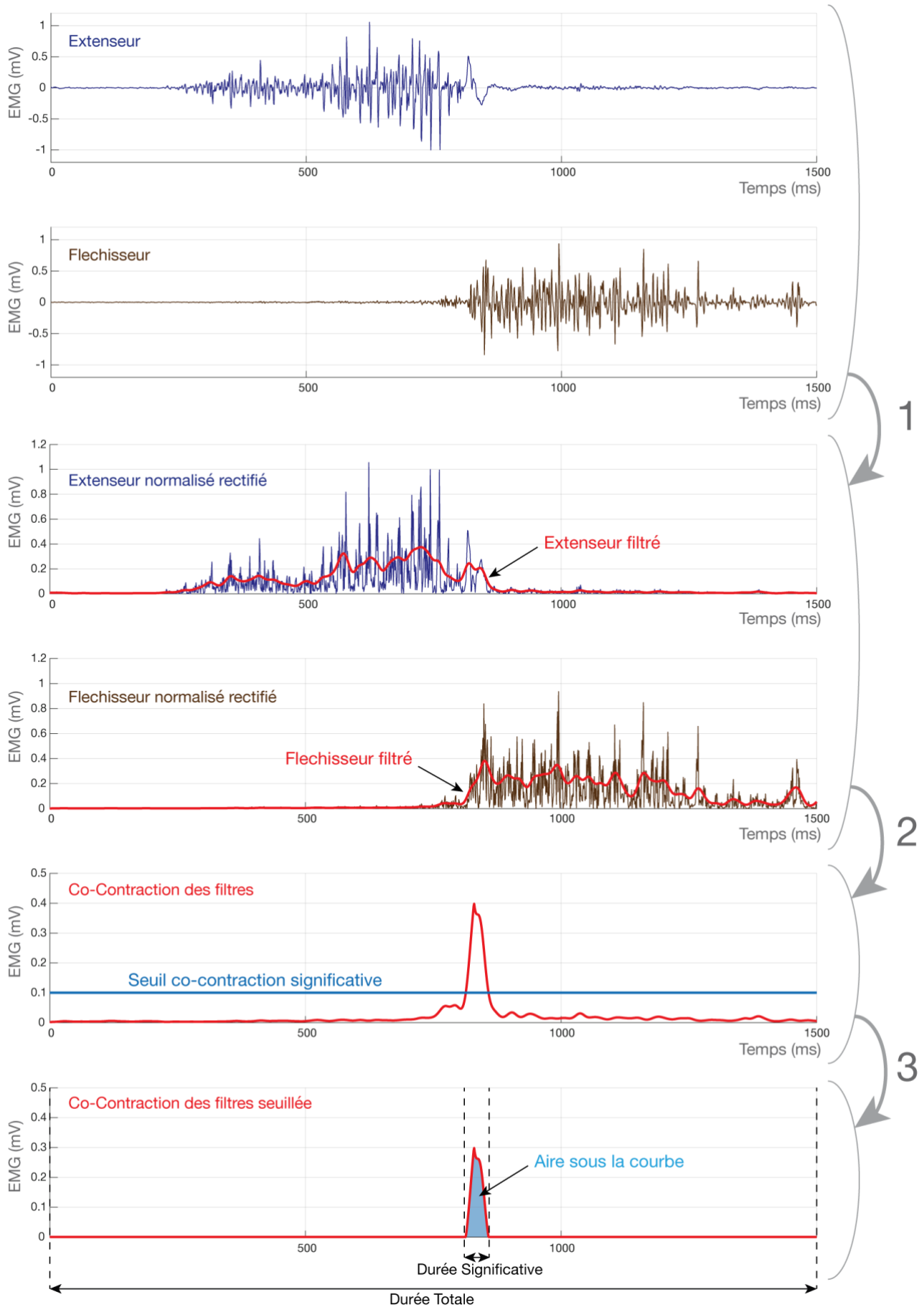
$$Cocontraction = \frac{\sum_{n=1}^N \left(\frac{\min(|Flechisseur|_n, |Extensseur|_n)}{\max(|Flechisseur|_n, |Extensseur|_n)} \times (|Flechisseur|_n + |Extensseur|_n) \right)}{N}$$

Concrètement, un coefficient de co-contraction est calculé en chaque point du signal (normalisé, rectifié, filtré ; fréquence d'échantillonnage à 1k/s). Pour ce faire, nous calculons en chaque point un ratio entre la valeur minimale et la valeur maximale absolue des deux muscles. Ce ratio est ensuite multiplié par l'addition des valeurs absolues des deux muscles afin de donner le coefficient de co-contraction en ce point.

Afin de ne considérer que les phénomènes de co-contraction cliniquement significatif, nous avons fixé un seuil d'amplitude de co-contraction lors des mouvements volontaires enregistrés durant les journées dites basales pour chacun des 2 membres supérieurs. Nous avons ensuite établi un coefficient de co-contraction moyen et n'avons gardé comme co-contraction significative que celles dont l'amplitude était supérieure à 2 écart-types par rapport à la moyenne.

L'aire sous la courbe a été calculée pour les co-contractions supérieures à 2 SD. Ceci nous a permis de mesurer la durée des co-contractions en rapportant le nombre de points situés au-dessus du seuil par rapport au nombre de points totaux de l'enregistrement. Ces calculs nous ont permis de prendre en compte à la fois la puissance (l'amplitude) de la co-contraction et sa durée (**Figure 11 – Étape 3**).

Figure 11 – Analyse du signal EMG – Co-contraction



La formule utilisée était la suivante :

$$\text{Indice de Cocontraction} = \text{Aire sous la courbe seuillée} * \frac{\text{Durée significative}}{\text{Durée totale}}$$

Les valeurs journalières des coefficients de co-contraction calculées pour les périodes de mouvements volontaires ont ensuite été comparées statistiquement entre le côté controlatéral à l'infusion de NaCl et le côté controlatéral à l'infusion de la drogue à l'aide d'un test de Wilcoxon. La différence était considérée comme significative si le p était > 0.05 .

2 - Analyses de l'activité neuronale

Les analyses effectuées sur les enregistrements électrophysiologiques, ont pu être faites en tenant compte des différents comportements moteurs décrits plus haut.

2.1 - Analyse de l'activité Multi-Unitaire

L'ensemble des signaux multi-unitaire, déjà filtrés online entre 300 et 3000Hz, a d'abord été normalisé à l'aide de la formule identique à celle utilisée sur les signaux EMG. Cette normalisation permet de s'affranchir dans ce cas de la variabilité d'impédance (bien que faible) au niveau des différents contacts, et de normaliser le signal par lui-même à chaque journée. Trois types d'analyse ont ensuite été réalisées :

La première analyse a consisté à caractériser la puissance de l'activité multi-unitaire dans les différentes structures. Pour ce faire nous avons utilisé la technique de calcul RMS (Root Mean Square = Carré à la moyenne). Un coefficient RMS, exprimé en décibels a été déterminé pour chaque type de comportement et pour chacun des 24 contacts d'enregistrement. L'ensemble de ces coefficients a été ensuite regroupé par structure (putamen, GPe, GPi), séparé par hémisphère et sévérité symptomatique sur la BFM. Les comparaisons entre structures et entre hémisphères ont nécessité une analyse de variance type ANOVA.

La seconde analyse a consisté à caractériser l'activité oscillatoire et le spectre fréquentiel de décharge (potentiels d'action) des populations neuronales dans chaque structure. Pour ce faire nous avons utilisé l'estimation de la densité spectrale de puissance de Welch (Welch's Power Spectral Density) (Welch, 1967). Cette méthode permet de découper le signal en segment de 1000 ms se chevauchant à 50% avec une résolution d'analyse toute les 1 Hz, et de réaliser une transformation de Fourier sur chacun de ces segments. Ensuite, nous avons obtenu un spectre moyen corrélés à chacun des comportements moteurs. L'ensemble des spectres a été analysé entre 3 et 70 Hz, et l'ensemble des pics de fréquences significativement supérieures à 2 standards déviations a été répertorié et décrit.

La troisième analyse a consisté à caractériser la cohérence entre les structures (GPi et GPe ; GPi et Putamen ; GPe et Putamen) et entre les contacts d'enregistrement au sein même de chaque structure (GPi ; GPe ; Putamen). L'ensemble des cohérences entre tous les différents contacts a été calculées puis regroupées et moyennées suivant la structure ou les structures voulues. Là encore, l'ensemble des spectres a été analysés entre 3 et 70 Hz, et l'ensemble des pics de fréquences significativement supérieures à 2 standards déviations a été répertorié et décrit.

2.2 - Analyse de l'activité Single-Unitaire

La discrimination des potentiels d'actions (PA) et la ségrégation des différentes unités neuronales, enregistrées à l'aide des électrodes chroniques ou aiguës, ont été réalisées off line à l'aide du programme Plexon Offline Sorter (Plexon Inc., États-Unis). La détection des spikes a été réalisée par franchissement de seuil négatifs. La ségrégation des unités neuronales a ensuite été basée sur une détection semi-automatique (K-Means Scan), puis visuellement par nettoyage à l'aide de représentation de surface, 2D et 3D des unités. L'ensemble des timestamps a ensuite été exporté dans notre structure Matlab pour procéder aux analyses.

La fréquence de décharge moyenne a été calculée en utilisant une méthode binaire. Dans cette méthode la fréquence est calculée dans chaque fenêtre d'intervalle de temps choisi (tous les 10ms dans notre cas) par détection du nombre de PA dans cette fenêtre. La moyenne des fréquences au cours du temps est ensuite réalisée. La fréquence moyenne de décharge était comparée entre les différents comportements moteur à l'aide de tests Kruskal-Wallis.

Les intervalles inter-spikes ont été calculés pour chaque enregistrement et pour chaque type de comportement moteur. Leur distribution nous a permis de définir le pattern de décharge à l'aide de la méthode de Kaneoke et Vitek (Kaneoke and Vitek, 1996). Cette méthode permet de catégoriser les neurones selon un pattern de type régulier, irrégulier ou en bouffée (bursty). La proportion de chaque pattern d'activité a été considérée selon la sévérité symptomatique et les comparaisons ont été faites à l'aide de tests du Chi-2. La proportion de chaque pattern d'activité a quant à elle été comparée entre les différents comportements moteurs à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis.

C - Analyse de la validation immunohistochimique

L'analyse de la validation de la technique immunohistochimique a consisté à définir l'existence d'un marquage delta-Fos-B dans les noyaux cellulaires des neurones du putamen, du GPi, et du GPe. Pour cela, les lames ont été scannées à l'aide d'un scanner de lame virtuelle (Panoramic Scan, 3DHistec Ltd., France) puis visualisées à l'aide du logiciel Case Viewer (3DHistec Ltd., France).

Résultats Expérimentaux

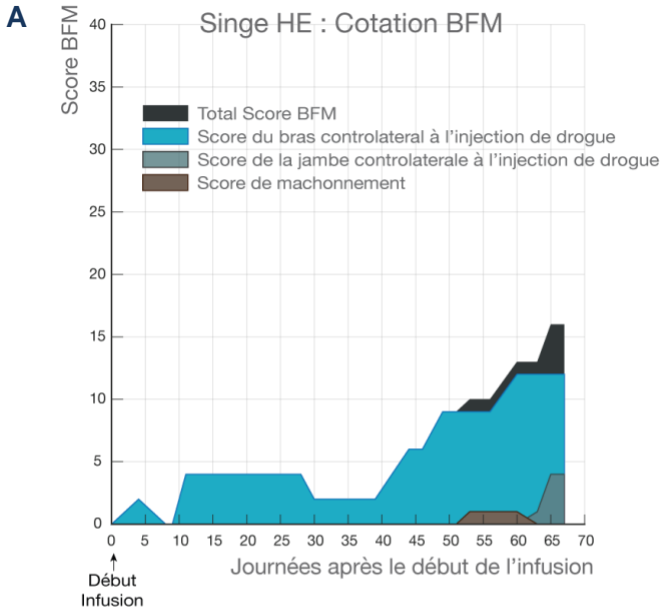
Résultats Expérimentaux

I - Résultats comportementaux

A - Résultats de l'évaluation clinique des symptômes

Chez le premier singe (He) l'oxotrémorine a été infusée dans le putamen droit, à une concentration initiale de 4mg/ml et à un débit de 1 μ L/h pendant 10 jours (**Figure 12 B**). Quatre jours après le début de l'infusion, l'animal a commencé à présenter de discrètes anomalies posturales en flexion du poignet et des doigts mais qui étaient parfois difficiles à distinguer d'attitudes normales appartenant au répertoire moteur de l'animal. Le score sur la BFM était alors inférieur à 5 (**Figure 12 A**). De ce fait, les concentrations d'Oxotrémorine ont été progressivement augmentées (6, 8 et 10 mg/ml) jusqu'au 39^e jour après le début de l'infusion, afin de majorer les mouvements anormaux que nous commençons à percevoir. Ce n'est qu'à partir du 39^e jour que le score sur la BFM a réellement augmenté avec des valeurs comprises entre 5 et 9. L'animal présentait une flexion plus prononcée du poignet et des doigts avec la main légèrement fermée. Il existait des mouvements anormaux répétitifs à type de torsion du poignet qui étaient présent sur près d'un tiers du temps d'observation. Ces mouvements anormaux étaient observés lors d'une action volontaire ou par intermittence au repos, avec une diminution modérée des capacités de préhension lorsque l'animal était observé dans sa cage de vie. Au 47^e jour, nous avons de nouveau augmenté les concentrations d'oxotrémorine à 12mg/ml afin de vérifier si nous pouvions obtenir des symptômes plus marqués. 4 jours après cette augmentation (51^e jour après le début de l'infusion), le score BFM était compris entre 9 et 12. Cette augmentation du score était liée à une majoration de la flexion du poignet avec une fermeture de la main entraînant des difficultés de préhension (incapacité à s'accrocher au barreau de la cage pour monter sur le perchoir), ainsi qu'une augmentation des mouvements répétitifs de torsion. Aucun tremblement n'a été observé aussi bien au repos que lors des mouvements volontaires. Nous avons également vu apparaître de discrets mouvements anormaux au niveau de la bouche, avec la présence de quelques mâchonnements. Enfin, l'augmentation du débit à 2 μ L/h par hémisphère réalisé au 57^e jour toujours dans l'optique de majorer les symptômes, a entraîné l'apparition de mouvements anormaux dans le membre inférieur controlatéral à l'infusion de la drogue avec un score de 4 sur la BFM, correspondant à des symptômes présents dans la plupart des actions. Aussi bien en chaise que sur son perchoir dans la cage, l'animal présentait une légère dorsiflexion de la cheville associée à une flexion plantaire des orteils de façon intermittente sans retentissement sur la marche. Au 65^e jour après le début de l'infusion, la sévérité des symptômes a atteint un maximum avec un score à 16 sur la BFM.

Figure 12 – Évaluation clinique des symptômes



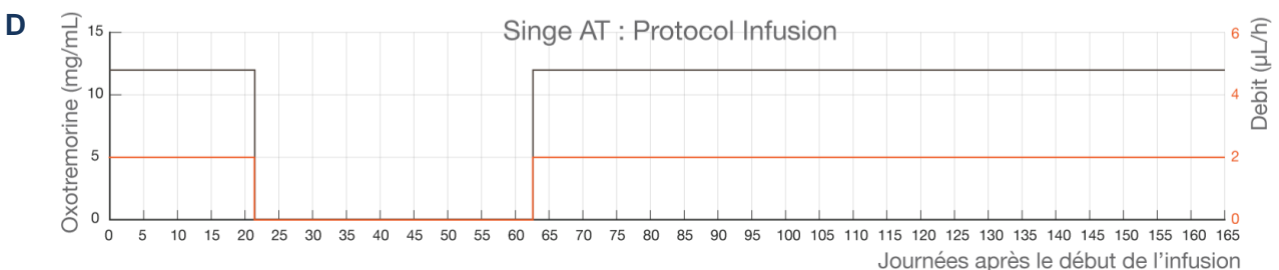
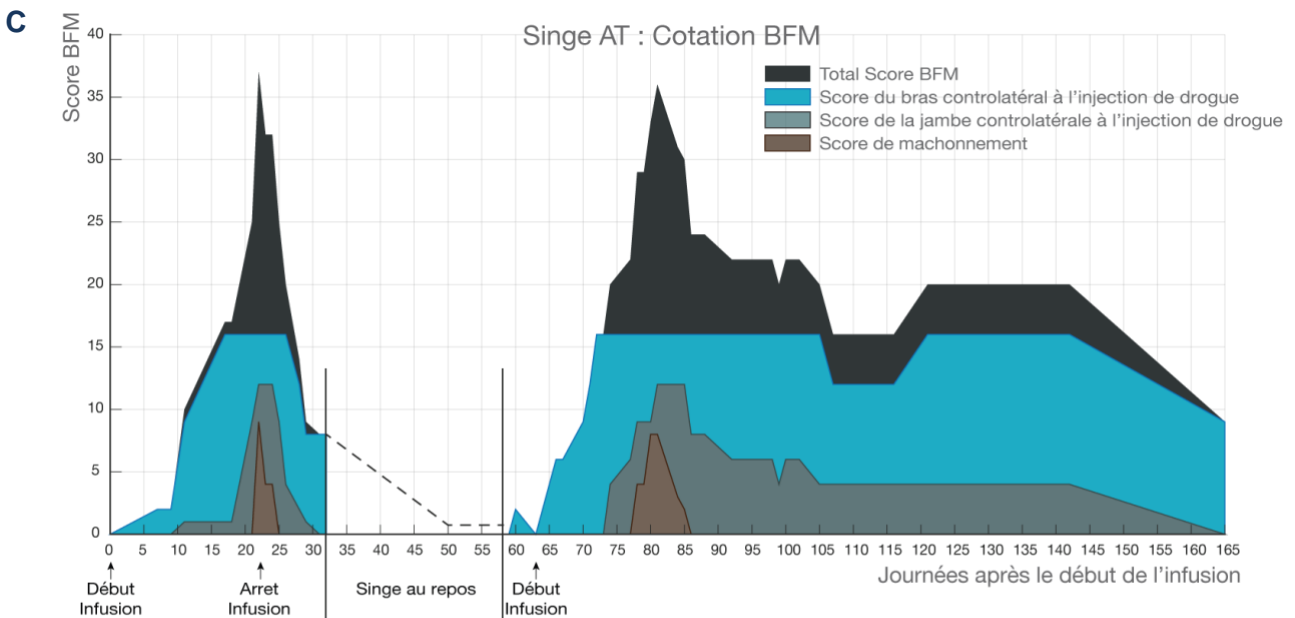
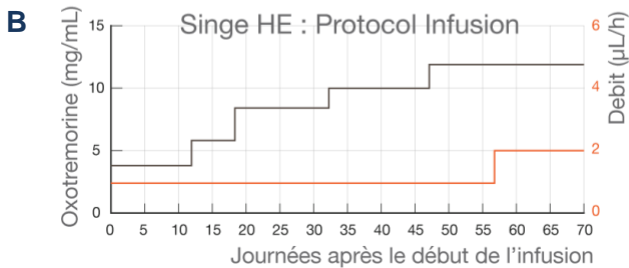
Évaluation clinique des symptômes moteurs réalisée à l'aide de la Burke-Fahn-Marsden (BFM) scale.

A : Cotation clinique des symptômes chez le singe He. Apparition de ces symptômes dans l'hémicorps controlatéral à l'injection de la drogue au niveau du bras (bleu), de la jambe (gris-vert) et du mâchonnement/bouche (marron). Le totale du score est représenté en noir. L'échelle temporelle est exprimée en jour.

B : Protocole évolutif d'infusion appliqué au singe He. La concentration de l'oxotremorine est exprimé en mg/ml (gris). Le débit d'infusion est exprimé en $\mu\text{L/h}$ (orange).

C : Cotation clinique des symptômes chez le singe At. Apparition de ces symptômes dans l'hémicorps controlatéral à l'injection de la drogue au niveau du bras (bleu), de la jambe (gris-vert) et du mâchonnement/bouche (marron). Le totale du score est représenté en noir. L'échelle temporelle est exprimée en jour.

D : Protocole d'infusion appliqué au singe He. La concentration de l'oxotremorine est exprimé en mg/ml (gris). Le débit d'infusion est exprimé en $\mu\text{L/h}$ (orange).



L'ensemble de ces résultats obtenus chez le singe He, nous a permis de déterminer le protocole d'infusion pour les singes suivants, à savoir, utiliser une concentration d'oxotrémorine d'emblée de 12mg/ml à un débit optimal de 2µL/h par hémisphère.

Avec ce protocole d'infusion (**Figure 12 D**), le second singe At a présenté des mouvements anormaux au niveau de l'hémicorps controlatéral à l'infusion dès la fin de la première semaine (**Figure 12 C**) Ces symptômes se sont aggravés de façon rapidement progressive avec un score de sévérité à 16 sur la BFM dès le 16^e jour (maximum possible dans cette région corporelle). Le singe était alors dans l'incapacité d'utiliser correctement sa main (impossibilité de s'accrocher au barreau de la cage ainsi que de saisir de la nourriture). Il existait une flexion de l'avant-bras au niveau du coude, une flexion complète du poignet et des doigts avec une fermeture de la main. Des mouvements anormaux ont également été observé au niveau du membre inférieur controlatéral à l'infusion d'oxotrémorine au 9^e jour avec une aggravation jusqu'au 22^e jour et un score de 12 sur la BFM. Le singe présentait alors en chaise ainsi que sur son perchoir une rotation interne du bassin et de la jambe, une flexion du genou, une dorsiflexion de la cheville associée à une flexion plantaire des orteils responsables d'une asymétrie de la marche lors de ses déplacements. En parallèle, des mouvements anormaux ont été notés au niveau de la bouche ainsi que du mâchonnement qui se sont majorés entre le 21^e et 25^e jour, avec obligation d'aider l'animal à se nourrir. Le singe avait des problèmes de déglutition et une tendance à baver. Le score cumulé était à 37 sur la BFM au 21^e jour. Dans ce contexte clinique et pour des raisons éthiques évidentes, l'ensemble de l'équipe (expérimentateur, directeurs, soigneurs) a pris la décision de stopper les infusions. Très rapidement, les mouvements anormaux de la face et du membre inférieur ont disparu au 31^e jour. Nous avons laissé l'animal récupérer sur le plan fonctionnel dans sa cage de vie 32^e au 58^e jour. L'observation en cage a permis de constater une disparition des mouvements de torsion et des postures anormales du membre supérieur vers le 50^e jour avec restauration d'une posture du tronc normale. Cette période de repos lui a permis de retrouver une certaine autonomie pour l'alimentation et le toilettage. Dans ce contexte, les micropompes ont été redémarrées au 63^e jour. Huit jours seulement après avoir redémarré les infusions, l'animal a présenté des mouvements de torsion et des postures anormales du membre supérieur controlatéral à l'infusion d'OT avec un score à 16 sur l'échelle de BFM. Là encore, le singe était dans l'incapacité d'utiliser sa main (impossibilité de s'accrocher au barreau de la cage ainsi que de saisir de la nourriture). Il existait également une rotation interne de l'épaule, une flexion du coude, une flexion du complète du poignet et des doigts, et une fermeture de la main. Par moment, les mouvements anormaux pouvaient être amplifiés par la motricité volontaire avec alors une rotation externe de l'épaule, couplée à une extension de l'avant-

bras, du poignet et des doigts. A ce moment-là, aucun trouble postural du tronc ni mouvements anormaux de la face n'étaient notés. Au 10^o jour après le redémarrage des infusions, des mouvements anormaux sont apparus sur le membre inférieur controlatéral à l'infusion d'OT avec une aggravation progressive et un retentissement sur la marche jusqu'au 18^o jour, avec un score à 12 pour ce segment corporel sur la BFM. Le singe présentait de nouveau en chaise ainsi que sur son perchoir une rotation interne du bassin et de la jambe, une flexion du genou, une dorsiflexion de la cheville associée à une flexion plantaire des orteils (incapacité à saisir), et présentait une asymétrie de la marche lors de ses déplacements en cage. Entre le 16^o et le 23^o jours après le début de la 2^o infusion, l'animal avait également des difficultés à déglutir et présentait un bavage, ces signes étant moins prononcés que lors de la période d'infusion précédente. Le score total sur la BFM était à 36 dès le 18^o jours après le début de cette nouvelle infusion. Bien que la sévérité des symptômes soit similaire entre la première et la 2^o infusion, l'animal restait autonome, capable de se déplacer, de se nourrir seul et de se toiletter. Par la suite, les signes cliniques se sont stabilisés pendant pratiquement 2 mois avant de régresser. En effet, les mouvements anormaux du membre supérieur controlatéral à l'infusion d'OT ont partiellement régressé expliquant la diminution du score sur la BFM de 16 à 9. De la même manière, les troubles de la marche ont disparu. L'arrêt des expérimentations sur ce singe a été fait au 165^e jour par rapport au début de la première période d'infusion.

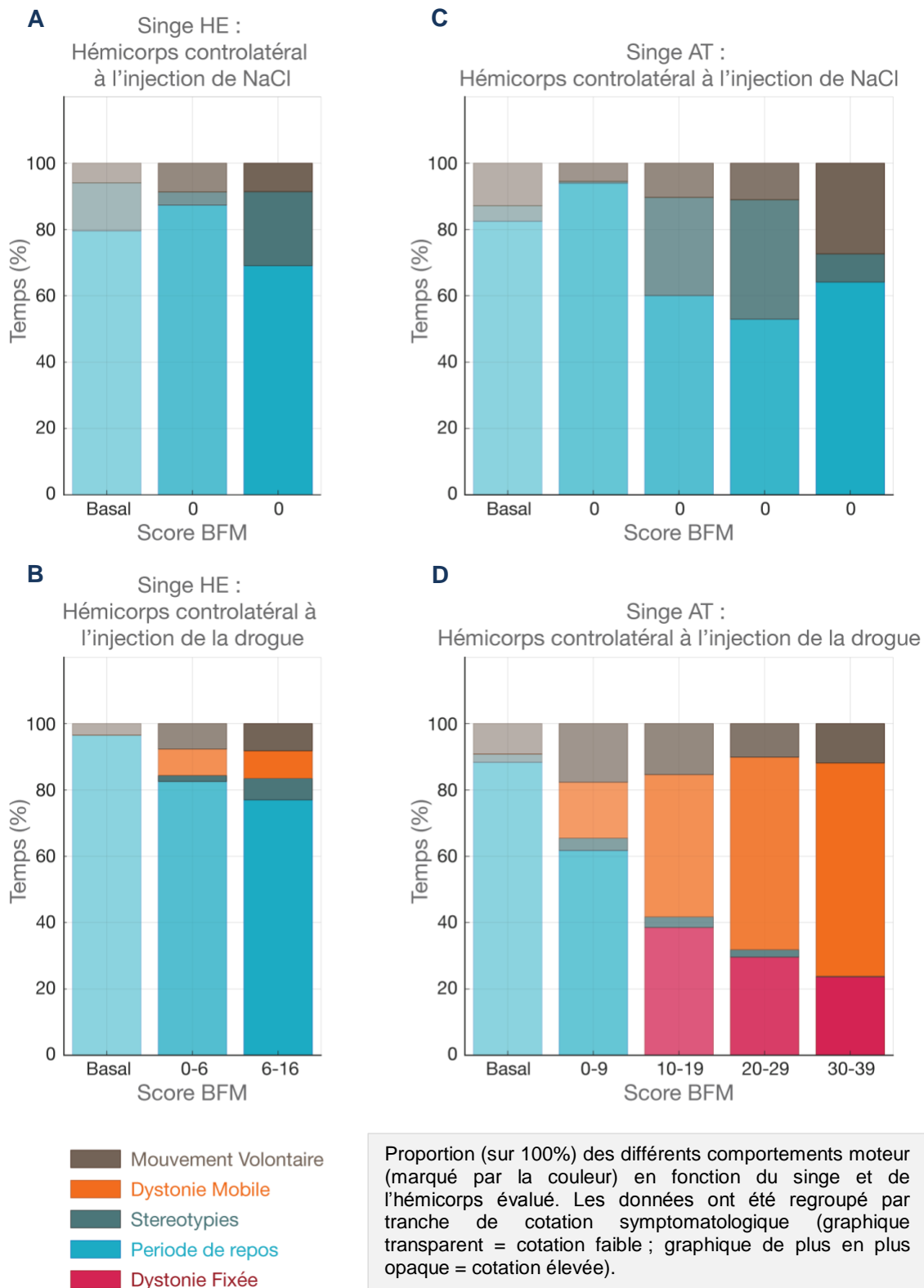
Chez les 2 animaux, aucun symptôme n'a été observé sur l'hémicorps controlatéral à l'infusion de NaCl ce qui explique un score de 0 sur la BFM tout au long de cette phase expérimentale.

En dehors des mouvements anormaux très particuliers décrits ci-dessus, les deux singes ont présenté des stéréotypies. Chez le singe He, ces stéréotypies avaient des caractéristiques différentes. Tantôt l'animal réalisait des mouvements de grattage à haute fréquence (6Hz environs) avec les doigts ou des mouvements du poignet sur plaques de contention de la chaise. L'autre type de stéréotypies correspondait à des séquences de mouvements s'enchaînant dans un ordre similaire d'un cycle à l'autre avec une fréquence plus lente (1Hz environs). Le singe At présentait uniquement des stéréotypies à haute fréquence correspondant à des mouvements de grattage ou des mouvements du poignet sur les plaques de contention de la chaise. Ces stéréotypies étaient observées en très grande majorité du côté sain, c'est-à-dire du côté controlatéral à l'injection de NaCl.

B - Proportion des comportements moteurs

Les mouvements anormaux que nous avons observés ont été qualifiés de « dystonie » du fait de leur similitude avec les mouvements dystoniques observés chez l'homme. Par soucis de simplification de la présentation des résultats, nous avons catégorisé ces mouvements anormaux selon leur caractère mobile ou postural : dystonie mobile ou dystonie fixée (**Figure 13**).

Figure 13 – Proportion des comportements moteurs chez les singes He et At



Chez le singe He, le pourcentage de temps durant lequel une dystonie mobile était observée était de 8% lorsque les scores de BFM étaient compris entre 1 et 16 (**Figure 13 B**). Pour le singe At, ce pourcentage de temps de dystonie mobile augmentait au fur et à mesure de l'augmentation des scores BFM (0%, 17%, 43%, 58%, 64%). Des périodes de dystonie fixée ont également pu être mises en évidence chez le singe At à partir d'un score BFM supérieur à 10 (38%, 30%, 24%) (**Figure 13 D**).

Le pourcentage de temps de stéréotypies du côté controlatéral à l'infusion de la drogue, avait tendance à légèrement augmenter chez le singe He en fonction de l'évolution du score de la BFM (0%, 2%, 7%) (**Figure 13 B**), alors que chez le singe At, les stéréotypies disparaissaient lorsque les scores BFM étaient les plus élevés (2%, 4%, 3%, 2%, 0%) (**Figure 13 D**). Du côté controlatéral à l'infusion de NaCl, le pourcentage de temps de stéréotypies chez le singe He était de 22% pour les scores BFM compris entre 6 et 16 (**Figure 13 A**). Chez le singe At, ce pourcentage de stéréotypie était compris entre 30% et 36% pour des scores BFM entre 10-19, et 20-29 respectivement sur l'hémicorps controlatéral à l'infusion de NaCl (**Figure 13 C**).

Pour les deux singes, la proportion de mouvements volontaire était quant à elle relativement stable des deux côtés. Elle était cependant nettement augmentée chez le singe At du côté sain lorsque les scores étaient les plus élevés (**Figure 13 C**).

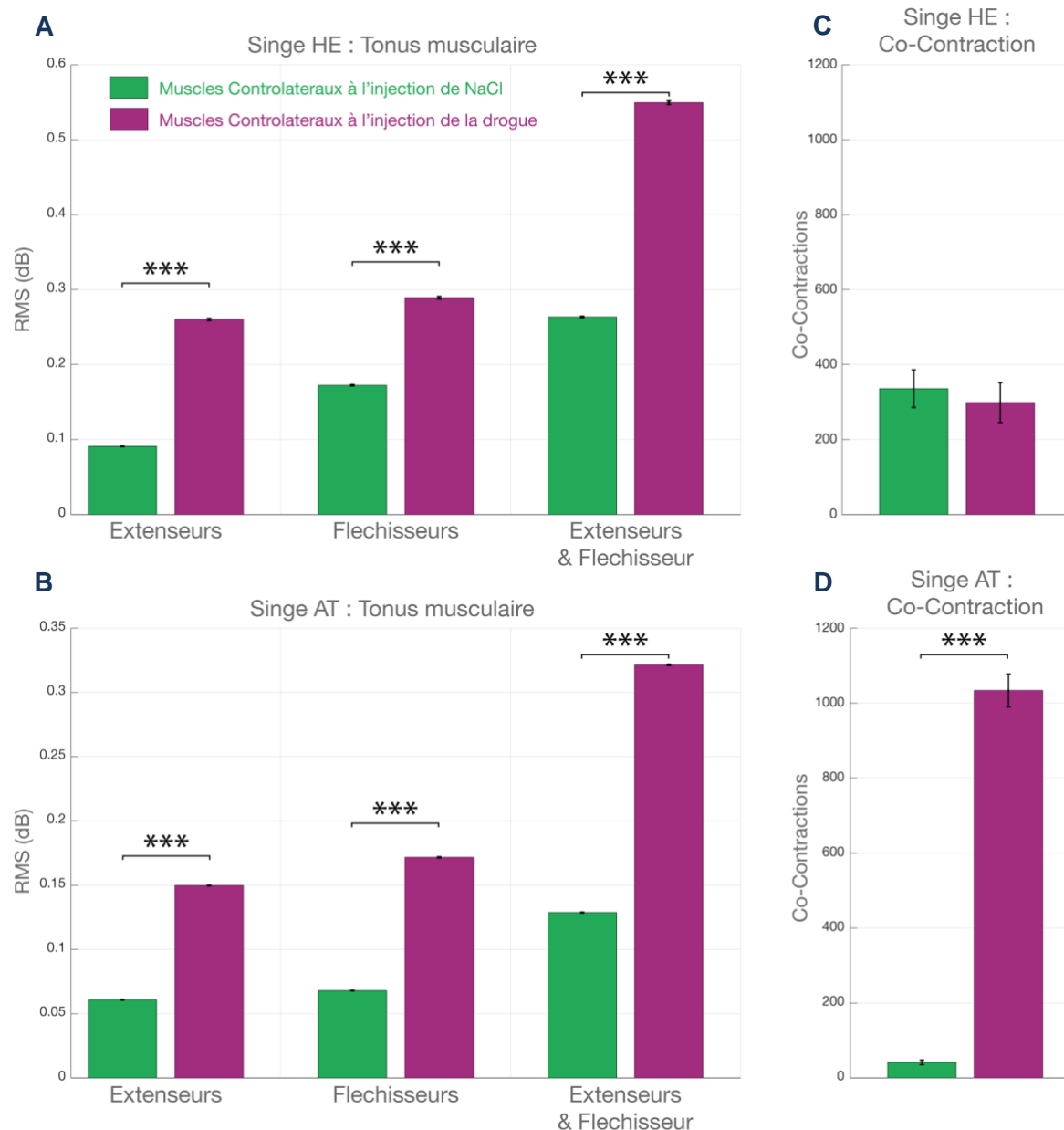
II - Résultats électrophysiologiques

A - Résultats électromyographiques

1 - Résultats du tonus musculaire

Nous avons pu observer des troubles du mouvement du côté controlatéral à l'infusion de la drogue avec notamment des troubles de la posture. Il était donc important de décrire les modifications d'activité musculaire induites par l'Oxotrémorine. Nous avons enregistré l'EMG des muscles des membres supérieurs car c'était au niveau de ces muscles que les troubles posturaux étaient les plus marqués en comparaison aux muscles des membres inférieurs et de la face. De plus, procéder à un enregistrement EMG des muscles de la face s'avérait non réalisable dans notre étude. De manière globale, la puissance du signal EMG (RMS = root mean square) était une manière d'appréhender le tonus musculaire. Nous avons observé une augmentation significative de la RMS au niveau des muscles controlatéraux à l'infusion d'Oxotrémorine par rapport aux muscles controlatéraux à l'infusion de NaCl pour les périodes au cours desquelles l'animal ne réalisait aucun mouvement volontaire. Durant ces périodes, l'animal pouvait présenter des postures anormales spontanées ou aucune anomalie posturale visible.

Figure 14 – Tonus musculaire et co-contractions chez les singes He et At



A et **B** : L'activité RMS (exprimée en dB) du tonus musculaire a été enregistrée lorsque le singe ne réalise aucun mouvement volontaire. **C** et **D** : L'activité co-contractionnaire (aire sous la courbe) a été enregistrée lorsque le singe réalise des mouvements volontaires. La couleur correspond à l'hémicorps enregistré.

*** = $p < 0.001$

Chez le singe He, la RMS est significativement plus élevée du côté controlatéral que du côté control et ceci, aussi bien sur les muscles extenseurs que fléchisseurs du poignet (**Figure 14 A**). L'analyse de variance indique un effet significatif du coté ($p = 1.4544 \text{ e-}12$), avec aucun effet significatif du type de muscle ($p = 0.0057$), mais aucun effet combiné de ces deux variables ($p = 0.1876$). L'analyse post-hoc nous permet d'affirmer que la RMS des muscles extenseurs du poignet controlatéral à l'infusion de la drogue est significativement plus élevée que la RMS des muscles extenseurs du poignet controlatéral à l'infusion de NaCl (Extenseurs NaCl = 0.0910 dB, Extenseurs Drogue = 0.2603 dB, $p < 0.0001$: $p = 1.4544 \text{ e-}11$). De même, la RMS des muscles fléchisseurs du poignet controlatéral à l'infusion de la drogue est

significativement plus élevé que la RMS des muscles fléchisseurs du poignet controlatéral à l'infusion de NaCl (Fléchisseurs NaCl = 0.1725 dB, Fléchisseurs Drogue = 0.2892 dB, $p < 0.001$: $p = 2.3317 \text{ e-}04$). Enfin, lorsqu'on regroupe les muscles fléchisseurs et extenseurs et qu'on applique la RMS, nous pouvons noter une RMS plus élevée du côté opposé à l'infusion de la drogue par rapport au côté contrôle. (Pool NaCl = 0.2636 dB, Pool Drogue = 0.5495 dB, $p < 0.0001$: $p = 8.3679 \text{ e-}12$). De plus, la RMS significativement plus élevée pour les muscles fléchisseurs par rapport aux muscles extenseurs du côté controlatéral aux infusions de NaCl (Extenseurs NaCl = 0.0910 dB, Fléchisseurs NaCl = 0.1725 dB, $p < 0.0001$: $p = 1.826 \text{ e-}06$), n'est pas retrouvée pour les muscles controlatéraux à l'infusion de la drogue (Extenseurs Drogue = 0.2603 dB, Fléchisseurs Drogue = 0.2892 dB, $p = 0.4266$).

Chez le singe At (**Figure 14 B**), la RMS est significativement plus élevée du côté controlatéral que du côté control et ceci, aussi bien sur les muscles extenseurs que fléchisseurs du poignet. L'analyse de variance indique un effet significatif du côté ($p < 0.0001$: $p = 1.6956 \text{ e-}21$), mais aucun effet significatif du type de muscle ($p = 0.0545$), et aucun effet combiné de ces deux variables ($p = 0.3344$). L'analyse post-hoc nous permet d'affirmer que la RMS des muscles extenseurs du poignet controlatéral à l'infusion de la drogue est significativement plus élevée que la RMS des muscles extenseurs du poignet controlatéral à l'infusion de NaCl (Extenseurs NaCl = 0.0607 dB, Extenseurs Drogue = 0.1498 dB, $p < 0.0001$: $p = 1.6956 \text{ e-}21$). De même, la RMS des muscles fléchisseurs du poignet controlatéral à l'infusion de la drogue est significativement plus élevée que la RMS des muscles fléchisseurs du poignet controlatéral à l'infusion de NaCl (Fléchisseurs NaCl = 0.068 dB, Fléchisseurs Drogue = 0.1717 dB, $p < 0.0001$: $p = 1.6692 \text{ e-}17$). Enfin, le pool de la RMS des muscles extenseurs et fléchisseurs par addition est significativement plus élevé pour les muscles controlatéraux à l'infusion de la drogue par rapport aux muscles controlatéraux à l'infusion de NaCl (Pool NaCl = 0.1287 dB, Pool Drogue = 0.3215 dB, $p < 0.0001$: $p = 5.6024 \text{ e-}34$). De plus, contrairement au singe HE, la RMS n'est significativement pas plus élevée pour les muscles fléchisseurs par rapport aux muscles extenseurs du côté controlatéral aux infusions de NaCl (Extenseurs NaCl = 0.0607 dB, Fléchisseurs NaCl = 0.068 dB, $p = 0.2073$), de même aucune significativité n'est retrouvée pour les muscles controlatéraux à l'infusion de la drogue (Extenseurs Drogue = 0.1498 dB, Fléchisseurs Drogue = 0.1717 dB, $p = 0.1572$).

2 - Résultats de l'activité de co-contraction

Nous avons étudié les co-contractions musculaires des muscles antagonistes du poignet lors des mouvements volontaires spontanés réalisés par nos animaux pendant la période d'observation. Chez le singe He, l'indice de co-contraction des muscles extenseurs et fléchisseurs du poignet pendant les mouvements volontaires (**Figure 14 C**) était similaire du

côté controlatéral à l'infusion de NaCl et côté controlatéral à l'infusion de la drogue (NaCl = 335.3, Drogue = 298.8, $p = 0.3865$). Cependant, le nombre d'enregistrements réalisés pendant les mouvements volontaires chez cet animal était faible ce qui peut expliquer la faiblesse de notre analyse statistique ici (10 journées d'enregistrements réparties sur 1 mois). De plus, le score maximal dystonique de 16 au niveau de ces muscles n'a jamais été atteint.

Chez le singe At, l'indice de co-contraction des muscles extenseurs et fléchisseur du poignet pendant les mouvements volontaires (**Figure 14 D**) était significativement plus élevé du côté controlatéral à l'infusion de la drogue par rapport au côté controlatéral à l'infusion de NaCl (NaCl = 20.8, Drogue = 517, $p < 0.0001$: $p = 1.7423 \text{ e-}06$). Le score maximal de dystonie sur l'échelle de BFM était à 16 pour la quasi-totalité des périodes d'analyse EMG.

B - Résultats de l'activité neuronale

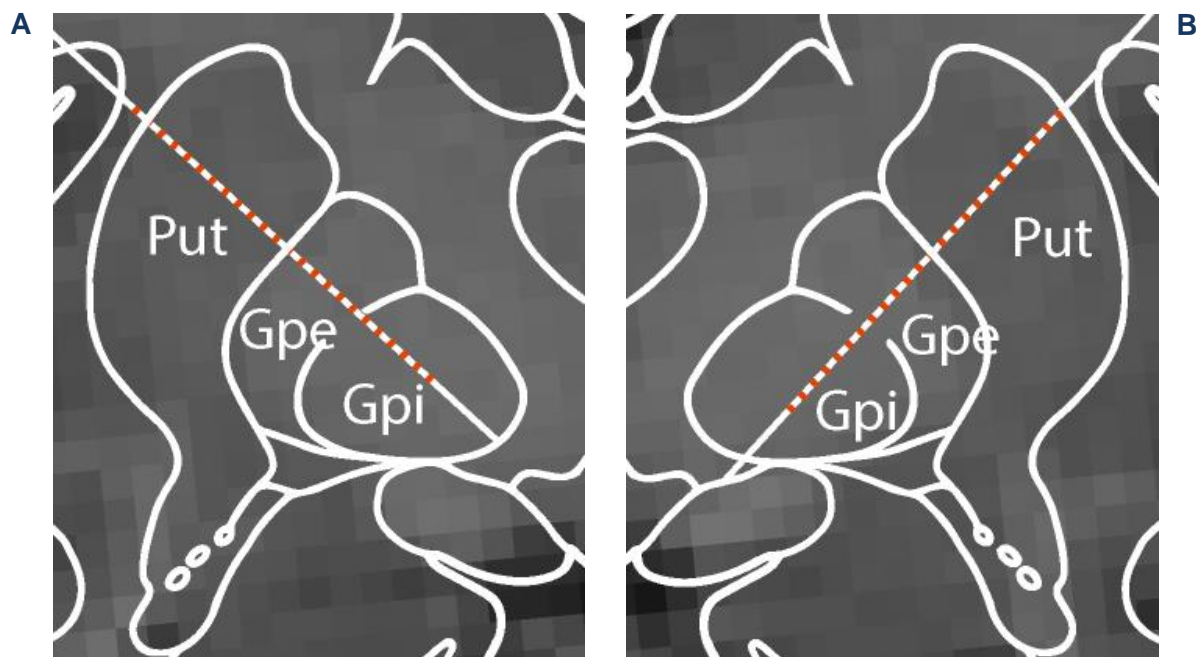
Les résultats qui sont présentés ici ont été obtenus chez le singe At.

1 - Topographie des enregistrements

Les données de la neuronavigation chez le singe At, ont permis de noter que du côté de l'infusion de NaCl, les plots de l'électrode étaient placés dans le putamen (Plots 16 à 23), GPe (Plots 10 à 13) et GPi (Plots 1 à 7). Du côté de l'infusion de la drogue, les plots de l'électrode étaient placés dans le putamen (Plots 13 à 21), GPe (Plots 8 à 10) et GPi (Plots 1 à 6).

L'analyse RMS appliquée au signal électrique enregistré en multi unitaire a permis de confirmer les données de l'imagerie concernant le placement de ces électrodes. En effet, nous avons enregistré une différence de niveau de dB entre les contacts en fonction de la structure théorique de leur implantation. De plus, les plots placés dans de la substance blanche (notamment la capsule interne entre le putamen et le GPe, et les fibres blanches entre le GPe et GPi), présentaient un niveau de dB beaucoup plus bas que ceux placés dans une structure, du côté de l'infusion de NaCl (Plots 8-9 et Plots 14-15) et du côté de l'infusion de la drogue (Plot 7, et Plots 11-12). Ces baisses de l'activité RMS nous ont ainsi conforté dans notre délimitation des groupes de plots consécutifs situés dans une même structure.

Figure 15 – Topographie par neuronavigation des enregistrements chez le singe At



Représentation schématique de la topographie des contacts d'enregistrement linéaire des électrodes chroniques (Alpha Omega®) droite (A) et gauche (B). Cette topographie a été déterminée à partir de l'IRM et de la position exacte de descente de nos électrodes définie à l'aide de la neuronavigation. Chaque contact d'enregistrement est représenté en rouge, l'électrode en trait blanc, et les limites des structures par des lignes blanches circulaires.

2 - Résultats de l'activité Multi-Unitaire

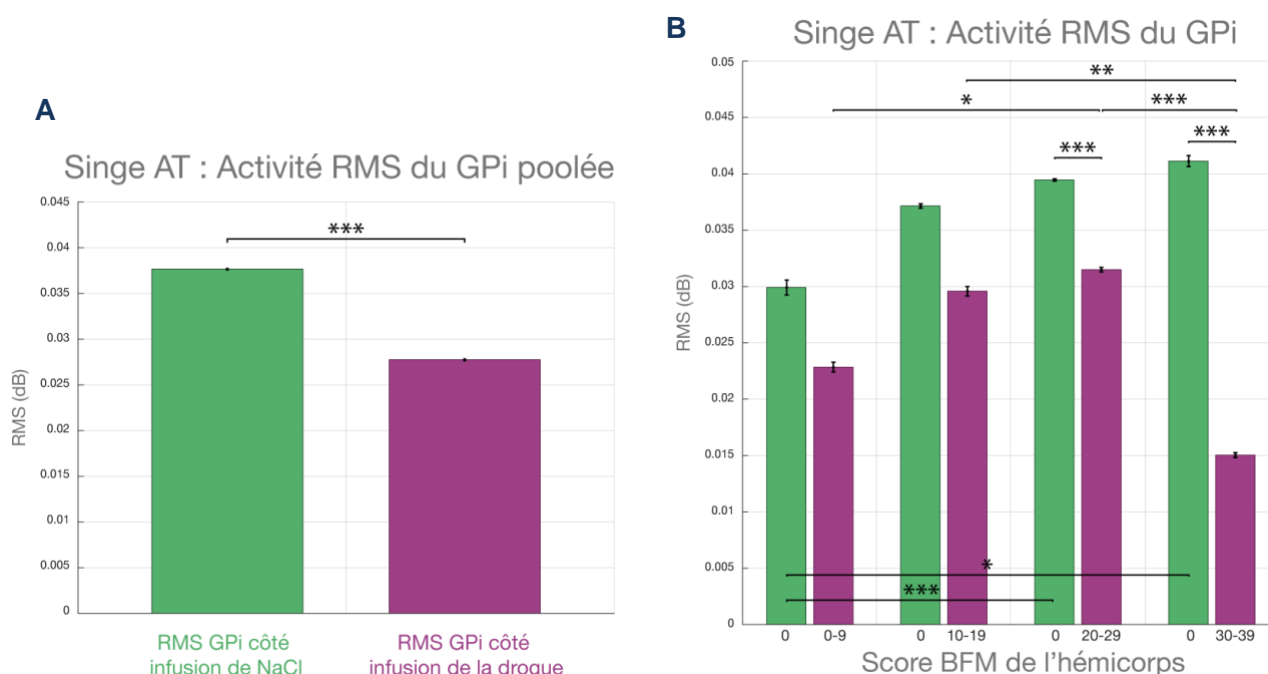
2.1 - Résultats de la RMS

Chez le singe At, la comparaison de la RMS entre le côté de l'infusion de l'Oxotrémorine et le côté de l'infusion de NaCl a été réalisée par une analyse de variance. Cette analyse de variance révèle qu'il n'y a pas de différence significative de l'activité électrique globale au niveau du GPe (Variable Côté : $p = 0.7337$, Variable BFM : $p = 0.1332$, Variable Côté x Variable BFM : $p = 0.4593$), et du Putamen (Variable Côté : $p = 0.0566$, Variable BFM : $p = 0.1184$, Variable Côté x Variable BFM : $p = 0.0521$). Par contre, nous avons retrouvé une différence significative de la RMS au sein du GPi (Variable Côté : $p < 0.0001$: $p = 1.4931 \text{ e-}13$, Variable BFM : $p < 0.0001$: $p = 5.6127 \text{ e-}06$, Variable Côté x Variable BFM : $p < 0.001$: $p = 2.9445 \text{ e-}04$) (**Figure 16 A**). L'analyse post hoc a révélé une activité plus basse dans le GPi du côté de l'infusion de la drogue par rapport au côté de l'infusion de NaCl (GPi NaCl = 0.03766 dB, GPi Drogue = 0.02775 dB, $p < 0.0001$: $p = 3.2028 \text{ e-}11$). Cette diminution d'activité était observée pour les scores de BFM les plus élevés notamment pour des scores compris entre 20 et 29 (GPi NaCl = 0.03945 dB, GPi Drogue = 0.0315 dB, $p < 0.0001$: $p = 7.5658 \text{ e-}05$), et 30 et 39 (GPi NaCl = 0.04112v, GPi Drogue = 0.01503 dB, $p < 0.0001$: $p = 2.6264 \text{ e-}12$) (**Figure 16 B**). La même observation pouvait être faite pour la période où les scores de la BFM était un peu plus faible (entre 10 et

19). Cependant, plus les scores étaient élevés sur la BFM, plus la RMS était significativement plus basse dans le GPi (GPi Drogue BFM 10-19 : 0.02958 dB, GPi Drogue BFM 30-39 : 0.01503 dB, $p < 0.0001$: $p = 2.1 \text{ e-}05$), et entre les journées aux scores BFM compris entre 20 et 29 et les journées aux scores BFM compris entre 30 et 39 (GPi Drogue BFM 20-29 : 0.0315 dB, GPi Drogue BFM 30-39 : 0.01503 dB, $p < 0.0001$: $p = 3.2479 \text{ e-}05$).

Enfin, nous pouvons observer une augmentation significative dans les GPi des deux côtés entre les journées aux scores BFM faible et les journées aux scores BFM plus élevés. Dans le GPi du côté de l'infusion de la drogue, la RMS est significativement plus élevée dans les journées aux scores BFM compris entre 20 et 29 en comparaison avec les journées aux scores BFM compris entre 0 et 9 (GPi Drogue BFM 0-9 : 0.02284 dB, GPi Drogue BFM 20-29 : 0.0315 dB, $p < 0.05$: $p = 0.0136$). De même, dans le GPi du côté de l'infusion de NaCl, la RMS est significativement plus élevée dans les journées aux scores BFM compris entre 20 et 29 en comparaison avec les journées aux scores BFM compris entre 0 et 9 (GPi NaCl BFM 0-9 : 0.02991 dB, GPi NaCl BFM 20-29 : 0.03945 dB, $p < 0.001$: $p = 3.6678 \text{ e-}04$), et dans les journées aux scores BFM compris entre 30 et 39 en comparaison avec les journées aux scores BFM compris entre 0 et 9 (GPi NaCl BFM 0-9 : 0.02991 dB, GPi NaCl BFM 30-39 : 0.04112 dB, $p < 0.05$: $p = 0.0161$).

Figure 16 – Activité RMS multi-unitaire du GPi chez le singe At



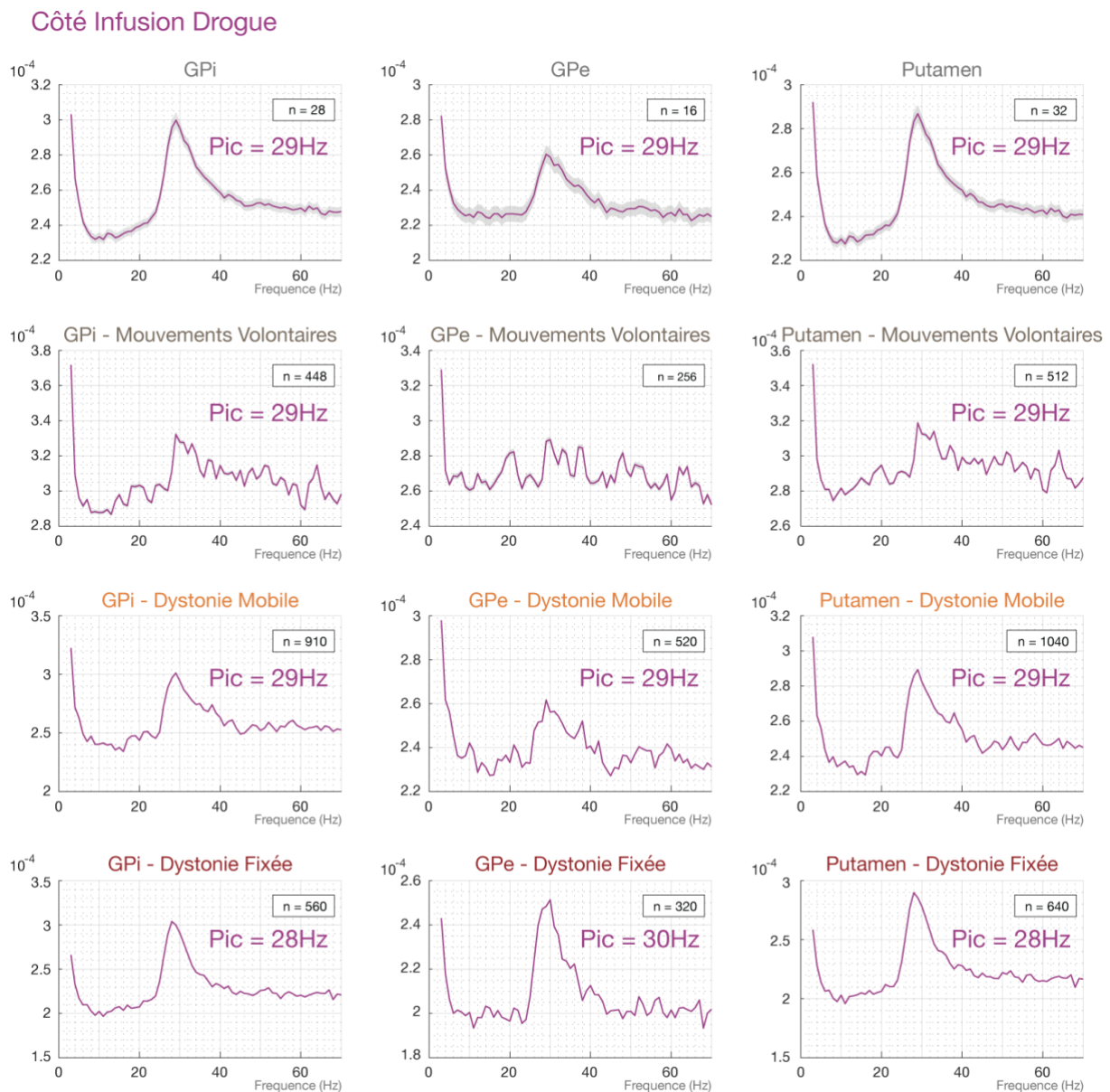
Activité RMS multi-unitaire du GPi chez le singe At. A : Donnée poolées par hémisphère. B : Donnée distribuées en fonction du score BFM dans l'hémicorps controlatéral. Les couleurs représentent l'hémisphère d'infusion (vert : NaCl, Violet : Oxotremorine (OT)).

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

2.2 - Activité oscillatoire et spectre fréquentiel de décharge

Des oscillations bêta, comprise entre 28 et 31 Hz ont été enregistrées au sein du GPi, GPe, et putamen du côté de l'infusion d'Oxotrémorine chez le singe At au moment où il présentait un score de BFM élevé entre 30 et 39 (**Figure 17**). (**Figure 12 C**). Au sein du GPi, cette activité oscillatoire était retrouvée aussi bien en dehors de toute activité motrice spontanée que lors des mouvements volontaires. Au sein du GPe, les oscillations à 29Hz étaient observées en dehors de toute activité motrice volontaire et disparaissait lorsque l'animal exécutait un mouvement spontanément. Au sein du putamen, des oscillations à 29Hz, étaient enregistrée aussi bien en dehors de toute activité motrice spontanée que lors des mouvements volontaires.

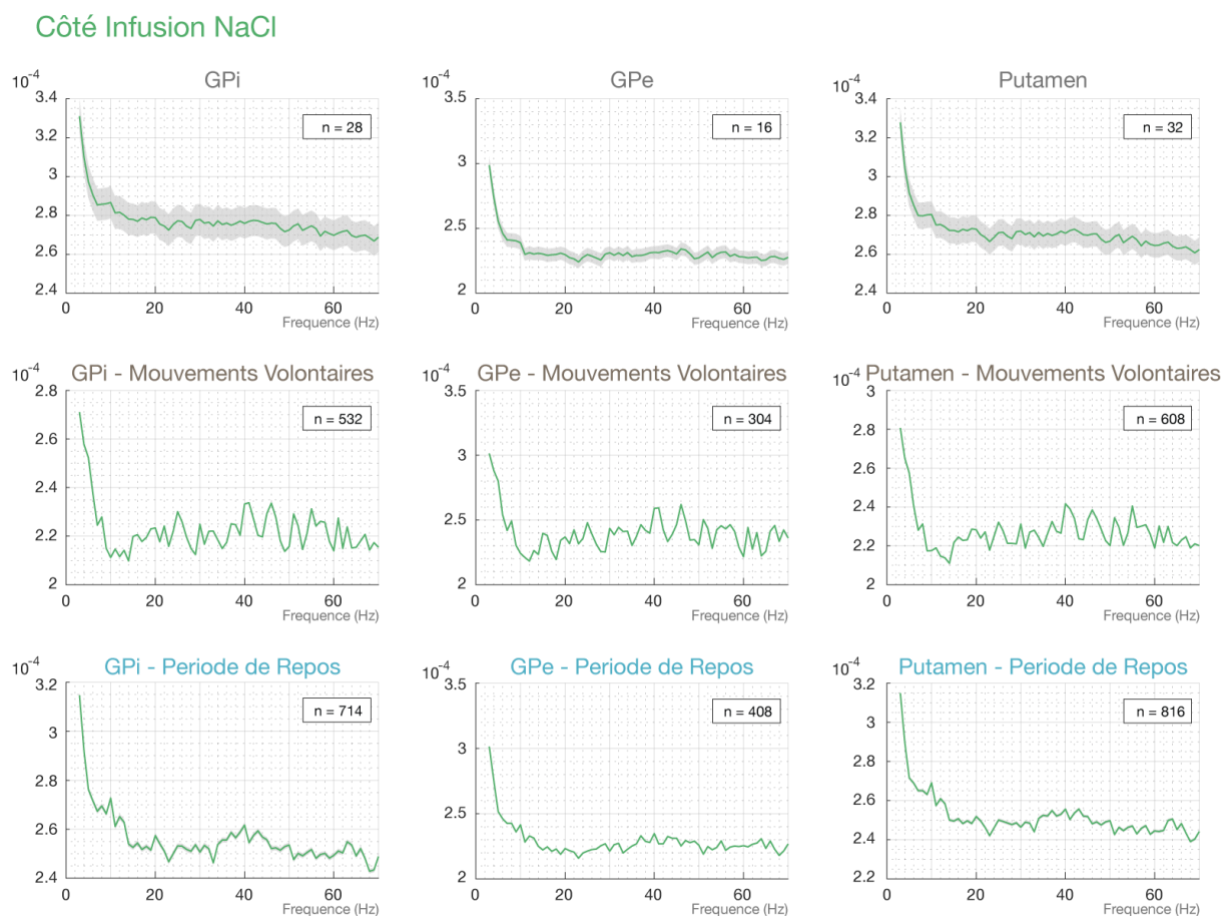
Figure 17 – Activité oscillatoire du côté de l'infusion de la drogue chez le singe At



Activité oscillatoire côté injection d'oxotrémorine (OT) chez le singe At.

Aucune activité oscillatoire n'a été enregistrée au sein du putamen, GPe, GPi du côté de l'infusion de NaCl (**Figure 18**).

Figure 18 – Activité oscillatoire du côté de l'infusion de NaCl chez le singe At



Activité oscillatoire côté infusion de NaCl chez le singe At.

2.3 - Étude de la cohérence

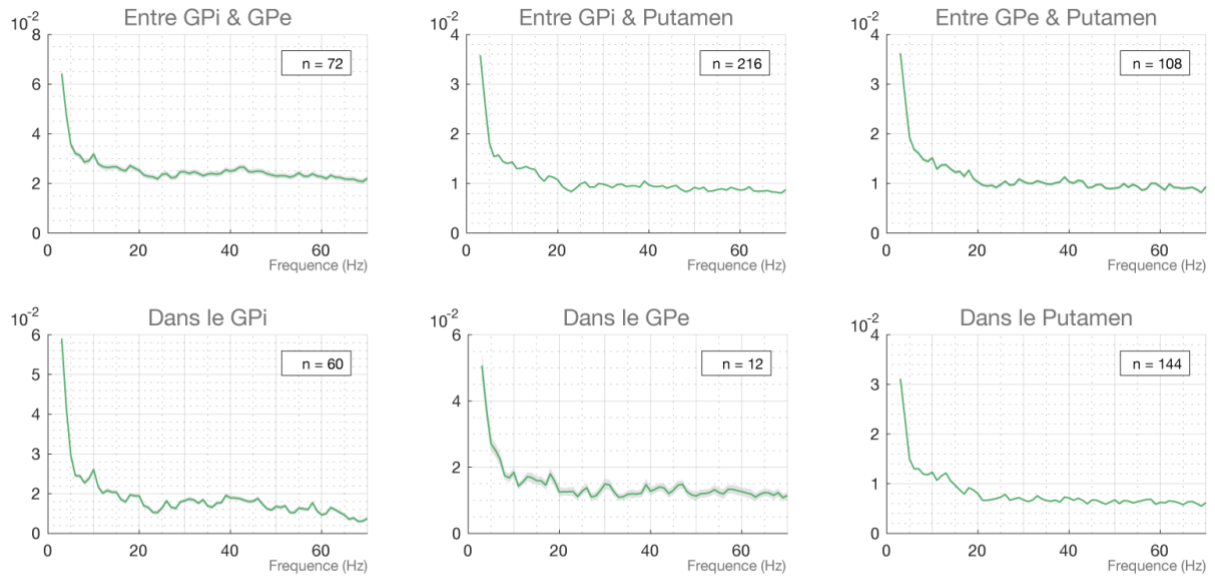
Dans la mesure où des oscillations ont été enregistrées au sein du putamen, du GPe et du GPi, nous avons étudié les relations de phase entre ces différentes structures et au sein même de chaque structure entre les différents sites d'enregistrement.

Du côté de l'infusion de la drogue (**Figure 19 B**), nous avons observé une cohérence dans la bande bêta (29Hz) entre les différents sites d'enregistrement au sein même du GPi alors que ce phénomène n'a pas été observé ni dans le putamen ni dans le GPe. Cette cohérence était enregistrée lors des périodes de dystonie mobile (pic à 31Hz) et de dystonie fixée (pic à 29Hz). Par contre, aucune cohérence entre les différentes structures d'intérêt n'a été enregistrée (GPi-GPe, GPi-Putamen et GPe-Putamen).

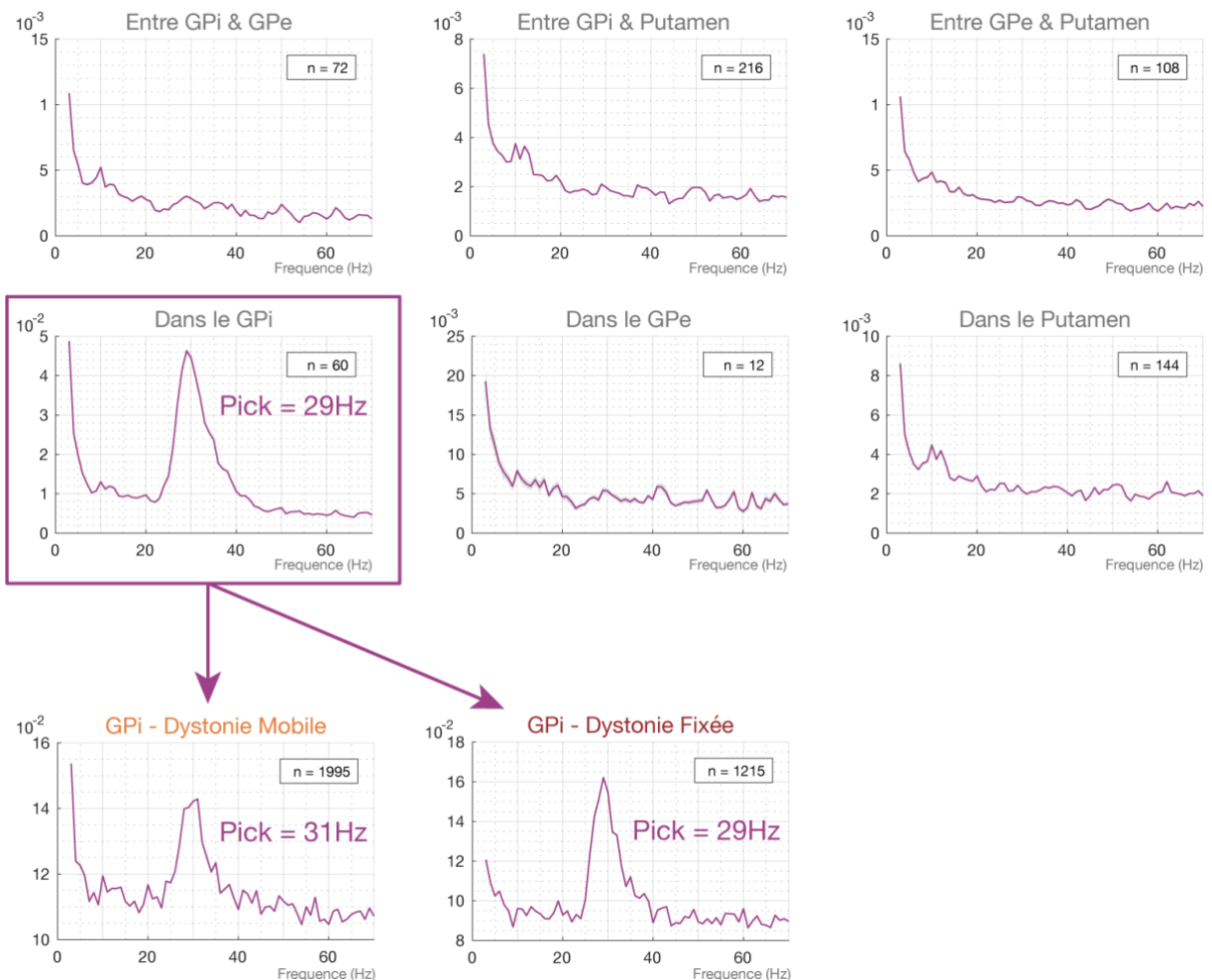
Du côté de l'infusion de NaCl (**Figure 19 A**), aucune activité de cohérence n'a été observée ni au sein même des structures (GPi, GPe, Putamen), ni entre les différentes structures d'intérêt (GPi-GPe, GPi-Putamen et GPe-Putamen).

Figure 19 – Cohérence inter et intra structure dans les ganglions de la base chez le singe At

A Coté Injection NaCl



B Côté Injection Drogue



3 - Résultats de l'activité Single-Unitaire

Nous avons enregistré de l'activité unitaire chez le singe At à partir des plots situés dans le GPi (plots 1 à 6) du côté de l'infusion de la drogue. Un seul neurone a pu être isolé dans le GPi (plot 1) du côté de l'infusion de NaCl. Nous avons réussi à discriminer l'activité de 39 neurones pendant 133 jours consécutifs car le signal est resté stable durant cette période.

3.1 - Fréquences de décharge neuronales

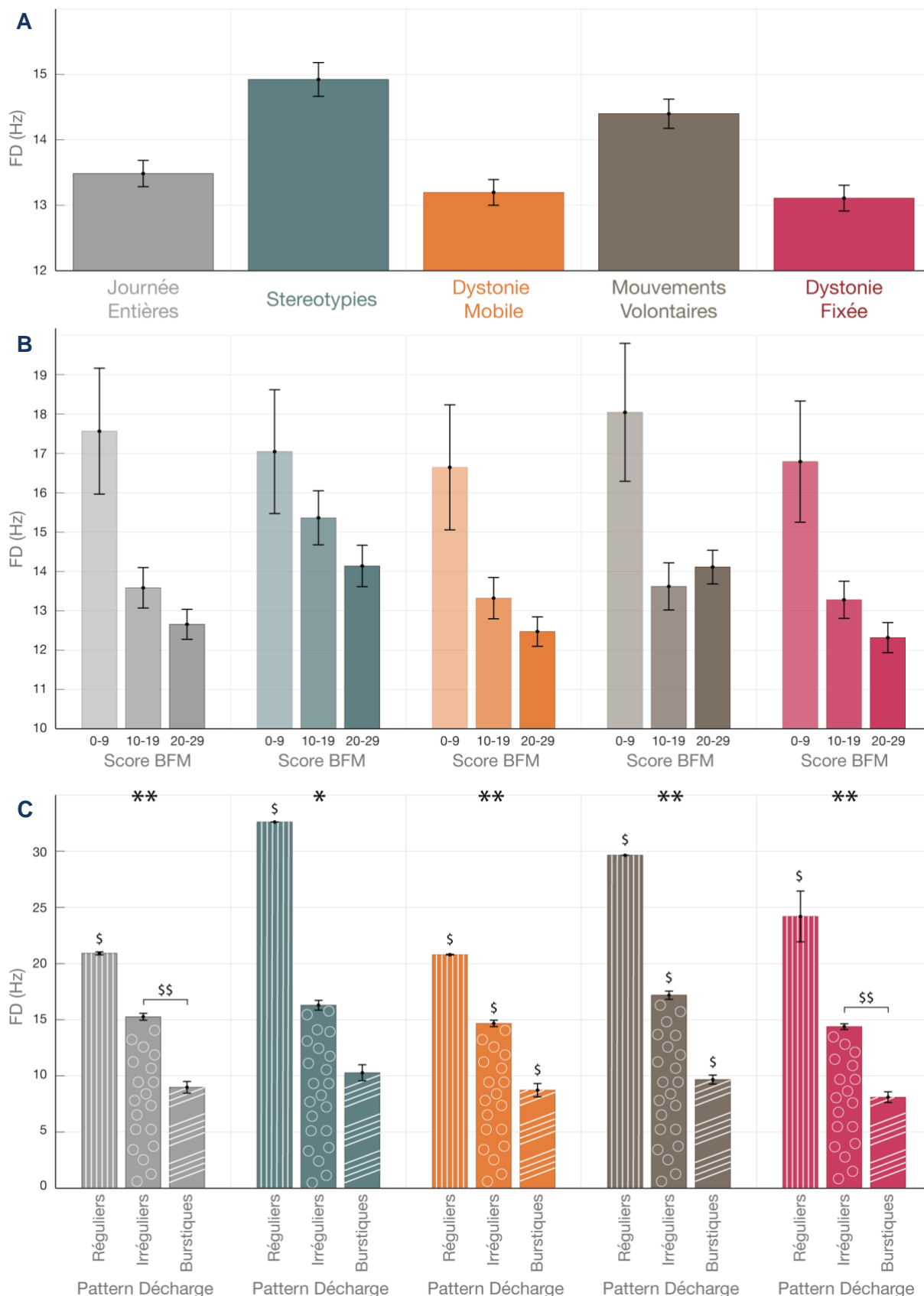
L'analyse de la fréquence de décharge des neurones enregistrés dans le GPi du côté de l'infusion de la drogue, nous a permis de mettre en évidence une fréquence de décharge moyenne de $13,5 \text{ Hz} \pm 6,9 \text{ SD}$ (**Figure 20 A**). L'analyse de variance n'a distingué aucune différence significative de cette fréquence de décharge en fonction des différents comportements ($p = 0.8343$).

Nous avons regardé si la fréquence de décharge variait en fonction du score BFM. Aucune différence significative n'a été observée avec la sévérité des symptômes, bien qu'une tendance à la diminution de la fréquence de décharge ait été observée avec la sévérité des symptômes ($p > 0.05$) (**Figure 20 B**).

3.2 - Pattern de décharge neuronal

L'analyse des intervalles inter spikes (ISI) de chacun de ces neurones, couplée à la méthode de Kaneoke-Vitek, nous a permis de définir le pattern d'activité de ces neurones pallidaux. L'activité de ces neurones était majoritairement irrégulière (61.5%) et ceci quel que soit le comportement moteur de l'animal. Les neurones « bursty » représentaient 33% des neurones enregistrés et les neurones réguliers 5,5% (**Figure 21 A**). La proportion de neurones « bursty » augmentait avec le score à la BFM jusqu'à 47.6% pour un score compris entre 20 et 29 (**Figure 21 B**). L'augmentation de la proportion de neurones « bursty » se faisait au dépend du nombre de neurones ayant un pattern irrégulier (diminution de 75 à 52,4% pour un score BFM compris entre 20 et 29). Ce profil général de répartition du type de pattern en fonction de la BFM est sensiblement le même pour les différentes périodes où une différence significative est toujours présente (Stéréotypies : $p < 0.0001$: $p = 8.79 \text{ e-}11$, Dystonie Mobile : $p < 0.0001$: $p = 1.48 \text{ e-}12$, Mouvements Volontaires : $p < 0.0001$: $p = 1.11 \text{ e-}06$, Dystonie Mobile : $p < 0.0001$: $p = 8.48 \text{ e-}08$). Pour finir, nous avons étudié les variations de la fréquence de décharge en fonction du pattern d'activité (**Figure 20 C**). Les neurones « bursty » avaient une fréquence de décharge significativement plus basse que les neurones réguliers et irréguliers. D'autre part, la fréquence de décharge des neurones réguliers était significativement plus élevée que celle des neurones irréguliers (**Tableau 9**). Le comportement moteur n'avait aucune influence sur ces paramètres.

Figure 20 – Fréquences de décharges neuronales dans le GPi côté infusion de la drogue

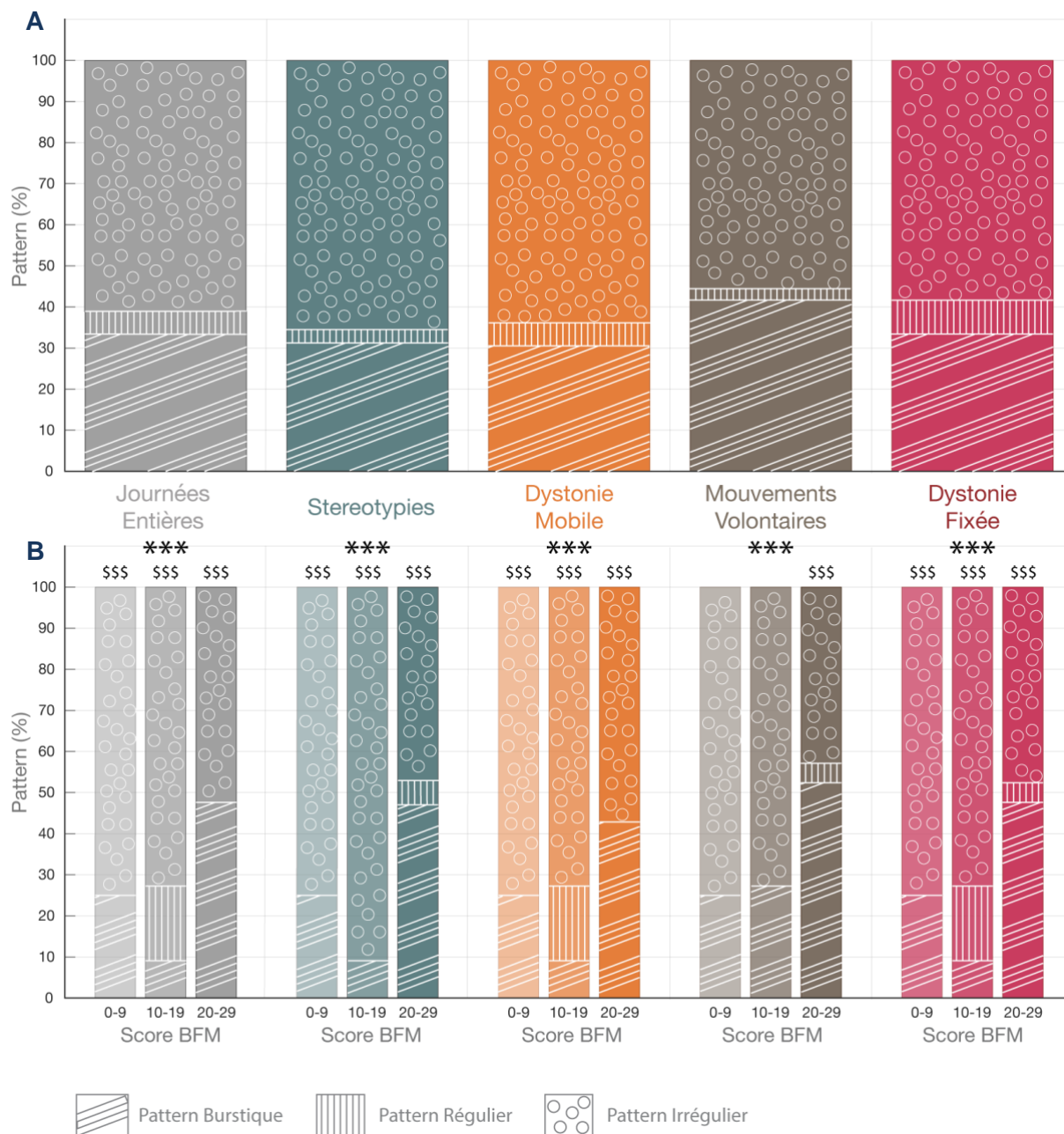


Fréquences de décharges neuronales dans le GPi côté infusion de la drogue chez le singe At.

A : Fréquences de décharge des neurones poolées par comportement moteur. **B** : Fréquences de décharge des neurones distribuées par comportement moteur et score BFM. **C** : Fréquences de décharge des neurones distribuées par comportement moteur et pattern de décharge.

* = Analyse globale ; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; \$ = Analyse post-hoc ; \$ = $p < 0.05$; \$\$ = $p < 0.01$

Figure 21 – Patterns de décharges neuronales dans le GPi côté infusion de la drogue



Pattern de décharges neuronales dans le GPi côté infusion de la drogue chez le singe At.

A : Pattern de décharge des neurones poolées par comportement moteur. **B** : Pattern de décharge des neurones distribuées par comportement moteur et score BFM.

* = Analyse globale ; *** = $p < 0.001$; \$ = Analyse post-hoc ; \$ = $p < 0.05$; \$ = $p < 0.05$

Tableau 9 – Fréquences de décharges du GPi côté drogue

	Journée Entière	Stéréotypies	Dystonie Mobile	Mouvements Volontaires	Dystonie Fixée
FD Tous les neurones	13,5 Hz	14,9 Hz	13,2 Hz	14,4 Hz	13,1 Hz
FD Réguliers (Hz)	20.91 Hz	32.6 Hz	20.8 Hz	29.64 Hz	24.2 Hz
FD Irréguliers (Hz)	15.27 Hz	16.29 Hz	14.67 Hz	17.18 Hz	14.39 Hz
FD Burstiques (Hz)	8.98 Hz	10.28 Hz	8.73 Hz	9.67 Hz	8.1 Hz
Statistiques Globales	$P = 0.0025$	$P = 0.021$	$P = 0.0025$	$P = 0.0080$	$P = 0.0025$
Statistiques Réguliers/Irréguliers	$P = 0.026$	$P = 0.025$	$P = 0.026$	$P = 0.032$	$P = 0.032$
Statistiques Réguliers/Burstiques	$P = 0.020$	$P = 0.028$	$P = 0.021$	$P = 0.021$	$P = 0.021$
Statistiques Irréguliers/Burstiques	$P = 0.007$	$P = 0.108$	$P = 0.018$	$P = 0.027$	$P = 0.0021$

Tableau regroupant l'ensemble des fréquences de décharge du GPi (exprimé en Hertz) côté injection de la drogue en fonction du pattern et des types de périodes de mouvement. Le tableau regroupe également l'ensemble des p-value des tests statistiques des différentes fréquences de décharges effectués entre les différents patterns dans chacun des types de périodes de mouvement.

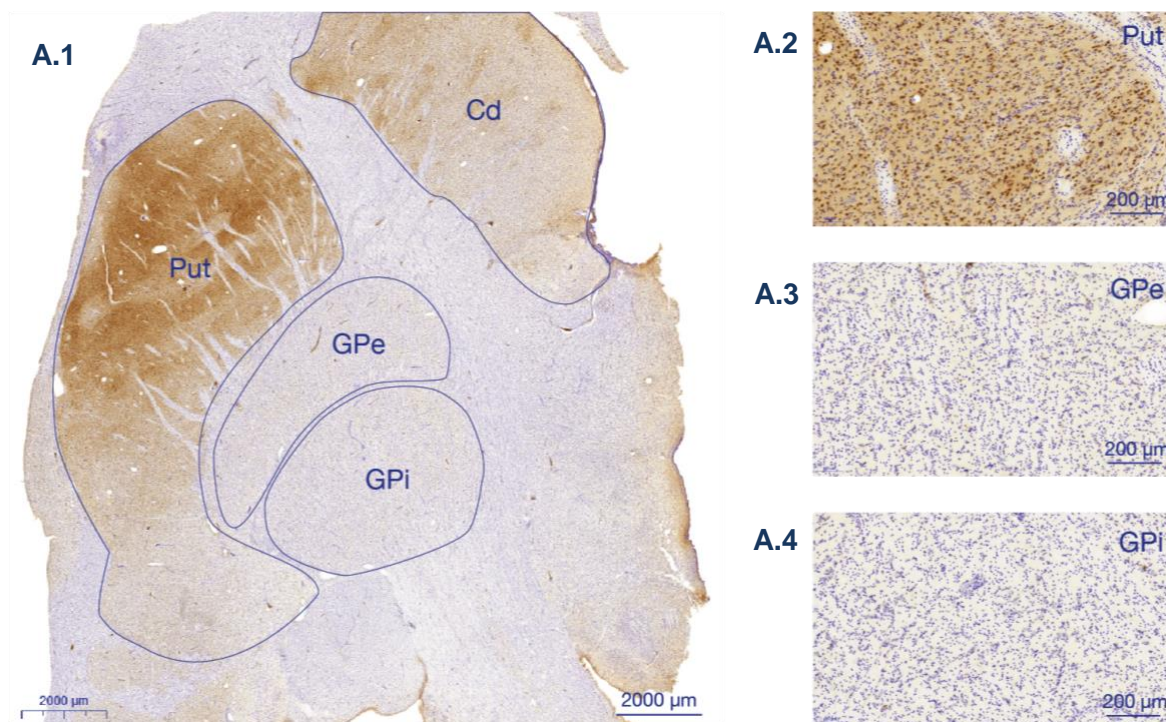
III - Résultats immunohistochimiques

Chez le singe At, la mise au point de la technique de marquage delta-Fos-B était positif dans le noyau caudé et le putamen du côté de l'infusion d'OT (**Figure 22 A**). Aucun marquage n'était noté dans le GPe et le GPi du côté de l'infusion d'OT. Aucun marquage n'était visible dans le striatum du côté de l'infusion de NaCl. Enfin, les coupes passant par les traces de canules et des électrodes n'ont pu être récupéré suite à une erreur humaine.

Chez le singe He, aucun marquage delta-Fos-B n'a été observé dans les différentes structures d'intérêts des deux hémisphères (**Figure 22 B**).

Figure 22 – Résultats immunohistochimiques et révélation delta-Fos-B

A Singe AT : Immunohistochimie delta-Fos-B côté infusion drogue



B Singe He : Immunohistochimie delta-Fos-B côté infusion drogue

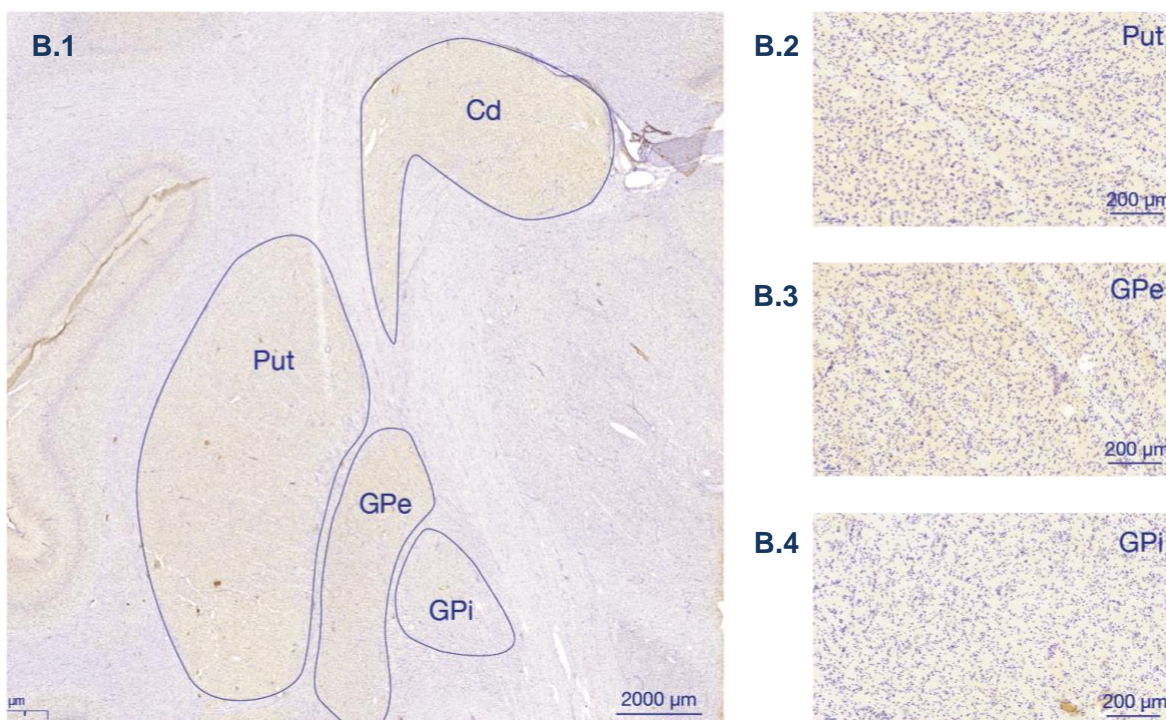


Tableau regroupant l'ensemble des fréquences de décharge du GPi (exprimé en Hertz) côté injection de la drogue en fonction du pattern et des types de périodes de mouvement. Le tableau regroupe également l'ensemble des p-value des tests statistiques des différentes fréquences de décharges effectués entre les différents patterns dans chacun des types de périodes de mouvement.

Discussion

Discussion

I - Un nouveau modèle de dystonie chez le primate non-humain

C'est la première fois qu'est rapportée l'apparition de mouvements anormaux chez le primate non humain par infusion chronique d'agonistes cholinergiques dans le striatum moteur. Ces mouvements anormaux présentent des caractéristiques cliniques similaires aux dystonies observées chez l'homme. En effet, nous avons pu observer des anomalies posturales au niveau de l'hémicorps controlatéral au site d'infusion de l'Oxotremorine (OT) de manière reproductible chez nos deux singes. Ces anomalies posturales en flexion du poignet et du coude sont renforcées par le mouvement volontaire comme on peut l'observer régulièrement chez l'homme (Albanese et al., 2013; Fahn et al., 1987; Marsden, 1976). Lorsque l'animal est au repos, des postures anormales du membre supérieur peuvent être présentes spontanément avec par intermittence des mouvements de torsion du poignet qui confère à cette dystonie un caractère mobile. La manipulation passive des articulations a révélé une augmentation du tonus du côté symptomatique. Aucun tremblement de repos ou d'action n'a été noté chez nos 2 animaux. Ces mouvements anormaux étaient bien liés à la drogue infusée et non à la présence de canule au sein du putamen. En effet, aucun mouvement anormal n'a été observé au niveau de l'hémicorps controlatéral au site d'infusion du NaCl.

Afin d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'une dystonie, nous avons enregistré l'activité électromyographique (EMG) des muscles antagonistes du poignet (extenseur et fléchisseur du carpe) à la recherche de co-contractions musculaires. En effet, les dystonies se caractérisent par des postures anormales liées à des co-contractions excessives de muscles antagonistes (Albanese et al., 2013; Zhuang et al., 2004). Nos enregistrements ont permis de mettre en évidence ces phénomènes avec un indice de co-contraction nettement augmenté lors des mouvements volontaires du côté controlatéral aux infusions d'OT. De plus, l'analyse de l'énergie totale (RMS) développée par chaque muscle enregistré au repos était nettement plus élevée du côté controlatéral aux infusions d'OT par rapport au côté controlatéral aux infusions de NaCl. Cet élément traduit une augmentation du tonus musculaire des muscles dystoniques au repos liée en grande partie aux postures anormales qui sont présentes spontanément notamment lorsque les scores sont compris entre 9 et 16 sur l'échelle de BFM pour la région corporelle du bras.

Ces mouvements anormaux étaient plus marqués au niveau du membre supérieur qu'au niveau du membre inférieur avec une topographie plutôt distale. Cette prédominance sur le membre supérieur pourrait être liée au site de l'infusion qui affecterait davantage la région de membre supérieur si l'on considère la représentation somatotopique du corps dans le putamen

dorsal (Choi et al., 2012; Zeharia et al., 2015). En effet, les membres inférieurs sont représentés dorsalement par rapport aux membres supérieurs et à la face. Cependant, compte tenu de notre technique d'infusion, il est probable que l'OT diffuse assez largement à l'ensemble des régions somatotopiques, notamment vers le bas, gagnant ainsi la région du bras (X. Fan et al., 2015). Une autre hypothèse par analogie avec ce qui est connu chez l'homme, pourrait être que la représentation du membre supérieur dans le putamen du primate non humain est plus développée que celle des autres parties du corps (Nambu, 2011).

Ce modèle pharmacologique de dystonie a permis de faire apparaître des troubles posturaux de façon mais avec cependant un délai d'installation relativement court par rapport à ce que l'on peut observer chez l'homme. En effet, dans les formes de dystonies génétiques de type DYT-1, DYT-6 ou DYT-11, les troubles dystoniques apparaissent chez l'enfant, au moment de l'adolescence ou chez l'adulte jeune et ne sont pas présents dès la naissance (Albanese et al., 2013; Bressman et al., 2000; Phukan et al., 2011). De la même manière, dans les dystonies secondaires, une dystonie peut apparaître plusieurs mois après la survenue d'une lésion du putamen (Bhatia and Marsden, 1994). Cette latence entre le début des infusions et l'apparition des symptômes conforte l'hypothèse que des modifications de la plasticité synaptique (long term potentiation et long term depression) sous-tendent l'apparition retardée de la dystonie chez l'homme (Quartarone and Pisani, 2011). De la même manière, nous avons pu constater une diminution progressive de la dystonie chez le 2^o animal à l'arrêt de l'infusion avec un retour à une motricité sensiblement normale en 28 jours. Cet élément conforte l'hypothèse de l'existence de modifications progressives du fonctionnement des ganglions de la base. Lors de la reprise de l'infusion chez ce même animal, les symptômes ont récidivé beaucoup plus rapidement (2 jours) que lors de l'infusion initiale (7 jours). Ce phénomène pourrait s'expliquer par une sensibilisation des récepteurs muscariniques par l'infusion préalable. Cependant, nous n'avons pas de moyen à l'heure actuelle pour vérifier cette hypothèse.

Chez le premier animal, le protocole d'infusion a été modifié à plusieurs reprises pour faire émerger les symptômes. Ces ajustements de concentration étaient nécessaires car aucun protocole similaire au notre n'était décrit dans la littérature chez le primate. Ils nous ont permis de définir une concentration efficace que nous avons utilisée d'emblée chez le 2^o animal avec des symptômes qui sont apparus 7 jours après le début de l'infusion. Il serait intéressant d'étudier les effets des antagonistes muscariniques comme la scopolamine dans ce modèle. On sait en effet que les traitements anticholinergiques réduisent partiellement les phénomènes dystoniques chez l'homme. Nous envisageons à l'avenir de tester les effets thérapeutiques de la scopolamine chez nos animaux.

D'autres études portant sur la modulation de l'activité striatale par une approche pharmacologique ont montré la survenue de modifications comportementales chez le singe, s'apparentant à notre modèle. En effet, lors d'injections aiguës de Carbachol (agoniste cholinergique agissant sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques) dans les territoires sensori-moteurs du striatum, les animaux présentent un syndrome hyperkinétique choréiforme avec des mouvements choréiques des membres associés à des dyskinésies faciales (Murphey and Dill, 1972). Une akinésie avec un syndrome d'hyperextension des membres controlatéraux est observée lorsque ces injections sont réalisées dans le GPi, et un état hyperactif se manifeste lorsqu'elles sont réalisées dans le NST. D'autres études visant à jouer sur le système GABAergique ont également révélé que des injections aiguës de Bicuculline (un antagoniste des récepteurs GABA_A) dans le putamen sensori-moteur du singe provoque des dyskinésies de type choréique, ainsi que des secousses musculaires de type myoclonique interprétées par certains auteurs comme des tics moteurs (Crossman et al., 1988; 1984; Worbe et al., 2008). Ces syndromes hyperkinétiques des membres ont pu être reproduits par des injections de Bicuculline dans le GPe, se traduisant par des flexions-extensions de la cheville associées à des rotations internes et externes, ainsi qu'une abduction-adduction de la hanche, et un schéma complexe de flexion-extension alterné des doigts, du poignet avec des périodes intermittentes de pronation-supination répétitives et alternées de l'avant-bras (Crossman et al., 1988; 1984; Grabli et al., 2004; Matsumura et al., 1995). De la même manière, des injections aiguës de Bicuculline dans le thalamus moteur de singes rhésus entraînent des postures anormales ou des myoclonies du membre supérieur controlatéral à l'injection selon que l'injection est pratiquée respectivement dans le territoire pallidal ou cérébelleux du thalamus (Guehl et al., 2000; Macia et al., 2002). L'injection aiguë de Bicuculline ou de Muscimol (agoniste des récepteurs GABA) dans les territoires moteurs du GPi et de la SNr de PNH (Burbaud et al., 1998) provoque des effets antagonistes. En effet, une injection de Bicuculline dans le GPi induit une hypokinésie associée à une attitude dystonique, alors qu'une injection de Muscimol dans cette même structure induit une augmentation de l'activité générale et des mouvements de type choréiforme sans effet sur la posture ou la rigidité. A l'inverse, une injection de Bicuculline dans la SNr induit une hypertonie associée à des troubles de la posture et de l'équilibre avec une hyperextension de l'hémicorps controlatéral, alors qu'une injection de Muscimol induit des torticolis controlatéraux sévères associés à une hypotonie des membres. Enfin, l'injection intramusculaire d'agent cytotoxique (3NP : Acide 3-Nitropropionic) provoquant une lésion striatale, induit une dystonie asymétrique des membres inférieurs sans association avec d'autres troubles du mouvement (Cuny et al., 2008). Cependant, les mouvements anormaux obtenus dans notre modèle diffèrent sensiblement des mouvements rapportés dans ces différentes études. En effet, ils sont davantage en lien avec

des postures anormales qui sont renforcées par les mouvements volontaires sans caractère myoclonique. Ces caractéristiques se rapprochent des postures anormales rapportées lors des injections de Bicuculline dans le territoire pallidal du thalamus moteur ce qui conforte l'hypothèse d'un rôle important des ganglions de la base dans la physiopathologie des dystonies. Le fait que nous observions des différences phénotypiques avec les autres modèles de syndromes hyperkinétiques peut également provenir du fait que nous avons pratiqué des infusions chroniques qui permettent l'apparition progressive des troubles du mouvement qui peuvent ensuite se chroniciser et perdurer durant plusieurs semaines. Cette cinétique mime à une plus petite échelle ce qui peut se passer chez l'homme lors de l'apparition de dystonies primaires ou secondaires.

Ainsi, selon la technique d'injection employée, la drogue utilisée et la structure ciblée, nous constatons que les modifications d'activité des territoires sensori-moteurs des ganglions de la base et du thalamus induisent des syndromes hyperkinétiques dont le phénotype peut varier allant de simples myoclonies à des attitudes dystoniques en passant par des dyskinésies choréiques.

Une étude récente, réalisée chez le rongeur portant sur la modulation de l'activité cholinergique striatale par une approche pharmacologique, a également montré la survenue de modifications comportementales (Pelosi et al., 2017). Suite à une injection systémique ou intrastriatale d'OT chez des souris mutée *Gnal^{+/-}* (mutation associée à la dystonie DYT25 chez l'homme) les animaux développent plus de postures et mouvements anormaux en comparaison aux souris wildtype (WT). Le phénotype est majoritairement caractérisé par des postures de la hanches anormales et soutenues de manière intermittente, associées à une extension des membres postérieurs par rapport à l'axe lorsqu'ils sont dans une position de repos ou lorsque le corps et la tête sont inclinés. Des mouvements anormaux sont également observés de manière sporadique et sont caractérisés par des mouvements rapide haut/bas d'une ou des deux pattes antérieures. Les souris présentent aussi des contractions du corps et des secousses de la tête et du museau avec une lenteur du mouvement, un corps plus étendu et une démarche anormale des membres postérieurs. L'ensemble de ces symptômes disparaît par l'utilisation d'antagonistes muscariniques M1 (télenzépine, pirenzépine et trihexyphénidyle), qui soulagent les symptômes dystoniques chez les patients. Cette étude apporte là encore des indices quant au rôle du système cholinergique striatal dans l'apparition de symptômes dystoniques.

Enfin, des stéréotypies ont également été enregistrées chez nos animaux. Il s'agissait soit de mouvements simples avec une fréquence élevée (l'animal tapait avec sa main sur le tablier de façon régulière avec la même périodicité) soit de mouvements plus complexes avec une fréquence plus basse (touchait d'abord le montant latéral de la chaise puis son tablier et enfin la plaque séparant les deux membres supérieurs et ceci toujours dans le même ordre). Les stéréotypies sont des comportements répétitifs et habituels sans but évident (Mason, 1991), sont souvent considérés comme indiquant un mal-être et sont connues pour être liées au niveau d'anxiété (Bryant et al., 1988; Coleman and Pierre, 2014; Grabli et al., 2004; Mason, 1991; Novak et al., 1998; Vandeleest et al., 2011). On constate que lorsque les animaux commencent à présenter des mouvements anormaux du côté controlatéral à l'OT, ils expriment davantage de stéréotypies du côté sain car l'apparition des mouvements dystoniques est sans doute anxiogène pour l'animal. Ces stéréotypies étaient également observées au départ, du côté opposé aux infusions d'OT mais avant que les pompes ne soient démarrées (situation basale). Leur diminution de ce côté était sans doute liée aux mouvements anormaux qui ont réduit leur expression clinique. Ces observations permettent également de confirmer que les stéréotypies ne sont pas induites directement par l'infusion de l'OT.

II - Caractérisation fonctionnelle

L'augmentation de la transmission cholinergique intrastriatale par infusion d'OT entraîne donc des mouvements anormaux similaires aux dystonies observées chez l'homme. Comment peut-on expliquer ces troubles ? Si l'hypothèse que nous avons faite est juste et si nous nous basons sur le modèle anatomo-fonctionnel des ganglions de la base d'Alexander et Crutcher (Alexander and Crutcher, 1990), l'hypercholinergie que nous avons créé au sein du striatum devrait s'accompagner d'une diminution d'activité du pallidum interne. En effet, le pallidum interne représente la porte de sortie des ganglions de la base et son activité est déterminante dans la survenue des syndromes hypokinétiques et hyperkinétiques. Ainsi, une diminution de l'activité de cette structure GABAergique aura pour effet de lever l'inhibition qu'elle exerce sur le thalamus moteur qui en retour, par ses projections glutamatergiques excitatrices vers les cortex moteurs pourra augmenter l'activité de ces derniers entraînant alors un excès de mouvements (Vitek, 2002). Cette baisse d'activité a pu être observée chez des patients atteints de dystonie généralisée opérés pour l'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde (DBS) (Lenz et al., 1998; Merello et al., 2004; Starr et al., 2005; Vitek, 2002; Vitek et al., 1999; 1998; Zhuang et al., 2004). Les enregistrements per opératoire de l'activité unitaire du pallidum réalisés en per-opératoire chez ces patients révèlent une baisse anormale d'activité au moment des spasmes dystoniques par rapport au moment où le patient ne présente pas de signe clinique. Les enregistrements

électrophysiologiques que nous avons réalisés de façon chronique chez le 2^o singe confortent ces données obtenues chez l'homme. Nous avons mis en évidence une diminution de la RMS dans le pallidum interne du côté de l'infusion d'OT par rapport au pallidum enregistré du côté contrôle (NaCl). Nous avons pu enregistrer également l'activité unitaire de 38 neurones au sein du GPi du côté de l'infusion d'OT. L'activité moyenne était de $13,5 \pm 6,9$ potentiel d'action par seconde (PA/s). Nous n'avons pas pu comparer cette activité au pallidum du côté contrôle pour le moment car nous n'avons pas pu enregistrer d'activité unitaire de ce côté. Par contre, si nous la comparons aux données de la littérature obtenues dans le pallidum de primates sains ($82,5 \pm 2,5$ PA/s), l'activité que nous observons est très fortement diminuée (Starr et al., 2005). Si ces données préliminaires sont à confirmer chez un 2^o animal, elles confortent l'hypothèse d'une diminution anormale de l'activité du pallidum interne de notre animal qui est contemporaine des mouvements dystoniques induits par l'OT. A l'inverse, nous n'avons pas observé de différence significative d'activité globale entre côté sain et côté OT pour le GPe ou le putamen. Si l'on considère le schéma d'Alexander et Crutcher (Alexander and Crutcher, 1990), nous pensions observer une augmentation d'activité au niveau des neurones du putamen à l'origine de la voie directe et une augmentation d'activité des neurones du GPe qui aurait pu expliquer la baisse d'activité du pallidum interne. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que les enregistrements effectués au sein du putamen et du GPe correspondent à des régions qui ne sont pas forcément en connexion avec les régions enregistrées au niveau du GPi (Bergman et al., 1998). En effet, Bergman et al (1998) estiment que la probabilité que 2 neurones du pallidum interne reçoivent des afférences communes en provenance du striatum est de 10% chez le singe. Ceci sous-entendrait que les modifications d'activité enregistrées de façon chronique au niveau des plots situés au sein de chaque structure n'affectent pas l'ensemble de la structure concernée. Cet élément est également retrouvé dans d'autres pathologies du mouvement comme la maladie de Parkinson. En effet, les enregistrements réalisés chez le singe au niveau du putamen ou du GPi montrent des changements d'activité localisés à certaines régions de la structure cible (activations centrales avec inhibitions périphériques par exemple (Bergman et al., 1998). Dans la mesure où nous avons utilisé des électrodes implantées en chronique, nos enregistrements sont restreints à une zone limitée, ce qui n'est pas le cas lorsque les enregistrements unitaires sont réalisés en aigu avec changement du site d'enregistrement à chaque descente d'électrode permettant ainsi un quadrillage plus large de la structure cible.

Par ailleurs, l'étude du pattern d'activité des 38 neurones enregistrés de façon unitaire dans le GPi permet d'observer une augmentation de la proportion de neurones ayant un pattern en bouffée au fur et à mesure que les symptômes dystoniques se majorent et lorsque

les scores les plus élevés sont atteints sur la BFM. Ce type de modification du pattern d'activité n'est présent que lorsque les signes cliniques sont majeurs ce qui pose encore la question de leur implication dans la genèse des mouvements anormaux que nous observons. Toutefois, leur présence suggère qu'un pattern d'activité en bouffées au sein du GPi puisse participer à cette physiopathologie et notamment en jouant un rôle dans l'entretien des symptômes. Ceci reste bien sûr à vérifier chez un autre animal et à être conforté par davantage d'enregistrements unitaires. Ce type de pattern d'activité est régulièrement retrouvé au sein des ganglions de la base dans d'autres pathologies du mouvement comme la maladie de Parkinson (Filion et al., 1991), mais également chez l'homme souffrant de dystonie (Hutchison et al., 2003; Mink, 2003; Vitek, 2002; Wichmann and DeLong, 1996). Leur implication dans la physiopathologie de ces affections est souvent mise en avant et cette activité « bursty » serait une signature électrophysiologique des troubles du mouvement liés à une pathologie des ganglions de la base.

D'autre part, nous avons étudié les oscillations au sein du putamen, du GPe et du GPi. Les oscillations sont des phénomènes qui impliquent une large population de neurones qui peuvent appartenir à une même structure ou bien à un réseau plus étendu impliquant des structures différentes. Ainsi, si nous n'avons pas observé de différence d'activité globale au sein du GPe et du Putamen entre côté sain et côté OT, nous avons observé des oscillations d'activité dans la bande bêta autour de 28-31 Hz dans ces 2 structures uniquement du côté infusé avec l'OT. Ce même type d'oscillations a été enregistré dans le pallidum interne côté OT. Ces oscillations n'étaient présentes qu'aux stades sévères de la dystonie ce qui suggèrent qu'elles seraient davantage secondaires à l'apparition des symptômes qu'à l'origine de ceux-ci. Présentes au repos, comme s'il s'agissait d'un état de fonctionnement basal, ces oscillations enregistrées dans le putamen et le GPi n'étaient pas modulées par le mouvement volontaire. On peut donc se poser la question de leur rôle dans le cadre de ce modèle animal de dystonie. Elles pourraient être impliquées dans le maintien d'un tonus musculaire anormal participant ainsi au maintien de postures anormales. Si ces oscillations étaient liées à des afférences proprioceptives anormales en lien avec les troubles posturaux, elles seraient sans doute modulées par les mouvements volontaires, ce qui n'est pas le cas ici. Ainsi, la question de l'origine de ces oscillations reste ouverte. Paradoxalement, les oscillations enregistrées dans le GPe étaient modulées par le mouvement volontaire puisqu'elles disparaissaient dans cette condition clinique. Elles pourraient donc être influencées par des afférences proprioceptives générées par l'action. Nous n'avons pas évalué les champs récepteurs de ces populations de neurones et ne sommes donc pas en mesure de répondre à cette question aujourd'hui. Ces oscillations pourraient également être à l'origine de l'absence de mouvement

et leur disparition permettrait l'initiation motrice. Si c'était un phénomène physiologique nous observerions le même phénomène du côté contrôle, ce qui n'était le cas. Il est intéressant de noter que des oscillations ont été rapportées au sein des ganglions de la base chez des patients parkinsoniens, (Brown, 2003; Hutchison et al., 2004; 1997; R. Levy et al., 2001; 2000). Elles sont rattachées à l'akinésie parkinsonienne (absence de mouvement) car elles sont surtout présentes lorsque les patients sont en manque de L-Dopa et disparaissent ou sont nettement atténuées lorsque la motricité est restaurée par la prise de L-Dopa (Brown et al., 2001; R. Levy et al., 2001). Cependant, la fréquence de ces oscillations est plus basse dans la maladie de Parkinson (dans la bande thêta ou beta basse), et une hypothèse avancée par les auteurs quant à l'origine possible de ces oscillations synchrones, notamment les oscillations bêta de 15 à 30Hz, serait l'apport cortical glutamatergique (Nambu et al., 1996) du cortex moteur primaire (Brown and Marsden, 1999). Des activités rythmiques et des oscillations ont aussi été enregistrées dans le GPi de singes verts rendus parkinsoniens par le MPTP (un toxique mitochondrial) (Guehl et al., 2003) mais également dans le NST et le striatum (Bergman et al., 1994; Fillion et al., 1991; Miller and DeLong, 1987; Raz et al., 1996). La fréquence oscillatoire de cette activité rythmique était de 16 Hz (Raz et al., 1996) ou entre 8 et 20 Hz avec une moyenne de 14,4 Hz pour le STN et 10,5 Hz pour le GPi (Bergman et al., 1994) et leurs rôles n'étaient pas réellement identifiés. Ainsi, nous pouvons dire concernant notre modèle primate de dystonie que des oscillations anormales existent au sein des ganglions de la base dans des fréquences oscillatoires plus élevées que dans d'autres modèles animaux et qu'elles s'accompagnent d'une diminution d'activité globale au sein du GPi.

L'étude des relations de phase entre chaque plot d'enregistrement au sein de chaque structure n'a pas montré de cohérence entre les oscillations des différents groupes de neurones dans le Putamen et le GPe. Ceci suggère qu'il existe bien des oscillations au sein même de ces structures mais qu'elles ne sont pas synchrones entre les différentes populations de neurones. En revanche, une cohérence a été observée au sein du GPi à une fréquence de 31Hz traduisant une hypersynchronie pathologique de l'activité de cette structure de sortie des ganglions de la base. Ce phénomène a également été enregistré dans le GPi de singes parkinsoniens (Bergman et al., 1994) et participerait selon ces auteurs à l'émergence des symptômes parkinsoniens. Le fait que nous observions cette hypersynchronie entre les différentes populations neuronales du GPi et non au sein du GPe et du Putamen pourrait être lié à la fonction de cette structure qui représente la principale porte de sortie des ganglions de la base. Elle est à même d'influencer directement les voies motrices thalamo-corticales. Des modifications de la fréquence de décharge et du pattern du GPi pourraient ainsi participer aux troubles moteurs de nature dystonique chez nos animaux.

L'étude de la cohérence des oscillations entre le Putamen, le GPe et le GPi montre l'absence de relation de phase entre les oscillations enregistrées individuellement dans ces structures. Ceci ne reflète pas forcément l'absence de lien entre ces noyaux mais doit être interprété à la lumière de la méthode d'enregistrement. En effet, l'utilisation d'électrodes chroniques implantées dans un endroit précis et définitif du Putamen, du GPe et du GPi peuvent tout à fait enregistrer des oscillations à proximités des plots concernés sans que les populations neuronales à l'origine de ces oscillations oscillent de façon cohérente entre les structures. Si nous avons pu déplacer ces électrodes chroniques (à l'aide d'un micro descendeur par exemple) nous aurions peut-être pu observer une relation de phase entre les oscillations de ces différents noyaux. Des cohérences ont été rapportées dans des oscillations enregistrées dans les ganglions de la base de singes rendus parkinsoniens (Bergman et al., 1994; Raz et al., 1996). Il semble que ce paramètre soit déterminant dans la physiopathologie des signes parkinsoniens en altérant la qualité du dialogue entre les différentes structures et donc en altérant la sémantique du message circulant au sein des boucles cortico sous corticales. Nous pouvons donc émettre la même hypothèse au sujet des oscillations que nous avons enregistrées dans notre modèle à savoir que ces phénomènes oscillatoires pourraient modifier le message circulant au sein des boucles cortico sous corticales. Ce changement dans la qualité du message pourrait participer à la physiopathologie des troubles posturaux observés dans notre modèle.

Bien que le 2^e animal présentait des éléments dystoniques peu mobiles au niveau de l'hémicorps controlatéral à l'infusion d'OT, il avait également un ralentissement moteur similaire à un tableau d'akinésie parkinsonienne lorsque les symptômes et le score BFM étaient les plus élevés. En effet, il existait chez cet animal des modifications de la posture du tronc avec une attitude anté-fléchie, associées à un ralentissement des déplacements dans la cage. Les gestes réalisés avec les membres supérieurs étaient de faible amplitude et l'animal présentait une réduction des mouvements de mastication ainsi que de probables difficultés à déglutir comme en attestait son bavage. Ce dernier signe était davantage lié à des troubles de la déglutition par altération de la motricité oropharyngée qu'à des phénomènes dysautonomiques induit par l'OT. En effet, il est difficile d'incriminer des infusions intra striatales unilatérales dans un syndrome dysautonomique général. De plus, aucun trouble du transit intestinal ni trouble de la motricité pupillaire évaluée cliniquement n'ont été observés. Comment expliquer ce tableau clinique qui évoque un syndrome parkinsonien akinéto-rigide ? Les neurones cholinergiques interagissent avec les Medium Spiny Neurons (MSNs) qui sont les neurones de projections à l'origine des voies striato-pallidales directes et indirectes. Une altération du fonctionnement du système cholinergique pourrait donc avoir un

retentissement fonctionnel prédominant sur la voie indirecte avec comme conséquence une augmentation de l'activité du GPi par hyperactivité de cette voie. La dystonie pourrait s'intégrer dans ce cas-là dans le cadre des « dystonies OFF » des patients parkinsoniens. Cependant, cette hypothèse ne peut être retenue chez notre animal car l'activité globale et unitaire enregistrée dans le GPi est au contraire fortement diminuée par rapport à la fréquence des neurones du pallidum interne rapportée chez des singes rendus parkinsoniens (Bergman et al., 1994; Raz et al., 1996). Des effets modulateurs du système dopaminergique ne peuvent cependant être totalement exclus compte tenu des projections cholinergiques et dopaminergiques sur les MSNs.

Un effet cytotoxique de l'OT sur les MSNs pourrait également être évoqué comme étant à l'origine de ces symptômes akinétiques, mais la régression des signes cliniques à l'arrêt de la première infusion ne va pas dans ce sens. En effet, si une lésion striatale était incriminée dans cette symptomatologie, les signes cliniques seraient définitifs. La dernière hypothèse est celle d'une diffusion de l'OT en dehors des territoires moteurs du striatum. Cette hypothèse serait d'autant plus renforcée par notre étude préliminaire d'un marquage delta-Fos-B présent au niveau du noyau caudé. Ainsi, une diffusion de l'OT vers les territoires limbiques et associatifs du striatum pourrait induire une adynamie et un manque de motivation qui pourraient avoir un retentissement secondaire sur la qualité de la motricité avec une réduction de la quantité de mouvements et de l'amplitude ceux-ci. Des travaux réalisés sur le primate non-humain ont montré qu'une perturbation pharmacologique du striatum antérieur et du GPe engendre des troubles motivationnels (Saga et al., 2017; Sgambato-Faure and Tremblay, 2018; Sgambato-Faure et al., 2016). Il est ainsi facilement concevable qu'une modulation cholinergique intrastriatale du circuit cortico-ganglions de la base soit impliquée dans des troubles de la motivation.

III - Perspectives

Les expériences rapportées dans cette thèse restent préliminaires et doivent être confrontées, notamment sur le plan électrophysiologique, par la réalisation d'enregistrements chez d'autres animaux. Deux autres primates ont été récemment opérés et ils devraient nous permettre d'augmenter la taille de notre échantillonnage.

Indépendamment, ce travail soulève un certain nombre de questions débouchant sur autant de travaux futurs :

1. La modulation chronique des différents sous-types de récepteurs muscariniques striataux peut-elle induire des symptômes de nature dystonique chez le primate ?

Dans le but de répondre à cette question, nous envisageons d'augmenter la transmission cholinergique striatale par infusion chronique d'agonistes muscariniques sélectifs M1 purs. En effet, l'utilisation d'oxotrémorine agit sur le système muscarinique striatal de manière non sélective. L'utilisation d'agonistes M1 tels que la Cevimeline Hydrochloride (Tocris®) nous permettra ainsi d'investiguer le rôle post-synaptique du système cholinergique. L'utilisation d'antagonistes sélectifs M4 tels que le Tropicamide (Tocris®), nous permettra également de moduler la transmission cholinergique présynaptique et d'en étudier les effets.

2. La modulation chronique du système dopaminergique striatal peut-elle induire des symptômes de nature dystonique chez le primate ?

Nous n'avons pas abordé dans cette thèse de manière approfondie le lien très étroit qui uni le système cholinergique et le système dopaminergique striatal. En effet, la régulation fine de l'activité des MSNs ne se limite pas aux seuls apports dopaminergiques mais dépend d'interactions complexes entre les entrées corticales et thalamiques d'une part, et l'effet modulateur des interneurons locaux d'autre part. Il existe en particuliers de fortes interactions entre les systèmes dopaminergique (projections de la substance noire compacte) et cholinergique (interneurones) du striatum (Aldrin-Kirk et al., 2018). Par exemple, les terminaisons dopaminergiques expriment des récepteurs nicotiques (et peut-être des récepteurs M5), alors que les interneurons cholinergiques expriment les récepteurs D2 et D5 (Chesselet, 1984; Threlfell et al., 2012). Ces interneurons cholinergiques ont une action complexe sur les deux types de MSNs via les récepteurs M1 post-synaptiques et les récepteurs M4 pré-synaptiques (Jaunarajs et al., 2015). Les récepteurs M1 sont présents sur les MSNs striataux des deux voies, où ils sont localisés de manière extrasynaptique ou sur les épines dendritiques (Hersch et al., 1994; Yan et al., 2001). Ils induisent une augmentation durable de l'excitabilité intrinsèque des neurones de projection striatale et peuvent potentiellement conduire à une augmentation de l'activité des deux types de MSNs (Lv et al., 2017). Cependant, cette hypothèse reste à démontrer chez l'homme.

De plus, l'expression des récepteurs dopaminergiques est modifiée dans certains types de dystonie primaire ne répondant pas au traitement dopaminergique et des mutations dans des gènes spécifiques influençant l'expression des récepteurs dopaminergiques peuvent être associées à des syndromes dystoniques. De nombreuses études réalisées dans des modèles rongeurs de dystonie révèlent également une défaillance de ce système dopaminergique (cf. **Tableau 4**). Ainsi, le rôle joué par le système dopaminergique dans la physiopathologie de la dystonie primaire est non négligeable bien qu'incertain. Une série de données suggère qu'une augmentation de l'activité dans la voie directe, récemment reportée dans des cas de dystonies focales (Simonyan et al., 2017) et généralisées (Niethammer et al., 2011; Simonyan et al.,

2017), et dans des cas de LID (Levodopa-Induced-Dyskinesia) (Bastide et al., 2015), pourrait expliquer la dimension hyperkinétique de la dystonie mobile. Le rôle de la voie indirecte est plus controversé.

En outre, nous ne savons pas si la tonalité cholinergique accrue supposée dans la dystonie est le résultat de : i) une libération synaptique excessive de l'acétylcholine par les interneurons cholinergiques, ii) des changements post-synaptiques de la sensibilité des récepteurs M1, iii) un "paradoxal" effet excitateur de la stimulation des récepteurs D2 sur les interneurons cholinergiques ou sur les MSNs. De plus, les récepteurs M4 localisés de manière pré-synaptique dans la voie directe ont récemment montré une augmentation de l'excitabilité des récepteurs D1 sur les MSNs (Hernández-Flores et al., 2015). S'ils sont surexprimés dans la dystonie (ce qui reste à prouver), ils peuvent activer sélectivement les MSNs à l'origine de la voie directe renforçant la dimension hyperkinétique du trouble. C'est pourquoi nous envisageons donc d'étudier les effets d'une infusion chronique d'agonistes sélectifs D1 dans le putamen de primate non-humain, afin de connaître l'implication de la voie directe dans l'apparition des symptômes hyperkinétiques dystoniques.

Ces études potentielles des systèmes cholinergiques et dopaminergiques via l'activation ou l'inhibition sélective de leurs récepteurs de manière chronique, laisse envisager une multitude de possibilités via des nouvelles techniques. En effet, il serait intéressant de moduler sélectivement l'ensemble de ces récepteurs par des techniques de DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs = Récepteurs designés et activés exclusivement par des ligands spécifiquement designés) (Roth, 2016).

3. L'augmentation chronique de la transmission cholinergique et dopaminergique intrastriatale peut-elle induire également des symptômes de types dystoniques chez le modèle rongeur de manière persistante ?

Dans le but de répondre à cette question nous projetons d'augmenter la transmission cholinergique et/ou dopaminergique striatale par infusion chronique d'agonistes muscariniques M1 et d'agoniste dopaminergique D1. Pour ce faire, nous procéderons à des infusions chroniques pendant quelques semaines à l'aide de micropompes chez des modèles rongeurs WT et/ou existants mutés sur des gènes connus pour leur implication dans la dystonie chez l'homme. Nous filmerons les animaux et étudierons leur comportement moteur afin de le quantifier à l'aide de tests moteurs validés chez les rongeurs (Test de l'Openfield, Activité locomotrice, Rotarod, Ledge test, Test du cylindre).

4. Comment appréhender les modifications d'activité au sein des voies directe et indirecte après infusions d'agonistes muscariniques intra striataux ?

Nous réaliserons des infusions chroniques intra striatales pendant quelques semaines chez des souris transgéniques (Drd1a-EGFP), génétiquement modifiées et marquées spécifiquement au niveau des MSNs portant des récepteurs D1. Dans un second temps nous réaliserons des études en patch clamps sur tranches de striatum afin de caractériser l'activité électrique et étudier les phénomènes de plasticité (LTD et LTP) des MSNs à l'origine des voies directe (D1) et indirecte (D2). Ce travail sera réalisé en collaboration avec l'équipe de Jérôme Beaufreton, DR2 au sein de l'IMN CNRS UMR 5293.

5. Quel est le retentissement des infusions chroniques d'agonistes muscariniques striataux sur l'activité métabolique du striatum ?

Jusqu'à présent, nous avons mis au point une technique de marquage du delta-Fos-B qui permet d'apprécier l'activité cellulaire des neurones du striatum. Nous souhaitons maintenant utiliser la DAB pour révéler un simple marquage delta-Fos-B et dupliquer ainsi nos résultats préliminaires, et réaliser un double marquage delta-Fos-B/récepteur D1 par fluorescence pour quantifier le nombre de MSNs D1 et MSNs D2 exprimant le delta-Fos-B. Ce travail nous permettra d'alimenter les discussions autour du rôle des voies directe et indirecte dans la physiopathologie des dystonies.

6. L'implication des territoires limbiques striataux pourrait-elle être à l'origine de l'adynamie et d'un manque de motivation lorsque les symptômes sont à leur apogée dans notre modèle ?

Afin de répondre à cette question, nous envisageons d'entraîner nos animaux à réaliser une tâche cognitivo-motrice mettant en jeu la récompense. Ainsi, en modulant la qualité de la récompense lors d'une tâche de préhension fine et en mesurant les temps de réaction et de mouvement, nous devrions pouvoir vérifier cette hypothèse. De plus, l'enregistrement des différentes caractéristiques EMG et des déplacements dans l'espace, nous permettraient d'étudier les caractères purement moteur de la tâche dans le but de les corrélérer avec la clinique observée. Nous avons déjà développé le dispositif de récompense dans le cadre d'une tâche comportementale et, devons entraîner les futurs animaux.

L'ensemble de ces questions non résolues offre de nombreuses perspectives d'études très intéressantes dont les réponses permettraient un affinement dans la compréhension de la physiopathologie des dystonies. Cette meilleure compréhension des systèmes fins sera un atout certain dans les perspectives de traitements appliqués aux patients.

Conclusion

Conclusion

La physiopathologie des dystonies est encore de nos jours mal comprise et complexe. De nombreux modèles animaux rongeurs et primates ont tenté d'en reproduire en vain l'ensemble de la complexité symptomatique tant d'un point de vue phénoménologique que de son décours temporel. A travers ces travaux de thèse nous avons pu élaborer un nouveau modèle pharmaco-clinique des dystonies en modulant le système cholinergique striatal chez le primate non-humain. En utilisant une technique originale d'infusion chronique d'agoniste muscarinique, nous avons ainsi pu obtenir des postures et des mouvements anormaux proches de ceux rencontrés chez les patients dystoniques. Ces symptômes ont pu être maintenus sur de longues périodes renforçant l'utilité future d'un tel modèle animal. Les études électrophysiologiques menées en parallèle, montrent que ce modèle est en accord avec les données collectées chez les patients dystoniques.

Ces recherches restent encore préliminaires et soulèvent de nombreuses questions. La première d'entre elles est de comprendre comment une augmentation du taux d'acétylcholine intrastriatal peut aboutir au syndrome dystonique. Quels sont les mécanismes sous-jacents sont à l'origine des modifications d'activités au sein du réseau intrastriatal et des projections striato-pallido-thalamo-corticales ? Quelle est la nature des interactions fines existant entre dopamine et acétylcholine et qui *in fine* aboutiront au processus pathologique ?

L'ensemble des pistes que ce travail soulève devrait permettre à l'avenir d'apporter un éclaircissement sur les nombreuses zones d'ombres que nous réserve encore la physiopathologie des dystonies.

Bibliographie

Bibliographie

- Abbruzzese, G., Marchese, R., Buccolieri, A., Gasparetto, B., Trompetto, C., 2001. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 124, 537–545.
- Abe, C., Tashiro, T., Tanaka, K., Ogihara, R., Morita, H., 2009. A novel type of implantable and programmable infusion pump for small laboratory animals. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 59, 7–12. doi:10.1016/j.vascn.2008.09.002
- Albanese, A., Asmus, F., Bhatia, K.P., Elia, A.E., Elibol, B., Filippini, G., Gasser, T., Krauss, J.K., Nardocci, N., Newton, A., Valls-Solè, J., 2011. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias., in: Presented at the European journal of neurology, Wiley/Blackwell (10.1111), pp. 5–18. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
- Albanese, A., Barnes, M.P., Bhatia, K.P., Fernandez-Alvarez, E., Filippini, G., Gasser, T., Krauss, J.K., Newton, A., Rektor, I., Savoiardo, M., Valls-Solè, J., 2006. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur. J. Neurol.* 13, 433–444. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S.B., DeLong, M.R., Fahn, S., Fung, V.S.C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H.A., Klein, C., Lang, A.E., Mink, J.W., Teller, J.K., 2013. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 28, 863–873. doi:10.1002/mds.25475
- Albright, A.L., Barry, M.J., Shafton, D.H., Ferson, S.S., 2001. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol* 43, 652–657.
- Alcantara, A.A., Mrzljak, L., Jakab, R.L., Levey, A.I., Hersch, S.M., Goldman-Rakic, P.S., 2001. Muscarinic m1 and m2 receptor proteins in local circuit and projection neurons of the primate striatum: anatomical evidence for cholinergic modulation of glutamatergic prefronto-striatal pathways. *J. Comp. Neurol.* 434, 445–460.
- Aldrin-Kirk, P., Heuer, A., Rylander Ottosson, D., Davidsson, M., Mattsson, B., Björklund, T., 2018. Chemogenetic modulation of cholinergic interneurons reveals their regulating role on the direct and indirect output pathways from the striatum. *Neurobiology of Disease* 109, 148–162. doi:10.1016/j.nbd.2017.10.010
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D., 1990. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 13, 266–271.
- Amemori, S., Amemori, K.-I., Cantor, M.L., Graybiel, A.M., 2015. A non-invasive head-holding device for chronic neural recordings in awake behaving monkeys. *Journal of Neuroscience Methods* 240, 154–160. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.11.006
- Aosaki, T., Miura, M., Suzuki, T., Nishimura, K., Masuda, M., 2010. Acetylcholine-dopamine balance hypothesis in the striatum: an update. *Geriatr Gerontol Int* 10 Suppl 1, S148–57. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00588.x
- Apicella, P., 2007. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends in Neurosciences* 30, 299–306. doi:10.1016/j.tins.2007.03.011
- Baizabal Carvallo, J.F., Simpson, R., Jankovic, J., 2011. Diagnosis and treatment of complications related to deep brain stimulation hardware. *Mov Disord.* 26, 1398–1406. doi:10.1002/mds.23800
- Balcioglu, A., Kim, M.-O., Sharma, N., Cha, J.-H., Breakefield, X.O., Standaert, D.G., 2007. Dopamine release is impaired in a mouse model of DYT1 dystonia. *J. Neurochem.* 102, 783–788. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04590.x
- Balleine, B.W., Delgado, M.R., Hikosaka, O., 2007. The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J. Neurosci.* 27, 8161–8165. doi:10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007

- Bao, L., Patel, J.C., Walker, R.H., Shashidharan, P., Rice, M.E., 2010. Dysregulation of striatal dopamine release in a mouse model of dystonia. *J. Neurochem.* 114, 1781–1791. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06890.x
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M.J., Hallett, M., Gerloff, C., 1998. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol.* 44, 828–831. doi:10.1002/ana.410440520
- Barow, E., Neumann, W.-J., Brücke, C., Huebl, J., Horn, A., Brown, P., Krauss, J.K., Schneider, G.-H., Kühn, A.A., 2014. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain* 137, 3012–3024. doi:10.1093/brain/awu258
- Bastide, M.F., Meissner, W.G., Picconi, B., Fasano, S., Fernagut, P.-O., Feyder, M., Francardo, V., Alcacer, C., Ding, Y., Brambilla, R., Fisone, G., Stoessl, A.J., Bourdenx, M., Engeln, M., Navailles, S., De Deurwaerdère, P., Ko, W.K.D., Simola, N., Morelli, M., Groc, L., Rodriguez, M.-C., Gurevich, E.V., Quik, M., Morari, M., Mellone, M., Gardoni, F., Tronci, E., Guehl, D., Tison, F., Crossman, A.R., Kang, U.J., Steece-Collier, K., Fox, S., Carta, M., Cenci, M.A., Bézard, E., 2015. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 132, 96–168. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.07.002
- Ben-Ari, Y., Aniksztejn, L., Bregestovski, P., 1992. Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction. *Trends in Neurosciences* 15, 333–339.
- Bennett, B.D., Callaway, J.C., Wilson, C.J., 2000. Intrinsic membrane properties underlying spontaneous tonic firing in neostriatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 20, 8493–8503.
- Bennett, B.D., Wilson, C.J., 1998. Synaptic regulation of action potential timing in neostriatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience* 18, 8539–8549.
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Hallett, M., Thompson, P.D., Manfredi, M., Marsden, C.D., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121 (Pt 7), 1195–1212.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovlin, H., Abeles, M., Vaadia, E., 1998. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences* 21, 32–38.
- 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, 507–520. doi:10.1152/jn.1994.72.2.507
- Berman, B.D., Starr, P.A., Marks, W.J., Ostrem, J.L., 2009. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 87, 37–44. doi:10.1159/000195718
- Bernard, V., Laribi, O., Levey, A.I., Bloch, B., 1998. Subcellular redistribution of m2 muscarinic acetylcholine receptors in striatal interneurons in vivo after acute cholinergic stimulation. *Journal of Neuroscience* 18, 10207–10218.
- Bernard, V., Normand, E., Bloch, B., 1992. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing muscarinic receptor genes. *Journal of Neuroscience* 12, 3591–3600.
- Bhatia, K.P., Marsden, C.D., 1994. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117 (Pt 4), 859–876.
- Bishop, G.A., Chang, H.T., Kitai, S.T., 1982. Morphological and physiological properties of neostriatal neurons: an intracellular horseradish peroxidase study in the rat. *NEUROSCIENCE* 7, 179–191.
- Blahak, C., Capelle, H.-H., Baezner, H., Kinfe, T.M., Hennerici, M.G., Krauss, J.K., 2011. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia? *Journal of Neural Transmission* 118, 549–553. doi:10.1007/s00702-010-0544-y
- Blood, A.J., 2013. Imaging studies in focal dystonias: a systems level approach to studying a systems level disorder. *Curr Neuropharmacol* 11, 3–15. doi:10.2174/157015913804999513

- Bolam, J.P., Wainer, B.H., Smith, A.D., 1984. Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *NEUROSCIENCE* 12, 711–718.
- Bonsi, P., Cuomo, D., Martella, G., Madeo, G., Schirinzi, T., Puglisi, F., Ponterio, G., Pisani, A., 2011. Centrality of Striatal Cholinergic Transmission in Basal Ganglia Function. *Front. Neuroanat.* 5, 1–9. doi:10.3389/fnana.2011.00006
- Bonsi, P., Martella, G., Cuomo, D., Platania, P., Sciamanna, G., Bernardi, G., Wess, J., Pisani, A., 2008. Loss of Muscarinic Autoreceptor Function Impairs Long-Term Depression But Not Long-Term Potentiation in the Striatum. *Journal of Neuroscience* 28, 6258–6263. doi:10.1523/JNEUROSCI.1678-08.2008
- Braun, C., Schweizer, R., Heinz, U., Wiech, K., Birbaumer, N., Topka, H., 2003. Task-specific plasticity of somatosensory cortex in patients with writer's cramp. *NeuroImage* 20, 1329–1338. doi:10.1016/S1053-8119(03)00375-6
- Breakefield, X.O., Blood, A.J., Li, Y., Hallett, M., Hanson, P.I., Standaert, D.G., 2008. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 9, 222–234. doi:10.1038/nrn2337
- Bressman, S.B., Sabatti, C., Raymond, D., de Leon, D., Klein, C., Kramer, P.L., Brin, M.F., Fahn, S., Breakefield, X., Ozelius, L.J., Risch, N.J., 2000. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 54, 1746–1752.
- Brocks, D.R., 1999. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharm Sci* 2, 39–46.
- Brown, P., 2003. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 18, 357–363. doi:10.1002/mds.10358
- Brown, P., Marsden, C.D., 1999. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 14, 423–429.
- 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. *J. Neurosci.* 21, 1033–1038.
- Bryant, C.E., Rupniak, N.M., Iversen, S.D., 1988. Effects of different environmental enrichment devices on cage stereotypies and autoaggression in captive cynomolgus monkeys. *J. Med. Primatol.* 17, 257–269.
- Burbaud, P., Bonnet, B., Guehl, D., Lagueny, A., Bioulac, B., 1998. Movement disorders induced by gamma-aminobutyric agonist and antagonist injections into the internal globus pallidus and substantia nigra pars reticulata of the monkey. *Brain Research* 780, 102–107.
- Burke, R.E., Fahn, S., Marsden, C.D., Bressman, S.B., Moskowitz, C., Friedman, J., 1985. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73–77.
- Burton, A.C., Nakamura, K., Roesch, M.R., 2015. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: Neural correlates of reward-guided decision-making. *Neurobiology of Learning and Memory* 117, 51–59. doi:10.1016/j.nlm.2014.05.003
- Bütetfisch, C.M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F., Hallett, M., 2005. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov Disord.* 20, 545–551. doi:10.1002/mds.20367
- Byrnes, M.L., Thickbroom, G.W., Wilson, S.A., Sacco, P., Shipman, J.M., Stell, R., Mastaglia, F.L., 1998. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 121 (Pt 5), 977–988.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., Di Filippo, M., 2014. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Publishing Group* 17, 1022–1030. doi:10.1038/nn.3743
- Calabresi, P., Stefani, A., Mercuri, N.B., Bernardi, G., 1989. Acetylcholine-dopamine balance in striatum: is it still a target for antiparkinsonian therapy? *EXS* 57, 315–321.

- Calderon, D.P., Fremont, R., Kraenzlin, F., Khodakhah, K., 2011. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nat Neurosci* 14, 357–365. doi:10.1038/nn.2753
- Cao, C., Pan, Y., Li, D., Zhan, S., Zhang, J., Sun, B., 2013. Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. *Mov Disord.* 28, 1877–1882. doi:10.1002/mds.25586
- Carbon, M., Eidelberg, D., 2009. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *NEUROSCIENCE* 164, 220–229. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.12.041
- Carbon, M., Raymond, D., Ozelius, L., Saunders-Pullman, R., Frucht, S., Dhawan, V., Bressman, S., Eidelberg, D., 2013. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology* 80, 385–391. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0798
- Carbon, M., Su, S., Dhawan, V., Raymond, D., Bressman, S., Eidelberg, D., 2004. Regional metabolism in primary torsion dystonia: effects of penetrance and genotype. *Neurology* 62, 1384–1390.
- Ceballos-Baumann, A.O., Brooks, D.J., 1997. Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. *Adv Neurol* 74, 127–139.
- Champtiaux, N., Gotti, C., Cordero-Erausquin, M., David, D.J., Przybylski, C., Léna, C., Clementi, F., Moretti, M., Rossi, F.M., Le Novère, N., McIntosh, J.M., Gardier, A.M., Changeux, J.-P., 2003. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J. Neurosci.* 23, 7820–7829.
- Chan, J., Brin, M.F., Fahn, S., 1991. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord.* 6, 119–126. doi:10.1002/mds.870060206
- Chen, P., Burdette, A.J., Porter, J.C., Ricketts, J.C., Fox, S.A., Nery, F.C., Hewett, J.W., Berkowitz, L.A., Breakefield, X.O., Caldwell, K.A., Caldwell, G.A., 2010. The early-onset torsion dystonia-associated protein, torsinA, is a homeostatic regulator of endoplasmic reticulum stress response. *Human Molecular Genetics* 19, 3502–3515. doi:10.1093/hmg/ddq266
- Chen, R., 2000. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 9, S26–32.
- Chen, R., Hallett, M., 1999. The time course of changes in motor cortex excitability associated with voluntary movement. *Can. J. Neurol. Sci* 26, 163–169.
- Chen, R., Hallett, M., 1998. Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 102–106.
- Chesselet, M.F., 1984. Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain: facts and hypothesis. *NEUROSCIENCE* 12, 347–375.
- Cheung, T., Noecker, A.M., Alterman, R.L., McIntyre, C.C., Tagliati, M., 2014. Defining a therapeutic target for pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Ann Neurol.* 76, 22–30. doi:10.1002/ana.24187
- Chiken, S., Shashidharan, P., Nambu, A., 2008. Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. *J. Neurosci.* 28, 13967–13977. doi:10.1523/JNEUROSCI.3834-08.2008
- Choi, E.Y., Yeo, B.T.T., Buckner, R.L., 2012. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology* 108, 2242–2263. doi:10.1152/jn.00270.2012
- Chung, M., Huh, R., 2016. Different clinical course of pallidal deep brain stimulation for phasic- and tonic-type cervical dystonia. *Acta Neurochir (Wien)* 158, 171–80– discussion 180. doi:10.1007/s00701-015-2646-7
- Cisek, P., Kalaska, J.F., 2010. Neural Mechanisms for Interacting with a World Full of Action Choices. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 269–298. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135409
- Clément, C., Lalonde, R., Strazielle, C., 2012. Acetylcholinesterase activity in the brain of dystonia musculorum (Dst(dt-J)) mutant mice. *Neuroscience Research* 72, 79–86. doi:10.1016/j.neures.2011.09.005
- Cohen, L.G., Hallett, M., 1988. Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 38, 1005–1012.

- Coleman, K., Pierre, P.J., 2014. Assessing anxiety in nonhuman primates. *ILAR J* 55, 333–346. doi:10.1093/ilar/ilu019
- Consky, E.S., Basinski, A., Belle, L., Ranawaya, R., Lang, A., 1990. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability, *Neurology*. ed.
- CORNER, B.D., 1952. Dystonia musculorum deformans in siblings; treated with artane (trihexyphenidyl). *Proc. R. Soc. Med.* 45, 451–452.
- Cragg, S.J., 2006. Meaningful silences: how dopamine listens to the ACh pause. *Trends in Neurosciences* 29, 125–131. doi:10.1016/j.tins.2006.01.003
- Crossman, A.R., Mitchell, I.J., Sambrook, M.A., Jackson, A., 1988. Chorea and myoclonus in the monkey induced by gamma-aminobutyric acid antagonism in the lentiform complex. The site of drug action and a hypothesis for the neural mechanisms of chorea. *Brain* 111 (Pt 5), 1211–1233.
- Crossman, A.R., Sambrook, M.A., Jackson, A., 1984. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 107 (Pt 2), 579–596.
- Cui, G., Jun, S.B., Jin, X., Pham, M.D., Vogel, S.S., Lovinger, D.M., Costa, R.M., 2013. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* 494, 238–242. doi:10.1038/nature11846
- Cuny, E., Ghorayeb, I., Guehl, D., Escola, L., Bioulac, B., Burbaud, P., 2008. Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey. *Neurobiology of Disease* 30, 151–161. doi:10.1016/j.nbd.2007.12.011
- Cury, R.G., Kalia, S.K., Shah, B.B., Jimenez-Shahed, J., Prashanth, L.K., Moro, E., 2018. Surgical treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother* 18, 477–492. doi:10.1080/14737175.2018.1478288
- Dang, M.T., Yokoi, F., McNaught, K.S.P., Jengelley, T.-A., Jackson, T., Li, J., Li, Y., 2005. Generation and characterization of Dyt1 ΔGAG knock-in mouse as a model for early-onset dystonia. *Experimental Neurology* 196, 452–463. doi:10.1016/j.expneurol.2005.08.025
- DeAndrade, M.P., Yokoi, F., van Groen, T., Lingrel, J.B., Li, Y., 2011. Characterization of Atp1a3 mutant mice as a model of rapid-onset dystonia with parkinsonism. *Behavioural Brain Research* 216, 659–665. doi:10.1016/j.bbr.2010.09.009
- Delmaire, C., Vidailhet, M., Elbaz, A., Bourdain, F., Bleton, J.P., Sangla, S., Meunier, S., Terrier, A., Lehericy, S., 2007. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology* 69, 376–380. doi:10.1212/01.wnl.0000266591.49624.1a
- DeLong, M.R., Wichmann, T., 2007. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64, 20–24. doi:10.1001/archneur.64.1.20
- Destarac, 1901. Torticollis spasmodique et spasmes fonctionnels, *Rev Neurol*. ed. Paris.
- Ding, J., Guzman, J.N., Tkatch, T., Chen, S., Goldberg, J.A., Ebert, P.J., Levitt, P., Wilson, C.J., Hamm, H.E., Surmeier, D.J., 2006. RGS4-dependent attenuation of M4 autoreceptor function in striatal cholinergic interneurons following dopamine depletion. *Nat Neurosci* 9, 832–842. doi:10.1038/nn1700
- Doherty, K.M., Silveira-Moriyama, L., Parkkinen, L., Healy, D.G., Farrell, M., Mencacci, N.E., Ahmed, Z., Brett, F.M., Hardy, J., Quinn, N., Counihan, T.J., Lynch, T., Fox, Z.V., Revesz, T., Lees, A.J., Holton, J.L., 2013. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 70, 571–579. doi:10.1001/jamaneurol.2013.172
- Dong, M., Richards, D.A., Goodnough, M.C., Tepp, W.H., Johnson, E.A., Chapman, E.R., 2003. Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells. *J. Cell Biol.* 162, 1293–1303. doi:10.1083/jcb.200305098
- Dong, M., Yeh, F., Tepp, W.H., Dean, C., Johnson, E.A., Janz, R., Chapman, E.R., 2006. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 312, 592–596. doi:10.1126/science.1123654

- Dressler, D., Kanovsky, P., 2015. Botulinum Toxin Therapy of Dystonia, in: *Dystonia and Dystonic Syndromes*. Springer Vienna, Vienna, pp. 127–149. doi:10.1007/978-3-7091-1516-9_10
- Dressler, D., Tacik, P., Adib Saberi, F., 2014. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *Journal of Neural Transmission* 121, 29–31. doi:10.1007/s00702-013-1076-z
- Dressler, D., Tacik, P., Saberi, F.A., 2015. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *Journal of Neural Transmission* 122, 297–300. doi:10.1007/s00702-014-1253-8
- Elia, A.E., Albanese, A., 2010. Emerging parkinsonian phenotypes. *Revue Neurologique* 166, 834–840. doi:10.1016/j.neurol.2010.07.017
- Erbguth, F., Claus, D., Engelhardt, A., Dressler, D., 1993. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 1235–1236.
- Espay, A.J., Morgante, F., Purzner, J., Gunraj, C.A., Lang, A.E., Chen, R., 2006. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol* 59, 825–834. doi:10.1002/ana.20837
- Evatt, M.L., Freeman, A., Factor, S., 2011. Adult-onset dystonia. *Handb Clin Neurol* 100, 481–511. doi:10.1016/B978-0-444-52014-2.00037-9
- Everitt, B.J., Robbins, T.W., 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 48, 649–684. doi:10.1146/annurev.psych.48.1.649
- Evidente, V.G.H., Advincula, J., Esteban, R., Pasco, P., Alfon, J.A., Natividad, F.F., Cuanang, J., Luis, A.S., Gwinn-Hardy, K., Hardy, J., Hernandez, D., Singleton, A., 2002. Phenomenology of “Lubag” or X-linked dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 17, 1271–1277. doi:10.1002/mds.10271
- Exley, R., McIntosh, J.M., Marks, M.J., Maskos, U., Cragg, S.J., 2012. Striatal $\alpha 5$ nicotinic receptor subunit regulates dopamine transmission in dorsal striatum. *J. Neurosci* 32, 2352–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.4985-11.2012
- Fahn, S., 2011. Classification of movement disorders. *Mov Disord* 26, 947–957. doi:10.1002/mds.23759
- Fahn, S., 1988. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 50, 1–8.
- Fahn, S., Bressman, S.B., Marsden, C.D., 1998. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 78, 1–10.
- Fahn, S., Marsden, C.D., Calne, D.B., 1987. *Classification and investigation of dystonia*, London: Butterworths. ed. Butterworths.
- Fan, J., Cao, H., Su, L., Ling, Z., Liu, Z., Lan, X., Xu, Y., Chen, W., Yin, Y., 2012. NT-proBNP, but not ANP and C-reactive protein, is predictive of paroxysmal atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 33, 93–100. doi:10.1007/s10840-011-9606-9
- Fan, X., Nelson, B.D., Ai, Y., Stiles, D.K., Gash, D.M., Hardy, P.A., Zhang, Z., 2015. Continuous intraputamenal convection-enhanced delivery in adult rhesus macaques. *Journal of Neurosurgery* 123, 1569–1577. doi:10.3171/2015.1.JNS132345
- Fernagut, P.O., Diguët, E., Stefanova, N., Biran, M., Wenning, G.K., Canioni, P., Bioulac, B., Tison, F., 2002. Subacute systemic 3-nitropropionic acid intoxication induces a distinct motor disorder in adult C57Bl/6 mice: behavioural and histopathological characterisation. *NEUROSCIENCE* 114, 1005–1017.
- Filion, M., Tremblay, L., Bédard, P.J., 1991. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research* 547, 152–161.
- Ford, B., Greene, P., Louis, E.D., Petzinger, G., Bressman, S.B., Goodman, R., Brin, M.F., Sadiq, S., Fahn, S., 1996. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 53, 1241–1246.

- Foster, D.J., Gentry, P.R., Lizardi-Ortiz, J.E., Bridges, T.M., Wood, M.R., Niswender, C.M., Sulzer, D., Lindsley, C.W., Xiang, Z., Conn, P.J., 2014. M5 receptor activation produces opposing physiological outcomes in dopamine neurons depending on the receptor's location. *J. Neurosci.* 34, 3253–3262. doi:10.1523/JNEUROSCI.4896-13.2014
- França, C., de Andrade, D.C., Teixeira, M.J., Galhardoni, R., Silva, V., Barbosa, E.R., Cury, R.G., 2018. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: A systematic review. *Brain Stimulation* 11, 249–260. doi:10.1016/j.brs.2017.11.015
- Frevert, J., Dressler, D., 2010. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? *Biologics* 4, 325–332. doi:10.2147/BTT.S14902
- Frueh, B.R., Felt, D.P., Wojno, T.H., Musch, D.C., 1984. Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch. Ophthalmol.* 102, 1464–1468.
- Fuchs, T., Gavarini, S., Saunders-Pullman, R., Raymond, D., Ehrlich, M.E., Bressman, S.B., Ozelius, L.J., 2009. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat. Genet.* 41, 286–288. doi:10.1038/ng.304
- Fureman, B.E., Jinnah, H.A., Hess, E.J., 2002. Triggers of paroxysmal dyskinesia in the calcium channel mouse mutant tottering. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73, 631–637.
- Furukawa, Y., Kish, S., 2017. Tyrosine Hydroxylase Deficiency.
- Galardi, G., Perani, D., Grassi, F., Bressi, S., Amadio, S., Antoni, M., Comi, G.C., Canal, N., Fazio, F., 1996. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 94, 172–176.
- Gerfen, C.R., Bolam, J.P., 2017. “The neuroanatomical organization of the basal ganglia” in *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function* 3–32.
- Gerfen, C.R., Surmeier, D.J., 2011. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 441–466. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113641
- Gerfen, C.R., Young, W.S., 1988. Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Research* 460, 161–167.
- Giannakopoulou, D., Armata, I., Mitsacos, A., Shashidharan, P., Giompres, P., 2010. Modulation of the basal ganglia dopaminergic system in a transgenic mouse exhibiting dystonia-like features. *Journal of Neural Transmission* 117, 1401–1409. doi:10.1007/s00702-010-0521-5
- Giorguieff, M.F., Le Floc'h, M.L., Westfall, T.C., Glowinski, J., Besson, M.J., 1976. Nicotinic effect of acetylcholine on the release of newly synthesized [3H]dopamine in rat striatal slices and cat caudate nucleus. *Brain Research* 106, 117–131. doi:10.1016/0006-8993(76)90077-9
- Goldberg, J.A., Teagarden, M.A., Foehring, R.C., Wilson, C.J., 2009. Nonequilibrium calcium dynamics regulate the autonomous firing pattern of rat striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 29, 8396–8407. doi:10.1523/JNEUROSCI.5582-08.2009
- Goldberg, J.A., Wilson, C.J., 2005. Control of spontaneous firing patterns by the selective coupling of calcium currents to calcium-activated potassium currents in striatal cholinergic interneurons. *J. Neurosci.* 25, 10230–10238. doi:10.1523/JNEUROSCI.2734-05.2005
- Goodchild, R.E., Kim, C.E., Dauer, W.T., 2005. Loss of the Dystonia-Associated Protein TorsinA Selectively Disrupts the Neuronal Nuclear Envelope. *Neuron* 48, 923–932. doi:10.1016/j.neuron.2005.11.010
- Gowers, W.R., 1888. *A Manual of Diseases of the Nervous System*, Churchill. ed. London.
- Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E.C., Agid, Y., Féger, J., François, C., Tremblay, L., 2004. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 127, 2039–2054. doi:10.1093/brain/awh220
- Grahn, J.A., Parkinson, J.A., Owen, A.M., 2008. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology* 86, 141–155. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.004
- Grandas, F., Elston, J., Quinn, N., Marsden, C.D., 1988. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51, 767–772.

- Graybiel, A.M., 2016. The Striatum and Decision-Making Based on Value, in: *Micro-, Meso- and Macro-Dynamics of the Brain, Research and Perspectives in Neurosciences*. Springer International Publishing, Cham, pp. 81–84. doi:10.1007/978-3-319-28802-4_6
- Graybiel, A.M., 2004. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. *Parkinsonism and Related Disorders* 10, 293–296. doi:10.1016/j.parkreldis.2004.03.007
- Graybiel, A.M., Grafton, S.T., 2015. The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, a021691–13. doi:10.1101/cshperspect.a021691
- Greene, P., 1992. Baclofen in the treatment of dystonia. *Clin Neuropharmacol* 15, 276–288.
- Greene, P.E., Fahn, S., 1992. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord* 7, 48–52. doi:10.1002/mds.870070109
- Gregory, A., Hayflick, S.J., 2017. Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration.
- Groen, J.L., Ritz, K., Contarino, M.F., van de Warrenburg, B.P., Aramideh, M., Foncke, E.M., van Hilten, J.J., Schuurman, P.R., Speelman, J.D., Koelman, J.H., de Bie, R.M.A., Baas, F., Tijssen, M.A., 2010. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov Disord* 25, 2420–2427. doi:10.1002/mds.23285
- Grundmann, K., Glöckle, N., Martella, G., Sciamanna, G., Hauser, T.-K., Yu, L., Castaneda, S., Pichler, B., Fehrenbacher, B., Schaller, M., Nuscher, B., Haass, C., Hettich, J., Yue, Z., Nguyen, H.P., Pisani, A., Riess, O., Ott, T., 2012. Generation of a novel rodent model for DYT1 dystonia. *Neurobiology of Disease* 47, 61–74. doi:10.1016/j.nbd.2012.03.024
- Grundmann, K., Reischmann, B., Vanhoutte, G., Hübener, J., Teismann, P., Hauser, T.K., Bonin, M., Wilbertz, J., Horn, S., Nguyen, H.P., Kuhn, M., Chanarat, S., Wolburg, H., Van der Linden, A., Riess, O., 2007. Overexpression of human wildtype torsinA and human Δ GAG torsinA in a transgenic mouse model causes phenotypic abnormalities. *Neurobiology of Disease* 27, 190–206. doi:10.1016/j.nbd.2007.04.015
- Guehl, D., Burbaud, P., Boraud, T., Bioulac, B., 2000. Bicuculline injections into the rostral and caudal motor thalamus of the monkey induce different types of dystonia. *Eur J Neurosci* 12, 1033–1037.
- Guehl, D., Pessiglione, M., François, C., Yelnik, J., Hirsch, E.C., Féger, J., Tremblay, L., 2003. Tremor-related activity of neurons in the “motor” thalamus: changes in firing rate and pattern in the MPTP vervet model of parkinsonism. *Eur J Neurosci* 17, 2388–2400. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02685.x
- Haber, S.N., Watson, S.J., 1985. The comparative distribution of enkephalin, dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain. *NEUROSCIENCE* 14, 1011–1024.
- Haber, S.N., Watson, S.J., 1983. The comparison between enkephalin-like and dynorphin-like immunoreactivity in both monkey and human globus pallidus and substantia nigra. *Life Sci* 33 Suppl 1, 33–36.
- Hallett, M., 2011. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease* 42, 177–184. doi:10.1016/j.nbd.2010.08.025
- Hamann, M., Raymond, R., Varughesi, S., Nobrega, J.N., Richter, A., 2006. Acetylcholine receptor binding and cholinergic interneuron density are unaltered in a genetic animal model of primary paroxysmal dystonia. *Brain Research* 1099, 176–182. doi:10.1016/j.brainres.2006.04.100
- Hedera, P., Phibbs, F.T., Dolhun, R., Charles, P.D., Konrad, P.E., Neimat, J.S., Davis, T.L., 2013. Surgical targets for dystonic tremor: considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. *Parkinsonism and Related Disorders* 19, 684–686. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.03.010
- Hedreen, J.C., Zweig, R.M., DeLong, M.R., Whitehouse, P.J., Price, D.L., 1988. Primary dystonias: a review of the pathology and suggestions for new directions of study. *Adv Neurol* 50, 123–132.
- Hering, S., Wenning, G.K., Seppi, K., Poewe, W., Mueller, J., 2007. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord* 22, 1649–1651. doi:10.1002/mds.21597

- Hernández-Flores, T., Hernández-González, O., Pérez-Ramírez, M.B., Lara-González, E., Arias-García, M.A., Duhne, M., Pérez-Burgos, A., Prieto, G.A., Figueroa, A., Galarraga, E., Vargas, J., 2015. Modulation of direct pathway striatal projection neurons by muscarinic M₄-type receptors. *Neuropharmacology* 89, 232–244. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.09.028
- Hersch, S.M., Gutekunst, C.A., Rees, H.D., Heilman, C.J., Levey, A.I., 1994. Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *Journal of Neuroscience* 14, 3351–3363.
- Hewett, J., Johansen, P., Sharma, N., Standaert, D., Balcioglu, A., 2010. Function of dopamine transporter is compromised in DYT1 transgenic animal model in vivo. *J. Neurochem.* 113, 228–235. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06590.x
- Hikosaka, O., Ghazizadeh, A., Griggs, W., Amita, H., 2017. Parallel basal ganglia circuits for decision making. *Journal of Neural Transmission* 125, 515–529. doi:10.1007/s00702-017-1691-1
- Hikosaka, O., Isoda, M., 2010. Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences* 14, 154–161. doi:10.1016/j.tics.2010.01.006
- Hou, J.G., Ondo, W., Jankovic, J., 2001. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord.* 16, 1201–1202.
- Houlden, H., Schneider, S.A., Paudel, R., Melchers, A., Schwingenschuh, P., Edwards, M., Hardy, J., Bhatia, K.P., 2010. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. *Neurology* 74, 846–850. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d5276d
- Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Hurst, R., Rollema, H., Bertrand, D., 2013. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol. Ther.* 137, 22–54. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.08.012
- Hutchinson, M., Nakamura, T., Moeller, J.R., Antonini, A., Belakhlef, A., Dhawan, V., Eidelberg, D., 2000. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 55, 673–677.
- Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., Walters, J.R., Courtemanche, R., Boraud, T., Goldberg, J., Brown, P., 2004. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J. Neurosci.* 24, 9240–9243. doi:10.1523/JNEUROSCI.3366-04.2004
- Hutchison, W.D., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M., 2003. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann Neurol.* 53, 480–488. doi:10.1002/ana.10474
- Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., 1997. Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res* 113, 557–563.
- Ichinose, H., Homma, D., Sumi-Ichinose, C., Nomura, T., Kondo, K., 2013. GTP Cyclohydrolase Regulation: Implications for Brain Development and Function, 1st ed, A New Era of Catecholamines in the Laboratory and Clinic. Copyright © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved. doi:10.1016/B978-0-12-411512-5.00003-8
- Ikeda, K., Satake, S., Onaka, T., Sugimoto, H., Takeda, N., Imoto, K., Kawakami, K., 2013. Enhanced inhibitory neurotransmission in the cerebellar cortex of Atp1a3-deficient heterozygous mice. *The Journal of Physiology* 591, 3433–3449. doi:10.1113/jphysiol.2012.247817
- Jankovic, J., 2013. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord.* 28, 1001–1012. doi:10.1002/mds.25552
- Jankovic, J., 2004. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol* 94, 275–286.

- Jankovic, J., 1982. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol.* 11, 41–47. doi:10.1002/ana.410110108
- Jankovic, J., Ford, J., 1983. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol.* 13, 402–411. doi:10.1002/ana.410130406
- Jaunarajs, K.L.E., Bonsi, P., Chesselet, M.F., Standaert, D.G., Pisani, A., 2015. Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia. *Progress in Neurobiology* 127-128, 91–107. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.02.002
- Jin, X., Tecuapetla, F., Costa, R.M., 2014. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nat Neurosci* 17, 423–430. doi:10.1038/nn.3632
- Jinnah, H.A., Sepkuty, J.P., Ho, T., Yitta, S., Drew, T., Rothstein, J.D., Hess, E.J., 2000. Calcium channel agonists and dystonia in the mouse. *Mov Disord.* 15, 542–551. doi:10.1002/1531-8257(200005)15:3<542::AID-MDS1019>3.0.CO;2-2
- Jitkrisadakul, O., Bhidayasiri, R., Kalia, S.K., Hodaie, M., Lozano, A.M., Fasano, A., 2017. Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk? *Brain Stimulation* 10, 967–976. doi:10.1016/j.brs.2017.07.003
- Kaiser, F.J., Osmanovic, A., Rakovic, A., Erogullari, A., Uflacker, N., Braunholz, D., Lohnau, T., Orolicki, S., Albrecht, M., Gillessen-Kaesbach, G., Klein, C., Lohmann, K., 2010. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). *Ann Neurol.* 68, 554–559. doi:10.1002/ana.22157
- Kaneoke, Y., Vitek, J.L., 1996. Burst and oscillation as disparate neuronal properties. *Journal of Neuroscience Methods* 68, 211–223. doi:10.1016/0165-0270(96)00081-7
- Kanovsky, P., Bhatia, K.P., Rosales, R.L., 2015. *Dystonia and Dystonic Syndromes*. Springer.
- Karimi, M., Perlmutter, J.S., 2015. The role of dopamine and dopaminergic pathways in dystonia: insights from neuroimaging. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 5, 280. doi:10.7916/D8J101XV
- Katisko, J., Lahtinen, M., 2017. Deep Brain Stimulation for Childhood Dystonia: Is "where" as important as in "whom"? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 21, 11–12. doi:10.1016/j.ejpn.2016.11.013
- Kawaguchi, Y., 1993. Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *Journal of Neuroscience* 13, 4908–4923.
- Kawaguchi, Y., Wilson, C.J., Emson, P.C., 1990. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *Journal of Neuroscience* 10, 3421–3438.
- Kawarai, T., Morigaki, R., Kaji, R., Goto, S., 2017. Clinicopathological Phenotype and Genetics of X-Linked Dystonia–Parkinsonism (XDP; DYT3; Lubag). *Brain Sciences* 7, 72–13. doi:10.3390/brainsci7070072
- Kemp, J.M., Powell, T.P., 1971. The synaptic organization of the caudate nucleus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 262, 403–412.
- Khan, T.S., Fernandez, H.H., 2015. Traditional Pharmacotherapeutic Approaches to Dystonia: Mode of Action of Currently Used Drugs for the Treatment of Dystonia, in: *Dystonia and Dystonic Syndromes*. Springer Vienna, Vienna, pp. 117–125. doi:10.1007/978-3-7091-1516-9_9
- Kimura, M., Matsumoto, N., Okahashi, K., Ueda, Y., Satoh, T., Minamimoto, T., Sakamoto, M., Yamada, H., 2003. Goal-directed, serial and synchronous activation of neurons in the primate striatum. *Neuroreport* 14, 799–802. doi:10.1097/01.wnr.0000068554.33086.85
- Kita, H., 1993. GABAergic circuits of the striatum. *Prog. Brain Res.* 99, 51–72.
- Kleiner-Fisman, G., Liang, G.S.L., Moberg, P.J., Ruocco, A.C., Hurtig, H.I., Baltuch, G.H., Jaggi, J.L., Stern, M.B., 2007. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *Journal of Neurosurgery* 107, 29–36. doi:10.3171/JNS-07/07/0029

- Koós, T., Tepper, J.M., 2002. Dual Cholinergic Control of Fast-Spiking Interneurons in the Neostriatum. *Journal of Neuroscience* 22, 529–535. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-02-00529.2002
- 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, 622–626. doi:10.1038/nature09159
- Kroneberg, D., Plettig, P., Schneider, G.-H., Kühn, A.A., 2017. Motor Cortical Plasticity Relates to Symptom Severity and Clinical Benefit From Deep Brain Stimulation in Cervical Dystonia. *Neuromodulation* 27, 1789. doi:10.1111/ner.12690
- Kruer, M.C., Hiken, M., Gregory, A., Malandrini, A., Clark, D., Hogarth, P., Grafe, M., Hayflick, S.J., Woltjer, R.L., 2011. Novel histopathologic findings in molecularly-confirmed pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Brain* 134, 947–958. doi:10.1093/brain/awr042
- Krystkowiak, P., Montcel, du, S.T., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Lagrange, C., Cornu, P., Blond, S., Benabid, A.-L., Pollak, P., Vidailhet, M., The SPIDY Group (French Pallidal Stimulation Group for Dystonia), 2007. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord.* 22, 685–689. doi:10.1002/mds.21392
- Kubota, Y., Mikawa, S., Kawaguchi, Y., 1993. Neostriatal GABAergic interneurons contain NOS, calretinin or parvalbumin. *Neuroreport* 5, 205–208.
- Lalonde, R., Strazielle, C., 2007. Spontaneous and induced mouse mutations with cerebellar dysfunctions: behavior and neurochemistry. *Brain Research* 1140, 51–74. doi:10.1016/j.brainres.2006.01.031
- Lang, A.E., Sheehy, M.P., Marsden, C.D., 1983. Acute anticholinergic action in focal dystonia. *Adv Neurol* 37, 193–200.
- Langbour, N., Michel, V., Dilharreguy, B., Guehl, D., Allard, M., Burbaud, P., 2017. The Cortical Processing of Sensorimotor Sequences is Disrupted in Writer's Cramp. *Cereb. Cortex* 27, 2544–2559. doi:10.1093/cercor/bhw108
- Lange, N., Hamann, M., Shashidharan, P., Richter, A., 2011. Behavioural and pharmacological examinations in a transgenic mouse model of early-onset torsion dystonia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 97, 647–655. doi:10.1016/j.pbb.2010.11.005
- LeDoux, M.S., 2011. Animal models of dystonia: Lessons from a mutant rat. *Neurobiology of Disease* 42, 152–161. doi:10.1016/j.nbd.2010.11.006
- Lee, H.-Y., Nakayama, J., Xu, Y., Fan, X., Karouani, M., Shen, Y., Pothos, E.N., Hess, E.J., Fu, Y.-H., Edwards, R.H., Ptáček, L.J., 2012. Dopamine dysregulation in a mouse model of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *J. Clin. Invest.* 122, 507–518. doi:10.1172/JCI58470
- Lehéricy, S., Grand, S., Pollak, P., Poupon, F., Le Bas, J.F., Limousin, P., Jedynak, P., Marsault, C., Agid, Y., Vidailhet, M., 2001. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology* 57, 1055–1066.
- Lenz, F.A., Suarez, J.I., Metman, L.V., Reich, S.G., Karp, B.I., Hallett, M., Rowland, L.H., Dougherty, P.M., 1998. Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganisation and changes with severity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65, 767–770.
- Levy, L.M., Hallett, M., 2002. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol.* 51, 93–101.
- Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., Sime, E., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., 2001. Effects of apomorphine on subthalamic nucleus and globus pallidus internus neurons in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology* 86, 249–260. doi:10.1152/jn.2001.86.1.249
- 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. *J. Neurosci.* 20, 7766–7775.

- Liang, C.-C., Tanabe, L.M., Jou, S., Chi, F., Dauer, W.T., 2014. TorsinA hypofunction causes abnormal twisting movements and sensorimotor circuit neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 124, 3080–3092. doi:10.1172/JCI72830
- Liu, Z., Otsu, Y., Vasuta, C., Nawa, H., Murphy, T.H., 2007. Action-potential-independent GABAergic tone mediated by nicotinic stimulation of immature striatal miniature synaptic transmission. *Journal of Neurophysiology* 98, 581–593. doi:10.1152/jn.00768.2006
- Lorden, J.F., McKeon, T.W., Baker, H.J., Cox, N., Walkley, S.U., 1984. Characterization of the rat mutant dystonic (dt): a new animal model of dystonia musculorum deformans. *Journal of Neuroscience* 4, 1925–1932.
- Lovinger, D.M., 2010. Neurotransmitter roles in synaptic modulation, plasticity and learning in the dorsal striatum. *Neuropharmacology* 58, 951–961. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.01.008
- Ludlow, C.L., 2011. Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech. *J. Neurosci.* 31, 793–797. doi:10.1523/JNEUROSCI.2758-10.2011
- Lv, X., Dickerson, J.W., Rook, J.M., Lindsley, C.W., Conn, P.J., Xiang, Z., 2017. M1 muscarinic activation induces long-lasting increase in intrinsic excitability of striatal projection neurons. *Neuropharmacology* 118, 209–222. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.03.017
- Macia, F., Escola, L., Guehl, D., Michelet, T., Bioulac, B., Burbaud, P., 2002. Neuronal activity in the monkey motor thalamus during bicuculline-induced dystonia. *Eur J Neurosci* 15, 1353–1362.
- Madeo, G., Pisani, A., 2017. Pathophysiology of Dystonia, in: *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function, Second Edition, Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, pp. 929–950. doi:10.1016/B978-0-12-802206-1.00047-7
- Mahrhold, S., Rummel, A., Bigalke, H., Davletov, B., Binz, T., 2006. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett.* 580, 2011–2014. doi:10.1016/j.febslet.2006.02.074
- Maltese, M., Martella, G., Madeo, G., Fagiolo, I., Tassone, A., Ponterio, G., Sciamanna, G., Burbaud, P., Conn, P.J., Bonsi, P., Pisani, A., 2014. Anticholinergic drugs rescue synaptic plasticity in DYT1 dystonia: role of M1 muscarinic receptors. *Mov Disord.* 29, 1655–1665. doi:10.1002/mds.26009
- Marchi, M., Risso, F., Viola, C., Cavazzani, P., Raiteri, M., 2002. Direct evidence that release-stimulating $\alpha 7^*$ nicotinic cholinergic receptors are localized on human and rat brain glutamatergic axon terminals. *J. Neurochem.* 80, 1071–1078.
- Marsden, C.D., 1984. The pathophysiology of movement disorders. *Neurol Clin* 2, 435–459.
- Marsden, C.D., 1976. Dystonia: the spectrum of the disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 55, 351–367.
- Marsden, C.D., Marion, M.H., Quinn, N., 1984. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 47, 1166–1173.
- Marsden, C.D., Obeso, J.A., Zarranz, J.J., Lang, A.E., 1985. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 108 (Pt 2), 463–483.
- Marsden, C.D., Rothwell, J.C., 1987. The Physiology of Idiopathic Dystonia. *Can. J. Neurol. Sci* 14, 521–527. doi:10.1017/S031716710003804X
- Martella, G., Maltese, M., Nisticò, R., Schirinzi, T., Madeo, G., Sciamanna, G., Ponterio, G., Tassone, A., Mandolesi, G., Vanni, V., Pignatelli, M., Bonsi, P., Pisani, A., 2014. Regional specificity of synaptic plasticity deficits in a knock-in mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiology of Disease* 65, 124–132. doi:10.1016/j.nbd.2014.01.016
- Martella, G., Tassone, A., Sciamanna, G., Platania, P., Cuomo, D., Viscomi, M.T., Bonsi, P., Cacci, E., Biagioni, S., Usiello, A., Bernardi, G., Sharma, N., Standaert, D.G., Pisani, A., 2009. Impairment of bidirectional synaptic plasticity in the striatum of a mouse model of DYT1 dystonia: role of endogenous acetylcholine. *Brain* 132, 2336–2349. doi:10.1093/brain/awp194

- Mason, G.J., 1991. Stereotypies: a critical review. *Animal Behaviour* 41, 1015–1037. doi:10.1016/S0003-3472(05)80640-2
- Matsumoto, R.R., Hemstreet, M.K., Lai, N.L., Thurkauf, A., De Costa, B.R., Rice, K.C., Hellewell, S.B., Bowen, W.D., Walker, J.M., 1990. Drug specificity of pharmacological dystonia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 36, 151–155.
- Matsumura, M., Tremblay, L., Richard, H., Fillion, M., 1995. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *NEUROSCIENCE* 65, 59–70.
- Mayford, M., Siegelbaum, S.A., Kandel, E.R., 2012. Synapses and Memory Storage. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4, a005751–a005751. doi:10.1101/cshperspect.a005751
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., Itagaki, S., Mizukawa, K., 1987. Anatomy and pathology of the basal ganglia. *Can. J. Neurol. Sci* 14, 363–372.
- McNaught, K.S.P., Kapustin, A., Jackson, T., Jengelley, T.-A., Jnobaptiste, R., Shashidharan, P., Perl, D.P., Pasik, P., Olanow, C.W., 2004. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol.* 56, 540–547. doi:10.1002/ana.20225
- Mencacci, N.E., Isaias, I.U., Reich, M.M., Ganos, C., Plagnol, V., Polke, J.M., Bras, J., Hersheson, J., Stamelou, M., Pittman, A.M., Noyce, A.J., Mok, K.Y., Opladen, T., Kunstmann, E., Hodecker, S., Münchau, A., Volkmann, J., Samnick, S., Sidle, K., Nanji, T., Sweeney, M.G., Houlden, H., Batla, A., Zecchinelli, A.L., Pezzoli, G., Marotta, G., Lees, A., Alegria, P., Krack, P., Cormier-Dequaire, F., Lesage, S., Brice, A., Heutink, P., Gasser, T., Lubbe, S.J., Morris, H.R., Taba, P., Koks, S., Majounie, E., Raphael Gibbs, J., Singleton, A., Hardy, J., Klebe, S., Bhatia, K.P., Wood, N.W., 2014. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain* 137, 2480–2492. doi:10.1093/brain/awu179
- Merello, M., Cerquetti, D., Cammarota, A., Tenca, E., Artes, C., Antico, J., Leiguarda, R., 2004. Neuronal globus pallidus activity in patients with generalised dystonia. *Mov Disord.* 19, 548–554. doi:10.1002/mds.10700
- Miller, W.C., DeLong, M.R., 1987. Altered Tonic Activity of Neurons in the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus in the Primate MPTP Model of Parkinsonism, in: *The Basal Ganglia II, Advances in Behavioral Biology*. Springer US, Boston, MA, pp. 415–427. doi:10.1007/978-1-4684-5347-8_29
- Mink, J.W., 2003. The Basal Ganglia and Involuntary Movements. *Arch Neurol* 60, 1365–5. doi:10.1001/archneur.60.10.1365
- Mink, J.W., Thach, W.T., 1991. Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *Journal of Neurophysiology* 65, 273–300. doi:10.1152/jn.1991.65.2.273
- Moro, E., Gross, R.E., Krauss, J.K., 2013. What's new in surgical treatment for dystonia? *Mov Disord.* 28, 1013–1020. doi:10.1002/mds.25550
- Moseley, A.E., Williams, M.T., Schaefer, T.L., Bohanan, C.S., Neumann, J.C., Behbehani, M.M., Vorhees, C.V., Lingrel, J.B., 2007. Deficiency in Na,K-ATPase alpha isoform genes alters spatial learning, motor activity, and anxiety in mice. *J. Neurosci.* 27, 616–626. doi:10.1523/JNEUROSCI.4464-06.2007
- Murase, N., Kaji, R., Shimazu, H., Katayama-Hirota, M., Ikeda, A., Kohara, N., Kimura, J., Shibasaki, H., Rothwell, J.C., 2000. Abnormal premovement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 123 (Pt 9), 1813–1829.
- Murphey, D.L., Dill, R.E., 1972. Chemical stimulation of discrete brain loci as a method of producing dyskinesia models in primates. *Experimental Neurology* 34, 244–254.
- Nambu, A., 2011. Somatotopic organization of the primate basal ganglia 1–9. doi:10.3389/fnana.2011.00026/abstract
- Nambu, A., 2009. [Functions of direct, indirect and hyperdirect pathways]. *Brain Nerve* 61, 360–372.

- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., Tokuno, H., 1996. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Journal of Neuroscience* 16, 2671–2683.
- Napolitano, F., Pasqualetti, M., Usiello, A., Santini, E., Pacini, G., Sciamanna, G., Errico, F., Tassone, A., Di Dato, V., Martella, G., Cuomo, D., Fisone, G., Bernardi, G., Mandolesi, G., Mercuri, N.B., Standaert, D.G., Pisani, A., 2010. Dopamine D2 receptor dysfunction is rescued by adenosine A2A receptor antagonism in a model of DYT1 dystonia. *Neurobiology of Disease* 38, 434–445. doi:10.1016/j.nbd.2010.03.003
- Narayan, R.K., Loubser, P.G., Jankovic, J., Donovan, W.H., Bontke, C.F., 1991. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 41, 1141–1142.
- Naumann, M., Pirker, W., Reiners, K., Lange, K.W., Becker, G., Brücke, T., 1998. Imaging the pre- and postsynaptic side of striatal dopaminergic synapses in idiopathic cervical dystonia: a SPECT study using [123I] epidepride and [123I] beta-CIT. *Mov Disord.* 13, 319–323. doi:10.1002/mds.870130219
- Neumann, W.-J., Horn, A., Ewert, S., Huebl, J., Brücke, C., Slentz, C., Schneider, G.-H., Kühn, A.A., 2017. A localized pallidal physiomerker in cervical dystonia. *Ann Neurol.* 82, 912–924. doi:10.1002/ana.25095
- Neumann, W.-J., Jha, A., Bock, A., Huebl, J., Horn, A., Schneider, G.-H., Sander, T.H., Litvak, V., Kühn, A.A., 2015. Cortico-pallidal oscillatory connectivity in patients with dystonia. *Brain* 138, 1894–1906. doi:10.1093/brain/awv109
- Neychev, V.K., Fan, X., Mitev, V.I., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2008. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain* 131, 2499–2509. doi:10.1093/brain/awn168
- Neychev, V.K., Gross, R.E., Lehericy, S., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2011. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease* 42, 185–201. doi:10.1016/j.nbd.2011.01.026
- Nicola, S.M., 2007. The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl.)* 191, 521–550. doi:10.1007/s00213-006-0510-4
- Niethammer, M., Carbon, M., Argyelan, M., Eidelberg, D., 2011. Hereditary dystonia as a neurodevelopmental circuit disorder: Evidence from neuroimaging. *Neurobiology of Disease* 42, 202–209. doi:10.1016/j.nbd.2010.10.010
- Niittykoski, M., Ruotsalainen, S., Haapalinna, A., Larson, J., Sirviö, J., 1999. Activation of muscarinic M3-like receptors and beta-adrenoceptors, but not M2-like muscarinic receptors or alpha-adrenoceptors, directly modulates corticostriatal neurotransmission in vitro. *NEUROSCIENCE* 90, 95–105.
- Novak, M.A., Kinsey, J.H., Jorgensen, M.J., Hazen, T.J., 1998. Effects of puzzle feeders on pathological behavior in individually housed rhesus monkeys. *Am. J. Primatol.* 46, 213–227. doi:10.1002/(SICI)1098-2345(1998)46:3<213::AID-AJP3>3.0.CO;2-L
- Nutt, J.G., Nygaard, T.G., 2001. Response to levodopa treatment in dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 58, 905–910.
- O'Neill, H.C., Laverty, D.C., Patzlaff, N.E., Cohen, B.N., Fonck, C., McKinney, S., McIntosh, J.M., Lindstrom, J.M., Lester, H.A., Grady, S.R., Marks, M.J., 2013. Mice expressing the ADNFLE valine 287 leucine mutation of the B2 nicotinic acetylcholine receptor subunit display increased sensitivity to acute nicotine administration and altered presynaptic nicotinic receptor function. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 103, 603–621. doi:10.1016/j.pbb.2012.10.014
- Oppenheim, H., 1911. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologische Zbl.* 30, 1090–1107.
- Ostrem, J.L., Racine, C.A., Glass, G.A., Grace, J.K., Volz, M.M., Heath, S.L., Starr, P.A., 2011. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 76, 870–878. doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2e4f

- Ostrem, J.L., San Luciano, M., Dodenhoff, K.A., Ziman, N., Markun, L.C., Racine, C.A., de Hemptinne, C., Volz, M.M., Heath, S.L., Starr, P.A., 2017. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. *Neurology* 88, 25–35. doi:10.1212/WNL.00000000000003451
- Ouary, S., Bizat, N., Altairac, S., Ménétrat, H., Mittoux, V., Condé, F., Hantraye, P., Brouillet, E., 2000. Major strain differences in response to chronic systemic administration of the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid in rats: implications for neuroprotection studies. *NEUROSCIENCE* 97, 521–530.
- Ozelius, L., Lubarr, N., 2016. DYT1 Early-Onset Isolated Dystonia.
- Page, M.E., Bao, L., Andre, P., Pelta-Heller, J., Sluzas, E., Gonzalez-Alegre, P., Bogush, A., Khan, L.E., Iacovitti, L., Rice, M.E., Ehrlich, M.E., 2010. Cell-autonomous alteration of dopaminergic transmission by wild type and mutant (DeltaE) TorsinA in transgenic mice. *Neurobiology of Disease* 39, 318–326. doi:10.1016/j.nbd.2010.04.016
- Pancani, T., Bolarinwa, C., Smith, Y., Lindsley, C.W., Conn, P.J., Xiang, Z., 2014. M4 mAChR-mediated modulation of glutamatergic transmission at corticostriatal synapses. *ACS Chem Neurosci* 5, 318–324. doi:10.1021/cn500003z
- Paudel, R., Kiely, A., Li, A., Lashley, T., Bandopadhyay, R., Hardy, J., Jinnah, H.A., Bhatia, K., Houlden, H., Holton, J.L., 2014. Neuropathological features of genetically confirmed DYT1 dystonia: investigating disease-specific inclusions. *Acta Neuropathol Commun* 2, 159. doi:10.1186/s40478-014-0159-x
- Paudel, R., Li, A., Hardy, J., Bhatia, K.P., Houlden, H., Holton, J., 2016. DYT6 Dystonia: A Neuropathological Study. *Neurodegener Dis* 16, 273–278. doi:10.1159/000440863
- Paul, E.J., Ashby, F.G., 2013. A neurocomputational theory of how explicit learning bootstraps early procedural learning. *Front Comput Neurosci* 7, 177. doi:10.3389/fncom.2013.00177
- Pellizzari, R., Rossetto, O., Schiavo, G., Montecucco, C., 1999. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 354, 259–268. doi:10.1098/rstb.1999.0377
- Pelosi, A., Menardy, F., Popa, D., Girault, J.-A., Hervé, D., 2017. Heterozygous Gnal Mice Are a Novel Animal Model with Which to Study Dystonia Pathophysiology. *J. Neurosci.* 37, 6253–6267. doi:10.1523/JNEUROSCI.1529-16.2017
- Penn, R.D., Gianino, J.M., York, M.M., 1995. Intrathecal baclofen for motor disorders. *Mov Disord.* 10, 675–677. doi:10.1002/mds.870100524
- Perlmutter, J.S., Stambuk, M.K., Markham, J., Black, K.J., McGee-Minnich, L., Jankovic, J., Moerlein, S.M., 1997. Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *Journal of Neuroscience* 17, 843–850.
- Phukan, J., Albanese, A., Gasser, T., Warner, T., 2011. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *The Lancet Neurology* 10, 1074–1085. doi:10.1016/S1474-4422(11)70232-0
- Pisani, A., Bernardi, G., Ding, J., Surmeier, D.J., 2007. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders. *Trends in Neurosciences* 30, 545–553. doi:10.1016/j.tins.2007.07.008
- Pisani, A., Martella, G., Tscherter, A., Bonsi, P., Sharma, N., Bernardi, G., Standaert, D.G., 2006. Altered responses to dopaminergic D2 receptor activation and N-type calcium currents in striatal cholinergic interneurons in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiology of Disease* 24, 318–325. doi:10.1016/j.nbd.2006.07.006
- Pizoli, C.E., Jinnah, H.A., Billingsley, M.L., Hess, E.J., 2002. Abnormal cerebellar signaling induces dystonia in mice. *J. Neurosci.* 22, 7825–7833.
- Quartarone, A., Hallett, M., 2013. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Mov Disord.* 28, 958–967. doi:10.1002/mds.25532
- Quartarone, A., Morgante, F., Sant'angelo, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Terranova, C., Siebner, H.R., Berardelli, A., Girlanda, P., 2008. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits

- extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 985–990. doi:10.1136/jnnp.2007.121632
- Quartarone, A., Pisani, A., 2011. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiology of Disease* 42, 162–170. doi:10.1016/j.nbd.2010.12.011
- Quartarone, A., Rizzo, V., Terranova, C., Morgante, F., Schneider, S., Ibrahim, N., Girlanda, P., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2009. Abnormal sensorimotor plasticity in organic but not in psychogenic dystonia. *Brain* 132, 2871–2877. doi:10.1093/brain/awp213
- Raike, R.S., Jinnah, H.A., Hess, E.J., 2005. Animal models of generalized dystonia. *NeuroRx* 2, 504–512. doi:10.1602/neurorx.2.3.504
- Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., Bergman, H., 1996. Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *Journal of Neurophysiology* 76, 2083–2088. doi:10.1152/jn.1996.76.3.2083
- Ridding, M.C., Sheean, G., Rothwell, J.C., Inzelberg, R., Kujirai, T., 1995. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 59, 493–498.
- Rona, S., Berardelli, A., Vacca, L., Inghilleri, M., Manfredi, M., 1998. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord.* 13, 118–124. doi:10.1002/mds.870130123
- Rosencrantz, R., Schilsky, M., 2011. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin. Liver Dis.* 31, 245–259. doi:10.1055/s-0031-1286056
- Roth, B.L., 2016. DREADDs for Neuroscientists. *Neuron* 89, 683–694. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.040
- Rueda-Orozco, P.E., Robbe, D., 2015. The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. *Nat Neurosci* 18, 453–460. doi:10.1038/nn.3924
- Rummel, A., Karnath, T., Henke, T., Bigalke, H., Binz, T., 2004. Synaptotagmins I and II act as nerve cell receptors for botulinum neurotoxin G. *J. Biol. Chem.* 279, 30865–30870. doi:10.1074/jbc.M403945200
- Saga, Y., Hoshi, E., Tremblay, L., 2017. Roles of Multiple Globus Pallidus Territories of Monkeys and Humans in Motivation, Cognition and Action: An Anatomical, Physiological and Pathophysiological Review. *Front. Neuroanat.* 11, 30. doi:10.3389/fnana.2017.00030
- Sanberg, P.R., Shytle, R.D., Silver, A.A., 1998. Treatment of Tourette's syndrome with mecamylamine. *Lancet* 352, 705–706. doi:10.1016/S0140-6736(05)60822-7
- Sato, K., Sumi-Ichinose, C., Kaji, R., Ikemoto, K., Nomura, T., Nagatsu, I., Ichinose, H., Ito, M., Sako, W., Nagahiro, S., Graybiel, A.M., Goto, S., 2008. Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 12551–12556. doi:10.1073/pnas.0806065105
- Schicatano, E.J., Basso, M.A., Evinger, C., 1997. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *Journal of Neurophysiology* 77, 2842–2846. doi:10.1152/jn.1997.77.5.2842
- Schjerling, L., Hjerlind, L.E., Jespersen, B., Madsen, F.F., Brennum, J., Jensen, S.R., Løkkegaard, A., Karlsborg, M., 2013. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurosurgery* 119, 1537–1545. doi:10.3171/2013.8.JNS13844
- Schneider, S.A., Bhatia, K.P., 2010. Rare causes of dystonia parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10, 431–439. doi:10.1007/s11910-010-0136-0
- Schneider, S.A., Bhatia, K.P., Hardy, J., 2009. Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes. *Mov Disord.* 24, 490–499. doi:10.1002/mds.22314
- Schneider, S.A., Mohire, M.D., Trender-Gerhard, I., Asmus, F., Sweeney, M., Davis, M., Gasser, T., Wood, N.W., Bhatia, K.P., 2006. Familial dopa-responsive cervical dystonia. *Neurology* 66, 599–601. doi:10.1212/01.wnl.0000198501.61063.66

- Schönecker, T., Gruber, D., Kivi, A., Müller, B., Lobsien, E., Schneider, G.-H., Kühn, A.A., Hoffmann, K.-T., Kupsch, A.R., 2015. Postoperative MRI localisation of electrodes and clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 833–839. doi:10.1136/jnnp-2014-308159
- Schrader, C., Capelle, H.-H., Kinfe, T.M., Blahak, C., Bänzner, H., Lütjens, G., Dressler, D., Krauss, J.K., 2011. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* 77, 483–488. doi:10.1212/WNL.0b013e318227b19e
- Schwalbe, G., 1881. *Lehrbuch der Neurologie*, Jena: Springer. ed.
- Sciamanna, G., Bonsi, P., Tassone, A., Cuomo, D., Tschertter, A., Viscomi, M.T., Martella, G., Sharma, N., Bernardi, G., Standaert, D.G., Pisani, A., 2009. Impaired striatal D2 receptor function leads to enhanced GABA transmission in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiology of Disease* 34, 133–145. doi:10.1016/j.nbd.2009.01.001
- Sciamanna, G., Tassone, A., Mandolesi, G., Puglisi, F., Ponterio, G., Martella, G., Madeo, G., Bernardi, G., Standaert, D.G., Bonsi, P., Pisani, A., 2012. Cholinergic Dysfunction Alters Synaptic Integration between Thalamostriatal and Corticostriatal Inputs in DYT1 Dystonia. *Journal of Neuroscience* 32, 11991–12004. doi:10.1523/JNEUROSCI.0041-12.2012
- Sciamanna, G., Tassone, A., Martella, G., Mandolesi, G., Puglisi, F., Cuomo, D., Madeo, G., Ponterio, G., Standaert, D.G., Bonsi, P., Pisani, A., 2011. Developmental Profile of the Aberrant Dopamine D2 Receptor Response in Striatal Cholinergic Interneurons in DYT1 Dystonia. *PLoS ONE* 6, e24261–12. doi:10.1371/journal.pone.0024261
- Scontrini, A., Conte, A., Defazio, G., Fiorio, M., Fabbrini, G., Suppa, A., Tinazzi, M., Berardelli, A., 2009. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80, 1315–1319. doi:10.1136/jnnp.2009.178236
- Scott, A.B., 1980. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 17, 21–25.
- Scott, A.B., Rosenbaum, A., Collins, C.C., 1973. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 12, 924–927.
- Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., 2018. Dopamine and serotonin modulation of motor and non-motor functions of the non-human primate striato-pallidal circuits in normal and pathological states. *Journal of Neural Transmission* 125, 485–500. doi:10.1007/s00702-017-1693-z
- Sgambato-Faure, V., Worbe, Y., Epinat, J., Féger, J., Tremblay, L., 2016. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct Funct* 221, 345–364. doi:10.1007/s00429-014-0911-9
- Sharma, N., Baxter, M.G., Petravicz, J., Bragg, D.C., Schienda, A., Standaert, D.G., Breakefield, X.O., 2005. Impaired motor learning in mice expressing torsinA with the DYT1 dystonia mutation. *J. Neurosci.* 25, 5351–5355. doi:10.1523/JNEUROSCI.0855-05.2005
- Shashidharan, P., Sandu, D., Potla, U., Armata, I.A., Walker, R.H., McNaught, K.S., Weisz, D., Sreenath, T., Brin, M.F., Olanow, C.W., 2005. Transgenic mouse model of early-onset DYT1 dystonia. *Human Molecular Genetics* 14, 125–133. doi:10.1093/hmg/ddi012
- Shirley, T.L., Rao, L.M., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2008. Paroxysmal dyskinesias in mice. *Mov Disord.* 23, 259–264. doi:10.1002/mds.21829
- Siebner, H.R., Dressnandt, J., Auer, C., Conrad, B., 1998. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21, 1209–1212.
- Silver, A.A., Shytle, R.D., Sanberg, P.R., 2000. Mecamylamine in Tourette's syndrome: a two-year retrospective case study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10, 59–68. doi:10.1089/cap.2000.10.59

- Simonyan, K., Cho, H., Hamzehei Sichani, A., Rubien-Thomas, E., Hallett, M., 2017. The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain* 1–12. doi:10.1093/brain/awx263
- Smith, A.D., Bolam, J.P., 1990. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neurosciences* 13, 259–265.
- Sohn, Y.H., Hallett, M., 2004. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 56, 595–599. doi:10.1002/ana.20270
- Somogyi, P., Bolam, J.P., Totterdell, S., Smith, A.D., 1981. Monosynaptic input from the nucleus accumbens--ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurones. *Brain Research* 217, 245–263.
- Song, C.-H., Bernhard, D., Bolarinwa, C., Hess, E.J., Smith, Y., Jinnah, H.A., 2013. Subtle microstructural changes of the striatum in a DYT1 knock-in mouse model of dystonia. *Neurobiology of Disease* 54, 362–371. doi:10.1016/j.nbd.2013.01.008
- Song, C.-H., Fan, X., Exeter, C.J., Hess, E.J., Jinnah, H.A., 2012. Functional analysis of dopaminergic systems in a DYT1 knock-in mouse model of dystonia. *Neurobiology of Disease* 48, 66–78. doi:10.1016/j.nbd.2012.05.009
- Stamelou, M., Edwards, M.J., Hallett, M., Bhatia, K.P., 2012. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 135, 1668–1681. doi:10.1093/brain/awr224
- Starr, P.A., Rau, G.M., Davis, V., Marks, W.J., Ostrem, J.L., Simmons, D., Lindsey, N., Turner, R.S., 2005. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *Journal of Neurophysiology* 93, 3165–3176. doi:10.1152/jn.00971.2004
- Starr, P.A., Turner, R.S., Rau, G., Lindsey, N., Heath, S., Volz, M., Ostrem, J.L., Marks, W.J., 2006. Microelectrode-guided implantation of deep brain stimulators into the globus pallidus internus for dystonia: techniques, electrode locations, and outcomes. *Journal of Neurosurgery* 104, 488–501. doi:10.3171/jns.2006.104.4.488
- Stefanova, N., Puschban, Z., Fernagut, P.-O., Brouillet, E., Tison, F., Reindl, M., Jellinger, K.A., Poewe, W., Wenning, G.K., 2003. Neuropathological and behavioral changes induced by various treatment paradigms with MPTP and 3-nitropropionic acid in mice: towards a model of striatonigral degeneration (multiple system atrophy). *Acta Neuropathol.* 106, 157–166. doi:10.1007/s00401-003-0717-y
- Steinberger, D., Korinthenberg, R., Topka, H., Berghäuser, M., Wedde, R., Müller, U., 2000. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology* 55, 1735–1737.
- Sullivan, K.L., Hauser, R.A., Louis, E.D., Chari, G., Zesiewicz, T.A., 2005. Levetiracetam for the treatment of generalized dystonia. *Parkinsonism and Related Disorders* 11, 469–471. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.05.001
- Surmeier, D.J., Song, W.J., Yan, Z., 1996. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *Journal of Neuroscience* 16, 6579–6591.
- Taipaa, R., Pereira, C., Reis, I., Alonso, I., Bastos-Lima, A., Melo-Pires, M., Magalhães, M., 2016. DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology. *Brain* 139, 1680–1687. doi:10.1093/brain/aww080
- Tanabe, L.M., Martin, C., Dauer, W.T., 2012. Genetic background modulates the phenotype of a mouse model of DYT1 dystonia. *PLoS ONE* 7, e32245. doi:10.1371/journal.pone.0032245
- Tarsy, D., Ryan, R.K., Ro, S.I., 2006. An open-label trial of levetiracetam for treatment of cervical dystonia. *Mov Disord.* 21, 734–735. doi:10.1002/mds.20873
- Teper, Y., Whyte, D., Cahir, E., Lester, H.A., Grady, S.R., Marks, M.J., Cohen, B.N., Fonck, C., McClure-Begley, T., McIntosh, J.M., Labarca, C., Lawrence, A., Chen, F., Gantois, I., Davies, P.J., Petrou, S., Murphy, M., Waddington, J., Horne, M.K., Berkovic, S.F., Drago, J., 2007. Nicotine-induced dystonic arousal complex in a mouse line harboring a

- human autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy mutation. *J. Neurosci.* 27, 10128–10142. doi:10.1523/JNEUROSCI.3042-07.2007
- Tepper, J.M., Koós, T., Wilson, C.J., 2004. GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends in Neurosciences* 27, 662–669. doi:10.1016/j.tins.2004.08.007
- Thickbroom, G.W., Byrnes, M.L., Stell, R., Mastaglia, F.L., 2003. Reversible reorganisation of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. *Mov Disord.* 18, 395–402. doi:10.1002/mds.10383
- Thickbroom, G.W., Phillips, B.A., Morris, I., Byrnes, M.L., Mastaglia, F.L., 1998. Isometric force-related activity in sensorimotor cortex measured with functional MRI. *Exp Brain Res* 121, 59–64.
- 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, 58–64. doi:10.1016/j.neuron.2012.04.038
- Tinazzi, M., Fiorio, M., Fiaschi, A., Rothwell, J.C., Bhatia, K.P., 2009. Sensory functions in dystonia: insights from behavioral studies. *Mov Disord.* 24, 1427–1436. doi:10.1002/mds.22490
- Tsui, J.K., Eisen, A., Mak, E., Carruthers, J., Scott, A., Calne, D.B., 1985. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can. J. Neurol. Sci* 12, 314–316.
- Tsui, J.K., Eisen, A., Stoessl, A.J., Calne, S., Calne, D.B., 1986. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 2, 245–247.
- Uluğ, A.M., Vo, A., Argyelan, M., Tanabe, L., Schiffer, W.K., Dewey, S., Dauer, W.T., Eidelberg, D., 2011. Cerebellothalamocortical pathway abnormalities in torsinA DYT1 knock-in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 6638–6643. doi:10.1073/pnas.1016445108
- van Vulpen, E.H., van der Kooy, D., 1998. Striatal cholinergic interneurons: birthdates predict compartmental localization. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 109, 51–58.
- Vandeleest, J.J., McCowan, B., Capitanio, J.P., 2011. Early rearing interacts with temperament and housing to influence the risk for motor stereotypy in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Applied Animal Behaviour Science* 132, 81–89. doi:10.1016/j.applanim.2011.02.010
- Vasques, X., Cif, L., Hess, O., Gavarini, S., Mennessier, G., Coubes, P., 2009. Prognostic value of globus pallidus internus volume in primary dystonia treated by deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery* 110, 220–228. doi:10.3171/2008.3.17433
- Vayssiere, N., van der Gaag, N., Cif, L., Hemm, S., Verdier, R., Frerebeau, P., Coubes, P., 2004. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *Journal of Neurosurgery* 101, 181–188. doi:10.3171/jns.2004.101.2.0181
- Vidailhet, M., Dupel, C., Lehericy, S., Remy, P., Dormont, D., Serdaru, M., Jedynek, P., Veber, H., Samson, Y., Marsault, C., Agid, Y., 1999. Dopaminergic dysfunction in midbrain dystonia: anatomoclinical study using 3-dimensional magnetic resonance imaging and fluorodopa F 18 positron emission tomography. *Arch Neurol* 56, 982–989.
- Vidailhet, M., Jutras, M.-F., Grabli, D., Roze, E., 2013. Deep brain stimulation for dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 1029–1042. doi:10.1136/jnnp-2011-301714
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., Lagrange, C., Tézenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Detante, O., Pillon, B., Ardouin, C., Agid, Y., Destée, A., Pollak, P., French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group, 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* 352, 459–467. doi:10.1056/NEJMoa042187
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Lagrange, C., Yelnik, J., Bardinet, E., Benabid, A.-L., Navarro, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Ardouin, C., Pillon, B., Dujardin, K., Hahn-Barma, V., Agid, Y., Destée, A., Pollak, P., French SPIDY Study Group, 2007. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a

- prospective 3 year follow-up study. *The Lancet Neurology* 6, 223–229. doi:10.1016/S1474-4422(07)70035-2
- Villarejo, A., 2015. La neurología en la Divina Comedia. *Neurosciences and History* 2, 170–175.
- Vitek, J.L., 2002. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord.* 17 Suppl 3, S49–62.
- Vitek, J.L., Chockkan, V., Zhang, J.Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M.R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T., Bakay, R.A., 1999. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol.* 46, 22–35.
- Vitek, J.L., Zhang, J., Evatt, M., Mewes, K., DeLong, M.R., Hashimoto, T., Triche, S., Bakay, R.A., 1998. GPi pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. *Adv Neurol* 78, 211–219.
- Waite, A., Brown, S.C., Blake, D.J., 2012. The dystrophin-glycoprotein complex in brain development and disease. *Trends in Neurosciences* 35, 487–496. doi:10.1016/j.tins.2012.04.004
- Weiss, E.M., Hershey, T., Karimi, M., Racette, B., Tabbal, S.D., Mink, J.W., Paniello, R.C., Perlmuter, J.S., 2006. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord.* 21, 1175–1181. doi:10.1002/mds.20919
- Welch, P., 1967. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics* 15, 70–73. doi:10.1109/TAU.1967.1161901
- Wenger, K.K., Musch, K.L., Mink, J.W., 1999. Impaired reaching and grasping after focal inactivation of globus pallidus pars interna in the monkey. *Journal of Neurophysiology* 82, 2049–2060. doi:10.1152/jn.1999.82.5.2049
- Wichmann, T., DeLong, M.R., 1996. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology* 6, 751–758.
- Wijemanne, S., Jankovic, J., 2015. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol* 11, 414–424. doi:10.1038/nrneurol.2015.86
- Wilson, C.J., Chang, H.T., Kitai, S.T., 1990. Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *Journal of Neuroscience* 10, 508–519.
- Worbe, Y., Baup, N., Grabli, D., Chaigneau, M., Mounayar, S., McCairn, K., Féger, J., Tremblay, L., 2008. Behavioral and Movement Disorders Induced by Local Inhibitory Dysfunction in Primate Striatum. *Cerebral Cortex* 19, 1844–1856. doi:10.1093/cercor/bhn214
- Yan, Z., Flores-Hernandez, J., Surmeier, D.J., 2001. Coordinated expression of muscarinic receptor messenger RNAs in striatal medium spiny neurons. *NEUROSCIENCE* 103, 1017–1024.
- Yellajoshyula, D., Liang, C.-C., Pappas, S.S., Penati, S., Yang, A., Mecano, R., Kumaran, R., Jou, S., Cookson, M.R., Dauer, W.T., 2017. The DYT6 Dystonia Protein THAP1 Regulates Myelination within the Oligodendrocyte Lineage. *Dev. Cell* 42, 52–67.e4. doi:10.1016/j.devcel.2017.06.009
- Yokoi, F., Dang, M.T., Li, J., Li, Y., 2006. Myoclonus, motor deficits, alterations in emotional responses and monoamine metabolism in epsilon-sarcoglycan deficient mice. *J. Biochem.* 140, 141–146. doi:10.1093/jb/mvj138
- Yokoi, F., Dang, M.T., Li, Y., 2012a. Improved motor performance in Dyt1 ΔGAG heterozygous knock-in mice by cerebellar Purkinje-cell specific Dyt1 conditional knocking-out. *Behavioural Brain Research* 230, 389–398. doi:10.1016/j.bbr.2012.02.029
- Yokoi, F., Dang, M.T., Miller, C.A., Marshall, A.G., Campbell, S.L., Sweatt, J.D., Li, Y., 2009. Increased c-fos expression in the central nucleus of the amygdala and enhancement of cued fear memory in Dyt1 DeltaGAG knock-in mice. *Neuroscience Research* 65, 228–235. doi:10.1016/j.neures.2009.07.004

- Yokoi, F., Dang, M.T., Zhou, T., Li, Y., 2012b. Abnormal nuclear envelopes in the striatum and motor deficits in DYT11 myoclonus-dystonia mouse models. *Human Molecular Genetics* 21, 916–925. doi:10.1093/hmg/ddr528
- Zeharia, N., Hertz, U., Flash, T., Amedi, A., 2015. New Whole-Body Sensory-Motor Gradients Revealed Using Phase-Locked Analysis and Verified Using Multivoxel Pattern Analysis and Functional Connectivity. *Journal of Neuroscience* 35, 2845–2859. doi:10.1523/JNEUROSCI.4246-14.2015
- Zeng, B.-Y., Heales, S.J.R., Canevari, L., Rose, S., Jenner, P., 2004. Alterations in expression of dopamine receptors and neuropeptides in the striatum of GTP cyclohydrolase-deficient mice. *Experimental Neurology* 190, 515–524. doi:10.1016/j.expneurol.2004.08.022
- Zesiewicz, T.A., Louis, E.D., Sullivan, K.L., Menkin, M., Dunne, P.B., Hauser, R.A., 2004. Substantial improvement in a Meige's syndrome patient with levetiracetam treatment. *Mov Disord.* 19, 1518–1521. doi:10.1002/mds.20233
- Zhang, L., Yokoi, F., Jin, Y.-H., DeAndrade, M.P., Hashimoto, K., Standaert, D.G., Li, Y., 2011. Altered dendritic morphology of Purkinje cells in Dyt1 Δ GAG knock-in and purkinje cell-specific Dyt1 conditional knockout mice. *PLoS ONE* 6, e18357. doi:10.1371/journal.pone.0018357
- Zhang, L., Yokoi, F., Parsons, D.S., Standaert, D.G., Li, Y., 2012. Alteration of striatal dopaminergic neurotransmission in a mouse model of DYT11 myoclonus-dystonia. *PLoS ONE* 7, e33669. doi:10.1371/journal.pone.0033669
- Zhang, W., Yamada, M., Gomeza, J., Basile, A.S., Wess, J., 2002. Multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes modulate striatal dopamine release, as studied with M1-M5 muscarinic receptor knock-out mice. *J. Neurosci.* 22, 6347–6352.
- Zhao, Y., DeCuyper, M., LeDoux, M.S., 2008. Abnormal motor function and dopamine neurotransmission in DYT1 DeltaGAG transgenic mice. *Experimental Neurology* 210, 719–730. doi:10.1016/j.expneurol.2007.12.027
- Zheng, Z., Pan, P., Wang, W., Shang, H., 2012. Neural network of primary focal dystonia by an anatomic likelihood estimation meta-analysis of gray matter abnormalities. *J. Neurol. Sci.* 316, 51–55. doi:10.1016/j.jns.2012.01.032
- Zhuang, P., Li, Y., Hallett, M., 2004. Neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with dystonia. *Clin Neurophysiol* 115, 2542–2557. doi:10.1016/j.clinph.2004.06.006
- Zimprich, A., Grabowski, M., Asmus, F., Naumann, M., Berg, D., Bertram, M., Scheidtmann, K., Kern, P., Winkelmann, J., Müller-Myhsok, B., Riedel, L., Bauer, M., Müller, T., Castro, M., Meitinger, T., Strom, T.M., Gasser, T., 2001. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat. Genet.* 29, 66–69. doi:10.1038/ng709
- Zoli, M., Moretti, M., Zanardi, A., McIntosh, J.M., Clementi, F., Gotti, C., 2002. Identification of the nicotinic receptor subtypes expressed on dopaminergic terminals in the rat striatum. *J. Neurosci.* 22, 8785–8789.
- Zoons, E., Booij, J., Nederveen, A.J., Dijk, J.M., Tijssen, M.A.J., 2011. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia--a review. *NeuroImage* 56, 1011–1020. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.045.