



HAL
open science

Rôle du contrôle inhibiteur dans l'initiation de la marche chez l'être humain : étude électrophysiologique chez le sujet sain et les patients avec maladie de Parkinson

Déborah Ziri

► To cite this version:

Déborah Ziri. Rôle du contrôle inhibiteur dans l'initiation de la marche chez l'être humain : étude électrophysiologique chez le sujet sain et les patients avec maladie de Parkinson. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS600 . tel-04496361

HAL Id: tel-04496361

<https://theses.hal.science/tel-04496361>

Submitted on 8 Mar 2024

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.



Sorbonne Université

École doctorale ED158, Cerveau, Cognition, Comportement (ED3C)

Institut du cerveau / Équipe de neurochirurgie expérimentale

**Rôle du contrôle inhibiteur dans l'initiation de la marche
chez l'être humain : Étude électrophysiologique chez le sujet
sain et les patients avec maladie de Parkinson**

Par Déborah Ziri

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Dr. Nathalie George

Co-encadrée par Pr. Marie-Laure Welter

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Dr. Assaiante Christine, Directrice de recherche
Pr. Amorim Michel-Ange, Professeur des universités
Dr. Chaby Laurence, Maîtresse de conférences
Pr. Delval Arnaud, Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Rapportrice
Rapporteur
Examinatrice
Président

« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, c'est parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles. »

Sénèque

Remerciements

Ce, long (!), travail de thèse n'aurait pas été possible sans tout le soutien de mon entourage, de collègues et d'amis. Mais il est également impossible de soutenir une thèse sans un jury, composé de personnes donnant de leur temps pour moi. Je souhaite donc remercier l'ensemble du jury : Pr. Michel-Ange Amorim, qui a accepté d'expertiser ce travail sans me connaître, Dr. Christine Assaiante, qui m'a sauvée à la dernière minute, le Pr. Arnaud Delval, qui m'a accompagnée au sein de mon CSI depuis le tout début, et un merci particulier au Dr. Laurence Chaby. Tu m'as fait confiance pendant trois ans en m'accueillant au sein de l'Université Paris-Cité, me permettant par la même occasion de faire un ATER finançant ma quatrième année, et grâce à toi j'ai appris énormément et j'ai pris beaucoup de plaisir à enseigner. Merci pour ta confiance, nos conversations toujours intéressantes, et bien sûr merci de faire partie de ce jury.

Ma directrice de thèse, Dr. Nathalie George, m'a fait confiance dès mon stage de master en me confiant des responsabilités alors que je ne savais (presque) rien faire. Grâce à vous, j'ai énormément progressé, appris. Dans la bienveillance et dans le soutien (autant professionnel que personnel), vous avez su m'accompagner. Nos discussions, au début basées sur de la transmission de savoir, sont doucement passées sur des échanges. Merci pour tout cela mais également pour votre relecture minutieuse de ce manuscrit. J'espère que nous continuerons à travailler ensemble sur de beaux projets.

Merci également au Pr. Marie-Laure Welter, qui m'a co-encadrée au cours de cette thèse. Merci pour ton expertise, tes conseils et ton soutien au cours de ces dernières années.

Je remercie l'ensemble de l'équipe neurochirurgie expérimentale avec qui j'ai développé des connaissances et des compétences qui me sont précieuses : le Pr. Carine Karachi, le Dr. Brian Lau, le Dr. Chantal François, le Dr. Jérôme Munuera mais également les doctorants, post-doctorants, ingénieurs et tous ceux qui ne font plus partie de cette équipe aujourd'hui. Merci à David, Gizem, Saoussen, Edward, Farah, Mathieu, Claire, Nicolas, Anna, Elliott, Cassandra, Marco, Harish, Greci... Ne vous inquiétez pas, nous avons encore quelques journal club à partager ! Une pensée particulière pour Claire Olivier, qui m'a beaucoup manquée sur cette fin de thèse mais qui a tellement été présente tout le reste du temps !

Les données EEG ont été un cauchemar à traiter et Amandine le sait bien, merci pour ton aide finale ! Mais surtout surtout un grand merci à Laurent Hugueville, pour ta patience, ton travail et ton soutien au fil de ce fastidieux travail.

Cette dernière année a également été marquée par l'accueil tellement naturellement chaleureux des collègues de Descartes au centre Henri Piéron que je ne peux que les remercier d'avoir rendu cet ATER un peu plus facile.

Il n'y a pas eu que du travail acharné au cours de ces années mais également beaucoup de moments marqués par l'amitié et les rires qui ont été extrêmement précieux. Merci aux vieilles folles de Dunkerque pour leur folie constante. Merci aux trois autres membres du quatuor

improbable mais tout particulièrement à Nicolas, merci de m'avoir supportée et soutenue pendant ces périodes difficiles et pour ta capacité extraordinaire à te motiver très rapidement à aller boire un verre ! Merci à Noémie et Emie pour leurs câlins spontanés qui réchauffent le cœur. Merci à tous les copains du rugby que je vais retrouver bientôt pour voir la France battre l'Afrique du Sud (du moins je l'espère).

Un immense merci à Marianne, ma loute d'amour, de me montrer tous les jours que l'amitié n'a pas de distance. Ton soutien et ta présence constante me permettent de toujours avancer en sachant que quelqu'un m'écoute.

Un petit message pour Élixa, ma cousine d'amour, et Valentin : merci pour tous ces moments passés ensemble et vos encouragements. J'ai hâte de vous rendre la pareille avant de vivre la felicity !

Enfin... Merci à ma famille, ma sœur Léa, mes oncles et tantes et mes cousins/cousines, en France comme ailleurs. J'ai également une énorme pensée pour mes grands-parents Henri, Marcelle et Raymonde, no sea su falta, et mon papi Albert. Je sais d'où je viens grâce à eux. Pour mes parents, vous remercier ne suffirait pas à exprimer la profonde reconnaissance, tendresse, affection et l'immense amour que je ressens pour vous. Sans votre soutien permanent et indéfectible, je n'aurais jamais pu faire aujourd'hui ce qui me permet de m'épanouir. Alors merci pour tout, tout, tout. Lehaïm !

Résumé

L'inhibition de réponse est un processus crucial pour le comportement. Elle permet de suspendre le comportement afin de sélectionner la réponse appropriée. Il existe deux types d'inhibition : l'inhibition proactive, mise en place en amont du mouvement, et l'inhibition réactive, mise en place en réaction à un stimulus. Ces processus sont soutenus par des boucles cortico-sous-corticales au sein desquelles le noyau subthalamique semble jouer un rôle essentiel. Cette structure semble être atteinte dans la maladie de Parkinson et est la cible d'une approche chirurgicale d'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde. Les patients atteints par la maladie de Parkinson présentent, entre autres, une akinésie pouvant s'exprimer par des difficultés d'initiation de la marche, que la stimulation du noyau subthalamique pourrait diminuer. Dans cette thèse, nous avons tout d'abord enregistré les activités corticales de sujets sains en électroencéphalographie afin d'identifier les signatures électrophysiologiques mises en jeu dans le contrôle inhibiteur au moment de l'initiation de la marche, en différenciant l'inhibition proactive de l'inhibition réactive à l'aide d'une tâche de Go-NoGo modifiée. Ces deux processus se distinguent de manière très précoce avec des modulations de potentiels évoqués et en temps-fréquence intervenant dès le stimulus préparatoire. En réponse au stimulus impératif, des activités corticales sont observées permettant l'initiation du mouvement et la levée de l'inhibition proactive dans les conditions de Go. En revanche, la condition NoGo élicite des activités liées aux processus inhibiteurs réactifs. Chez les patients avec la stimulation du noyau subthalamique éteinte, le comportement à l'initiation de la marche est retardé et les activités électrophysiologiques sont modulées dans le sens d'une sur-expression de l'inhibition proactive. Alors que le comportement est en partie amélioré par la stimulation du noyau subthalamique, celle-ci ne permet qu'une normalisation partielle des signatures électrophysiologiques du contrôle inhibiteur. Ce travail de thèse apporte une meilleure compréhension de l'influence des processus inhibiteurs dans l'initiation de la marche et de leur implication dans l'akinésie parkinsonienne.

Mots clés : Parkinson – EEG – Akinésie – Inhibition – Initiation de la marche

Table des matières

	REMERCIEMENTS	5
	RESUME	7
	LISTE DES FIGURES	11
	LISTE DES TABLEAUX	13
	LISTE DES ABREVIATIONS	15
	INTRODUCTION GENERALE	17
	INTRODUCTION.....	20
	1.1 LES MODELES INHIBITEURS.....	20
	1.1.1 <i>Inhibition réactive.....</i>	20
1	1.1.2 <i>Inhibition proactive</i>	27
	1.1.3 <i>Étude de l'inhibition grâce à une tâche de Go-NoGo</i>	30
	1.2 LES CORRELATS NEURONAUX DE L'INHIBITION	33
	1.2.1 <i>Les structures corticales impliquées.....</i>	33
	1.2.2 <i>Les ganglions de la base : un ensemble de structures étroitement connectées.....</i>	40
	1.2.3 <i>Les modèles des ganglions de la base : une organisation qui se précise au cours du temps</i>	48
	1.2.4 <i>Les circuits cortico-sous-corticaux de l'inhibition</i>	55
	1.3 L'INITIATION DE LA MARCHE.....	61
	1.3.1 <i>Les ajustements posturaux.....</i>	61
	1.3.2 <i>L'initiation de la marche.....</i>	63
	1.3.3 <i>Modulation des APA.....</i>	65
	1.3.4 <i>APA et cognition.....</i>	66
	1.3.5 <i>Les réseaux moteurs des APA.....</i>	69
	1.4 ÉLECTROPHYSIOLOGIE DE L'INHIBITION	73
	1.4.1 <i>Principe de l'EEG.....</i>	73
	1.4.2 <i>Spécificité de l'EEG debout/à la marche.....</i>	74
	1.4.3 <i>Activités électroencéphalographiques de l'inhibition.....</i>	79
	1.5 LA MALADIE DE PARKINSON	95
	1.5.1 <i>Généralités</i>	95
	1.5.2 <i>Symptomatologie clinique.....</i>	96
	1.5.3 <i>Physiopathologie et fonctionnement anormal des ganglions de la base.....</i>	102
2	1.5.4 <i>Les traitements médicaux de la maladie de Parkinson</i>	105
	1.5.5 <i>Effet de la SCP sur l'inhibition et l'initiation de la marche.....</i>	108
	1.6 CONCLUSION ET HYPOTHESES.....	113
	METHODOLOGIE GENERALE	116
	2.1 POPULATION.....	116
	2.1.1 <i>Les volontaires sains.....</i>	116
	2.1.2 <i>Les patients</i>	117
	2.1.3 <i>Évaluation clinique des patients.....</i>	119
	2.2 DESCRIPTION DE LA TACHE DE GO-NOGO MODIFIEE	121
	2.3 ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNEES COMPORTEMENTALES	122
	2.3.1 <i>Acquisition.....</i>	122
3	2.3.2 <i>Traitement.....</i>	123
	2.4 ACQUISITION ET TRAITEMENT DES DONNEES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES.....	124
	2.4.1 <i>Acquisition.....</i>	124
	2.4.2 <i>Traitement.....</i>	125
	2.5 ANALYSES STATISTIQUES.....	127
	2.6 ÉTHIQUE	127
	LES PROCESSUS INHIBITEURS MIS EN JEU DANS L'INITIATION DE LA MARCHÉ	130

	3.1	IDENTIFICATION DES SIGNATURES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'INHIBITION	130
	3.1.1	<i>Méthodologie</i>	132
	3.1.2	<i>Résultats</i>	134
	3.1.3	<i>Discussion</i>	148
	3.2	L'APPORT DE L'ÉTUDE DES ANTICIPATEURS : UN EFFET DE STRATEGIE ?	161
	3.2.1	<i>Méthodologie</i>	164
	3.2.2	<i>Résultats</i>	167
	3.2.3	<i>Discussion</i>	171
	3.3	CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE EXPERIMENTALE	174
		LES PROCESSUS INHIBITEURS DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LEURS MODULATIONS PAR LA STIMULATION DU NOYAU SUBTHALAMIQUE	178
	4.1	INTRODUCTION.....	178
	4.2	METHODOLOGIE.....	180
4	4.2.1	<i>Population</i>	181
	4.2.2	<i>Spécificités de traitement des données EEG chez les patients</i>	181
	4.2.3	<i>Analyse des données</i>	183
	4.3	RESULTATS COMPORTEMENTAUX	184
	4.3.1	<i>Les temps de réaction</i>	184
	4.3.2	<i>Paramètres des APA</i>	187
	4.3.3	<i>Le premier pas</i>	191
	4.4	RESULTATS EEG : INHIBITION PROACTIVE	194
	4.4.1	<i>Les signatures électrophysiologiques chez les patients sans stimulation</i>	194
	4.4.2	<i>L'effet de la stimulation du NST sur les signatures électrophysiologiques de l'inhibition proactive</i>	198
	4.5	RESULTATS EEG : INHIBITION REACTIVE	203
	4.5.1	<i>Les signatures électrophysiologiques chez les patients OFF-SCP</i>	203
	4.5.2	<i>L'effet de la stimulation du NST sur les signatures électrophysiologiques de l'inhibition réactive</i>	205
	4.6	DISCUSSION.....	208
5		DISCUSSION	216
	5.1	L'INITIATION DE LA MARCHÉ DANS LA TACHE DE GO-NOGO MODIFIEE	217
	5.2	LES SIGNATURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'INHIBITION DANS L'INITIATION DE LA MARCHÉ CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS	218
	5.3	LES SIGNATURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'INHIBITION CHEZ LES PATIENTS AVEC MALADIE DE PARKINSON.....	224
	5.4	LIMITATIONS ET CHALLENGES	230
	5.4.1	<i>Taille de l'échantillon et variabilité individuelle</i>	230
6	5.4.2	<i>Le design de la tâche</i>	232
	5.4.3	<i>Aspects techniques et méthodologiques</i>	233
	5.5	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	235
		ANNEXES.....	237
	6.1	ANNEXE 1 : UPDRS-III	238
	6.2	ANNEXE 2 : CLUSTERS EN PE OBTENUS CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS	250
	6.3	ANNEXE 3 : CLUSTERS EN TEMPS-FREQUENCE OBTENUS CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS	251
	6.4	ANNEXE 4 : PICS DE STIMULATION, SOUS HARMONIQUES ET NOTCH APPLIQUES CHEZ LES PATIENTS ON-SCP	253
		REFERENCES	254

Liste des figures

FIGURE 1 : ILLUSTRATION DE LA TACHE DE « MASKED PRIME ».....	23
FIGURE 2 : MODELE DE CONTROLE INHIBITEUR PROACTIF DE CRIAUD (2012)	29
FIGURE 3 : DIAGRAMME SIMPLIFIE DU FONCTIONNEMENT DES GANGLIONS DE LA BASE LORS DU CONTROLE DU MOUVEMENT.....	42
FIGURE 4 : ILLUSTRATION SCHEMATIQUE DE LA SUBDIVISION CONVERGENTE TRIPARTITE PROVENANT DU CORTEX, ARRIVANT PAR LE STRIATUM ET SE CONSERVANT JUSQU'AU NOYAU SUBTHALAMIQUE.	44
FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES QUATRE VOIES DOPAMINERGIQUES PRINCIPALES.	47
FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROPOSITION DE CIRCUITS GANGLIO-BASAL-THALAMO-CORTICAL PAR ALEXANDER ET AL. (1986).....	49
FIGURE 7 : PROPOSITION DE MODELE D'ORGANISATION GANGLIO-BASAL-THALAMO-CORTICALE ORGANISEE EN CINQ CIRCUITS.	50
FIGURE 8 : DIAGRAMME SIMPLIFIE DES VOIES DIRECTES ET INDIRECTES AU SEIN DU RESEAU CORTICO-SOUS-CORTICAL.	53
FIGURE 9 : MODELE PROACTIF-REACTIF DE GAVAZZI ET AL. (2021).....	59
FIGURE 10 : CENTRE DE GRAVITE ET CENTRE DE PRESSION.	62
FIGURE 11 : DEPLACEMENT DU CENTRE DE MASSE ET DU CENTRE DE PRESSION AU COURS DE L'INITIATION DE LA MARCHÉ.....	64
FIGURE 12 : COMPARAISON DES DEPLACEMENTS DE CP CHEZ UN SUJET AGE NON CHUTEUR (PARTIE SUPERIEURER) ET CHUTEUR (PARTIE INFERIEURE) AVEC (A DROITE) ET SANS (A GAUCHE) TACHE COGNITIVE.	67
FIGURE 13 : STRUCTURES IMPLIQUEES DANS LE RESEAU MOTEUR DES APA..	71
FIGURE 14 : SIGNAL EEG BRUT PRESENTANT DES ARTEFACTS MUSCULAIRES ET OCULAIRES.	76
FIGURE 15 : REPRESENTATION D'UNE DECOMPOSITION EN TEMPS-FREQUENCE D'UN SIGNAL EEG.	84
FIGURE 16 : TRACE EEG DE LA BANDE BETA DE L'AIRE PRECENTRALE GAUCHE ALORS QUE LE SUJET TREPANE SERRE OU RELACHE SON POING DROIT.	87
FIGURE 17 : RESULTATS DE MESSER ET AL. (2021) SUR L'ACTIVITE THETA FRONTALE	92
FIGURE 18 : MODELE DU DYSFONCTIONNEMENT DES GANGLIONS DE LA BASE DANS LA MALADIE DE PARKINSON	104
FIGURE 19 : ACTIVITE D'UN NEURONE DU NST CHEZ UN SINGE AVEC ET SANS TRAITEMENT A LA MPTP	105
FIGURE 20 : VARIATION DE LA QUANTITE EN DOPAMINE DISPONIBLE DANS L'ORGANISME AU COURS DU TEMPS.	106
FIGURE 21 : DISPOSITIF DE STIMULATION CEREBRALE PROFONDE.....	107
FIGURE 22 : TACHE DE GO-NOGO UTILISEE.	121
FIGURE 23 : PARAMETRES IDENTIFIES SUR LES DEPLACEMENTS ANTERO-POSTERIEUR ET MEDIO-LATERAL DU CENTRE DE PRESSION (CP) AU COURS DU TEMPS.	123
FIGURE 24 : (A) TEMPS DE REACTION DU DECLENCHEMENT DES APA (T0) ET (B) DE DECOLLEMENT DU PREMIER PIED (FO1).....	135
FIGURE 25 : PARAMETRES DES APA	137
FIGURE 26 : PARAMETRES DU PREMIER PAS	138
FIGURE 27 : PE ELICITES PAR LE GO INCERTAIN VS GO CERTAIN (PROCESSUS PROACTIFS).....	141
FIGURE 28 : ACTIVITES EN TEMPS-FREQUENCES ELICITEES PAR LE CONTEXTE GO CERTAIN VS GO INCERTAIN	143
FIGURE 29 : POTENTIELS EVOQUES EN REPONSE AUX STIMULI PREPARATOIRE (A) ET IMPERATIF (B) DANS LES CONDITIONS GO INCERTAIN ET NOGO.	145
FIGURE 30 : CARTOGRAPHIES DES ACTIVITES TEMPS-FREQUENCES DANS LES BANDES A) THETA, B) ALPHA ET C) LOW BETA, EN REPONSE AUX STIMULI IMPERATIFS GO INCERTAIN ET NOGO.....	147
FIGURE 31 : LA COMPOSANTE DMF170 ET LE PE CORRESPONDANT D'ALBARES ET AL. (2014)	152
FIGURE 32 : SYNTHESE DES RESULTATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES.....	159
FIGURE 33 : LES ERREURS PARTIELLES DE KIEFFABER ET AL. (2016)	162
FIGURE 34 : REPARTITION DES ESSAIS ANTICIPES EN CONDITION CERTAIN (A) ET EN CONDITION INCERTAINE (B) AU COURS DU TEMPS, EN MOYENNE SUR LE TOTAL DES SUJETS.	164
FIGURE 35 : REPARTITION DU NOMBRE D'ANTICIPATIONS PAR SUJET.	165
FIGURE 36 : COMPARAISON DES TEMPS DE REACTION AU DEBUT DES APA (A GAUCHE) ET AU DECOLLEMENT DU PREMIER PIED (A DROITE) DANS LES GROUPES ANTICIPATEURS ET NON-ANTICIPATEURS.	168
FIGURE 37 : ACTIVITES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DISTINGUANT LES ANTICIPATEURS ET LES NON-ANTICIPATEURS.....	170
FIGURE 38 : ILLUSTRATION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION.....	182
FIGURE 39 : TEMPS DE REACTION AU DECLENCHEMENT DES APA (T0) A GAUCHE ET DE DECOLLEMENT DU PREMIER PIED (FO1) A DROITE CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP ET LES VOLONTAIRES SAINS (VS).	185
FIGURE 40 : TEMPS DE REACTION AU T0 (A GAUCHE) ET AU FO1 (A DROITE) CHEZ LES PATIENTS AVEC ET SANS SCP-NST	186
FIGURE 41 : PARAMETRES DES APA POUR LES PATIENTS OFF-SCP ET LES VOLONTAIRES SAINS (VS)	188
FIGURE 42 : PARAMETRES DES APA CHEZ LES PATIENTS AVEC ET SANS STIMULATION DU NST	190

FIGURE 43 : LONGUEUR DU PREMIER PAS CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP (A GAUCHE) ET LES VOLONTAIRES SAINS (A DROITE)	191
FIGURE 44 : LONGUEUR DU PREMIER PAS CHEZ LES PATIENTS AVEC ET SANS STIMULATION DU NST	192
FIGURE 45 : PE ELICITES DANS LES CONDITIONS GO INCERTAIN VS GO CERTAIN CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP	196
FIGURE 46 : ACTIVITES EN TEMPS-FREQUENCES ELICITEES PAR LE GO CERTAIN VS GO INCERTAIN (INHIBITION PROACTIVE) CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP	197
FIGURE 47 : AMPLITUDE DE LA P3 POST-STIMULUS PREPARATOIRE CHEZ LES PATIENTS OFF STIMULATION ET ON STIMULATION....	199
FIGURE 48 : PE ELICITES DANS LES CONDITIONS GO INCERTAIN VS GO CERTAIN CHEZ LES PATIENTS ON-SCP	201
FIGURE 49 : ACTIVITES EN TEMPS-FREQUENCES ELICITEES PAR LE GO CERTAIN VS GO INCERTAIN (INHIBITION PROACTIVE) CHEZ LES PATIENTS ON-SCP	202
FIGURE 50 : PE ELICITES PAR LA COMPARAISON DES CONDITIONS GO INCERTAIN ET NOGO (PROCESSUS REACTIFS) CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP	205
FIGURE 51 : PE EN REPOSE AUX STIMULI IMPERATIFS DANS LES CONDITIONS GO INCERTAIN ET NOGO CHEZ LES PATIENTS ON-SCP	207
FIGURE 52 : COMPARAISON DES SPECTRES FREQUENTIELS POUR LES TROIS CONDITIONS, EN REPOSE AU STIMULUS IMPERATIF, ENTRE PATIENTS OFF-SCP ET VOLONTAIRES SAINS (A GAUCHE) ET ENTRE PATIENTS ON-SCP ET VOLONTAIRES SAINS (A DROITE)...	213
FIGURE 53 : DYNAMIQUE TEMPORELLE DES SIGNATURES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DANS LES TROIS CONDITIONS DE GO CERTAIN, GO INCERTAIN ET NOGO CHEZ LES VOLONTAIRES SAINS ET LEURS MODIFICATIONS DANS LA MALADIE DE PARKINSON.	220
FIGURE 54 : THETA FRONTAL CENTRAL POST-STIMULUS PREPARATOIRE EN CONDITION GO CERTAIN.	223
FIGURE 55 : REFLEXION SUR LES LIENS POSSIBLES ENTRE LES DIFFERENTES ACTIVITES CORTICALES ET LES RESEAUX CORTICO-SOUS-CORTICAUX.....	228
FIGURE 56 : ILLUSTRATION DES TR AU T0 INDIVIDUELS, CHEZ LES PATIENTS OFF-SCP, SUGGERANT LA PRESENCE DE DEUX SOUS-GROUPES DE PATIENTS	231
FIGURE 57 : PE EVOQUES EN FONCTION DE L'INTERVALLE INTER STIMULUS SUR Cz LORS DE LA CONDITION GO CERTAIN.....	232
FIGURE 58 : ACTIVITE ELECTROPHYSIOLOGIQUE AU COURS DU TEMPS PENDANT UN ESSAI MONTRANT DES ARTEFACTS LIES A L'INITIATION DE LA MARCHE.....	234

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : MODELES DE SURVENUE DES EPISODES DE FREEZING DE LA MARCHÉ.....	99
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES VOLONTAIRES SAINS.....	117
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS.....	118
TABLEAU 4 : PARAMETRES D'INITIATION DE LA MARCHÉ.....	139
TABLEAU 5 : FENETRES DE TEMPS ET ELECTRODES UTILISEES POUR EXTRAIRE L'AMPLITUDE MOYENNE DE CHAQUE ACTIVITE.....	166
TABLEAU 6 : FENETRES DE TEMPS ET ELECTRODES UTILISEES POUR EXTRAIRE L'AMPLITUDE MOYENNE DE CHAQUE ACTIVITE D'INTERET.	184
TABLEAU 7 : PARAMETRES D'INITIATION DE LA MARCHÉ DES PATIENTS OFF-SCP ET RESULTAT DES COMPARAISONS AVEC LES VOLONTAIRES SAINS.....	193
TABLEAU 8 : PARAMETRES D'INITIATION DE LA MARCHÉ DES PATIENTS ON-SCP ET RESULTATS DES COMPARAISONS AVEC LES PATIENTS OFF-SCP.....	193

Liste des abréviations

AMS	Aire motrice supplémentaire
APA	Ajustements posturaux anticipatoires
BOLD	Blood Oxygenation Level-Dependent
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CFI	Cortex frontal inférieur
CG	Centre de gravité
CM	Centre de masse
CMS	Cortex moteur supplémentaire
CP	Centre de pression
CPF	Cortex préfrontal
DLPFC	Cortex préfrontal dorsolatéral
DTI	Imagerie par tenseur de diffusion
ECG	Électrocardiogramme
ECoG	Electrocorticographie
EEG	Électroencéphalographie
EOG	Electrooculographie
FC	Foot Contact (pose du pied au sol)
FO	Foot OFF (décollement du pied)
FOG	Freezing of Gait
GFI _d	Gyrus frontal inférieur droit
GPe	Globus pallidus externe
GPI	Globus pallidus interne
IRM _f	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
M1	Cortex moteur primaire
MEG	Magnétoencéphalographie
MMSE	Minimal Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MP	Maladie de Parkinson
MPTP	1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
MSN	Medium Spiny Neurons
NST	Noyau subthalamique
OCD	Trouble obsessionnel compulsif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Potentiels évoqués
PIGD	Postural Instability and Gait Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RLM	Région locomotrice mésencéphalique
S1	Cortex somatosensoriel primaire
SAT	Speed Accuracy Tradeoff
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SNc	Substance noire compacte
SNr	Substance noire réticulée
SSRT	Stop Signal Reaction Time

T0	Temps zéro : début du déplacement des APA
TD	Tremblement dominant
TDCS	Stimulation transcrânienne à courant direct
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne
TR	Temps de réaction
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VS	Volontaires Sains

Introduction générale

Nous adaptons en permanence nos mouvements en lien avec les informations sensorielles et nos capacités cognitives pour produire des comportements adaptés. L'inhibition est un des processus essentiels pour cela. Elle permet de sélectionner des réponses en réaction à des événements externes ou internes, parmi un ensemble de réponses possibles. On distingue plusieurs types d'inhibition dont l'inhibition réactive, qui est déclenchée par un stimulus, et l'inhibition proactive, qui consiste en un état inhibiteur précédent tout mouvement. Par exemple, vous êtes en train de marcher dans la rue et vous entendez quelqu'un crier « Attention ! », vous allez réagir à ce stimulus en arrêtant votre comportement : c'est l'inhibition réactive. En revanche, vous êtes dans une ville inconnue, arrêté à une intersection et vous ne savez pas si vous devez prendre la rue de droite ou la rue de gauche, vous ne partez pas tout de suite dans une direction, vous suspendez la mise en place de la marche le temps de prendre une décision : c'est l'inhibition proactive. Jusqu'ici, les processus d'inhibition ont été étudiés principalement sous l'angle réactif. De plus, les études ont quasiment exclusivement porté sur les processus d'inhibition de réponses motrices du membre supérieur. Dans ce travail de thèse, je me suis intéressée à la manière dont les processus inhibiteurs proactifs et réactifs sont engagés lors de l'initiation de la marche. Pour explorer les bases cérébrales des différents types de processus inhibiteurs et leur dynamique, j'ai utilisé l'électroencéphalographie (EEG), une méthode d'investigation fonctionnelle présentant une résolution temporelle idéale pour investiguer la dynamique temporelle des différents types d'inhibition et leur influence sur l'initiation du mouvement. Afin de dissocier l'inhibition réactive de l'inhibition proactive, j'ai utilisé une tâche de Go-NoGo où le sujet devait effectuer ou retenir un mouvement en fonction du stimulus présenté (respectivement stimuli Go et NoGo). En incluant une condition de Go certain (avec seulement des essais Go), où le sujet était sûr d'initier le mouvement, nous avons cherché à dissocier les processus d'inhibition proactive et réactive. L'objectif principal était d'identifier les signatures électrophysiologiques de ces deux types d'inhibition lors de l'initiation de la marche. Dans ce but, la tâche de Go-NoGo a été effectuée sur une plateforme de marche par des volontaires sains équipés d'un système EEG.

Un autre objectif central de cette thèse était d'étudier l'altération des processus inhibiteurs dans la maladie de Parkinson (MP), dans le contexte de notre tâche d'initiation de

la marche. Chez les patients avec MP, caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques, l'akinésie est un symptôme central. Il s'agit d'une difficulté d'initiation du mouvement qui se révèle en particulier lors de la marche avec des phénomènes de blocage de la marche (« freezing of gait »). La survenue et la sévérité de ce trouble sont en particulier corrélées à la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives. Plus spécifiquement, il a été proposé qu'il y ait chez ces patients une exagération des processus inhibiteurs. Un objectif de mon travail de thèse a donc été de caractériser les altérations des processus inhibiteurs lors de l'initiation du pas chez les patients atteints de MP et les effets de la stimulation cérébrale profonde (SCP) sur ces processus. La SCP est une technique chirurgicale consistant à implanter des électrodes de stimulation au sein d'une structure, ici le noyau subthalamique (NST). La SCP-NST améliore certains aspects moteurs des symptômes parkinsoniens mais son effet sur les processus inhibiteurs est débattu. Pour étudier cette question, j'ai utilisé la même tâche de Go-NoGo incluant une condition de Go certain en plus des conditions de Go-NoGo classique chez des patients avec et sans SCP-NST.

Ce travail de thèse m'a ainsi permis d'aborder secondairement la question du rôle du NST et plus globalement des circuits des ganglions de la base dans les processus d'inhibition proactive et réactive, dans le contexte de l'initiation de la marche. En comparant le comportement et les réponses électroencéphalographiques associées aux conditions de Go certain, Go incertain et NoGo, nous avons cherché à caractériser les modulations de l'activité cérébrale provoquée par la stimulation du NST et ainsi à préciser son rôle au sein des circuits cortico-sous-corticaux de l'inhibition.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Introduction

1.1 Les modèles inhibiteurs

1

En 1929, Ernest Skaggs décrivait les différents types d'inhibition en psychologie. Il en reconnaissait l'existence de deux types majeurs : l'inhibition volontaire (ou active) et l'inhibition involontaire (ou passive). Sa description portait sur le principe de l'inhibition dans un sens large : inhibition des sens, inhibition des pensées, inhibition motrice ; utilisée dans un but (éviter les distractions pendant la phase d'apprentissage par exemple) ou non. En effet, loin de décrire une fonction isolée, le contrôle inhibiteur regroupe un large champ de phénomènes qui a donné lieu à de nombreux modèles dans l'histoire scientifique. D'une manière générale, l'inhibition est une fonction exécutive essentielle, qui permet de réguler le comportement cognitif et moteur. Son rôle est de permettre le bon déroulement d'une pensée ou d'un geste en évitant les distractions externes et les actions non désirées. Elle peut donc être décrite à plusieurs niveaux (moteur ou cognitif par exemple), suivant plusieurs mécanismes (sélectifs ou non-sélectifs), suivant sa temporalité (réactive ou proactive) et suivant les réseaux neuronaux impliqués. Dans ce travail doctoral, je me concentrerai sur l'inhibition de réponse sélective en la déclinant suivant un modèle réactif et proactif.

1.1.1 Inhibition réactive

Vous êtes en train de marcher dans la rue, lorsque vous vous apprêtez à traverser le passage pour piétons, le feu de ce dernier passe au rouge. Logiquement, vous arrêtez votre marche. Vous venez de réagir à un stimulus stop dans votre environnement en suspendant le mouvement en cours, la marche, grâce à vos capacités d'inhibition réactive. Celle-ci permet d'arrêter une action en cours. Si elle est spécifique à une réponse motrice, elle est dite sélective, si elle s'applique à toutes les réponses motrices, elle est dite non-sélective.

1.1.1.1 Les modèles d'inhibition réactive sélective

Le **Horse Race model** (modèle de course de chevaux) a été décrit par Logan et Cowan en 1984 lors d'une étude utilisant une tâche de Stop Signal. Lors de cette tâche, deux types de stimuli sont présentés : Go et Stop. Le sujet est instruit de répondre le plus rapidement possible aux stimuli Go et son temps de réaction est enregistré. Avec une faible occurrence, le signal Go est suivi par un signal Stop : le sujet doit alors suspendre son action en cours et s'empêcher de répondre. La mesure comportementale récupérée pendant cette condition Stop est le SSRT (Stop Signal Reaction Time) : il correspond au temps d'apparition du stimulus Stop auquel le sujet réussit à annuler son action en cours pour 50% des essais. Plus le temps entre les deux stimuli est petit, plus l'action est facile à suspendre. La difficulté survient avec l'allongement de l'intervalle entre le stimulus Go et le stimulus Stop qui introduit un biais en faveur du programme moteur (Bissett & Logan, 2011). Lors de cette tâche, deux programmes de réponse compétiteurs sont ainsi en « course » : celui qui doit générer une réponse motrice (stimulus Go) et celui qui doit la stopper (stimulus Stop). Le premier programme arrivant à son terme remporte la course et la réponse motrice est soit générée entièrement, soit inhibée. Ici, la génération des programmes moteurs et inhibiteurs s'effectue en différé, celle du programme moteur débutant avant le programme inhibiteur. Dans le Horse Race model, le but de l'action inhibitrice est donc de diminuer l'action excitatrice ou de l'empêcher de dépasser le seuil de déclenchement du mouvement.

Alors que la tâche de Stop Signal n'implique qu'un type de stimulus Go, d'autres types de tâches mettent en jeu des situations plus compliquées où un choix doit être fait. Le **Dual Route Model** (modèle de double route) permet de rendre compte de ces tâches. Par exemple, lors de la Simon Task, un conflit est instauré sur le choix de réponse à effectuer en faisant varier la congruence des stimuli et des réponses. Un design de la tâche consiste à présenter un point de fixation central, puis les mots « droit » ou « gauche » vont apparaître de chaque côté de ce point chacun indiquant donc un côté de réponse. Deux touches de réponses latéralisées (une à droite et une à gauche) servent de boutons de réponse. Si le mot droit, indiquant de répondre à droite, est présenté à droite, la condition est dite congruente, s'il est présenté à gauche, elle

est dite incongruente et l'inverse pour le mot « gauche »¹. L'effet Simon décrit le résultat de cette tâche : le temps de réaction est plus long pour la condition incongruente que pour la condition congruente. De manière amusante, l'auteur, Richard J. Simon explique avoir trouvé cet effet par accident alors qu'il essayait de montrer les effets de la latéralisation chez des sujets gauchers et droitiers : en envoyant un stimulus auditif composé des mots « droit » et « gauche » en faisant varier l'oreille stimulée, il s'attendait à trouver une facilitation de la réponse à droite lorsque le mot était présenté dans l'oreille droite et une facilitation à gauche lors de la stimulation de l'oreille gauche (donc une interaction oreille/main). Les résultats ont confirmé cette hypothèse mais ont surtout montré que l'interaction principale observée consistait en une interaction commande/oreille (Simon, 1990).

Lors de ce type de tâche, la première réponse motrice à être initiée, la réponse dominante, est souvent fautive, il convient alors de l'inhiber pour engager la réponse motrice exacte. Deux types de réponses sont observés : des réponses à latence très courte correspondant à une réponse automatique, et des réponses à latence plus longue où la situation a été évaluée et un choix a été fait de manière consciente. Face à une prise de décision devant être rapide, « deux routes » s'ouvrent à nous et afin d'effectuer une réponse motrice adéquate, il convient parfois d'inhiber la réponse motrice automatique.

En 2003, Eimer et Schlaghecken travaillent sur la manière dont des stimuli proches voire en dessous du seuil de perception consciente peuvent déclencher une réponse, en parlant « d'activation subliminale ». Ils s'inquiètent alors de savoir si ces stimuli, qui n'ont pas été pleinement (ou en tout cas consciemment) analysés, et qui pourtant engendrent une action, peuvent interférer avec une action en cours voire pousser à une réponse inadaptée d'autant plus que l'inhibition de réponse ne serait pas mise en place si le stimulus est imperceptible à la conscience (Eimer & Schlaghecken, 2003). Lors d'une précédente étude, ils avaient pourtant montré l'inverse. La tâche de « masked-prime » utilisée consistait à présenter avant le stimulus cible un indice subliminal. Le stimulus cible était une flèche pointant vers la droite ou vers la gauche et les sujets devaient appuyer du côté droit pour la flèche droite et du côté gauche pour la flèche gauche. Les stimuli amorce (« prime ») étaient de même nature, avec deux conditions expérimentales : une condition compatible (les flèches prime et cible pointaient du même côté)

¹ Une démo de cette tâche est disponible en ligne : https://www.psychtoolkit.org/experiment-library/experiment_simon.html

et une condition incompatible (les flèches prime et cible pointaient chacune d'un côté différent). Entre les stimuli (subliminal et conscient), un masque apparaissait sur l'écran après un temps de pause (Figure 1). Le temps entre la présentation des stimuli prime et l'apparition du masque était manipulé : lorsque ce temps était court, on observait un effet positif de la compatibilité sur le comportement avec un temps de réaction court et un faible taux d'erreur. Lorsque ce temps était plus long, l'effet s'inversait et on observait un effet négatif de la compatibilité consistant en un temps de réaction plus long et une augmentation du taux d'erreur (Eimer, 1995). Cet effet, dit de compatibilité négative, montre les processus inhibiteurs mis en place de manière automatique : ils suppriment l'effet du stimulus prime ; celui-ci donne en effet naissance à une activation motrice partielle qui induit une **inhibition sélective automatique** (Sumner et al., 2007). Ainsi, lors d'une action volontaire, un mécanisme de contrôle de l'action agirait de manière automatique via un processus inhibiteur.

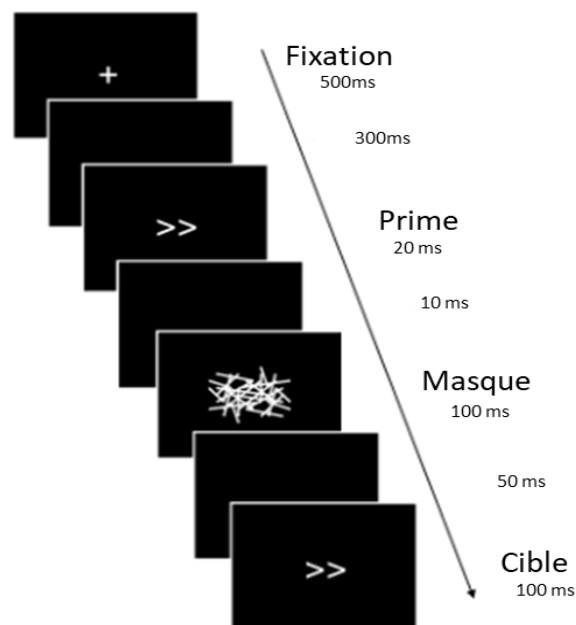


Figure 1 : Illustration de la tâche de « Masked Prime »

Les participants répondent au sens des flèches de la cible, soit à droite soit à gauche avec un appui bouton du côté correspondant. Le prime est rendu invisible par le masque de telle sorte que les participants ne voient que la croix de fixation, le masque et la cible. Si prime et cible sont dans le même sens, l'essai est dit compatible, s'ils sont en sens opposé, l'essai est dit incompatible. D'après Sumner et al. 2007

1.1.1.2 Les modèles d'inhibition réactive non sélective

Le premier modèle d'inhibition réactive non sélective est celui de « **Hold Your Horses** » de Frank et al. en 2007 proposant que lors d'une prise de décision en situation de conflit, il existe une inhibition de tous les programmes moteurs le temps de prendre la décision adéquate. Cette inhibition ne concerne donc pas un stimulus précisément mais un ensemble de réponses possibles d'où son caractère non sélectif. Ce processus met en jeu les ganglions de la base dont l'action modulerait la planification de l'action établie au niveau frontal. Frank et al. (2007) proposent que le striatum, structure d'entrée des ganglions de la base, héberge deux populations de neurones : des neurones « Go » qui facilitent l'action et des neurones « NoGo » qui inhibent les réponses. Les neurones « Go » sont activés via la dopamine se fixant sur un type de récepteurs appelé D1 et encodent alors l'aspect gratifiant (récompense) de l'action alors que les neurones « NoGo » sont activés par les récepteurs de type D2 dans le but d'éviter les actions non récompensantes. L'inhibition non sélective implique surtout le noyau subthalamique (NST), structure appartenant aux ganglions de la base, qui dans ce modèle possède un rôle très important. Le NST reçoit des projections directes du cortex, particulièrement de l'aire prémotrice supplémentaire (preAMS) et du cortex cingulaire (nous verrons plus tard que ces projections font partie de la voie hyperdirecte, voir p.54). Ces deux structures corticales sont impliquées dans la détection des conflits. Le NST reçoit des informations d'intégration de situations de conflit et envoie alors un « NoGo Global » pour inhiber toute activité thalamo-corticale et empêcher tout déclenchement d'action (Frank et al., 2007). Ce système d'inhibition permet d'implémenter un contrôle cognitif afin d'éviter toute prise de décision hâtive et inadaptée. Ainsi, la voie hyperdirecte aurait un rôle inhibiteur réactif non sélectif régulateur du comportement, essentiel dans la prise de décision.

En 2008, Haggard et Brass précisent les composantes de l'inhibition de réponse avec le modèle du « **What, When and Whether** » lors d'un mouvement intentionnel. Le « *what* » (« quoi » en français) reflète la décision de quelle action entreprendre en dehors de toute influence par un stimulus. Ce choix implique que lors d'une action volontaire, il y a une compétition entre plusieurs programmes moteurs alternatifs. Cette compétition pourrait être médiée par l'AMS et la pré-AMS qui seraient responsables de l'inhibition automatique des réponses alternatives. Le « *when* » (quand) est une composante difficile à évaluer lors d'un choix libre car il ne peut être relié à un déclencheur externe. Cette composante serait en grande

partie attribuée aux régions corticales motrices qui possèdent une activité particulière, appelée *readiness potential* (potentiel de préparation motrice), observée lors de mouvements auto-induits (Jahanshahi et al., 1995). Enfin, le « *whether* » (si) traduit l'inhibition volontaire d'une action non déclenchée par un stimulus et est donc nécessaire pour contrôler l'impulsivité (Brass & Haggard, 2008). Dans une étude réalisée l'année suivante, Kühn et al. (2009) précisent ce modèle en réalisant une tâche pour répondre à la question de l'inhibition auto-induite de l'action (*self-control*) qui n'est jamais vraiment évaluée dans les études portant sur l'inhibition. Trois conditions composent cette tâche. Une rampe est affichée sur l'écran devant les participants. En haut de cette rampe, une bille s'apprête à descendre. Les trois conditions sont dépendantes de la couleur de la bille :

- La condition bille verte : les participants doivent empêcher la bille de s'écraser en bas de la rampe à l'aide d'un bouton de réponse. S'ils réussissent, ils obtiennent une récompense ; s'ils échouent, ils ont un retour négatif.
- La condition bille blanche : les participants doivent faire un choix entre arrêter la bille ou la laisser s'écraser. Il leur est demandé d'estimer à quel moment ils ont pris leur décision et de noter leur degré de certitude.
- La condition bille rouge : les participants n'ont pas d'action à réaliser ici, ils doivent observer la bille qui, à un moment de la rampe, change de couleur et noter le lieu du changement de couleur ainsi que leur degré de certitude.

Lors de cette tâche, l'inhibition auto-induite de l'action a lieu dans la condition bille blanche où les participants décident de ne pas arrêter la bille (donc de la laisser s'écraser) ou de l'initiation volontaire de l'action s'ils décident de l'arrêter. Une IRM fonctionnelle est réalisée et ces deux choix sont comparés permettant de mettre en évidence le rôle du cortex frontomédial dorsal dans l'inhibition intentionnelle de l'action et sa connectivité avec des zones impliquées dans l'intention d'action et sa préparation (pre-AMS, AMS et zone cingulaire rostrale) (Kühn et al., 2009).

Cette question du choix est récurrente dans l'inhibition réactive non sélective. Nous voyons ici que les décisions prises proviennent d'une compétition entre plusieurs actions potentielles qui nécessitent l'inhibition des actions non désirées ou non choisies et la sélection/initiation du programme moteur adapté. L'inhibition s'inscrit donc dans le cadre de

la préparation motrice. En 2009, Duque et Ivry ont travaillé sur ce modèle en ajoutant à cette inhibition de programmes en compétition une inhibition du programme choisi afin de s'assurer qu'il ne soit pas initié prématurément (répondant alors à la composante « *When* » de Haggard et Brass). L'acte moteur serait donc le résultat d'une double inhibition associée à la préparation et à l'initiation du mouvement (Duque & Ivry, 2009). L'inhibition de compétition permettant la sélection du bon programme moteur serait assurée par le cortex préfrontal alors que l'inhibition du contrôle d'impulsion, empêchant le bon acte moteur d'être activé prématurément, serait assurée par le cortex prémoteur (Duque et al., 2012).

Cependant, peut-on vraiment considérer cette inhibition du « *when* » comme une inhibition réactive ? L'année d'après, les mêmes auteurs ont réalisé une étude introduisant une notion d'incertitude induite par un stimulus préparatoire sur le stimulus impératif à venir. Le but de la tâche était de répondre correctement au stimulus impératif avec la bonne main exécutive et le bon mouvement. Lors de certains essais, la main d'exécution était connue d'avance mais le mouvement à effectuer incertain. Lors d'autres essais, la main était inconnue mais le mouvement à effectuer était toujours le même. Ainsi, le stimulus préparatoire informait soit de l'une soit de l'autre des inconnues. Une partie des analyses portait sur la fenêtre temporelle post-stimulus préparatoire alors que le cortex moteur primaire était stimulé grâce à un appareil de stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Lorsque la main était connue, les potentiels évoqués moteurs, normalement observés lors de la stimulation du cortex moteur primaire (M1) controlatéral, diminuaient fortement à la suite de l'apparition du stimulus préparatoire. Les auteurs concluent que ces résultats montrent une préparation au mouvement sous la forme d'une inhibition pré-stimulus impératif permettant de ne pas déclencher le mouvement prématurément, ce qu'ils appellent un « **contrôle d'impulsion** » (Duque et al., 2010). Nous pouvons nous demander si cette inhibition n'aurait pas davantage sa place dans la catégorie d'inhibition proactive. Nous allons voir que l'inhibition proactive se met en place en amont des stimuli impératifs et aurait pour fonction d'éviter tout acte impulsif en facilitant les processus inhibiteurs réactifs. Elle correspond à un verrouillage anticipé de l'initiation du mouvement.

1.1.2 Inhibition proactive

En 2007, Jaffard et al. remettent en cause l'utilisation des paradigmes à stimulus préparatoire, ou, en tout cas, les conclusions inférées dans les études les utilisant. Ces paradigmes sont utilisés dans un premier temps pour étudier l'attention et ses différentes composantes (alerte, orientation, composante exécutive) en faisant varier les caractéristiques du stimulus préparatoire. La mesure étudiée est très souvent l'impact de ce stimulus sur le temps de réaction. Lors de l'étude de la composante d'alerte, l'effet attendu est une diminution du temps de réaction lors de la comparaison de la condition avec stimulus préparatoire et de la condition sans stimulus préparatoire du fait d'un meilleur recrutement attentionnel, mais certaines études échouent à répliquer ce résultat et observent un allongement du temps de réaction (TR). D'autre part, peu d'études s'intéressent alors aux phénomènes situés entre les stimuli préparatoire et impératif qui sont pourtant essentiels à la compréhension de l'effet du stimulus préparatoire. Jaffard et al. (2007) émettent alors l'hypothèse que la différence de TR entre les deux conditions ne repose pas uniquement sur des processus attentionnels mais, également, sur des processus inhibiteurs mis en place pour s'empêcher de répondre au stimulus préparatoire. Ils proposent alors une théorie de l'inhibition proactive élicitée par le stimulus préparatoire mais aussi mise en place pour diminuer le risque d'erreur (Jaffard et al., 2007).

Cette théorie est confirmée par l'étude d'une tâche de Stop-Signal modifiée afin de pouvoir quantifier un « coût de préparation ». En plus de la tâche Stop Signal traditionnelle, où le coût de préparation est supposé être élevé à cause de l'incertitude du programme à enclencher, une condition de Go Certain a été ajoutée où le « coût de préparation » est plus faible car les sujets sont certains du programme moteur à déclencher lors du stimulus impératif. Les résultats comportementaux obtenus lors des deux conditions Go montrent un temps de réaction lors de la condition certaine plus rapide que lors de la condition incertaine. La soustraction de ces temps résulte en un paramètre appelé « coût de préparation » qui corrèle négativement avec la mesure de SSRT, mesurant l'inhibition réactive mise en place à l'apparition du signal Stop. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de réponse est améliorée par la préparation mise en place préalablement, à l'apparition du stimulus préparatoire (Chikazoe et al., 2009).

En 2010, Jahfari et al. qualifient cette préparation préalable de « freinage actif » permettant de faciliter l'inhibition réactive devant être mise en place lors d'un stimulus Stop. Dans cette étude, ils mettent en œuvre une nouvelle tâche. Les sujets devaient répondre à un stimulus soit avec l'index gauche, soit avec l'index droit, dépendamment du sens d'une flèche constituant le stimulus impératif. Un côté était considéré comme « critique », c'est-à-dire que si ce côté critique apparaissait à l'écran, il pouvait être suivi par un signal Stop sur lequel les sujets devaient inhiber l'appui bouton. Le signal Stop pouvait également apparaître du côté « non critique » et les sujets pouvaient alors l'ignorer et terminer leur mouvement. D'un point de vue comportemental, le temps de réaction était plus long du côté critique que non critique. Les sujets montrant une plus grande différence de TR entre les deux côtés, donc freinant davantage leur acte moteur, sont également ceux qui présentaient les meilleures capacités d'inhibition réactive. Grâce à l'utilisation de la TMS, les auteurs ont montré que l'excitabilité du système moteur du côté critique est diminuée avant la sélection de réponse et, quand celle-ci est effectuée, l'excitabilité augmente très fortement permettant l'initiation motrice. D'autre part, les résultats en IRMf ont mis en évidence que les réseaux de l'inhibition réactive étaient davantage recrutés lors des essais critiques lents. Il existerait donc un système permettant de freiner le mouvement avant que celui-ci ne soit mis en place en diminuant l'excitabilité du système moteur ce qui améliorerait les capacités d'inhibition réactive (Jahfari et al., 2010).

Criaud et al. (2012) argumentent même le fait que l'inhibition proactive est l'état de défaut du système exécutif, c'est-à-dire que l'exécution d'un mouvement correspondrait tout d'abord à la levée des processus inhibiteurs proactifs. Leurs résultats semblent confirmer cette hypothèse car ils observent une diminution du temps de réaction lors d'essais avec stimulus préparatoire. En effet, la présence d'un tel stimulus provoquerait la levée de l'inhibition proactive progressive jusqu'à l'apparition du stimulus impératif alors que dans les essais sans stimulus préparatoire, l'inhibition proactive est levée après l'apparition du signal initiant l'action (Criaud et al., 2012) (Figure 2). Lors de cette dernière condition, le temps de réaction comprendrait donc deux temps pré-moteurs : le temps de levée de l'inhibition proactive et le temps de mise en place du programme moteur. Ces observations sont à nuancer car même si l'inhibition proactive peut agir en mode par défaut du système exécutif, elle peut varier en fonction du contexte dans lequel se trouve l'individu. En effet, l'inhibition proactive peut être modulée par l'attente de devoir inhiber ou non son action, par la nature subjective ou objective

de l'information (Vink et al., 2015), ou par d'autres paramètres comme l'intervalle inter-stimulus ou la saillance des stimuli (Wardak et al., 2012).

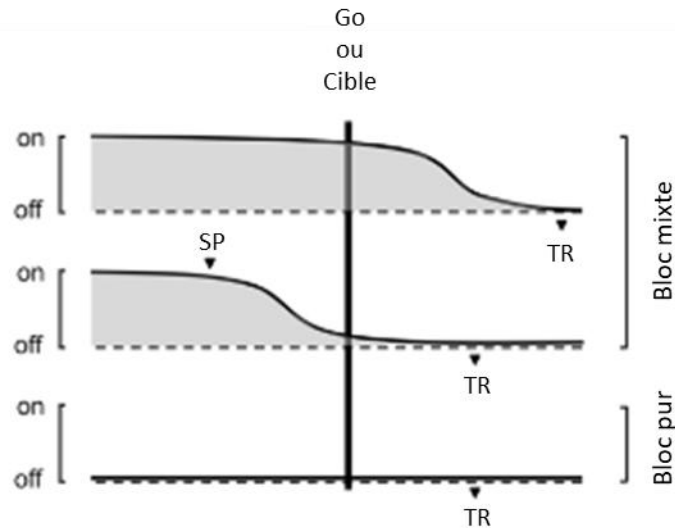


Figure 2 : Modèle de contrôle inhibiteur proactif de Criaud (2012)

Dans le bloc mixte, il existe une incertitude quant au stimulus à venir (Go ou NoGo). Une inhibition tonique est alors nécessaire pour éviter les erreurs (déclenchement du mouvement sur un stimulus NoGo ou sur le stimulus préparatoire). L'inhibition proactive ne peut donc pas être levée tant que le prochain stimulus est inconnu. Elle est donc maximale lors de l'apparition de la cible (haut de la figure). Lorsqu'un stimulus préparatoire apparaît, elle peut être progressivement levée (milieu de la figure). Dans le bloc pur, l'incertitude n'existe pas, le sujet est certain du mouvement à initier, l'inhibition proactive est donc inexistante.

Abbréviations : SP = stimulus préparatoire ; TR = temps de réaction.

D'après Criaud et al. (2012).

Lors de l'étude de l'inhibition proactive, il est relativement compliqué de différencier inhibition proactive sélective et non sélective. En effet, l'inhibition proactive non sélective se met en place dans un contexte d'incertitude (Ballanger, 2009; Jaffard et al., 2007, 2008) et l'inhibition proactive sélective est mise en place pour répondre à un stimulus particulier (Chikazoe et al., 2009; Jahfari et al., 2010). Cependant, un stimulus comme un stimulus préparatoire induit la mise en place d'une inhibition réactive sélective pour s'empêcher de répondre tout en mettant en place une inhibition proactive non sélective si ce stimulus induit une condition incertaine. Ces deux types d'inhibition sont donc très proches et difficiles à différencier lors d'expérimentations. De la même manière, inhibitions proactive et réactive sont certainement nécessaires dans la vie quotidienne et sont souvent entremêlées en condition

écologique. Peu d'études arrivent à les différencier strictement et les deux concepts sont souvent mélangés. Un but de cette thèse a été précisément de séparer l'inhibition proactive et réactive afin de les étudier au sein d'un même paradigme.

L'inhibition est donc un processus essentiel à la production d'un comportement adapté. Parler d'une seule inhibition est cependant réducteur de l'ensemble des processus engagés. Le contexte a en effet une influence importante sur la mise en œuvre d'un processus inhibiteur car il va différencier notamment l'inhibition réactive de l'inhibition proactive. Ces différents types d'inhibition impliquent différentes régions cérébrales et sous corticales s'inscrivant dans des réseaux cortico-sous-corticaux.

1.1.3 Étude de l'inhibition grâce à une tâche de Go-NoGo

La tâche de Go-NoGo est un paradigme simple permettant d'observer l'initiation d'une réponse motrice et son inhibition. Les stimuli Go présentés sont des stimuli impératifs indiquant au sujet d'initier une action aussi rapidement et précisément que possible alors que les stimuli NoGo indiquent au sujet d'inhiber l'initiation de l'action. Sur le plan comportemental, ce paradigme permet de récupérer un temps de réaction suite au stimulus Go et éventuellement suite aux NoGo échoués (erreurs de commission). On relève également les erreurs d'omission (quand le déclenchement du mouvement ne s'est pas fait suffisamment rapidement en réponse à un stimulus Go). Les données récupérées sur le stimulus NoGo sont principalement des taux d'erreurs (initiation du mouvement sur un NoGo : erreur de commission) et de succès (inhibition réussie sur le NoGo). Ces mesures permettent de caractériser les performances inhibitrices d'un individu ou d'un groupe d'individus.

Il est possible de manipuler la tâche pour augmenter la difficulté d'inhibition en augmentant la caractéristique de conflit dans la tâche. Par exemple, lorsque la proportion d'essais Go est plus importante que celle d'essais NoGo, le stimulus NoGo étant plus rare, la réponse prépondérante demandée au participant est une initiation du mouvement. L'inhibition de cette réponse à l'apparition d'un NoGo requiert alors un niveau de contrôle cognitif plus important que lorsque Go et NoGo sont en proportions égales. Cette manipulation augmente le taux d'erreur de commission tout comme l'association de la tâche Go-NoGo avec d'autres

processus comme la congruence ou la mémoire de travail. Le problème de ces manipulations est que les processus inhibiteurs d'intérêt sont confondus avec les autres processus interagissant (Criaud et Boulinguez, 2013). De plus, les tâches de Go-NoGo comprennent plusieurs étapes de détection de conflit (dont l'intensité augmente avec la complexité de la tâche), de prise de décision associée à un choix et enfin d'inhibition. Ces étapes sont étroitement intriquées et il est en conséquence compliqué d'associer un temps de réaction ou un taux d'erreur observé à un processus ou à une étape de traitement unique. Les processus inhibiteurs mis en jeu dans la tâche de Go-NoGo classique ne sont pas de plus strictement réactifs (en réaction au stimulus NoGo). L'incertitude de la nature du stimulus à venir induit la présence de processus proactifs. C'est pourquoi les auteurs ont proposé d'inclure une condition contrôle de Go certain, dans laquelle l'inhibition est absente afin de la comparer à la condition classique de Go-NoGo (Albares, 2014).

De plus, il a été montré que l'utilisation d'un indiçage (c'est-à-dire d'un stimulus préparatoire préalable au stimulus impératif) participait à la mise en place de processus proactifs (Criaud et Boulinguez 2013). La tâche de Go-NoGo utilisée dans cette thèse est directement inspirée de ces propositions et de l'étude d'Albares et al. (2014).

1.2 Les corrélats neuronaux de l'inhibition

L'inhibition de réponse semble reposer sur des circuits cortico-sous-corticaux mettant en jeu de nombreuses zones du cortex, a priori davantage latéralisées à droite (Garavan et al., 1999), et les ganglions de la base. Nous ne pouvons pas parler d'inhibition motrice tout en faisant l'impasse sur les structures impliquées dans le mouvement. Ici, je mettrai donc en relation les structures inhibitrices et motrices afin de dresser un portrait complet des circuits neuronaux discutés lors de cette thèse.

1.2.1 Les structures corticales impliquées

1.2.1.1 Le cortex frontal inférieur droit

Le cortex frontal inférieur (CFI) correspond aux aires de Brodmann 44, 45 et 47. Sa limite postérieure est formée par le sillon précentral et sa limite supérieure par le sillon frontal inférieur. Le CFI est l'une des régions les plus connectées au cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et il reçoit beaucoup d'afférences des zones corticales postérieures qui jouent un rôle dans le contrôle inhibiteur.

En 2002, Rubia et al. font passer à 21 sujets sains deux tâches étudiant l'inhibition de réponse en IRMf : la Stop signal task et le Go-NoGo. Ils montrent alors que des régions différentes s'activent lors des deux tâches mais que le cortex inférieur droit est activé lors de toutes les conditions d'inhibition (Rubia et al., 2000). En 2003, Aron et al. étudient l'impact d'une lésion du CFI droit (CFId) sur une tâche de Stop signal. En comparant les 18 sujets atteints à 16 sujets sains, ils montrent une performance à la tâche moins bonne pour les patients que pour les sujets sains. De plus, cette performance corrèle positivement avec l'étendue de la lésion confirmant l'implication du CFId dans l'inhibition de réponse (Aron et al., 2003). Ils précisent également qu'une lésion dans le CFI gauche ne résulte pas en un déficit de l'inhibition de réponse car les patients atteints à gauche présentent de meilleures performances que ceux

atteints à droite. Cependant, il semblerait que le CFI gauche soit également important, voire essentiel. En effet, les performances de patients lésés à gauche seraient diminuées par rapport à des sujets sains lors d'une tâche de Go-NoGo (Swick et al., 2008). Récemment, une étude de cas rapporte que, chez une adolescente présentant une lésion du CFI droit, la région frontale inférieure s'active et les performances inhibitrices ne sont pas atteintes. Les auteurs concluent alors à une compensation du CFI gauche lors de lésions à droite (Gavazzi et al., 2019). Une méta-analyse confirme ces résultats : les régions préfrontales droites sont majoritairement activées lors des tâches d'inhibition mais des clusters sont retrouvés à gauche démontrant un réseau moins latéralisé qu'il n'y paraît (Levy & Wagner, 2011).

1.2.1.2 Le cortex cingulaire antérieur (CCA)

Le cortex cingulaire est une partie importante du système limbique et a donc été longtemps étudié pour son rôle émotionnel. Cependant, son implication dans les fonctions exécutives a rapidement été découverte (Devinsky et al., 1995). Le cortex cingulaire est divisé en deux parties : une partie postérieure impliquée dans les fonctions visuospatiales et mnésiques, et une partie antérieure qui a un rôle à la jonction des fonctions émotionnelles et motrices (Allman et al., 2001).

Le CCA est activé dans des tâches impliquant le contrôle de conflit (*conflict monitoring*) et ce, quelle que soit la modalité de réponse (Barch et al., 2001; Carter et al., 1998; van Veen et al., 2001; Veen & Carter, 2002). D'après Botvinick et al. (2001), le contrôle de conflit représente l'ensemble des processus permettant d'adapter le système cognitif à une tâche particulière. Il comprend la sélection perceptive, le biais de réponse et la contextualisation permanente des informations. Il peut intervenir lors de la réalisation de doubles tâches ou lors d'un choix à haut niveau de conflit. Une des fonctions du contrôle de conflit est également de prévenir l'apparition d'un trop haut niveau de conflit. Ce système est donc essentiel dans les processus inhibiteurs, de même que l'inhibition de réponse peut être considérée comme une composante du contrôle de conflit. Souvent considérés séparément, ces deux processus cognitifs sont pourtant étroitement intriqués. En effet, les tâches classiques demandant de mettre en place une inhibition efficace (Go-NoGo et Stop signal task) élicitent également un

certain niveau de conflit entre l'initiation de l'action motrice et son inhibition (surtout lorsque les stimuli amenant la réponse inhibitrice sont peu nombreux).

Ainsi, lors d'une tâche de Go-NoGo réalisée de manière à induire un niveau d'inhibition faible et un autre niveau élevé, des auteurs ont remarqué que le faible niveau d'inhibition provoquait l'activation de régions typiquement impliquées dans l'inhibition (CFlD et cortex pariétal) mais que le haut niveau élicitait l'activation du cortex cingulaire antérieur (Garavan et al., 2002). Il est noté par les auteurs que ces résultats montrent l'existence de plusieurs réseaux inhibiteurs et non d'un réseau unique : l'un, de nature plus contrôlée et plus lente, mettant en jeu des régions préfrontales ; l'autre, passant par le CCA, répondant à une demande inhibitrice plus urgente. Nous voyons déjà ici les prémices de réflexions portant sur des substrats neuronaux différents en fonction des conditions expérimentales.

En 2001, Liddle et al. essayent de clarifier le rôle du CCA. Dans une tâche de Go-No-Go adaptée, ils postulent que si le CCA est impliqué dans le contrôle de conflit, alors il doit être activé en réponse au stimulus Go comme au stimulus NoGo. Alors que si son activité est davantage liée à des processus inhibiteurs, il ne devrait s'activer que lors des stimuli NoGo. Leurs résultats confirment le rôle important du CCA dans le contrôle de conflit car la région est activée en réponse aux deux stimuli (Liddle et al., 2001).

Pourtant, le CCA ne cesse d'être mis en avant comme faisant partie du réseau inhibiteur (Van Belle et al., 2014), notamment lors d'études de pathologies (Agam et al., 2010; Migliorini et al., 2015) ou du contrôle émotionnel (Albert et al., 2012). Nous allons voir plus tard, que si le CCA n'est peut-être pas spécifiquement impliqué dans l'inhibition pure, son rôle est fondamental dans le circuit inhibiteur.

1.2.1.3 Le cortex moteur primaire

En 1870, Fritsch et Hitzig ont stimulé électriquement des cerveaux de chiens provoquant la contraction des membres controlatéraux ce qui a déterminé la zone motrice de leur cerveau. En 1917, Leyton et Sherrington rapportaient qu'une ablation du cortex moteur primaire chez des primates non-humains (chimpanzés, orang-outan et gorille) entraîne une paralysie du membre dont l'aire somatotopique a été lésée. Puis, arrivent Penfield et son homonculus moteur que nous connaissons tous en 1930. Cependant, grâce à des électrodes

plus fines que celles utilisées par Penfield, Kwan et al. montrent en 1978 que la somatotopie motrice ne concerne pas les muscles individuels. En effet, les auteurs réalisent plusieurs observations indiquant que le contrôle moteur effectué dans le cortex moteur primaire concernerait davantage des groupes de muscles permettant d'effectuer des mouvements coordonnés car i) les zones corticales contrôlant des muscles proches se chevauchent, ii) un même mouvement est représenté dans plusieurs zones corticales, iii) tous les mouvements possibles d'une articulation sont représentés au même endroit (Kwan et al., 1978). Ainsi, le localisationisme, initié par Broca avec son étude du patient Tan, trouve ses limites car cette organisation de M1 illustre parfaitement que notre cerveau fonctionnerait davantage en termes de réseaux qu'en termes de structures unitaires fonctionnant de manière indépendante. Il est donc important de considérer le cortex moteur en interaction avec d'autres régions cérébrales permettant la mise en œuvre d'une motricité efficiente.

Le cortex moteur primaire (aire IV de Brodmann) est situé dans le gyrus précentral en avant du sillon de Rolando. Il contient (dans la couche V) de nombreuses cellules pyramidales géantes appelées neurones de Betz dont les projections forment le faisceau cortico-spinal appartenant à la voie pyramidale. Ces axones projettent également sur le striatum ipsilatéral (Parent & Parent, 2006), le thalamus (Kultas-Ilinsky et al., 2003) et le tronc cérébral (Kuypers, 2007). Le faisceau cortico-spinal est essentiel à la motricité. Il est formé majoritairement par les fibres provenant de M1 et du cortex somatosensoriel primaire (S1) mais également de l'aire prémotrice supplémentaire et de l'aire prémotrice. Il chemine par la capsule interne jusqu'au tronc cérébral ventralement puis une décussation a lieu dans la moëlle épinière de telle sorte que l'innervation provenant du cortex parvient majoritairement au côté controlatéral (Welniarz et al., 2017). Les fibres du faisceau cortico-spinal projettent sur des interneurons qui contrôlent les neurones moteurs et donc l'exécution du mouvement volontaire (Lemon, 2008).

Même si le rôle de M1 est donc principalement étudié dans son action motrice, certaines études s'attachent à son fonctionnement inhibiteur. Tout d'abord, il a été montré que lors d'un mouvement unilatéral, le cortex M1 ipsi-latéral est inhibé, recevant probablement des projections de son homologue controlatéral (Schnitzler et al., 1996). Pour aller plus loin, des expériences chez le rat ont mis en évidence que 43% des neurones sont activés pendant le mouvement et que 57% s'activent pendant le non-mouvement, déterminant ainsi le rôle distinct de deux types cellulaires présents dans M1 : les cellules pyramidales activant le réseau moteur, et les interneurons à décharge rapide (*fast spiking*), inhibiteurs

(Isomura et al., 2009). Le cortex moteur exercerait donc un contrôle beaucoup plus fin du mouvement que juste la mise en place d'un programme moteur, participant à la régulation du geste par un réseau d'inhibition interne.

D'autre part, certaines études montrent qu'il pourrait également recruter des interneurons inhibiteurs de la moëlle épinière (Shibasaki & Hallett, 2006). Chez le rongeur, une étude est particulièrement intéressante pour répondre à la question du rôle de M1 dans l'initiation du mouvement et surtout son inhibition. Dans une tâche de Go/NoGo, les rongeurs devaient initier une réponse opérante (appuyer avec la langue sur une pièce métallique) au signal Go et l'inhiber au signal NoGo. Lorsque le cortex moteur était désactivé chimiquement ou par optogénétique, l'animal continuait son comportement sur le Go, mais ne l'inhibait plus sur le NoGo (Zagha et al., 2015).

Le cortex moteur aurait donc une action inhibitrice comprenant une inhibition interne d'un hémisphère à l'autre ainsi qu'un rôle inhibiteur de l'action en dehors de toute influence d'autres régions cérébrales. Ce dernier rôle inhibiteur est à aborder avec précaution. En effet, une seule étude sur le rongeur a, apparemment, abordé cette question et chez ces animaux, le cortex frontal est presque entièrement constitué de M1 alors que chez le primate, d'autres structures prémotrices ont été impliquées dans le comportement inhibiteur.

1.2.1.4 Le cortex moteur supplémentaire

Le cortex moteur supplémentaire, situé dans le cortex frontomédial, antérieurement à M1, est composé de l'aire motrice supplémentaire, de l'aire pré-motrice supplémentaire et du champ oculaire supplémentaire (Nachev et al., 2008). Le cortex moteur supplémentaire (CMS) est surtout impliqué dans l'organisation séquentielle motrice (Gaymard et al., 1990). En 1998, deux singes ont appris lors d'une tâche une séquence de mouvement complexe à réaliser soit seul soit avec un indigage visuel. Lors de l'inhibition chimique de l'AMS et de la pré-AMS, les singes étaient capables d'effectuer chaque mouvement correspondant à l'indigage visuel mais ne pouvaient plus les organiser en séquences (Shima & Tanji, 1998).

L'AMS et la pré-AMS jouent un rôle fondamental dans le réseau moteur et son contrôle, impliquant les processus inhibiteurs. Lors de lésions chirurgicales de ces régions chez l'humain (syndrome de l'aire motrice supplémentaire), on observe une akinésie globale en post-

opératoire puis une récupération progressive avec au départ une diminution des mouvements volontaires et certaines séquelles motrices peuvent perdurer (Pinson et al., 2022).

L'AMS et la pré-AMS possèdent toutes deux des connexions réciproques avec le thalamus et des projections sur le striatum. Alors que l'AMS projette directement sur M1, la pré-AMS est connectée au cortex préfrontal (Picard & Strick, 1996). Cela suggère que l'AMS serait davantage impliquée dans la motricité là où la pré-AMS aurait un rôle plus important dans le contrôle du mouvement que sa réalisation. Allant dans ce sens, les projections de l'AMS contribuent à la formation du faisceau cortico-spinal (He et al., 1995) et cette région présente une somatotopie motrice, comme celle de M1 (Arienzo et al., 2006; Fontaine & Duffau, 2002; Mitz & Wise, 1987).

La pré-AMS répond particulièrement au comportement de « *switching* », typiquement observé lors d'une tâche de conflit. Certaines études ont donc abordé son rôle en lien avec le contrôle de conflit (Garavan et al., 2003; Iannaccone et al., 2015; Usami et al., 2013). Cependant, la pré-AMS s'active plus dans différentes conditions nécessitant un contrôle inhibiteur quand l'inhibition est réussie que lorsqu'elle est échouée (Aron et al., 2007; Chikazoe et al., 2009). Il est donc plus probable que cette région serve à inhiber le programme moteur en cours et/ou participe à la sélection du programme moteur approprié. Une étude s'est d'ailleurs penchée spécifiquement sur cette question chez le primate non-humain. Deux singes ont été entraînés à une tâche de saccades oculaires. En périphérie d'un point de fixation, deux points colorés (un jaune et un rose) leur étaient présentés. Puis un stimulus impératif coloré leur indiquait sur quelle cible ils devaient diriger la saccade (le point coloré de la même couleur que le stimulus). La tâche était réalisée par bloc de couleur de sorte que lors de certains blocs, les singes connaissaient à l'avance la couleur vers laquelle ils devaient initier la saccade. À tout moment, le bloc de couleur pouvait changer sans les en avoir informés, et les primates non-humains devaient alors changer leur cible. L'activité neuronale enregistrée dans la pré-AMS des deux primates a révélé l'existence de neurones spécifiques au changement de cible activés en amont de la réponse motrice. De plus, la stimulation électrique de cette région a diminué le nombre de réponses incorrectes tout en diminuant le temps de réaction. Enfin, une tâche d'inhibition de la saccade a été rajoutée mettant en évidence l'existence d'une population neuronale activée lors de l'inhibition de réponse. Les auteurs concluent que la pré-AMS est impliquée dans la résolution des situations de conflit grâce à son activité inhibitrice (Isoda & Hikosaka, 2007). Cette région est capable de détecter la situation de conflit, inhiber l'action

automatique en cours et activer le programme moteur de remplacement de manière à effectuer l'action appropriée via l'AMS.

1.2.1.5 Le cortex pariétal

Le cortex pariétal est limité en avant par le sillon central, en arrière par le sillon pariéto-occipital et latéralement par le sillon latéral. Il est divisé en deux parties : le cortex pariétal antérieur et le cortex pariétal postérieur. Le cortex pariétal possède un rôle associatif important : très impliqué dans la sensorialité, il permet notamment l'appréhension des aspects visuo-spatiaux de l'environnement et la coordination visuo-motrice pour toutes les actions comme le pointage, l'atteinte ou encore la préhension (Culham & Valyear, 2006).

D'autres aspects davantage cognitivo-moteurs peuvent être sous-tendus par le cortex pariétal, notamment un rôle inhibiteur évoqué quelques fois (Mikuni et al., 2006; Schucht et al., 2013) et récemment mis en évidence. Par exemple, Petruo & Beste (2021) observent grâce à l'électroencéphalographie (EEG) une temporalité précise de la sélection de réponse lors de la répétition d'un mouvement, ou de sa reprogrammation motrice. Ils ont déterminé que la reprogrammation motrice commence dans le cortex pariétal supérieur (BA7) avant même l'activation des régions prémotrices. D'après eux, l'activation du cortex pariétal supérieur reflète les mécanismes du contrôle inhibiteur nécessaires à la suppression des programmes moteurs en compétition. Cette hypothèse est appuyée par une étude réalisée en 2018, par Desmurget et al. qui ont stimulé électriquement le cortex pariétal dorsopostérieur (autour du sulcus intrapariétal) de 10 patients lors d'une chirurgie éveillée en leur demandant d'effectuer des mouvements continus de la main. Cette stimulation a induit un arrêt brutal du mouvement, qui reprenait immédiatement après l'arrêt du courant électrique, ainsi qu'une incapacité à initier le mouvement de la main sur demande. En revanche, les patients pouvaient parler, bouger la main ipsilatérale ou les jambes (Desmurget et al., 2018). Cette inhibition était donc extrêmement sélective comparativement à celle générée par le réseau frontal.

Pourtant, le cortex pariétal pourrait également être impliqué dans l'initiation du programme moteur plutôt que son inhibition. Jaffard et al. (2008) ont en effet remarqué une activation du cortex pariétal inférieur lors d'une tâche d'inhibition motrice. Dans leurs résultats, cette structure était très en lien avec le cortex préfrontal médian qui a été identifié comme le

générateur de l'inhibition proactive. Ils en ont conclu que le cortex pariétal inférieur jouait un rôle de filtre dédié au déclenchement du programme moteur approprié.

Ainsi, l'inhibition réactive et proactive impliquent des réseaux distincts mais mettent en jeu des régions corticales communes. Toutes ces aires corticales sont en lien avec les ganglions de la base dont le rôle est essentiel pour l'initiation et/ou l'inhibition du mouvement.

1.2.2 Les ganglions de la base : un ensemble de structures étroitement connectées

1.2.2.1 Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux gris sous corticaux comprenant : le striatum, composé du noyau caudé et du putamen; le pallidum, associant globus pallidus interne (GPI) et externe (GPe); la substance noire, qui regroupe substance noire compacte (SNc) et réticulée (SNr) et le noyau subthalamique (NST). Ces noyaux sont très interconnectés et projettent sur différentes structures dont le cortex, formant ainsi des boucles cortico-sous-corticales.

Le striatum est le noyau d'entrée des ganglions de la base. Le noyau caudé et le putamen sont séparés par la capsule interne, lame de matière blanche appartenant à la voie pyramidale. Le striatum reçoit des projections de l'ensemble du cortex cérébral, du GPe, de la SNr, de l'hippocampe, de l'amygdale et du thalamus. Ses projections sont principalement GABAergiques et sont limitées au GPe et au GPI (Parent & Hazrati, 1995), c'est-à-dire que le striatum exerce sur ces structures une activité inhibitrice. Les neurones de projections du striatum sont appelés neurones épineux de taille moyenne (MSN). Le striatum comprend également des interneurons GABAergiques et des neurones cholinergiques ayant un effet excitateur (Yelnik et al., 1991).

Le GPe correspond à la partie latérale du pallidum et est séparé du GPI par un faisceau de matière blanche appelé lamina médullaire médiane (Javed & Cascella, 2023). Ces deux noyaux ont des fonctions différentes, malgré leur proximité, expliquées par leurs afférences et

efférences : alors que le GPe est impliqué dans les connexions au sein des ganglions de la base, le GPi est considéré comme un des noyaux de sortie des ganglions de la base avec la SNr. Le GPe entretient des connexions réciproques avec le NST mais projette également sur le GPi, la SNr et le thalamus avec lesquels il forme des circuits en boucle (Jaeger & Kita, 2011). Tout comme le striatum, le GPe a un rôle inhibiteur sur les structures cibles via ses projections GABAergiques.

Le GPi et la SNr constituent les noyaux de sortie des ganglions de la base. Ces deux structures reçoivent des afférences GABAergiques en provenance du GPe et du striatum, et des afférences glutamatergiques venant du NST (Kita et al., 2004). Elles projettent sur le thalamus, qui lui-même possède des efférences corticales, le noyau pédiculopontin (NPP), situé dans le tronc cérébral et participant à la locomotion (Jenkinson et al., 2009; Mori et al., 2016), et la SNc, entre autres.

Le NST et le GPe entretiennent des relations réciproques, comme dit précédemment. Le noyau subthalamique est un petit noyau mais possédant une grande densité cellulaire. En plus du GPe, il projette sur le GPi, la substance noire, le striatum, le cortex cérébral, le noyau pédiculopontin ainsi que sur d'autres structures du tronc cérébral. Il reçoit des projections massives du cortex et du GPe et il est la cible, dans une moindre mesure, du thalamus et de la substance noire (Hammond et al., 2007). Ses principales afférences corticales proviendraient du cortex moteur (aire 4), dont les projections respectent une certaine somatotopie, et du cortex prémoteur (aires 6, 8 et 9).

La substance noire est divisée en deux parties : la substance noire pars reticulata est la subdivision ventrale de la SN et est composée majoritairement de neurones GABAergiques. La SNc est, elle, située au niveau dorsal et est composée de neurones dopaminergiques. Les connexions de la SNr étant très similaires à celles du GPi, elles ont été décrites concomitamment. La SNc est innervée par le striatum, la SNr, le NST, le NPP et le cortex cérébral. Ses projections dopaminergiques ciblent principalement le striatum, structure d'entrée des ganglions de la base, mais aussi le NST, le pallidum et la SNr.

Ces interconnexions sont illustrées schématiquement dans la figure 3.

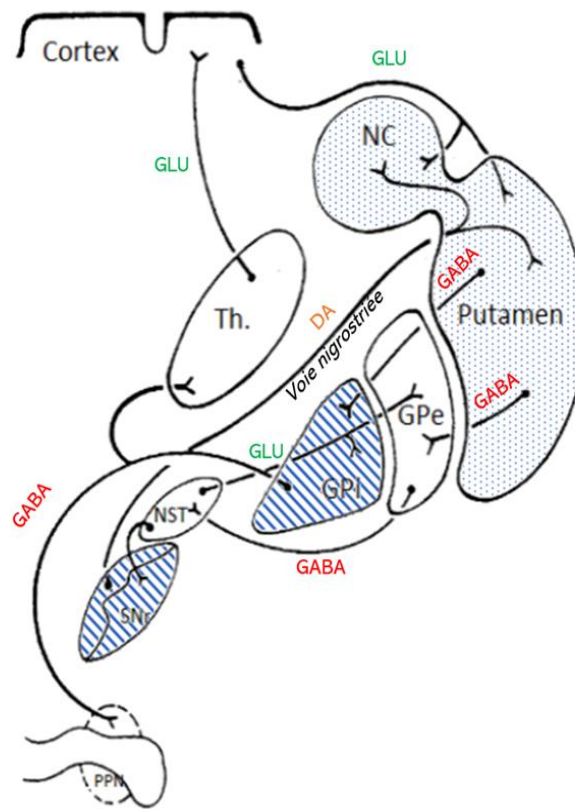


Figure 3 : Diagramme simplifié des connexions des ganglions de la base impliqués dans le contrôle du mouvement.

Les connexions glutamatergiques (GLU) sont excitatrices et les connexions gabaérgiques sont inhibitrices (GABA). Les connexions dopaminergiques (DA) sont principalement inhibitrices ici et représentent les projections de la voie nigrostriée. Les structures d'entrée et de sortie des ganglions de la base sont représentées en pointillés et en rayé respectivement.

Abréviations : NC = noyau caudé, Th. = thalamus, GPe = globus pallidus externe, GPi = globus pallidus interne, NST = noyau subthalamique, SNr = substance noire réticulée, PPN = noyau pédonculopontin

D'après Munro-Davies et al., 2000.

1.2.2.2 Le thalamus

Même s'il ne fait pas partie des ganglions de la base, le thalamus est une structure importante car il reçoit des afférences des ganglions de la base et projette sur le cortex. Il est constitué de 50-60 noyaux et se divise en quatre grandes parties : l'hypothalamus, l'épithalamus, le thalamus ventral et le thalamus dorsal. De par son ensemble de connexions, le thalamus joue un rôle de relais important autant sensoriel que moteur. Il est également

impliqué dans des fonctions cognitives dont les mécanismes précis sont encore à éclaircir (Goldberg et al., 2013). Pour ce qui nous intéresse ici, les parties ventrales et dorsales (plus particulièrement le complexe parafasciculaire centro-médian) reçoivent des projections des ganglions de la base et projettent également sur le striatum (Herrero et al., 2002).

Les interconnexions corticales du thalamus sont assez complexes et se décrivent en termes de projections directes ou de boucles thalamocorticales. Le thalamus projette sur des couches corticales différentes mais ne reçoit d'afférences que des couches profondes. Les projections se terminant dans la couche V forment des voies directes et des voies appartenant à des boucles thalamo-cortico-striatales : elles permettent d'intégrer les informations traitées par le cortex et les ganglions de la base. Les projections thalamiques se terminant dans les couches I et II semblent avoir un rôle important dans le recrutement et la régulation des activités cortico-corticales. Ces projections corticales étendues pourraient être essentielles dans l'intercommunication entre les circuits intra-corticaux et cortico-sous-corticaux (Haber & Calzavara, 2009).

1.2.2.3 Organisation anatomo-fonctionnelle

Loin d'être désordonnées, les projections de chacune de ces structures suivent une organisation intéressante. Relativement à la fonction des territoires efférents, les projections s'organisent anatomiquement en une subdivision tripartite. Par exemple, au sein du noyau subthalamique, les projections corticales majeures venant du cortex moteur primaire se terminent dans la partie dorsolatérale du NST. Cette partie sera donc considérée comme motrice alors que les autres projections corticales au sein de ce noyau délimitent un secteur ventromédian davantage associatif. Enfin, la partie ventrale fait partie du système limbique. Loin d'être stricte, cette compartimentation forme un continuum fonctionnel permettant d'associer les différentes fonctions pour la réalisation de comportements complexes : apprentissage, planification, initiation, exécution de tâches motrices et intégration du contexte. L'organisation tripartite commence au sein du striatum mais semble se répercuter à l'ensemble des noyaux jusqu'à la sortie des ganglions de la base (Figure 4).

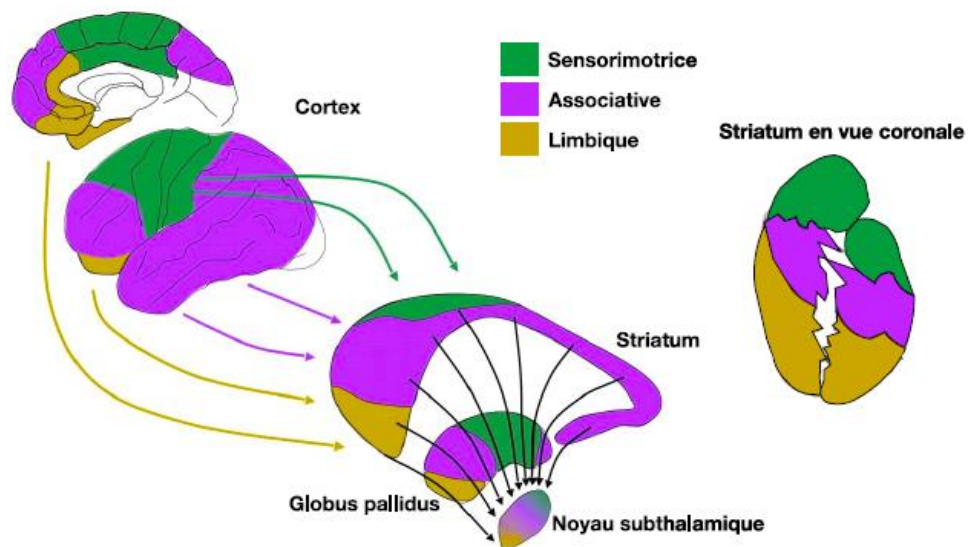


Figure 4 : Illustration schématique de la subdivision convergente tripartite provenant du cortex, arrivant par le striatum et se conservant jusqu'au noyau subthalamique.

D'après Mallet et al. (2007) ; Karachi et al. (2002) ; Temiz (2022)

Les ganglions de la base sont souvent considérés comme des circuits complexes permettant l'apprentissage moteur aboutissant à l'exécution de séquences motrices sans contrôle cortical (Mallet et al., 2008). Les projections corticales diverses sur les ganglions de la base et leur organisation tripartite étayent l'hypothèse de leur implication autant dans des domaines moteurs, qu'exécutifs et limbiques. En effet, des atteintes de ces structures provoquent diverses pathologies du mouvement comme la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson, que nous verrons ensuite, mais également des pathologies neuropsychiatriques comme le syndrome de Gilles de la Tourette ou les troubles obsessionnels compulsifs. Nous détaillerons dans cette thèse le rôle des ganglions de la base dans le processus moteur de l'initiation de la marche en lien avec une fonction exécutive essentielle : l'inhibition, en nous concentrant particulièrement sur le NST.

1.2.2.4 La dopamine : un neurotransmetteur au rôle complexe

Outre le glutamate et le GABA, la dopamine est un neurotransmetteur important jouant un rôle central dans le fonctionnement des ganglions de la base.

Les neurotransmetteurs, ou neuromédiateurs, sont des molécules intervenant dans la transmission du message nerveux au niveau des synapses. Ils sont stockés dans les vésicules présynaptiques. Lorsqu'un potentiel d'action parvient au neurone, le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique (libération phasique) et conduit alors un message chimique rapide en se fixant sur les récepteurs post-synaptiques. Cette libération dans la fente synaptique peut également s'effectuer sous l'influence d'autres neurotransmetteurs, il s'agit alors d'une libération tonique. La dopamine est un neurotransmetteur libéré grâce à ces deux mécanismes.

Elle se fixe sur deux familles de récepteurs : la famille de récepteurs D1 (comprenant les récepteurs D1 et D5) et la famille de récepteurs D2 (comprenant les récepteurs D2, D3 et D4) (Callier et al., 2003). La fixation d'un agoniste de la dopamine aux récepteurs de la famille D1 amène une augmentation de l'excitabilité cellulaire, alors que les récepteurs dopaminergiques de type D2 entraînent une diminution de l'excitabilité cellulaire et de la libération de neurotransmetteurs. La dopamine peut donc agir comme un neurotransmetteur excitateur ou inhibiteur (Beaulieu & Gainetdinov, 2011). Les deux familles de récepteurs sont présentes dans les ganglions de la base.

Dans la famille de type D1, les récepteurs D1 sont les plus exprimés et sont retrouvés au niveau du striatum, du noyau accumbens et du système limbique alors que les D5 sont situés hors des ganglions de la base dans l'hippocampe et l'hypothalamus. Les récepteurs D2 sont les récepteurs les plus exprimés dans les ganglions de la base avec une présence dans le striatum, la substance noire et le noyau accumbens. On les retrouve également au niveau du cortex, au même titre que les récepteurs D4 qui sont également exprimés dans l'amygdale et l'hippocampe. Les récepteurs D3, quant à eux, sont situés dans le noyau accumbens. À titre d'information les récepteurs D1 et, D2 et D3 sont aussi retrouvés au niveau des tubercules olfactifs (Missale et al., 1998; Sibley et al., 1993).

Les récepteurs D1, D2 et D3 sont impliqués dans le système locomoteur au sein des ganglions de la base. D'après Missale et al. (1998), les récepteurs D1 seuls ne semblent pas jouer un rôle important mais combinés à l'activation des récepteurs D2, ils provoquent une

activation du comportement locomoteur. Les récepteurs D2 post-synaptiques provoquent une légère augmentation du mouvement mais l'activation des autorécepteurs (présents sur le bouton présynaptique et impliqués dans la recapture des neurotransmetteurs) entraîne une diminution de la concentration en dopamine et donc une diminution du comportement moteur. Frank et al. (2005, 2007) proposent un modèle où, au sein du striatum, les récepteurs D1 seraient au contraire excitateurs du mouvement (cellules Go) alors que les récepteurs D2 en seraient inhibiteurs (cellules NoGo). Au niveau du noyau accumbens, les récepteurs D3 semblent avoir un rôle davantage inhibiteur (Missale et al., 1998).

Il existe trois grandes voies de projections dopaminergiques ascendantes du mésencéphale : la voie mésocorticale, la voie mésolimbique et la voie nigrostriée (Figure 5). Cette dernière voie concerne les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale projetant sur le cortex frontal. Impliquée dans la cognition, son dysfonctionnement a été mis en évidence dans la schizophrénie (Jucate, 2002). La voie mésolimbique part de l'aire tegmentale ventrale située dans le mésencéphale et projette sur le noyau accumbens, situé à la pointe ventrale du noyau caudé, et d'autres structures profondes. Cette voie est impliquée notamment dans le système d'évaluation de la récompense.

La voie nigrostriée est la voie dopaminergique la plus importante : les neurones dopaminergiques de la SNc projettent dans la partie supérieure du striatum et vont cibler les récepteurs D1 ou D2 s'y trouvant. Les effets de la stimulation de la voie nigrostriée vont ainsi dépendre du type de récepteurs cibles. D'une manière générale, les projections dopaminergiques de la SNc sur les MSNs du striatum permettent un contrôle par la motivation de la récompense (Schultz, 1997, 1998). Dans ce circuit, le striatum est sous contrôle dopaminergique permettant le renforcement de l'apprentissage des séquences motrices qui permettra de s'absoudre du contrôle cortical (Frank et al., 2004; Schultz, 1997).

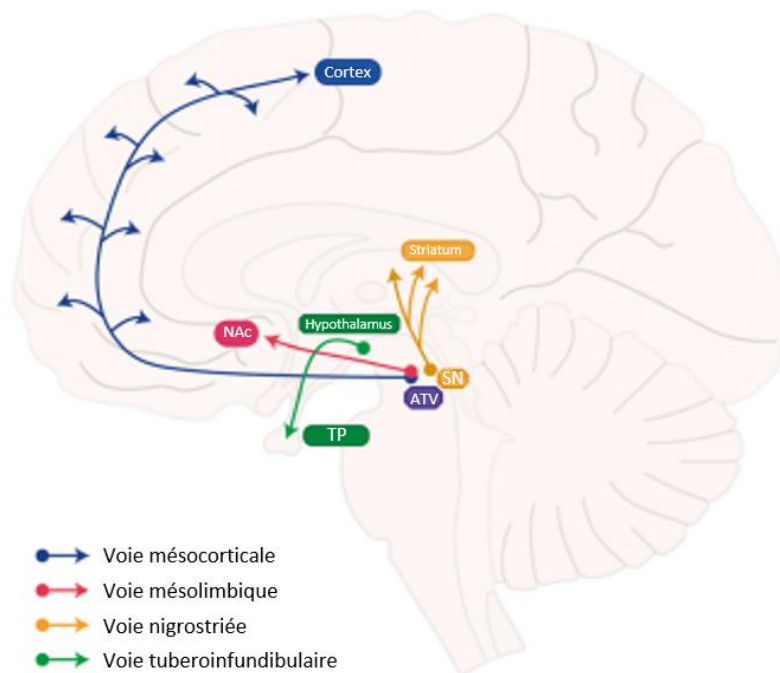


Figure 5 : Représentation schématique des quatre voies dopaminergiques principales.

L'ATV est la source du système mésocorticolimbique : la voie mésocorticale projette jusqu'à au cortex (en bleu) et la voie mésolimbique jusqu'au noyau accumbens (en rouge). La voie nigrostriée part de la substance noire et projette ses afférences dopaminergiques sur le striatum. La voie tuberoinfundibulaire allant de l'hypothalamus à la tige pituitaire est la seule voie descendante.

Abréviations : ATV = aire tegmentale ventrale, NAc = noyau accumbens, SN = substance noire, TP = tige pituitaire.

D'après Klein et al., (2018).

Ainsi, les ganglions de la base sont un ensemble de structures partageant des interconnexions grâce à différents types de neurotransmetteurs : le GABA, dont l'action est inhibitrice, le glutamate, neurotransmetteur excitateur, et la dopamine dont l'action dépend en partie du type de récepteurs cibles. Impliqués dans plusieurs fonctions au cœur du comportement, de nombreux modèles ont tenté d'expliquer leur fonctionnement.

1.2.3 Les modèles des ganglions de la base : une organisation qui se précise au cours du temps

En 1876 déjà, David Ferrier se retrouve désemparé quant à l'action du striatum sur le mouvement. Il décrit que la stimulation de cette structure chez le singe, le chat et d'autres animaux entraîne des conséquences trop hétérogènes même si « l'irritation » du striatum semble causer une contraction musculaire controlatérale. Il comprendra cependant que le striatum, entrée des ganglions de la base, est un centre organisateur et générateur du mouvement (Ferrier, 1876; cité par Kravitz & Kreitzer, 2012). Presque 150 ans plus tard, les connaissances sur les noyaux profonds se sont bien entendu développées mais leur fonctionnement intrinsèque n'est pas complètement compris. De nombreuses questions se posent encore malgré l'étude de grands modèles pathologiques et l'avancée des technologies permettant une approche toujours plus fine. Les modèles décrits ci-dessous ont tenté ces dernières années de conceptualiser les relations entre les structures les composant et leurs interactions avec un ensemble de systèmes annexes.

1.2.3.1 Premiers modèles anatomo-fonctionnels

Dans les années 70, il est considéré que les ganglions de la base servent de relais aux influx provenant du cortex, les regroupant à la manière d'un entonnoir avant de les transmettre au thalamus puis au cortex moteur. Le rôle moteur du striatum est depuis longtemps prouvé et s'affine. Notamment, grâce à des études sur le primate non-humain, il est démontré qu'il existe une certaine somatotopie motrice au sein de cette structure (DeLong et al., 1983). Au début des années 80, une somatotopie « de projection » se précise : les cortex sensorimoteurs et associatifs ne projettent pas sur les mêmes parties des noyaux et respectent donc une certaine ségrégation (DeLong & Georgopoulos, 1981). En retour, la zone de projection corticale des ganglions de la base est très restreinte (Figure 6). Par exemple, au niveau moteur, alors que les ganglions de la base reçoivent des informations de diverses parties du cortex, ils ne projettent via le globus pallidus que sur l'aire motrice supplémentaire (Schell & Strick, 1984).

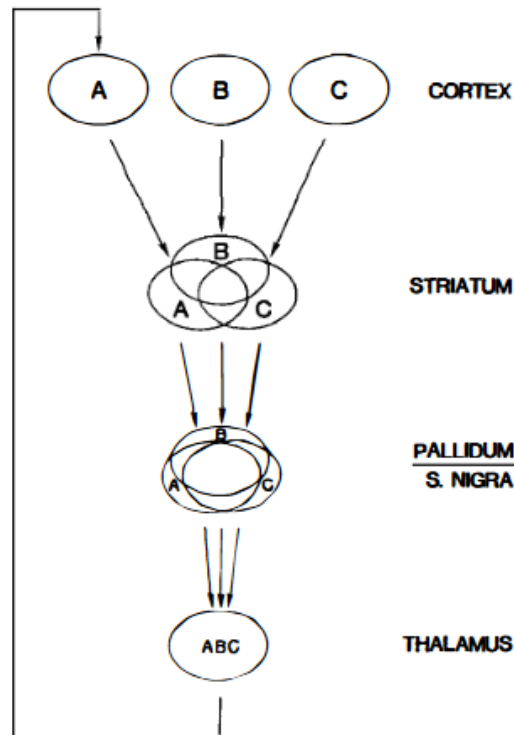


Figure 6 : Représentation schématique de la proposition de circuits ganglio-basalo-thalamo-cortical par Alexander et al. (1986)

Chaque circuit reçoit des projections de plusieurs aires corticales fonctionnelles (A, B, C) qui se chevauchent partiellement au niveau du striatum. Puis ces régions striatales convergent vers le pallidum et la substance noire (S. Nigra) et enfin de manière indifférenciée vers le thalamus qui complète la boucle en projetant à son tour sur le cortex.

Tiré de Alexander et Delong., 1986.

Alexander et Delong (1986) proposent alors un modèle à 5 voies tenant compte des différentes régions corticales afférentes et efférentes. Ils distinguent des réseaux provenant du cortex moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur. Ces différentes régions corticales projettent sur des étages distincts des ganglions de la base formant des boucles parallèles aux fonctions différentes. Cette organisation ne fait plus ressortir les ganglions de la base comme un seul entonnoir recevant indistinctement toutes les projections corticales, mais plusieurs voies de regroupement agissant comme entonnoir au sein d'une même voie (Figure 7).

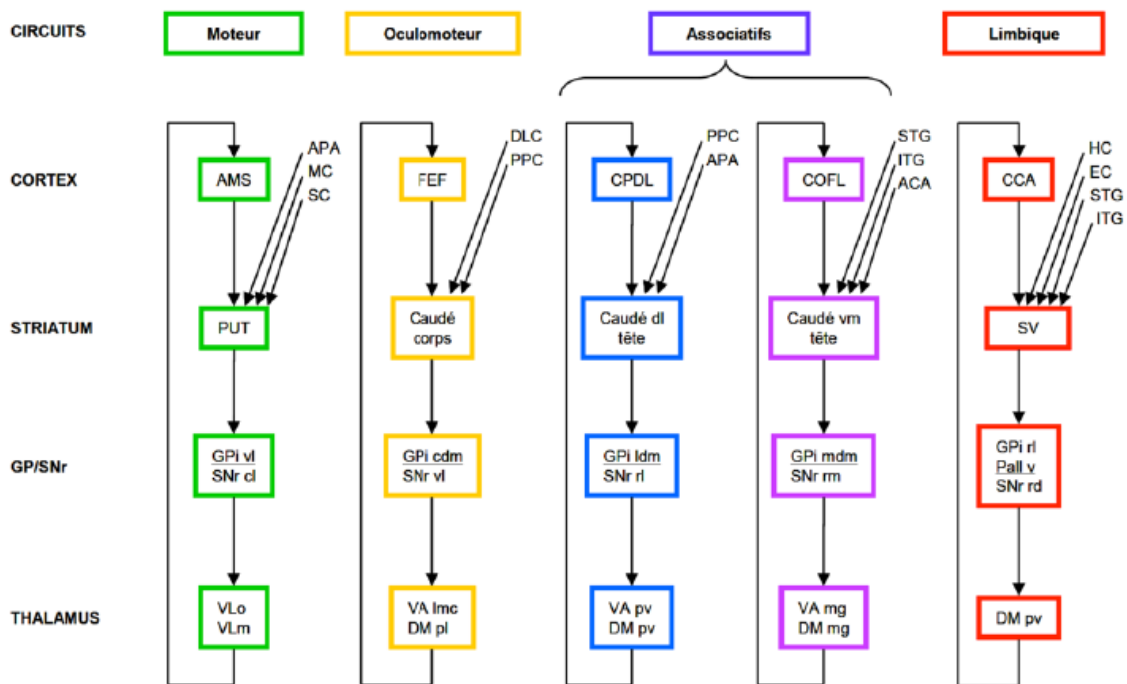


Figure 7 : Proposition de modèle d'organisation ganglio-basal-thalamo-corticale organisée en cinq circuits.

Chaque circuit engage des sous-régions spécifiques de chaque structure.

Abréviations: ACA = cortex cingulaire antérieure; APA= aire prémotrice arquée; Caudé = noyau caudé; CPDL = cortex préfrontal dorso-latéral; EC = cortex entorhinal; FEF = champs oculaires frontaux; GPi = globus pallidus interne; HC = cortex hippocampal; ITG = gyrus temporal inférieur; LOF = cortex orbitofrontal latéral; MC = cortex moteur; DMpl = medialis dorsalis pars paralamellaris; DMmc = medialis dorsalis pars magnocellularis; DMpc = medialis dorsalis pars parvocellularis; PPC = cortex pariétal postérieur; PUT = putamen; SC = cortex somatosensoriel; AMS = aire motrice supplémentaire; SNr = substance noire pars reticulata; STG = gyrus temporal supérieur; VAmc = ventralis anterior pars magnocellularis; Vapc = ventralis anterior pars parvocellularis; VLm = ventralis lateralis pars medialis; VLo = ventralis lateralis pars oralis; VP = pallidum ventral; SV : striatum ventral; cl = caudolateral; cdm = caudal dorso-médial; dl = dorso-latéral; l = latéral; ldm = latéral dorso-médial; m = médial; mdm = médial dorso-médial; pm = posteromédial; rd = rostrodorsal; rl = rostromédial; rm = rostromédial; vm = ventromédial; vl = ventrolatéral.

Tiré de Alexander et al. (1986) ; Hadj-Idriss (2022).

Cependant, il existe deux limitations principales à ce modèle. Tout d'abord, alors qu'il semblait clair que les parties dorsales et ventrales du cortex frontal, la partie postérieure du cortex pariétal et le gyrus temporal supérieur projettent sur le striatum en respectant une topographie délimitée, des zones d'interdigitation existent et remettent en cause cette organisation très parcellaire des ganglions de la base (Selemon' & Goldman-Rakic, 1985). De

plus, l'étude des volumes des structures basales suggère une convergence volumique : le striatum est 12x plus volumineux que le GPe, 20x plus volumineux que le GPi et la SNr, et 60x plus volumineux que le NST (Yelnik, 2002). Cette convergence rend impossible la transmission d'informations d'un noyau à un autre dans le respect des territoires distincts des 5 voies.

Plutôt que cette division stricte, Parent (1990) suggère la présence de trois grands territoires de projections corticales sur le striatum se répercutant sur l'ensemble des ganglions de la base : sensorimoteur, associatif et limbique. Selon lui, chez le singe, le cortex sensorimoteur projette majoritairement sur le putamen alors que les aires associatives provenant des cortex préfrontal, temporal pariétal et cingulaire se projettent au niveau du noyau caudé. Les aires limbiques, comprenant également l'amygdale et l'hypothalamus possèdent des terminaisons dans le striatum ventral. Cette organisation serait retrouvée également chez l'être humain.

Ce travail de Parent (1990) amène également des précisions intéressantes qui sont toujours d'actualité. Il est bien précisé dans cet article que cette subdivision en 3 territoires majeurs ne doit pas être vue de manière stricte mais plutôt comme un continuum. Or les données récentes sur le sujet confirment cette réflexion tout en soulignant une répartition très organisée au sein des projections. Par exemple, Middleton & Strick (2002) montrent que le GPi et la SNr projettent massivement sur le cortex frontal mais dans une organisation dissociant les circuits associatifs et moteurs au sein déjà des noyaux. Accolla et al. (2015) montrent que cette subdivision ne s'effectue pas qu'au niveau anatomique mais même au niveau des propriétés des tissus au sein du NST entre les différentes régions. Chez le singe, cette répartition anatomique a bien été démontrée et des études précisent même le chevauchement de ces régions au sein du striatum et du pallidum par exemple (François et al., 1994; Karachi et al., 2002).

L'organisation tripartite au sein du NST est tout de même débattue, certaines études allant même jusqu'à contredire son existence (Alkemade & Forstmann, 2014; Keuken et al., 2012). Pourtant, la stimulation de ce noyau engendre des résultats différents en fonction de la zone stimulée : la partie postéro-latérale diminue les symptômes moteurs chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 2000), la stimulation au niveau antéro-médian peut induire des symptômes psychiatriques chez ces mêmes patients (Welter et al., 2014) mais soulage les personnes souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (OCD) (Mallet et al., 2008).

Il est intéressant de noter que le NST est totalement absent des considérations du modèle de Parent (1990) alors que cet auteur le présente comme un point nodal du circuit basal et commence à remettre en cause son rôle purement inhibiteur GABAergique. Je reviendrai sur ces considérations dans une partie dédiée au NST (p.57).

1.2.3.2 Le modèle à trois voies

En s'attachant davantage à l'étude de modèles pathologiques, Albin et al. (1989) proposent un modèle axé sur la fonctionnalité des ganglions de la base au sein de la boucle motrice.

Dans un précédent modèle, Penney et Young (1983) ont introduit les ganglions de la base dans une boucle cortico-sous-corticale contrôlant les programmes moteurs. Ils ont proposé que le cortex exercerait une action excitatrice sur le striatum. Ce dernier, grâce à ses projections GABAergiques, inhiberait le GPi et la SNr qui ont normalement une activité inhibitrice sur le thalamus. Les neurones du thalamus seraient alors excités et retourneraient cette information au cortex. La dopamine était proposée pour réguler ces activités en projetant sur le striatum une activité inhibitrice (Penney & Young, 1983). Cependant, ce modèle s'est heurté aux observations du dysfonctionnement des ganglions de la base lors de symptômes hyperkinétiques, notamment lors de lésions du NST. La principale erreur des auteurs était de considérer le striatum comme une structure homogène. Or c'est une structure complexe composée de divers types de neurones et neuromodulateurs, comme décrit précédemment (Olson et al., 1972; Brimblecombe & Cragg, 2017).

Le nouveau modèle d'Albin et al. (1989) tient donc compte de cette diversité de population neuronale striatale qui n'ont pas les mêmes cibles et du fait que la dopamine n'a pas le même effet sur ces différents neurones. Ils proposent alors deux voies différentes partant toutes deux du striatum et rejoignant les structures de sorties par deux chemins différents : un direct et un indirect. Là où la voie directe projette sans intermédiaire du striatum sur le GPi et la SNr, la voie indirecte passe par le GPe puis par le NST avant d'atteindre la sortie des ganglions de la base. En s'appuyant sur l'étude des troubles du mouvement, des précisions ont été apportées. Albin et al. (1989) observent que lors de pathologies présentant un excès de mouvement, l'administration d'antagonistes aux récepteurs D2 exagère le trouble en

potentialisant l'activité des neurones projetant sur le GPe alors que les agonistes dopaminergiques produisent l'effet inverse. La voie indirecte comprenant ces récepteurs D2 est activée par la dopamine et inhibe le mouvement alors que la voie directe comprenant des récepteurs D1 est inhibée par la dopamine et facilite le mouvement (Albin et al., 1989) (Figure 8).

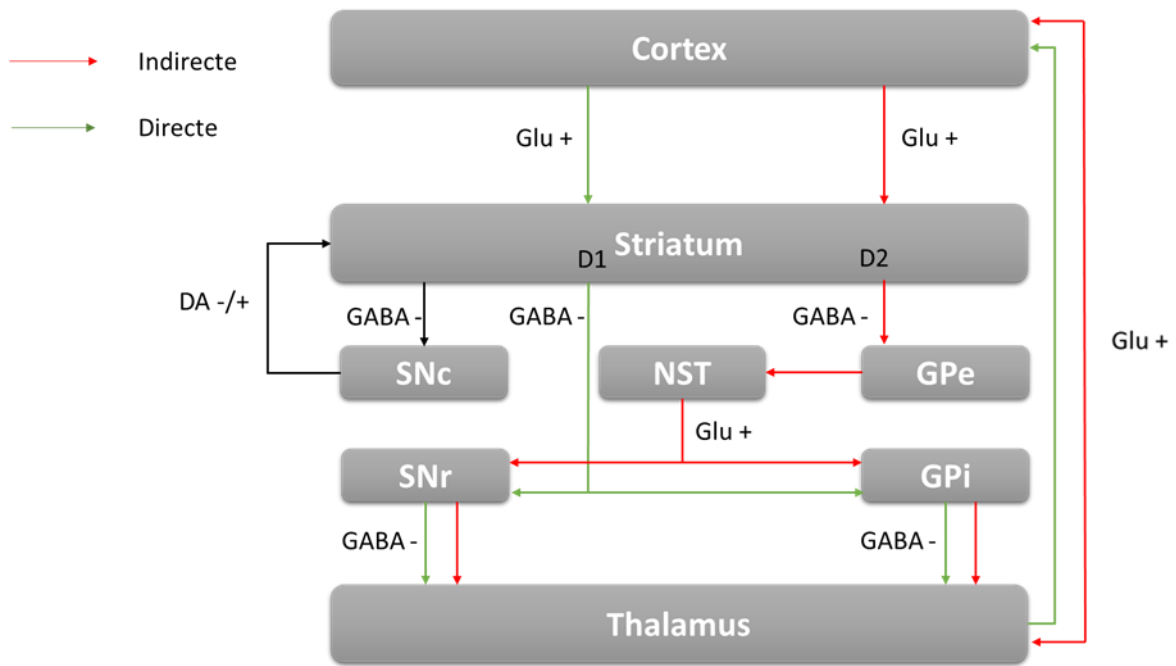


Figure 8 : Diagramme simplifié des voies directes et indirectes au sein du réseau cortico-sous-cortical.

Abréviations : GPe = globus pallidus externe, GPi = globus pallidus interne, NST = Noyau subthalamique, SNc = substance noire compacte, SNr = substance noire réticulée. D'après Albin et al. (1989).

Ce modèle s'étoffe au fur et à mesure avec notamment la découverte de projections entre GPe et GPi (Smith et al., 1998) et la place du NST est redéfinie grâce à Nambu en 2002 qui lui accorde toute son importance. Avec le modèle de Parent (Parent, 1990), le noyau subthalamique ne trouve pas sa place, puis il a été intégré dans la voie indirecte comme un noyau relais. Cependant, cette structure reçoit des projections corticales, surtout en provenance du lobe frontal et pourrait alors être considérée comme un noyau d'entrée des ganglions de la base (Kolomiets et al., 2001; Mink & Thach, 1993; Monakow et al., 1978).

Nambu propose de le considérer comme tel et définit la voie hyperdirecte qu'il inclut dans un nouveau modèle à trois voies : voie directe, voie indirecte et voie hyperdirecte (Nambu et al., 2002).

La voie hyperdirecte commence donc au niveau cortical et projette directement sur le NST, et lui-même envoie des projections sur les noyaux de sortie GPI/SNr. Le NST est un noyau recevant des afférences glutamatergiques du cortex et envoyant des efférences glutamatergiques sur le complexe GPI/SNr ce qui a pour effet d'implémenter une inhibition de ces structures sur le thalamus et donc d'inhiber le mouvement.

Dans cette découverte, l'aspect temporel est extrêmement important : la voie hyperdirecte est plus rapide que les deux autres voies passant par le striatum (Nambu et al., 2000). D'un point de vue fonctionnel, le modèle proposé est alors un ensemble de signaux envoyés parallèlement aux ganglions de la base et mettant en compétition l'inhibition ou la désinhibition du cortex moteur. Quand un mouvement volontaire doit être initié, la voie hyperdirecte, inhibitrice, est activée rapidement pour inhiber les régions responsables de la sélection du programme moteur et/ou d'autres programmes en compétition. Un autre signal est envoyé par la voie directe pour activer le programme moteur approprié. Enfin, la voie indirecte pourrait être activée pour supprimer tout programme moteur non adapté ou en compétition avec celui sélectionné. Pour résumer, la voie hyperdirecte serait responsable d'une inhibition massive de tous les réseaux en amont pour permettre la désinhibition d'un unique programme moteur via la voie directe et l'inhibition d'autres programmes en compétition par la voie indirecte (Nambu, 2004; Nambu et al., 2002).

Les ganglions de la base, dans leur partie motrice, ont donc un rôle essentiel dans la sélection, l'initiation et la réalisation du programme moteur. Les bases posées lors de ce chapitre vont nous permettre de mieux comprendre les corrélats neuronaux des circuits de l'inhibition et le rôle encore discuté qu'occupent les ganglions de la base, et surtout le noyau subthalamique.

1.2.4 Les circuits cortico-sous-corticaux de l'inhibition

1.2.4.1 Rôle du GFId

En 2009, Swann et al. effectuent des enregistrements intracorticaux sur 4 patients lors d'une chirurgie à l'aide d'électrodes d'électrocorticographie (ECoG) placées dans le GFId (Gyrus Frontal Inférieur droit) et M1. Le but est alors d'identifier le rôle fonctionnel du GFId dans l'inhibition réactive mise en place au cours d'une tâche de Stop Signal. Les résultats montrent une synchronisation bêta (voir dans chapitre 1.4 p.87) dans le GFId plus importante lors d'essais Stop réussis qu'échoués. De même, ils observent une désynchronisation dans les bandes de fréquences alpha/bêta au niveau de M1 cette fois-ci plus importante lors des essais stop échoués (Swann et al., 2009). Ce dernier résultat semble logique lorsque l'on considère le rythme bêta comme ayant un rôle inhibiteur du mouvement (bande antikinétique) qui a besoin d'être désynchronisé pour permettre l'initiation du geste (Pfurtscheller et al., 2003). Les essais Stop échoués reflétant la mise en place d'un mouvement, une désynchronisation bêta sur M1 est attendue. Ce que cette étude apporte est surtout l'implication du GFId dans le phénomène d'inhibition réactive réussie, et s'exprimant par une synchronisation bêta.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, un traitement chirurgical consiste à implanter des électrodes de stimulation dans le NST (voir chapitre 1.5 p.106). Ces électrodes peuvent également être utilisées pour enregistrer les potentiels de champs locaux au sein de ce noyau. Il a été montré qu'une synchronisation bêta au sein du NST caractérisait des essais NoGo par rapport à des essais Go (Kühn et al., 2004).

Dans la lignée de ces observations, Swann et al. décident d'aller explorer plus en avant le lien entre le NST et le GFId par l'étude du rythme bêta. Pour cela, ils s'appuient sur 15 patients atteints de la maladie de Parkinson bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde du NST. Les patients étaient équipés d'un casque EEG et réalisaient une tâche de Stop Signal dans deux conditions de SCP (ON et OFF). Au niveau comportemental, cette étude a rapporté une inhibition moins efficace chez les patients OFF qui s'améliore grâce à la stimulation. Ces résultats comportementaux sont accompagnés d'une augmentation de la bande de fréquence bêta au niveau du GFId en condition ON par rapport à la condition OFF (Swann et al., 2011). Les auteurs ont émis l'hypothèse que la SCP du NST restaure une communication fidèle des

informations au sein des circuits cortico-sous-corticaux. Les observations de cette étude vont donc dans le sens d'un couplage GFI-d-STN permettant d'implémenter une inhibition réactive.

Déjà en 2004, Aron et al. s'interrogeaient sur la place du GFI-d dans les processus inhibiteurs alors que la littérature de l'époque impliquait davantage le CPF dorsolatéral (DLPFC) (Aron et al., 2004). Dix ans plus tard, ils reviennent sur leurs observations et établissent un modèle des circuits cortico-sous-corticaux de l'inhibition de réponse plaçant le GFI-d au centre de ces mécanismes (Aron et al., 2014). Ils proposent que le GFI-d implémente l'inhibition de réponse via le NST alors que le DLPFC en implémente les règles. Une incertitude de leur modèle réside dans la place de la pré-AMS. De la tractographie de diffusion a en effet montré la connexion entre la pré-AMS et le GFI-d (Vergani et al., 2014) et nous savons cette région impliquée dans l'inhibition de réponse. Cependant, il reste à savoir si la pré-AMS s'active avant le GFI-d ou si ce dernier communique le message inhibiteur au NST en utilisant la pré-AMS comme relais.

Le point de départ de la commande inhibitrice réactive résiderait donc dans un complexe pré-AMS/GFI-d qui activerait la voie indirecte des ganglions de la base mettant en jeu le NST. Ces noyaux profonds projetteraient ensuite via le thalamus une action inhibitrice sur le cortex moteur primaire et/ou prémoteur (Aron et al., 2014).

Pour tenter ensuite de déterminer le rôle de ces structures dans l'inhibition proactive, des modifications de la tâche ont été effectuées en induisant un contexte de Go certain accompagnant le Stop incertain et le Go incertain. Swann et al. (2012) ont inclus 16 volontaires sains réalisant cette tâche en IRMf. En plus, un patient, réalisant une évaluation chirurgicale de l'épilepsie, a effectué une tâche similaire avec un enregistrement en EEG intracrânienne (ECoG) et des macrostimulations ont été appliquées sur M1 et la pré-AMS. Ce patient a également réalisé un examen d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) permettant de récupérer des données de tractographie. Les résultats confirment l'implication du GFI-d et de la pré-AMS dans l'inhibition proactive avec une activation de ces régions plus importantes (cette fois-ci dans la bande de fréquence gamma haute en plus du bêta visible à l'ECoG) dans la condition de Go incertain par rapport au Go certain accompagnée par un temps de réaction plus long en Go incertain traduisant une préparation à l'arrêt dans la condition go-incertain.

Les données chez le patient montrent également que seule la stimulation de la pré-AMS induit un arrêt moteur et cette stimulation induit une réponse dans le GFId dans un délai d'environ 30ms. De plus, les images en tractographie illustrent clairement des fibres de matière blanche réalisant une connexion entre la localisation de la stimulation de la pré-AMS induisant l'arrêt moteur et la localisation de la réponse dans le GFId (Swann et al., 2012).

Un modèle de circuit d'inhibition serait alors que la pré-AMS transmet un message inhibiteur au GFId qui projette vers le NST notamment dans les conditions où l'inhibition proactive est requise. Swann et al. (2012) discutent également de la possibilité d'un rôle de l'activité bêta qui servirait à assurer la cohérence entre toutes ces régions. Ainsi, une région ne serait pas responsable de l'implémentation de l'inhibition mais plutôt le rythme bêta assurerait lui-même un rôle inhibiteur entre les régions frontales et sous-corticales.

Obeso et al. (2013) proposent par ailleurs que l'inhibition réactive serait activée par l'envoi d'un signal du GFI au NST via la voie hyperdirecte. Le rôle de la pré-AMS serait alors de moduler le besoin d'inhibition au fur et à mesure de l'action et ainsi de promouvoir l'inhibition proactive via la voie indirecte. La pré-AMS serait alors la structure principale implémentant une inhibition proactive (Obeso et al., 2013).

1.2.4.2 Le NST comme centre inhibiteur

Dans une tâche de Stop Signal modifiée pour distinguer l'inhibition réactive et proactive, Benis et al. testent l'hypothèse d'un seuil de déclenchement des deux types d'inhibition au sein du NST avec 12 patients atteints de MP avec une SCP-NST. Les résultats montrent effectivement des modulations du rythme bêta au sein du NST en fonction du type d'inhibition demandée. Lors des essais d'initiation du mouvement, une désynchronisation bêta est observée. Cette désynchronisation s'interrompt rapidement lors de l'arrêt du mouvement probablement par la voie hyperdirecte. Cette latence très courte entre le signal Stop et l'activité bêta au sein du NST en amont de la réponse motrice est une preuve de la fonction de frein du NST dans l'inhibition réactive. Au contraire, lors de l'inhibition proactive, le NST est caractérisé par une synchronisation bêta soutenue pouvant faciliter la mise en place de l'activité réactive si nécessaire (Benis et al., 2014).

Le rôle du NST pourrait être encore plus fin que présenté ici. Lors de l'enregistrement d'unités neuronales au sein du NST, il a été montré l'existence de deux types de populations

neuronales : les neurones GO, facilitant l'initiation de l'action, et les neurones STOP, en permettant la rapide inhibition (Benis et al., 2016). Une hypothèse permettant d'expliquer cette cohabitation est que le NST pourrait à la fois inhiber les programmes moteurs compétiteurs afin d'exécuter le programme approprié (neurones GO) et inhiber l'action en cours (neurones STOP). C'est d'ailleurs dans ce sens qu'une étude récente a mis en évidence le rôle distinct du NST ventral et dorsal : les neurones du NST dorsal sont activés lors de la planification du mouvement alors que les neurones du NST ventral le sont en réponse à un signal Stop (Mosher et al., 2021). La balance entre initiation de l'action et inhibition pourrait venir de signaux sous la forme de rythmes dans la bande alpha/bêta au sein d'un vaste réseau cortico-sous-cortical (Hell et al., 2018).

Il est possible, qu'au sein des ganglions de la base, le striatum ait aussi un rôle à jouer dans l'inhibition. En effet, lors d'une tâche de Go/NoGo modifiée pour observer l'inhibition proactive, ce sont les neurones ventraux du striatum qui s'activent lors de la préparation à s'arrêter (inhibition proactive) en lien avec le cortex visuel. Le striatum pourrait donc moduler les processus attentionnels en jeu lors de l'inhibition proactive (Criaud et al., 2021). Cette étude échoue à mettre en évidence l'implication du NST dans le réseau proactif et abonde dans le sens d'autres études soulignant des activations davantage striatales dans l'inhibition proactive (Boulinguez et al., 2008; Majid et al., 2013).

1.2.4.3 Le CCA comme centre inhibiteur

Dans une méta-analyse récente, les activités IRMf en amont du stimulus Stop ou après son apparition ont été étudiées (Gavazzi et al., 2021). Ceci a permis d'associer l'inhibition proactive à une activation bilatérale du CCA, de l'insula, du GFId et du thalamus droit. Cette dernière structure serait pourtant plus associée à des phénomènes d'alerte et de saillance des stimuli (Eckert et al., 2009; Taylor et al., 2009). Cette méta-analyse met en avant le CCA comme pivot à l'origine du réseau d'inhibition proactive. En effet, Gavazzi et al. (2021) argumentent que cette région est souvent mise en jeu dans des situations de conflit et que le recrutement du CCA pourrait jouer un rôle déterminant de passage d'une inhibition proactive à réactive. Avec l'insula droite, c'est la seule région du cerveau à appartenir au circuit de l'inhibition réactive et proactive à la fois. Son rôle serait d'évaluer la nature du stimulus et de recruter le

GFId s'il y a besoin d'inhiber le programme moteur ou l'insula s'il y a besoin d'activer le programme moteur tout en effectuant une mise à jour au fur et à mesure des informations parvenant de l'extérieur. Contrairement à ce que nous avons évoqué précédemment, cette méta-analyse n'observe d'activation du GFId que dans le réseau proactif. Ils redéfinissent alors un modèle qu'ils nomment *Proactive-Reactive-Model* (P-R-M) illustré ci-dessous (Figure 9).

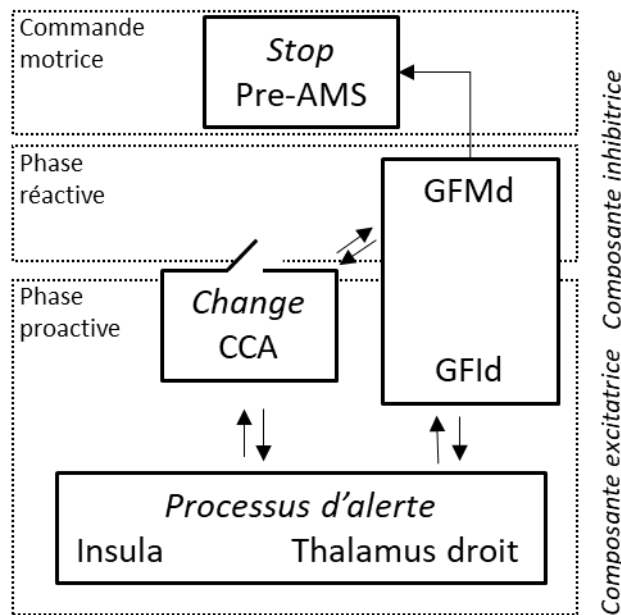


Figure 9 : Modèle Proactif-Réactif de Gavazzi et al. (2021).

D'après ce modèle, le thalamus et l'insula sous-tendent la composante excitatrice de la réponse alors que le GFId et GFMd constituent les composantes inhibitrices proactive et réactive respectivement. Cette composante inhibitrice implémente l'inhibition mise en œuvre par la pre-AMS. Le CCA joue le rôle de bascule d'un réseau proactif à réactif.

Abbréviations : CCA = cortex cingulaire antérieur ; GFId = gyrus frontal inférieur droit ; GFMd = gyrus frontal moyen droit ; pre-AMS = pré-aire motrice supplémentaire

D'après Gavazzi et al. (2021)

D'après ce modèle, les composantes excitatrices du mouvement seraient exercées par le thalamus et l'insula alors que les composantes inhibitrices seraient sous-tendues par le GFId pour l'inhibition proactive et le gyrus frontal moyen droit (pré-AMS/AMS) pour l'inhibition réactive. Reprenant l'hypothèse de Criaud et al. (2012) que le système inhibiteur proactif est le mode par défaut, le CCA activerait alors la composante réactive au besoin. Cette dernière impliquerait également la pré-AMS dont le rôle serait uniquement d'envoyer la commande stop. Même si cette région n'apparaît pas dans l'inhibition réactive de la méta-analyse de

Gavazzi et al. (2021), les auteurs ont décidé de la considérer comme spécifiquement impliquée dans l'arrêt de l'action étant donné l'importante littérature la mentionnant (Gavazzi et al., 2021).

Même si l'origine de l'implémentation des deux types d'inhibition est débattue dans la littérature comme nous venons de le voir, il est clair que cette fonction exécutive recrute des réseaux communs et des régions spécifiques. Une dernière étude examine justement les régions cérébrales impliquées dans ces deux types de contrôles inhibiteurs : Van Belle et al. (2014) montrent que le contrôle inhibiteur d'une manière générale est très représenté dans les régions frontales. La latéralisation à droite de l'inhibition débattue précédemment (voir p.33) serait en fait due à la latéralisation de l'inhibition réactive uniquement. Celle-ci implique fortement les régions mises en jeu dans les deux types d'inhibition (principalement le DLPFC et la pré-AMS). Cependant, l'inhibition proactive est associée à une différence très marquée d'activité au sein d'une région unique : le lobe pariétal supérieur. Cette région montre d'ailleurs un taux d'ondes bêta très haut dans les contextes d'incertitude (i.e. la situation pour laquelle on ne sait pas si l'on va devoir déclencher ou inhiber son action) par rapport aux contextes de certitude (i.e. la situation pour laquelle on est certain de déclencher l'action) (Van Belle et al., 2014).

Nous voyons ici que les processus inhibiteurs reposent sur un réseau cortico-sous-cortical large. Bien que les structures en faisant partie semblent plutôt bien identifiées, deux zones d'ombres subsistent. D'une part, la distinction précise de deux réseaux séparés pour l'inhibition réactive et proactive est incertaine même si certains arguments évoqués ici tendent à confirmer cette hypothèse. D'autre part, l'existence d'un centre inhibiteur propre à chacun des deux types d'inhibition reste à déterminer, les données de la littérature étant hétérogènes quant à cette question.

1.3 L'initiation de la marche

La majorité des études s'intéressant à un processus cognitif particulier utilisent des tâches impliquant les membres supérieurs. En effet, le design expérimental est relativement simple à mettre en place et adresse des gestes réalisés dans la vie courante : écrire sur un clavier d'ordinateur est comparable à un appui bouton complexifié, répondre ou ne pas répondre à un appel téléphonique se fait également avec un appui bouton, choisir une chaîne de télévision également... Cependant, d'autres mouvements quotidiens sont moins fréquemment étudiés mais nécessitent également des processus exécutifs importants. C'est le cas pour la marche : lorsque nous nous déplaçons pour aller au travail, nous devons mettre en place des processus d'initiation de la marche, lorsque nous arrivons à un passage pour piétons, il faut inhiber cette action essentielle pour éviter la mise en danger, lorsque nous attendons dans une file d'attente, nous devons inhiber la marche le temps d'attente puis initier la marche quand la personne devant nous avance également. Ce sont des actions que nous réalisons sans beaucoup d'efforts en dehors de toute pathologie mais elles demandent une coordination des aspects biomécaniques, moteurs et exécutifs très fine.

1.3.1 Les ajustements posturaux

Le corps humain est un système biomécanique composé, de façon simplifiée, de différents segments articulés entre eux et reliés par des chaînes musculaires. Deux notions biomécaniques sont fondamentales afin d'appréhender l'équilibre et la mise en mouvement : le centre de gravité (CG) et le centre de pression (CP). Le centre de gravité est le point d'application de la résultante des forces de la gravité. Le centre de pression est le point d'application des forces du sol liées à l'action de poids du corps (Figure 10). Les points d'application de ces deux centres sont tous deux situés sur la ligne de gravité. Afin de maintenir un équilibre, il faut que le centre de gravité se projette à l'intérieur du polygone de sustentation, situé entre la surface d'appui des deux pieds (Bouisset, 1991).

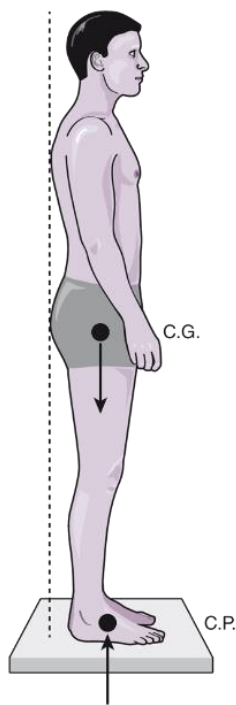


Figure 10 : Centre de gravité et centre de pression.

Abbreviations : CG = centre de gravité ; CP = centre de pression.

Tiré de (Péninou & Colné, 2018)

Plusieurs variables entrent en jeu pour déterminer un équilibre et lutter contre la gravité. Dans la posture debout par exemple, le centre de pression se situe 2-3 cm devant l'articulation de la cheville (Bouisset, 1991) et les muscles de la chaîne postérieure sont activés pour lutter contre la pesanteur et éviter au corps de s'affaisser. Au niveau des membres inférieurs, les muscles extenseurs et fléchisseurs de la cheville sont en constante contraction/décontraction ce qui se traduit par une oscillation du CP et du CG (Thomas & Whitney, 1959). Ce système biomécanique doit constamment s'adapter aux différentes perturbations notamment induites par les mouvements volontaires. Alors qu'on pourrait envisager ces adaptations comme étant uniquement une réponse au mouvement par un système de feedback, il s'avère que des ajustements posturaux ont lieu avant l'exécution du mouvement volontaire. Par exemple, lors d'une tâche d'élévation du membre supérieur en posture debout, Lee (1980) a montré une activation du biceps fémoral ipsilatéral au niveau de la jambe avant même la contraction du deltoïde permettant l'élévation du bras. Cordo et Nasher (1982) ont quant à eux enregistré une activation préalable au mouvement de pousser

ou tirer une poignée avec le bras dans le muscle gastrocnémien situé au niveau du mollet. Des mouvements des membres supérieurs font intervenir des jeux musculaires des membres inférieurs.

Les ajustements posturaux sont donc l'ensemble des modulations posturales servant de support au mouvement afin de garantir l'équilibre du corps et la précision du geste. Ils interviennent en amont du mouvement, au cours du mouvement et rétablissent l'équilibre a posteriori. Les ajustements posturaux qui nous intéressent sont dits anticipatoires (APA) et nous allons nous concentrer, dans le contexte de cette thèse, sur ceux observés lors de l'initiation de la marche.

1.3.2 L'initiation de la marche

Lors du passage d'une posture statique debout à une posture dynamique telle que la marche, le corps effectue une chute en avant qui est nécessaire à la mise en mouvement (Brenière & Do, 1991). Le rôle des APA dans cette situation est de préparer les conditions biomécaniques à la propulsion du CG en avant en transférant le poids du corps sur une jambe d'appui afin de libérer la jambe pendulaire qui effectuera le premier pas (Figure 11). Ces ajustements posturaux anticipatoires sont donc divisés en deux phases : une phase anticipatrice (du début du mouvement au décolllement du talon), et une phase d'exécution du pas (du décolllement du talon au posé du premier pied au sol).

D'après Jian et al. (1993), la dissociation du CP et du CG est indispensable à la mise en mouvement. Ils citent les travaux de Brenière et al. (1981) montrant un mouvement du CG vers l'avant là où le CP part d'abord vers l'arrière puis vers l'avant. De plus, le déplacement du CP ne s'effectue pas seulement vers l'arrière mais également vers la jambe pendulaire alors que le CG se déplace vers l'avant et du côté de la jambe d'appui, sortant ainsi du polygone de sustentation. Au moment de soulever la jambe pendulaire, le CP se rapproche rapidement de la jambe d'appui ce qui engendre une accélération médiale et vers l'avant, permettant au CG d'être projeté vers l'avant (Jian et al., 1993; Yamashita & Katoh, 1976). La vitesse atteinte à la fin du premier pas est, de plus, déterminante pour le reste du cycle de marche (Breniere & Do, 1986).

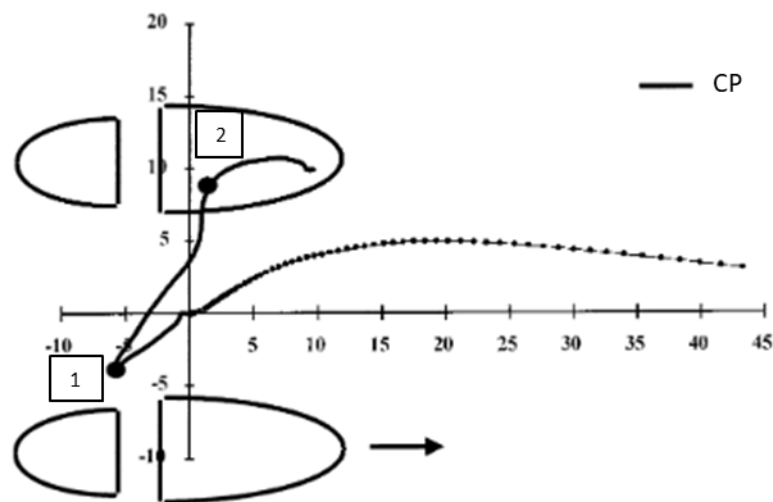


Figure 11 : Déplacement du centre de masse et du centre de pression au cours de l'initiation de la marche

Le point de recul et de déplacement médio-latéral maximal en direction de la jambe pendulaire, labellisé par un 1 encadré, correspond au moment où le talon de cette jambe se soulève. Le centre de pression se déplace ensuite sur la jambe controlatérale qui servira d'appui. Le point maximal du déplacement médio-latéral, labellisé par un 2 encadré, correspond au décollage total du pied de la jambe pendulaire.

Abbreviations : CP = centre de pression.

D'après Halliday et al. (1998).

Les déplacements des CP et CG sont permis par un ensemble de jeux musculaires. Le muscle soléaire à l'arrière du tibia se désactive ce qui permet le déplacement arrière du CP.

S'ensuit une activation du tibialis antérieur qui initie la dorsiflexion de la cheville et la propulsion vers l'avant du CG (Breniere, Do, & Sanchez, 1981 cité par Brenière et al., 1987; Jian et al., 1993). Afin de freiner la chute en avant du CG, les muscles de la chaîne postérieure de la loge s'activent (Breniere et al., 1988 ; Chong et Do, 2003 cités par M.-L. Welter et al., 2007).

1.3.3 Modulation des APA

La durée des APA est invariante et propre à chaque sujet dans des conditions similaires (Breniere & Do, 1986). Elle peut être modulée par des contraintes externes comme par exemple un poids supplémentaire (Caderby et al., 2013) ou en fonction des paramètres du mouvement volontaire (Béraud & Gahéry, 1995). Mais sans ces contraintes, les durées des phases anticipatrices et exécutrices s'ajustent pour conserver une durée totale stable, notamment en fonction de la vitesse du CG : lorsque la vitesse de déplacement du CG augmente, la phase anticipatrice est plus longue. Cette durée augmentée de la phase de déplacement du CG est alors compensée par une phase d'exécution plus rapide, rendant la durée des APA constante (Brenière et al., 1987).

Les paramètres des APA dépendent également des propriétés de la surface d'appui. Ainsi, lorsque la base posturale est différente des deux pieds ancrés au sol, des modulations de l'amplitude antéro-postérieure et médio-latérale peuvent être observées. Couillandre et al. (2000) ont ainsi montré l'importance de la position de départ pour initier la marche en testant deux conditions de base posturale : une condition contrôle, où le sujet devait initier la marche en se tenant debout normalement, et une condition test où le sujet devait se placer sur la pointe des pieds avant de partir. Dans cette position test, les possibilités de déplacement du CP sont réduites : l'allongement de la durée des APA permet alors au CG d'atteindre une vitesse adéquate à la performance motrice demandée par un unique déplacement antérieur. De la même manière, Cordo et Nasher (1982) ont montré que lorsque l'équilibre postural est assuré par un appui, les phénomènes musculaires liés aux APA sont diminués. Les conditions de départ sont donc des facteurs modifiant les paramètres d'initiation de la marche et, dans des conditions de laboratoire, les stimuli impératifs de départ en font partie. En effet, la nature du stimulus invitant le sujet à initier la marche en module également les paramètres : l'amplitude médiolatérale du déplacement du CP est augmentée avec un stimulus cutané par rapport à des

stimuli auditifs et lumineux et les sujets plus âgés semblent y être encore plus sensibles (Rogers et al., 2001). L'âge est un facteur d'influence des APA où l'on constate une diminution de l'amplitude antéro-postérieure (Rogers et al., 2001) ainsi qu'une diminution de la longueur du premier pas (Azizah Mbourou et al., 2003) mais les autres paramètres semblent être conservés par des mécanismes compensatoires au moins lors du vieillissement normal (Henriksson & Hirschfeld, 2005). Cependant, Melzer & Oddsson (2004) ont montré une durée de la phase préparatoire plus longue chez une population âgée en comparaison à une population jeune en bonne santé. De manière intéressante, cette population semble plus sensible à la charge de la double tâche avec des paramètres d'initiation du pas modifiés lors de la réalisation de la tâche de marche associée à une tâche de Stroop concomitante. Cette dernière étude illustre la nécessité de s'intéresser davantage au lien entre APA et processus cognitifs.

1.3.4 APA et cognition

Les troubles cognitifs sont un facteur de risque de chute au cours de la marche prédominant chez le sujet âgé (Ambrose et al., 2013), avec quatre grands domaines de causalité principaux : l'attention, les fonctions exécutives, le temps de réaction et le traitement de l'information (Alexander & Hausdorff, 2008). En effet, la marche, et l'équilibre postural, nécessitent un ensemble d'ajustements aux conditions environnementales et sont souvent associés à une double tâche au quotidien. Shumway et Cook (1997) (cité par Woollacott & Shumway-Cook, 2002) illustrent l'interaction entre la cognition et l'équilibre postural par un enregistrement du déplacement du CP lors d'une tâche de complétion de phrases chez le sujet âgé chuteur et non chuteur. Ils ont observé une augmentation du déplacement du CP lors de cette tâche cognitive non seulement chez les sujets chuteurs mais également chez les sujets non-chuteurs démontrant l'importance de la cognition dans l'équilibre postural (Figure 12).

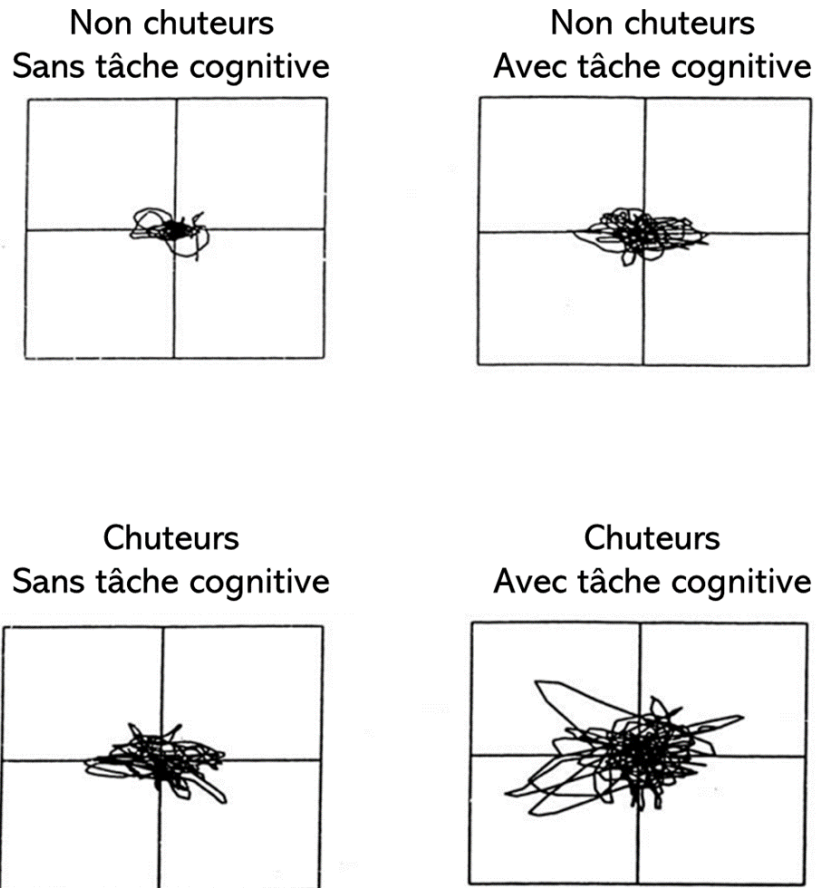


Figure 12 : Comparaison des déplacements de CP chez un sujet âgé non chuteur (partie supérieure) et chuteur (partie inférieure) avec (à droite) et sans (à gauche) tâche cognitive.

D'après Woollacott & Cook (2002)

Pour ce qui est de l'initiation de la marche, la littérature est moins étendue sur le sujet que pour la marche lancée ou s'attache davantage à étudier l'interférence cognitivo-motrice pour des pathologies comme la maladie de Huntington (Purcell et al., 2020) ou de Parkinson (Nocera et al., 2013). Chez le volontaire sain, il semblerait que les paramètres du premier pas (longueur, largeur et durée) soient corrélés au score de fluence verbale (*Word Fluency*) des sujets âgés (Boripuntakul & Sungkarat, 2017). Le temps de premier déplacement latéral du CP serait augmenté lors d'une double tâche (Martin et al., 2011). Uemura et al. (2012) ont utilisé une tâche d'interférence de *Flankers* adaptée à l'initiation de la marche : les participants se tenaient debout sur deux plateformes de marches ; devant eux un écran leur présentait des flèches dans une direction (droite ou gauche) leur indiquant de quel côté faire un pas. Une seule flèche était projetée dans la condition contrôle et les sujets devaient partir du côté indiqué par la flèche. La tâche *Flankers* en elle-même était constituée d'essais congruents et

incongruents où les stimuli étaient composés de plusieurs flèches. Les sujets devaient alors initier le pas selon la direction de la flèche centrale, en ignorant la direction des autres flèches. Dans la condition congruente, toutes les flèches indiquaient la même direction que la flèche centrale alors que dans la condition incongruente les flèches autour de la flèche centrale pointaient dans la direction opposée à celle-ci. Les résultats ont alors montré que la condition incongruente augmentait le nombre d'erreurs sur les APA (i.e. le nombre d'APA initiés du mauvais côté puis corrigés), ainsi que la durée des APA et le temps de réaction d'une manière générale. Les auteurs concluent que les erreurs d'APA ont amené des temps de réaction plus longs en raison d'une modification de la planification motrice nécessaire. De plus, l'interférence visuo-spatiale imposerait un recrutement d'attention supplémentaire, interférant avec la durée de temps de réaction et d'exécution motrice en dehors de toute erreur initiale (Uemura et al., 2012).

Une équipe de l'Université de Lille s'est particulièrement intéressée à l'influence des processus attentionnels sur l'initiation du pas, notamment lors d'une tâche d'oddball adaptée à l'initiation de la marche (Tard et al., 2013). Plusieurs tâches ont été réalisées au cours de cette étude. Une tâche d'oddball était constituée de stimuli auditifs dont certains étaient rares (condition cible) et à la suite desquels les sujets devaient réaliser un appui bouton. Afin d'observer les APA en relation avec le mouvement d'appuyer sur un bouton, une tâche simple isolant cette composante a été réalisée. Dans une autre tâche, les sujets devaient initier la marche après un stimulus Go visuel. Enfin, la tâche principale mêlait les stimuli auditifs (dont ceux de la condition cible) de l'oddball aux stimuli visuels Go. La charge attentionnelle apportée lors de la condition cible a mené à une modification des APA montrant une modulation du programme moteur. De plus, la tâche de départ simple (sans stimulus auditif préalable) provoquait un temps de réaction plus long que le temps de réaction observé pendant la tâche principale (avec stimulus auditif préalable). Les auteurs expliquent cette variation par un effet d'alerte : « le programme moteur semblait moins inhibé (et donc apparaissait plus tôt) pendant l'attention *stimulus-driven* »². Cette diminution de l'inhibition provoquant la mise en marche du programme moteur rapide pourrait expliquer également les pré-APA observés dans cette étude : les participants ont effectué un déplacement de leur CP de manière prématurée sans aller jusqu'au décollement du talon pour initier le pas. Cette équipe a fait des constats similaires

² En anglais dans le texte

sur l'attention visuospatiale et en modulant l'attention endogène et exogène (Tard et al., 2016). Ces travaux montrent l'influence que peuvent avoir les processus cognitifs sur la programmation motrice de l'initiation de la marche. Cependant, peu d'autres aspects exécutifs ont été étudiés.

1.3.5 Les réseaux moteurs des APA

Si les substrats neuronaux générateurs de la marche ont été beaucoup étudiés, la littérature sur les réseaux sous-tendant les APA est moins fournie. Aucune étude ne semble s'intéresser à la différence des substrats neuronaux d'APA à la marche ou pour tout autre mouvement. Je considérerai donc ici que les réseaux neuronaux de tous les types d'APA ont une base commune.

Des études chez le chat peuvent être transposées chez l'humain car le système locomoteur semble avoir été bien conservé au point de vue de l'évolution. Ainsi, lors de l'initiation de la marche, le contrôle moteur supraspinal implique des régions du cervelet, la région locomotrice mésencéphalique (RLM) qui projettent sur la formation réticulée au niveau du tronc cérébral (Jahn et al., 2008). Au niveau cortical, l'AMS et le cortex moteur semblent véhiculer un message essentiel aux ganglions de la base formant ainsi un réseau entre le cortex, les ganglions de la base, le cervelet et les structures descendantes (Richard et al., 2017).

En 1992, Viallet et al. ont réalisé une étude sur les APA évoqués en position assise par le changement de charge sur un bras tendu. Les sujets tenaient un poids d'un kilo dans une main, et ce poids était déchargé soit par un mouvement volontaire de l'autre bras, soit par un examinateur. En plus de volontaires sains, deux types de patients ont réalisé la tâche : des patients présentant une lésion de l'AMS et des patients présentant une hémiparésie spastique. Un sujet présentait également une callosotomie complète. Les patients lésés au niveau de l'AMS ont montré des APA déficitaires alors que le sujet sans corps calleux n'en présentait pas d'atteinte. Les sujets hémiparétiques n'ont montré de modification qu'au niveau de leur bras spastique. Cette étude montre que l'AMS et les régions motrices contralatérales sont essentielles pour les APA. De plus, la communication entre les deux hémisphères n'est pas nécessaire à la génération des APA suggérant un rôle plus proéminent des régions sous-corticales (Viallet et al., 1992). Au niveau de la marche, l'implication de ces régions a été

confirmée par une étude en IRM montrant des lésions de l'AMS et de la convexité du cortex pré-moteur chez des patients avec une apraxie de marche (incapacité à initier la marche) (Nadeau, 2007). En électroencéphalographie (EEG) chez des sujets sains, Varghese et al. (2016) ont montré la présence d'une préparation au mouvement (potentiel de préparation motrice) au niveau de l'AMS et de M1 permettant la génération des APA médio-latéraux (Varghese et al., 2016). L'AMS est fortement connectée à la RLM et elles forment ensemble un circuit moteur important (Fling et al., 2014; Shine et al., 2013). La lésion de la RLM provoque une incapacité à initier la marche en plus d'autres atteintes motrices (Masdeu et al., 1994). En plus de ces régions motrices et prémotrices, l'insula droite et gauche ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral ont été associés à des difficultés d'initiation de la marche (de Lima-Pardini et al., 2020; Moreira-Neto et al., 2022).

Au niveau des ganglions de la base, la stimulation de la SNr induit une modulation de l'amplitude des APA alors que la stimulation du NST ne semble pas avoir d'effet (Heilbronn et al., 2019). Cette étude contredit des résultats plus anciens ne montrant pas d'effet de la stimulation de la SNr mais au contraire des effets de la stimulation du NST sur les APA avant l'initiation de la marche (Chastan et al., 2008). Même si les structures exactes en jeu dans l'initiation de la marche ne sont toujours pas appréhendées précisément, l'implication des ganglions de la base dans la marche et son initiation est évidente car une atteinte du striatum et de sa connexion avec le cervelet provoque une perte d'automatisme des processus moteurs (Gilat et al., 2017).

Les APA sont donc générés par un réseau étendu incluant des structures corticales (AMS, M1), des structures sous corticales (striatum, SNr, NST), le cervelet et le tronc cérébral (RLM et formation réticulée) pour donner naissance au faisceau réticulo-spinal (Figure 13). Ce faisceau véhicule des messages nerveux importants pour le contrôle postural et donc pour ses mécanismes d'adaptation dont les APA font partie (Takakusaki, 2013; Takakusaki et al., 2017).

Les corrélats corticaux du mouvement, en ce qui nous intéresse ici de l'initiation de la marche, et les processus cognitifs en permettant les adaptations peuvent être étudiés grâce à une méthode d'étude électrophysiologique permettant une résolution temporelle très fine. Il s'agit de l'électroencéphalographie (EEG).

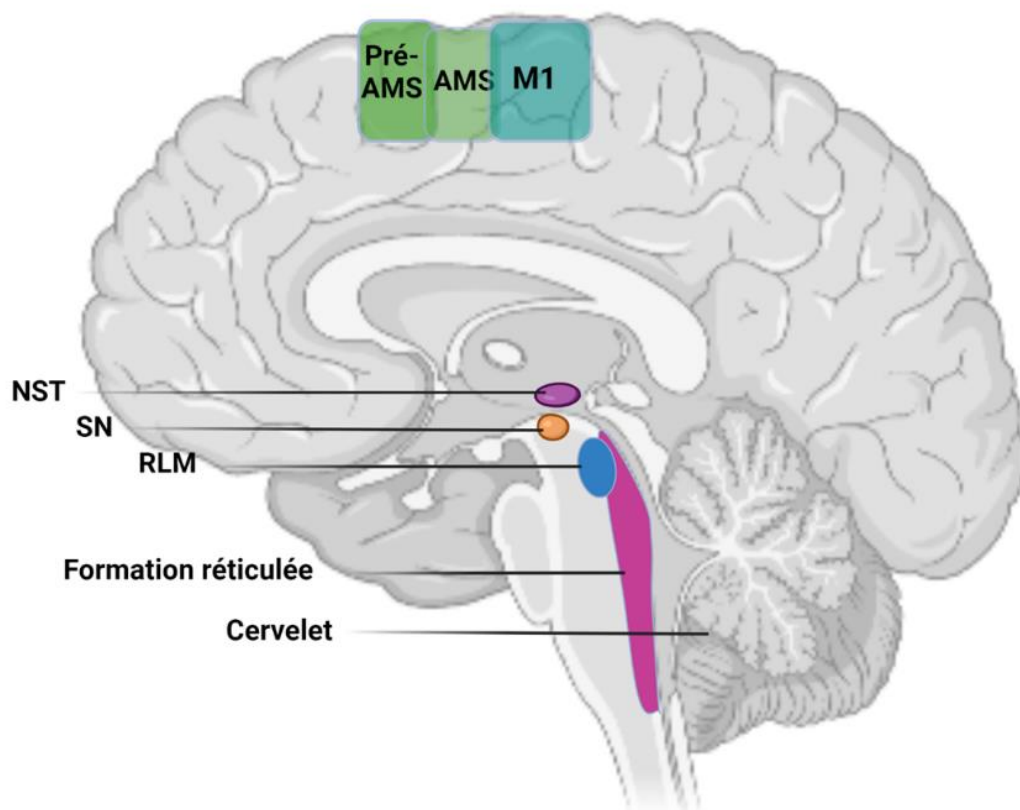


Figure 13 : Structures impliquées dans le réseau moteur des APA

Abbréviations : Pré-AMS = pré-aire motrice supplémentaire ; AMS = aire motrice supplémentaire ; M1 = cortex moteur primaire ; NST = noyau subthalamique ; SN = substance noire ; RLM = région locomotrice mésencéphalique

Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com)

1.4 Électrophysiologie de l'inhibition

L'électroencéphalographie est une technique d'enregistrement direct du signal nerveux à l'aide d'électrodes placées sur le scalp. La première évidence d'un courant électrique pouvant être enregistré à la surface du crâne chez l'être humain date de 1875 date à laquelle Richard Caton, médecin et scientifique britannique, s'inspire des travaux de David Ferrier. Ce dernier a pu observer le lien entre la stimulation électrique de certaines zones cérébrales du singe et la mise en mouvement focale d'un membre correspondant ; il a ensuite pu confirmer cette première carte corticale motrice quand l'ablation des zones préalablement stimulées induisait une paralysie du membre correspondant. Richard Caton confirme alors l'implication d'une activité électrique cérébrale en mesurant un courant à l'aide d'un galvanomètre sur les cerveaux de lapins et de singes ayant subi une craniotomie (Cohen, 1959). Il faudra attendre ensuite plus de 50 ans avant que Hans Berger, neurologue allemand, améliore ces techniques d'enregistrement d'activité électrique à l'aide d'un amplificateur sur ses patients ayant subi une trépanation. Il donne ainsi naissance à l'électroencéphalographie ou EEG (Berger, 1929). Dans cette partie, nous allons appréhender le principe de l'EEG et la spécificité de l'EEG en posture debout. Puis, nous détaillerons les deux mesures réalisées à l'aide de cette technique, les potentiels évoqués et les analyses temps-fréquences, et leur implication dans l'inhibition.

1.4.1 Principe de l'EEG

Les cellules du système nerveux central sont de deux sortes : les neurones et les cellules gliales. Parmi les neurones, les cellules pyramidales sont particulièrement intéressantes car elles sont présentes dans plusieurs couches du cortex et peuvent projeter leur axone en dehors de celui-ci. Cet axone est recouvert de prolongations de cellules gliales, les oligodendrocytes, qui forment une gaine de myéline améliorant la conduction nerveuse le long de l'axone. Les cellules pyramidales ont une forme conique orientée vers la surface du crâne : la dendrite principale se dirige donc perpendiculairement vers la surface du cortex alors que l'axone part en sens opposé et forme la substance blanche. Les cellules pyramidales forment des macrocolonnes fonctionnelles, dans les dendrites le courant circule en s'additionnant. On parle alors d'un macrocourant s'apparentant à un dipôle et pouvant être enregistré à la surface du

crâne. L'activité électrique observée correspond donc à la sommation de potentiels post-synaptiques dendritiques issus de macro-colonnes de cellules pyramidales.

Il est impossible de recueillir le signal d'une dendrite unique car celui-ci est trop faible pour être enregistré en surface. L'activité enregistrée correspond à une activation synchrone d'environ 10^5 neurones orientés dans la même direction. Si, au sein de cette macrocolonne neuronale, les cellules pyramidales ne sont pas excitées au même moment, la sommation de leurs courants sera trop faible pour être enregistrée à la surface de la tête (Cooper et al., 1965). La superficie d'une macrocolonne est d'environ 6 cm^2 de tissu cortical (Nunez & Srinivasan, 2006) conférant à l'EEG une résolution spatiale faible (de l'ordre de quelques millimètres à un centimètre). De plus, avant de parvenir aux électrodes EEG posées sur le cuir chevelu, le signal électrique doit traverser de nombreux tissus (méninges, liquide céphalo-rachidien, os et peau). Le signal nerveux est donc atténué et distordu du fait des différentes propriétés de conduction et de résistance des milieux traversés ce qui contribue à la faible résolution spatiale de l'EEG. Cependant, l'excellente résolution temporelle de cette technique (de l'ordre de la milliseconde) et son innocuité totale en font un outil précieux pour l'étude des processus neurocognitifs et moteurs à l'échelle du temps de traitement de l'information par les neurones. L'EEG est également, avec la magnétoencéphalographie (MEG), une méthode d'enregistrement direct de l'activité produite par les cellules nerveuses, à l'inverse de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, par exemple, qui est une mesure indirecte s'appuyant sur l'oxygénation du sang à proximité des zones d'intérêts.

L'analyse des signaux EEG dans le champ des neurosciences cognitives se fait ensuite à l'aide de deux méthodes principales : l'étude des potentiels évoqués et l'analyse en temps-fréquences.

1.4.2 Spécificité de l'EEG debout/à la marche

L'EEG est traditionnellement utilisée en position assise, mais elle offre la possibilité d'étudier des processus de haut niveau dans des postures plus dynamiques comme la posture debout ou encore la marche. Mais ce champ d'étude est encore très récent et amène de nombreux défis.

1.4.2.1 Installation traditionnelle

Les électrodes sont placées sur le scalp suivant une organisation précise en 10/20 : elles sont espacées les unes des autres de 10 ou de 20% de la distance du nasion à l'inion ou de droite à gauche du crâne. Elles peuvent être placées librement sur le scalp en respectant cette répartition ou à l'aide de casques aux emplacements prédéterminés comportant généralement de 16 à 256 électrodes. Le signal électrique est calculé en effectuant une différence de potentiel entre les électrodes et une référence (pouvant être une électrode du casque EEG, ou une référence externe placée sur le lobe de l'oreille ou au niveau des mastoïdes par exemple). Le système est également pourvu d'une électrode de terre (ou de masse). Afin d'améliorer la conduction du signal et de diminuer l'impédance, un gel conducteur est appliqué entre le scalp et les électrodes même si de plus en plus de systèmes EEG utilisent des électrodes dites « sèches » n'ayant pas besoin de gel conducteur. Dans l'optique d'améliorer le gain de l'enregistrement du signal, un amplificateur est utilisé, voire un système de pré-amplification au sein des électrodes même dans le cas des électrodes actives.

L'EEG est un outil d'étude des processus électrophysiologiques cérébraux idéal du fait de son excellente résolution temporelle. Cependant, sa sensibilité nécessite une installation minutieuse suivie d'un nettoyage des données fastidieux. Les artefacts sont des signaux indésirables extra-cérébraux qui peuvent altérer le signal d'intérêt. Ils peuvent être liés à l'environnement (comme le 50Hz dû à l'alimentation électrique) ou aux signaux physiologiques du sujet. Les plus communs sont les artefacts oculaires et cardiaques. Plusieurs méthodes existent pour les extraire du signal, basées sur leur signature topographique facilement repérable et leur forme temporelle régulière. L'analyse en composante principale (ICA) est communément utilisée. Elle permet de repérer des patterns récurrents indépendants les uns des autres et ainsi de repérer le signal d'origine cérébrale du signal d'origine extra-cérébrale tel que le signal oculaire et le signal cardiaque (Bell & Sejnowski, 1995; Chaumon et al., 2015). Plus compliqués à nettoyer, les artefacts d'origine musculaire représentent un défi majeur dans le traitement des données EEG.

Même si des techniques existent pour nettoyer les données de ces signaux indésirables une fois l'enregistrement effectué, une bonne installation du sujet permet de diminuer l'occurrence des artefacts. Tout d'abord, pour les signaux oculaires, il est possible de demander aux sujets d'éviter de cligner des yeux lors des moments importants de l'enregistrement. Des électrodes oculaires verticales (placées au-dessus et en dessous de l'œil) et horizontales (placées sur chaque côté des tempes) permettent d'enregistrer l'EKG (électro-oculogramme) afin de mieux repérer les clignements et les mouvements des yeux. La même logique peut être appliquée pour les artefacts d'origine cardiaque : un électro-cardiogramme (ECG) est enregistré en parallèle afin d'aider à repérer ce signal dans l'activité EEG.

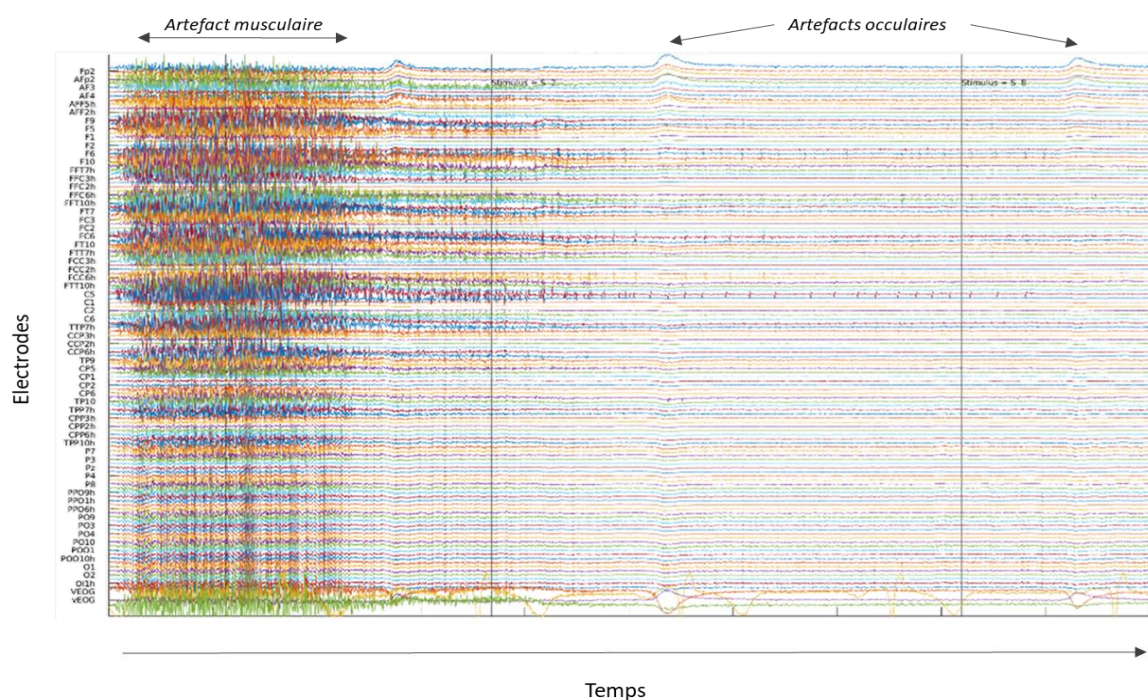


Figure 14 : Signal EEG brut présentant des artefacts musculaires et oculaires.

Le signal EEG n'a pas été traité. Les électrodes sont représentées verticalement ligne par ligne dans l'ordre du frontal (en haut) à l'occipital (en bas) et le signal enregistré sur chacune est représenté au cours du temps en abscisse. Les deux lignes du bas correspondent aux EOG verticaux. Au début de la fenêtre, du bruit affecte toutes les électrodes, il s'agit d'un artefact de mouvement, principalement à composante musculaire. En trois endroits dans la suite du signal, des artefacts typiques de clignement des yeux sont visibles sur les premières électrodes, qui sont situées au niveau frontal.

La diminution des activités musculaires est demandée activement au sujet : il doit rester le plus immobile possible et éviter de serrer les mâchoires par exemple. Cette posture immobile

est beaucoup plus facile pour le sujet, surtout lors d'expérimentations pouvant être un peu longues, s'il est confortablement installé. Cela nécessite que l'examineur prenne le temps de s'assurer de la bonne position du sujet et de ses principales difficultés dans la posture assise. Un des avantages de l'EEG est l'observation du tracé en temps réel : l'examineur observe le signal et peut alors signifier au participant s'il observe une activité musculaire (Figure 14).

Moins réguliers dans leurs patterns d'activation, les artefacts musculaires sont un obstacle de taille lors d'enregistrement d'EEG en posture debout ou au cours de la marche.

1.4.2.2 EEG à la marche

Afin de pouvoir enregistrer une activité EEG lors d'une posture debout ou lors de la marche, les caractéristiques du système doivent s'adapter à cette activité spécifique : les capteurs EEG doivent donc être légers et idéalement sans fils, ou a minima que l'amplificateur soit assez léger pour pouvoir être porté dans un sac à dos.

Les différentes activités enregistrées (biomécaniques, électroencéphalographiques...) doivent également pouvoir être ramenées dans le même espace-temps afin d'en étudier les corrélations. Les systèmes d'enregistrement de données multimodales ne fonctionnent pas sur le même échantillonnage mais des outils permettent d'aligner temporellement ces données (Ojeda et al., 2014).

Le défi des artefacts mécaniques observés lors de la marche réside dans la variabilité qu'ils présentent à chaque pas, et entre chaque individu (Hausdorff et al., 1995, 1996). Une équipe allemande (BeMoBIL), située à l'Université Technique de Berlin et dirigée par Klaus Gramann, a pu produire un pipeline de traitement des données prenant en compte ces deux types de variations au cours de la marche et même pendant la course sur un tapis de course mécanique (Gwin et al., 2010). Ce nettoyage des artefacts permet donc d'observer des processus de hauts niveaux au cours d'activités dynamiques.

1.4.2.3 EEG lors de la posture debout

Bien que la posture debout ne présente pas tout à fait le même défi technique et analytique que la marche, les contraintes d'installation et certaines sources d'artefacts

demeurent et doivent être prises en compte. Une question importante est alors de savoir s'il existe une différence d'activité électrocorticale entre les postures assise et debout. En d'autres termes, est-ce que des activités bien identifiées lors de tâches assises connaissent des modifications de leurs patterns si elles sont réalisées debout ?

D'un point de vue fonctionnel, la littérature est partagée et cette question reste peu abordée. Il se peut que les capacités attentionnelles et les temps de réactions soient améliorés par la posture debout (Caldwell et al., 2003; Rosenbaum et al., 2017). Néanmoins, une étude de Lajoie en 1993 portant sur l'attention et l'équilibre montre que le coût attentionnel de la posture debout est plus important que celui de la posture assise, ce qui diminue les performances attentionnelles. Abou Khalil et al. (2020) ont récemment montré que les temps de réaction sont augmentés lors de la posture debout mais que le pourcentage de bonnes réponses à une tâche arithmétique n'est pas modifié par la posture. Ces études montrant des résultats très différents sont à nuancer par la population étudiée : l'âge et les stratégies utilisées par les différents participants peuvent être un facteur confondant (Li et al., 2001; Schaefer et al., 2008).

Thibault et al. en 2014 se sont intéressés à l'effet de la posture sur les activités corticales de l'état de repos (*resting state*). Leurs sujets étaient installés dans une posture allongée, inclinée à 45°, assise ou debout, et leurs activités corticales enregistrées yeux ouverts et yeux fermés à l'aide d'un système EEG à 128 électrodes. Là où la fermeture des yeux engendrait des modulations de l'activité corticale principalement dans les basses fréquences, les rythmes bêta et gamma semblaient les plus modifiés par la posture sur une vaste étendue d'électrodes, dans le sens de l'augmentation. Une autre étude a montré une diminution de l'amplitude des activités basses fréquences (delta et thêta) et une augmentation de l'amplitude des activités de plus haute fréquence (Chang et al., 2011). Les auteurs expliquent ces modulations électriques de l'activité corticale par la régulation du système nerveux autonome lors du changement de posture couchée à debout. Enfin, s'intéressant à des PE importants pour cette thèse, Sosnik et al. (2022) ont déterminé que le complexe N2-P3 connaissait des modifications lors d'une tâche de Go-No-Go réalisée assise ou au cours de la marche. Même si cette dernière étude ne présente pas uniquement l'effet de la posture debout mais un effet de double tâche, elle est une des seules s'intéressant à cette question (Sosnik et al., 2022). Ces trois études sont, à ma connaissance, les seules abordant la question des différences d'activités cérébrales et de processus cognitifs dans les postures assises, debout et lors de la marche en EEG. Ce sujet est

pourtant très important sachant que de plus en plus de recherches s'intéressent à la dynamique corticale et sous-corticale impliquée pendant la marche. De fait, les activités neurocognitives observées lors de la posture debout ou de la marche pourraient ne pas être exactement les mêmes que celles étudiées extensivement et rapportées lors de tâches assises.

1.4.3 Activités électroencéphalographiques de l'inhibition

1.4.3.1 Potentiels évoqués

1.4.3.1.1 Définition

Un potentiel évoqué correspond à une variation transitoire du potentiel électrique liée à un évènement, qui est l'indicateur d'une activité corticale synchrone d'un ensemble de neurones en réponse à cet évènement.

Les neurones ne sont jamais parfaitement silencieux. En dehors de toute tâche, ils génèrent une activité électrique spontanée qui constitue l'activité « de fond » ou de repos dans les données EEG enregistrées. L'étude en potentiels évoqués (PE) permet d'isoler les activités corticales spontanées de celles associées à une tâche (motrice ou cognitive par exemple) ou générées par un stimulus (interne ou externe) ; autrement dit, il s'agit d'extraire un signal de très faible amplitude de l'activité EEG spontanée considérée comme un bruit de fond variant entre 20 et 100 microvolts environ. L'étude du PE est basée sur le postulat que l'activité neuronale évoquée par une tâche ou un stimulus est très reproductible : elle apparaît à un intervalle de temps fixe après l'évènement l'ayant provoquée. Ainsi, en répétant un évènement d'intérêt et en moyennant le signal EEG de façon synchronisée à cet évènement, il est possible d'augmenter le rapport signal sur bruit de manière à atténuer l'activité spontanée des neurones (non liée à un évènement d'intérêt) et d'isoler le PE (reproductible).

Les PE se caractérisent par une succession de déflexions électriques (inférieures ou supérieures à zéro) par rapport à l'électrode de référence. Ils peuvent se décrire en fonction de leur latence (intervalle de temps entre la présentation du stimulus et le maximum du PE) ou de leur ordre d'apparition, de leur polarité (positive ou négative) et de leur topographie (localisation du pic d'amplitude sur le scalp).

Certains PE sont bien connus comme la N170, associée à la reconnaissance des visages (Tautvydaitė et al., 2022), ou encore le *Bereichftspotential*, ou potentiel de préparation motrice (pour revue, voir Colebatch, 2007). Cependant, d'autres ondes sont associées à de nombreux processus cognitifs et leurs significations fonctionnelles restent encore très discutées. C'est le cas du complexe N2/P3, qui nous intéresse particulièrement dans ce travail de thèse pour son implication éventuelle dans les tâches d'inhibition.

1.4.3.1.2 Le complexe N2/P3

La première mention de l'onde P3 dans la littérature est effectuée en 1965 dans une étude de Sutton, Braren, Zubin et John parue dans *Science*. S'intéressant à la différence de traitement de l'information dans un contexte certain par rapport à un contexte incertain, ces scientifiques ont créé un paradigme de double indigage : un indice était suivi soit toujours par un signal lumineux soit toujours par un signal sonore, un autre indice ne permettait pas au participant de connaître à l'avance la nature du signal suivant. Le participant avait alors pour instruction de prédire la nature (lumineuse ou sonore) du prochain stimulus. Cette méthode oppose donc un contexte certain (la nature du stimulus secondaire est connue à l'avance) à un contexte incertain (la nature du stimulus secondaire est à prédire et comprend 33% de stimulus sonores contre 66% de stimulus lumineux ou inversement). Les résultats de cette expérience sur huit participants ont montré que la différence majeure entre les potentiels évoqués par ces deux contextes se situait dans l'amplitude d'une positivité centrale³, atteignant son pic autour de 300ms et cela quelle que soit la nature du stimulus. Les auteurs ont désigné cette activité sous le nom de « P3 ». Dans une deuxième partie de l'étude, les comparaisons de réussite des prédictions ont montré une amplitude P3 plus importante en cas de prédiction échouée que de prédiction réussie. La P3 a donc été décrite pour la première fois comme une onde se manifestant dans un contexte d'incertitude et dont l'amplitude varie inversement à l'attente des sujets.

En 1970, Weinberg et al. enregistrent les activités intracérébrales (8 électrodes placées dans le cortex orbito-frontal, cingulaire et frontal supérieur) de 5 patients traités pour anxiété

³ Le signal a été enregistré sur une électrode active située au tiers d'une ligne partant du vertex et allant jusqu'au méat auditif.

et troubles obsessionnels dans un paradigme de prédiction (est-ce qu'un stimulus arrive prochainement ou non). Ils rapportent alors une positivité autour de 300ms plus ample en cas d'attente du stimulus confirmant l'importance des attentes du sujet dans la génération de l'onde P3 ou P300.

Au cours des années qui suivent, la P3, ou la P300, est étudiée dans de nombreux paradigmes et la certitude de son implication dans les processus cognitifs se renforce. Par exemple, la P3 a été impliquée dans la détection de stimuli rares ou nouveaux (Goldstein et al., 2002), dans l'orientation attentionnelle de la réponse (Ritter et al., 1968; Roth et al., 1976) ou encore dans la prise de décision (Hillyard, 1969; Twomey et al., 2015; Wang et al., 2015).

Pendant des années, la P3 est considérée comme un potentiel évoqué unique mais en 1975, Squires et al. tentent de comprendre pourquoi plusieurs études semblent montrer des résultats variables quant à la latence de l'onde et à sa spécificité. Ils observent alors que l'onde P3 est en fait composée de deux composantes distinctes : une première fronto-centrale avec une latence entre 220 et 280 ms et une deuxième plus tardive (autour de 350 ms) ayant une topographie centro-pariétale. Ainsi, la P3a et la P3b sont alors différenciées et leur signification fonctionnelle commence à être définie. La P3a, plus précoce, est produite en réponse à un stimulus nouveau ou non attendu et n'est pas influencée par le type de tâche (Polich, 2007). La P3b est, quant à elle, très influencée par la tâche et ses paramètres ; elle est souvent considérée comme le reflet de l'allocation d'une ressource mnésique ou attentionnelle à la tâche en cours (Verleger, 2020). De manière amusante, Squires et al. (1975) ont précisé dans leur article que cette dénomination de P3a et P3b n'avait pas pour vocation à rester, ne l'ayant utilisée que dans le cadre de leur recherche. Cette dénomination est pourtant aujourd'hui toujours d'actualité.

Une hypothèse concernant le rôle de la P3b qui nous intéresse particulièrement dans cette thèse, a été émise en 1985 par Pfefferbaum et al.. S'appuyant sur des travaux précédents montrant des variations de la P3b au cours d'une tâche de Go-NoGo (Simson et al., 1977), les auteurs ont repris un paradigme similaire et montré que la P3 en réponse à un stimulus Go présente une amplitude plus grande au niveau pariétal et moins forte au niveau frontal, alors que la P3 en réponse à un stimulus NoGo (NoGo-P3) présente une amplitude égale du vertex jusqu'aux régions pariétales. Cette différence de répartition sur le scalp de l'activité P3 entre stimulus Go et NoGo indique un traitement de l'information différent s'il s'agit d'initier une réponse (Go) ou de l'inhiber (NoGo).

Ce travail de Pfefferbaum et al. (1985) met également en évidence l'implication d'une autre composante importante du PE: la N2. Cette négativité à 200ms post-stimulus a été enregistrée pour la première fois en 1968 par Haider et al. (cité par Courchesne & Galambos, 1975). Dans ces deux études, elle est décrite comme une onde culminant entre 240 et 300ms en réponse à des stimuli nouveaux, et plus ample pour les stimuli cibles que non cibles, observable sur trois électrodes : Fz (frontal), Cz (central) et Pz (pariétal). De façon intéressante, les auteurs ont aussi noté un lien entre l'amplitude de la N2 et celle de la P3, car la N2 en réponse au stimulus NoGo est plus ample que la N2 observée en réponse au stimulus Go. Il est donc classique de parler du complexe N2-P3 en réponse aux stimuli NoGo.

De la même manière que la P3, la N2 n'est cependant pas une onde unique. En 1982, Renault et al. s'attachent à décrire deux composantes distinctes de la N2. La première composante culmine sur POz à environ 220ms et marquerait le début du traitement de l'information amenant à une réponse motrice car sa durée est déterminante pour le temps de réaction. La deuxième composante est plus tardive (265ms) et culmine plus centralement (Cz). Dès lors, de nombreuses études s'attachent à tenter de différencier les composantes de la N2 en fonction de son implication dans divers processus cognitifs (attention, nouveauté, sélection, catégorisation, classification...). Beaucoup étudiée grâce à des tâches de Go-NoGo ou de Stroop, la N2 pourrait être impliquée dans les processus inhibiteurs.

1.4.3.2 Rythmes cérébraux

1.4.3.2.1 Définition

Une autre manière d'analyser le signal EEG consiste à le décomposer en temps-fréquence. La coordination des populations neuronales s'effectue par synchronisation ou désynchronisation d'ensembles de neurones à différentes fréquences. Le signal électrique recueilli en EEG peut ainsi être décrit comme la somme de différents rythmes. Il est donc possible de le décomposer en rythmes cérébraux de différentes fréquences à l'aide, notamment, d'une transformée de Fourier. Il est aussi possible d'utiliser des ondelettes (« *wavelet transform* »), des *multi-taper*, ou la transformée de Hilbert pour décomposer le signal EEG.

Les rythmes cérébraux peuvent être décrits en fonction de i) leur fréquence : le nombre de cycles par seconde, exprimé en hertz (Hz), ii) leur amplitude, qui est élevée au carré et exprimée en termes de puissance du signal, et iii) leur phase qui correspond à la différence de latence avec laquelle le pic d'une oscillation est atteint par rapport au pic d'une autre oscillation ou par rapport à un événement donné, exprimée dans le domaine angulaire. Les activités cérébrales, une fois décomposées dans le domaine fréquentiel, peuvent être regroupées en bandes de fréquences, dont les limites sont discutées dans la littérature mais qui sont connues sous le nom de bande de fréquence delta (<3 Hz), thêta (3-7 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (13-30 Hz) et gamma (>35 Hz) (Figure 15).

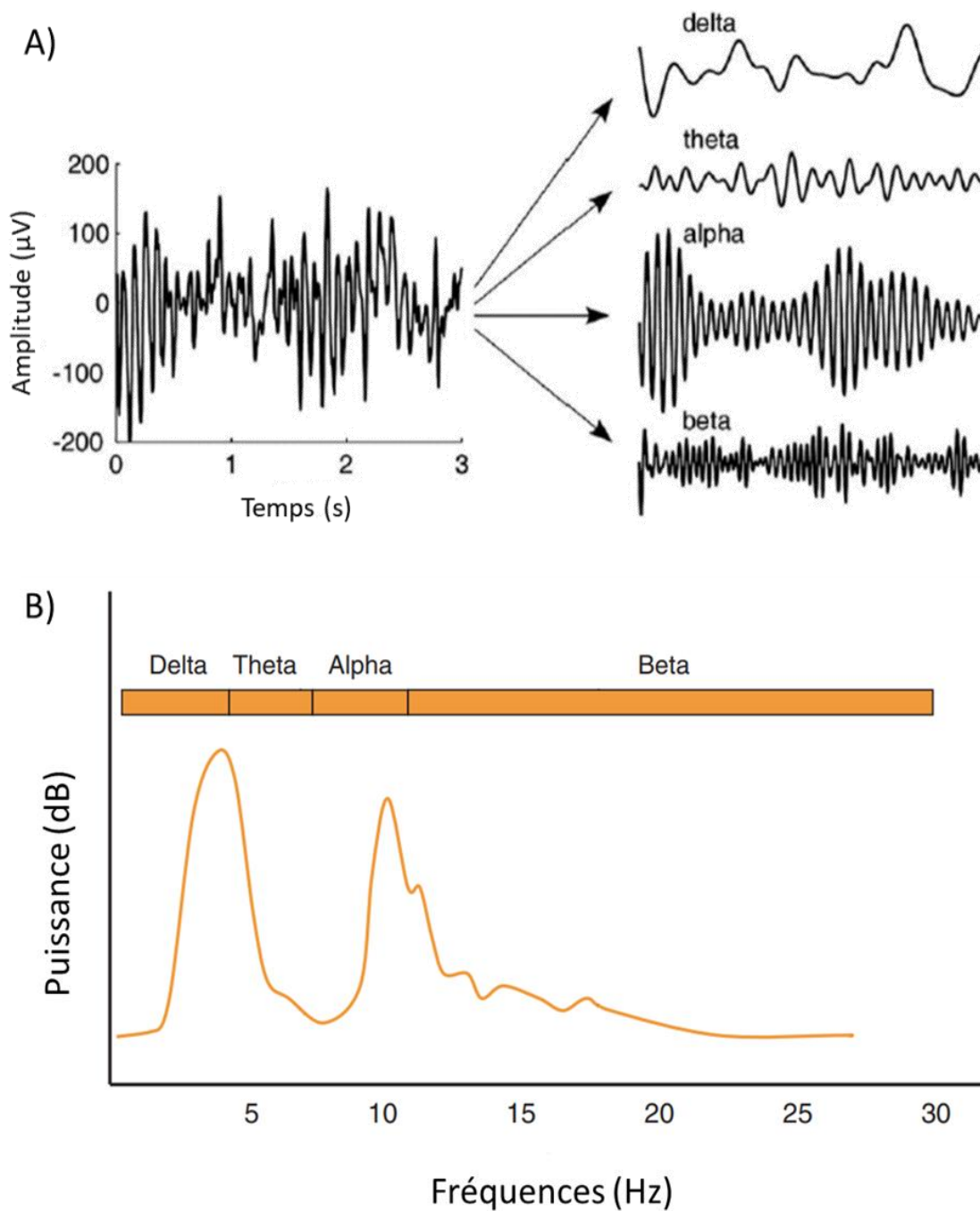


Figure 15 : Représentation d'une décomposition en temps-fréquence d'un signal EEG.

En A) Le signal brut montré à droite peut être décomposé en cinq bandes de fréquences (delta, theta, alpha, bêta et gamma, cette dernière non représentée ici). En B) Le spectre de puissance du signal EEG calculé permet de visualiser la distribution de sa puissance (en dB) en fonction des fréquences. Ici par exemple, les fréquences delta et alpha ont le plus de puissance par rapport aux autres bandes de fréquence.

D'après Zhang, (2019) ; Tonner & Bein (2006)

1.4.3.2.2 Les différents rythmes

Rythme delta

Le rythme delta est inférieur à 3 Hz. Il a été décrit pour la première fois par Grey Walter en 1936 chez des patients avec des tumeurs cérébrales, en termes d'« ondes lentes ». Dans une étude sur le sommeil en 1937, Davis et al. décrivent la phase de sommeil profond comme une phase où l'on observe un rythme delta dépassant 150 μ V pendant au moins 30 secondes. Un rythme delta observé sur une personne éveillée adulte est considéré comme un signe pathologique (Hari & Puce, 2017).

Rythme thêta

Le rythme thêta a été découvert chez le lapin par Jung & Kornmuller en 1938. Présent chez de nombreuses espèces, c'est chez le rat que ce rythme lent a été mis en cause pour la première fois dans des mécanismes mnésiques (Landfield et al., 1972).

Au fil des années, le rythme thêta a été impliqué dans de nombreux processus cognitifs. Il pourrait être associé à la consolidation de la mémoire (Herweg et al., 2020; Montgomery et al., 2008), et a été observé en état d'éveil au cours de tâches mnésiques (Lega et al., 2012; Raghavachari et al., 2001; Seager et al., 2002) ou encore d'attention (Cowley et al., 2022; Juurmaa et al., 2020).

Une littérature importante se penche sur l'implication de ce rythme dans la résolution ou le contrôle de conflit. Cohen et Donner (2013) ont montré une apparition du rythme thêta lors d'une prise de décision au cours d'une situation conflictuelle. Très récemment, Kaiser et al. (2022) ont montré une augmentation du thêta frontal en association avec une désynchronisation alpha postérieure dans la phase d'anticipation de conflit. De plus, cette association oscillatoire était accompagnée d'une résolution de conflit plus rapide. Une autre explication de ces résultats pourrait se trouver dans le monitoring des erreurs dans lequel le rythme thêta semble impliqué (De Blasio & Barry, 2013).

Ces derniers résultats rejoignent des théories sur un rôle du rythme thêta comme d'un rythme médiateur : dans leur revue de 2014, Cavanagh et Frank proposent que le rythme thêta frontal reflète un contrôle cognitif renforcé lors de tâches le nécessitant. De plus, ils discutent

du rythme thêta comme permettant de propager ou médier l'information liée au contrôle cognitif vers d'autres régions cérébrales. Ces éléments pourraient éclairer le rôle potentiel de ce rythme dans l'inhibition.

Rythme Alpha

Il s'agit du premier rythme EEG initialement décrit par Hans Berger (Berger, 1929) chez les sujets tranquillement allongés avec les yeux fermés mais en état d'éveil et qui disparaît à la réouverture des yeux.

Lorsque les sujets ne sont pas engagés dans une tâche, on observe une synchronisation de l'activité EEG dans la bande alpha. Cette observation lui confère un premier rôle de 'cortical idling' autrement dit d'inactivité (Pfurtscheller et al., 1996). Une désynchronisation autour de 10 Hz peut ainsi être observée dans des régions corticales motrices recrutées lors d'une activité (on parle alors de rythme mu). Dans leur revue de littérature, Pfurtscheller et al (1996) donnent en exemple que les oscillations sensorimotrices mu sont désynchronisées pendant un mouvement de la main (Chatrian et al., 1959 cité par Pfurtscheller et al., 1996) mais une synchronisation est observée lors d'une non-utilisation de la main comme dans une tâche de lecture (Pfurtscheller et Klimesch, 1992 cité par Pfurtscheller et al. 1996). Ils notent également que cette désynchronisation entre 8 et 12Hz augmente avec la complexité de la tâche (Van winsum et al. 1984, cité par Pfurtscheller et al., 1996). La première interprétation de 'cortical idling' est donc trop simpliste pour expliquer les implications du rythme alpha qui semble être désynchronisé dans des zones recrutées dans une action et synchronisé dans les régions non recrutées. Une interprétation de ces activités pourrait être que le rythme alpha témoigne de l'état d'excitabilité des régions corticales d'intérêt (Romei et al., 2008).

Ce rythme oscillatoire a depuis été étudié dans de nombreux processus cognitifs comme la mémoire (Klimesch et al., 1999), l'attention (Hanslmayr et al., 2011), la perception spatiale (Ehinger et al., 2014). Son implication dans les processus inhibiteurs pourrait être très importante et nous y reviendrons donc plus tard.

Rythme Bêta

Quand Hans Berger réalise le premier EEG sur ses patients, il décrit en plus du rythme alpha une onde bêta (13-30Hz). Alors que le rythme alpha varie en fonction de l'activité du sujet, le rythme bêta semble plus stable. Il en conclut que l'onde alpha est le témoin d'une fonction cérébrale là où l'onde bêta assure une fonction métabolique vitale du cerveau. Jasper et Penfield (1949) rapportent que ce rythme bêta fut observé sur des patients non trépanés⁴ pour la première fois par Tönnies en 1934 dans la région précentrale. Jasper et Andrews (1936, 1938) observent ensuite que ce rythme n'est pas affecté par des stimuli visuels comme le rythme alpha mais plutôt par des stimulations tactiles controlatérales. Dans leur article de 1949, Jasper et Penfield illustre l'activité enregistrée à la surface des gyri pré et post-centraux lors de la fermeture du poing : ils décrivent un rythme bêta qui s'arrête à la fermeture du poing, est maintenu pendant la contraction et à nouveau arrêté à la réouverture du poing (Figure 16). Ils en déduisent alors que le rythme bêta est caractéristique d'un état moteur de repos. Ils notent également une désynchronisation bêta pendant la phase de préparation du mouvement, juste avant que celui-ci ait lieu. Un peu plus tard, il a été découvert une synchronisation post-mouvement du rythme bêta pour des mouvements de la main (Stancák & Pfurtscheller, 1995) et du pied (Neuper & Pfurtscheller, 1996).

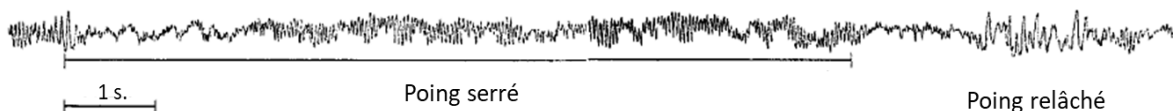


Figure 16 : Tracé EEG de la bande bêta de l'aire précentrale gauche alors que le sujet trépané serre ou relâche son poing droit.

*On remarque que le rythme bêta s'arrête au début et à la fin de contraction soutenue mais pas pendant le maintien de la contraction continue.
D'après Jasper & Penfield (1949).*

Aujourd'hui, le rythme bêta est mieux connu (Kilavik et al., 2013). Il est décrit en termes de rythme antikinétique (une désynchronisation bêta est nécessaire pour effectuer un mouvement) en EEG au niveau sensorimoteur (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) et en

⁴ Hans Berger a réalisé ses premiers enregistrements sur ses propres patients. Ceux-ci étaient atteints de tumeurs inopérables dont les symptômes (pression intracrânienne) étaient soulagés grâce à une trépanation. C'est cette absence localisée de boîte crânienne qui lui a permis d'observer le courant électrique cortical.

potentiels de champs locaux lors de son expression dans le noyau subthalamique chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Deffains & Bergman, 2019).

Récemment, une nouvelle distinction a vu le jour. Elle tend à diviser la large bande bêta en bêta bas (14-21Hz) et bêta haut (22-30Hz). Cette distinction est née de plusieurs études rapportant des résultats contradictoires voire inverses entre ces deux bandes (Boon et al., 2020; Sánchez-Carmona et al., 2019). C'est notamment le cas au sein du noyau subthalamique où ce rythme est très étudié. Notamment, une diminution de puissance dans la bande low bêta a été remarquée lors de l'administration de levodopa alors que la bande haut bêta reste inchangée (Priori et al., 2004) ainsi qu'une meilleure corrélation de la bande bêta bas avec les scores de bradykinésie que de la bande bêta haut (van Wijk et al., 2016).

La prédominance de ces oscillations dans les réseaux moteurs en fait également un outil très intéressant dans des champs récents d'investigation du neurofeedback (Gruzelier et al., 2006).

Rythme Gamma

La première mention du rythme gamma (30-80Hz) aurait été faite par Jasper et Andrews en 1938 sans que ce rythme soit extensivement étudié. Puis, il a été mis en évidence dans les régions olfactives (Ahmed & Cash, 2013) ainsi que dans les aires visuelles (Gray & Singer, 1989). Ces recherches ont amené à la théorie du gamma comme étant un rythme de communication entre différentes régions (tout d'abord sensorielles) par Singer en 1993 : la synchronisation gamma à travers plusieurs aires cérébrales permet l'intégration de différentes informations ce qui pourrait expliquer son implication dans la perception visuelle (Tallon et al., 1995). Plus tard, des mécanismes cognitifs en lien avec ce rythme ont été étudiés comme le liage perceptif (Rodriguez et al., 1999), l'attention visuelle (Fries et al., 2001) ou encore la mémoire de travail (Pesaran et al., 2002).

Dans le domaine du contrôle moteur, on observe une synchronisation gamma sur les régions motrices controlatérales au mouvement autogénéré pendant la réalisation de celui-ci (Cheyne et al., 2008) mais aussi suite à un stimulus impératif (Amo et al., 2017). Seeber et al. (2015) ont étudié la différence de synchronisation gamma entre la posture debout et la marche grâce à un système EEG de haute densité et une orthèse robotique de marche (*robotic gait orthosis*). Ils ont observé une modulation de la synchronisation gamma pendant la marche mais

seulement dans la bande haute (70-90Hz) et basse de gamma (24-40Hz) qui varient inversement l'une par rapport à l'autre : si l'on observe une synchronisation de la bande haute, la bande basse se désynchronise, lors de la marche. Ainsi, la même distinction peut être faite dans la fréquence gamma et dans la fréquence bêta, et il est intéressant de spécifier les bandes de fréquences étudiées lorsqu'on s'intéresse à ces deux rythmes.

1.4.3.2.3 Les rythmes cérébraux impliqués dans l'inhibition

Les rythmes cérébraux peuvent aussi refléter des phases de haute ou basse excitabilité. Dans ce cadre, l'étude du rythme alpha est très intéressante. En effet, comme évoqué précédemment, de nombreuses études ont montré une diminution de l'activité alpha dans les régions engagées dans une tâche et une augmentation de cette activité dans les régions non engagées (Haegens et al., 2011; Janssens et al., 2018; Rihs et al., 2007; van Gerven & Jensen, 2009). La synchronisation dans la bande alpha (amenant l'augmentation de l'activité EEG dans cette bande) peut même être corrélée aux performances lors de la tâche demandée (Händel et al., 2011). Une bonne performance pourrait donc dépendre d'une inhibition des régions cérébrales non nécessaires à la réalisation d'une tâche via une synchronisation dans la bande alpha. Une étude montre particulièrement cet effet. En 2002, Hummel et al. demandent à des volontaires sains de réaliser une tâche motrice : ils doivent réaliser des mouvements des doigts (appris) en fonction du stimulus visuel qui leur est présenté. Dans une condition, ils doivent réaliser les mouvements demandés (phase active), dans une autre condition, ils doivent juste regarder les stimuli sans effectuer de mouvement (phase inhibitrice). Lors de la phase active de la tâche, une désynchronisation entre 8 et 12Hz était observée au niveau des aires sensorimotrices (lorsque ce rythme est exprimé dans ces régions, il est souvent qualifié de rythme mu). Au contraire, lors de la phase inhibitrice de la tâche, une synchronisation mu a été observée au niveau des mêmes régions. De plus, des stimulations en TMS ont révélé que l'excitabilité du cortex moteur était diminuée lors de la phase d'inhibition (Hummel et al., 2002). Par la suite, ces auteurs ont également montré que le niveau d'activation BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*) en IRMf (Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) diminuait pendant la phase inhibitrice, confirmant l'hypothèse d'inhibition de la région cérébrale où la synchronisation alpha était observée (Hummel et al., 2004).

L'alpha pré-stimulus est également de plus en plus étudié. Mazaheri et al. (2009) ont montré que les erreurs effectuées pendant une tâche de Go-NoGo pouvaient être prédites par une activité alpha postérieure et centrale pré-stimulus. La même année, Thut et Miniussi confirment l'implication de l'activité alpha pré-stimulus dans l'inhibition grâce à une combinaison d'EEG et de TMS (Thut & Miniussi, 2009). Ce rythme est très souvent impliqué dans des processus attentionnels ou de préparation à la discrimination visuelle mis en jeu avant l'apparition d'un stimulus (Dou et al., 2022; Krasich et al., 2022; Michail et al., 2022). Cependant, de nombreuses questions se posent quant à sa fonction et surtout son interprétation au fur et à mesure des études. Une chose semble plutôt claire à l'heure actuelle, c'est que le rythme alpha est associé à un contrôle attentionnel par une inhibition sélective des régions non impliquées ou des représentations neuronales non pertinentes pour la réalisation d'une tâche (Morrow et al., 2023).

Nous avons évoqué précédemment que le rythme thêta est lui impliqué dans le contrôle cognitif. Notamment certains auteurs lui confèrent un rôle de contrôle du conflit. Certaines études s'intéressent également à son rôle inhibiteur car une synchronisation thêta est observée lors d'un besoin d'inhibition (Dippel et al., 2016; Liu et al., 2014; Müller et al., 2017; Vahid et al., 2018).

Cependant, certaines de ces études peuvent être discutées. Par exemple, Messel et al. (2021) ont fait passer une tâche à des volontaires sains afin de distinguer l'inhibition réactive et proactive. Ils s'intéressent alors au thêta frontal avec pour hypothèse que celui-ci serait impliqué dans l'inhibition proactive. Dans une tâche de Stop Signal, un stimulus préparatoire était présenté suivi d'un ou deux stimuli impératifs : un stimulus Go suivi ou non d'un stimulus Stop. Le stimulus préparatoire indiquait le pourcentage de risque que le stimulus Go soit suivi par un stimulus Stop (0%, 25%, 66%). La condition à 0% ne devait donc pas éliciter de contrôle inhibiteur proactif car le sujet savait qu'il ne devrait pas arrêter son geste. De plus, un gradient de ce contrôle devait être observé entre les conditions 25% et 66% au moment de l'apparition du stimulus préparatoire (la condition à 66% réclamant plus d'inhibition proactive). Les résultats de l'étude du thêta au cours de cette expérience ont révélé que la probabilité de réussir à inhiber correctement sur le stimulus Stop était inversement proportionnelle au degré de synchronisation thêta au moment de l'apparition du stimulus Stop (fig. 17d). En effet, il y avait une augmentation de la synchronisation thêta entre la condition de faible proportion

d'apparition du stimulus (25%) et celle de forte probabilité (66%) allant dans le sens de l'hypothèse présentée. Cependant, une synchronisation thêta plus forte était observée lors des essais stop échoués (fig. 17a). Enfin, la comparaison de l'activité thêta centrée sur le stimulus préparatoire n'a mis en évidence aucune différence entre les essais Go et Stop dans la condition à 25% comme dans la condition à 66% (Fig. 17b). Les auteurs ont observé une différence entre les activités oscillatoires en réponse au stimulus préparatoire et au stimulus impératif dans la condition Go certain (0%) : la synchronisation thêta est i) plus forte pour le 0% que pour les deux autres conditions (25% et 66%) et ii) plus forte sur le Go que sur le stimulus préparatoire (figure 17c). Ces éléments mis ensemble tendent à faire penser que le thêta aurait davantage un rôle dans l'initiation du mouvement dans cette étude (Messel et al., 2021).

Dans la même lignée, une étude récente montre que l'application d'une impulsion (*burst*) thêta en TMS sur le cortex moteur primaire induit une réduction de l'inhibition corticale (Bai et al., 2021). À nuancer encore, si la stimulation thêta est continue, l'inhibition corticale est renforcée (Huang et al., 2005). Il se pourrait donc que le rythme thêta ait différents rôles en fonction de la région ou du timing dans lequel il est mis en jeu.

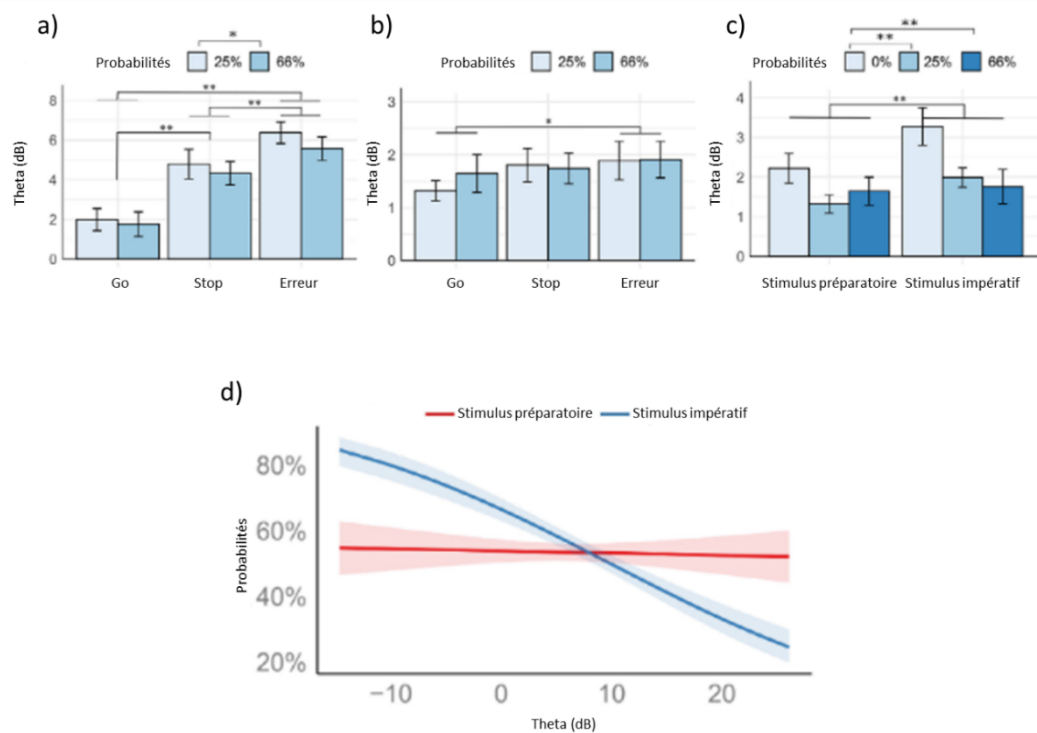


Figure 17 : Résultats de Messel et al. (2021) sur l'activité thêta frontale

En a), l'effet de la probabilité de l'occurrence d'un signal Stop est montré centré sur le stimulus impératif lors des essais Go, des essais Stop réussis (Stop) et des essais Stop échoués (Erreur) dans la condition à 25% (bleu clair) et celle à 66% (bleu foncé). En b), cet effet de probabilité est montré sur le signal EEG centré autour du stimulus préparatoire. En c), la probabilité nulle de l'occurrence d'un signal impératif Stop (0%) provoque une augmentation de la puissance thêta sur le signal centré sur les stimuli préparatoire et impératif mais les deux autres conditions de probabilités n'influencent pas la puissance thêta. Enfin, en d) un modèle de régression logistique montre la probabilité d'un essai Stop réussi en fonction de la puissance thêta exprimée en dB. D'après Messel et al. (2021).

Enfin, le dernier rythme d'intérêt dans l'inhibition motrice est le rythme bêta. Même si ce rythme est principalement considéré comme moteur (ou en tout cas antikinétique) son implication dans l'inhibition interroge. En effet, on peut observer une augmentation de la puissance bêta lors d'inhibitions réussies par rapport à des inhibitions échouées (Krämer et al., 2011; Swann et al., 2012) ou tout simplement lors de la mise en place ou non de mouvement (Kilner et al., 1999; Zhang et al., 2008). Une hypothèse serait que l'activité bêta reflète la maintenance ou le changement d'un programme moteur déjà mis en place. L'augmentation de l'activité bêta au moment des inhibitions réussies par rapport à l'initiation d'un mouvement reflèterait alors la continuité de l'action (ne pas bouger) là où l'initiation du mouvement entraînerait une modification de la réponse motrice (passage d'un état de repos à un état

d'action) (Engel & Fries, 2010). Cette hypothèse pourrait être appuyée par une diminution des performances motrices en relation avec l'augmentation bêta (Gilbertson et al., 2005) et la diminution de la vitesse lors d'un mouvement sous stimulation (TDCs) sur le cortex moteur (Pogosyan et al., 2009). Encore une fois, il convient d'être prudent par rapport aux conclusions et de considérer les données dans leur ensemble. Il se pourrait qu'il n'existe pas un seul rythme bêta mais que le rythme bêta impliqué soit différent selon le contexte de la tâche.

L'inhibition est un terme qui englobe plusieurs processus inhibiteurs. Les deux types d'inhibition nous intéressant dans le cadre de cette thèse sont l'inhibition réactive, qui est mise en place en réaction à un stimulus, et l'inhibition proactive, qui serait le mode par défaut de l'activité cognitivo-motrice. Ces deux types d'inhibition sont générés et implémentés par un vaste réseau cortico-sous-cortical comprenant notamment l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice supplémentaire ou encore les ganglions de la base avec notamment le NST. L'EEG ne nous permet pas d'obtenir des données précises sur les structures engagées dans ces processus mais nous donne des informations importantes sur le déroulement temporel des activités corticales. Le complexe N2/P3 et des rythmes oscillatoires ont déjà été identifiés dans des études s'intéressant à l'inhibition offrant une base solide d'hypothèses à investiguer pour distinguer les signatures électrophysiologiques de l'inhibition proactive et réactive.

Les processus cortico-sous-corticaux sous-tendant l'inhibition de réponse et l'initiation de la marche présentent des similitudes. Tous les deux mettent en jeu des régions préfrontales et motrices ainsi que les ganglions de base. Le NST tout particulièrement semble avoir un impact fondamental pour les processus moteurs et l'inhibition motrice en elle-même. L'interaction de ces processus est donc intéressante à investiguer : comment l'initiation et l'inhibition du mouvement est-elle permise? Cette question est étudiée intensément mais beaucoup d'études se réfèrent au membre supérieur et peu adressent l'initiation de la marche en elle-même. Pourtant, certaines pathologies comme la maladie de Parkinson présentent des difficultés d'initiation du geste qui, au moment de l'initiation de la marche, sont extrêmement handicapantes. Le but de cette thèse est d'étudier les processus d'inhibition dans le contexte d'initiation de la marche. Pour cela, la maladie de Parkinson est un modèle extrêmement précieux puisqu'il combine un dysfonctionnement des ganglions de la base et un trouble d'initiation du geste avec notamment à la marche, des APA anormaux.

1.5 La maladie de Parkinson

1.5.1 Généralités

« Mouvement tremblant involontaire, avec une force musculaire diminuée, dans les parties non en action et même quand aidé ; avec une tendance à pencher le tronc en avant, et de passer de la marche à la course : les sens et l'intellect étant intacts. »⁵ (Parkinson, 1817) Telle est la première description faite par James Parkinson en 1817 de la Paralyse Agitante. Mais il n'est pas tout à fait le premier à décrire ces symptômes. Comme il le rapporte, Galien (129- environ 201) avait déjà noté le tremblement des membres. Sylvius de la Boë (1614-1672), Juncker (1679-1759) et Gaubius (1705-1780) en ont caractérisé la présence au repos. Un siècle plus tard, Sauvages décrira lui les épisodes de festination des patients. Il existe également des traces de descriptions de cette pathologie beaucoup plus tôt dans l'histoire comme en Chine 1000 ans avant J.C. (Zhang et al., 2006) ou en Inde sous le nom de kampavata (de kampa : tremblement) où la pathologie était soignée grâce à une herbe très concentrée en Lévodopa (Manyam, 1990).

Avec le temps, les descriptions se précisent et Jean-Martin Charcot (1825-1893) et ses étudiants permettent de différencier deux types de manifestations de la pathologie : une forme avec tremblement et une forme akinéto-rigide. C'est également lui qui proposera le terme de « maladie de Parkinson » pour remplacer celui de « Paralyse agitante » reconnaissant que les patients n'étaient pas paralysés et que tous les patients ne présentaient pas de tremblements (Goetz, 2011).

Aujourd'hui beaucoup mieux connue, la maladie de Parkinson n'est tout de même pas entièrement comprise et aucun traitement curatif n'existe. Il s'agit pourtant d'un véritable enjeu de santé publique car, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2022), la maladie de Parkinson est le trouble du mouvement le plus courant et la deuxième pathologie neurodégénérative derrière la maladie d'Alzheimer. De plus, la prévalence sur ces vingt-cinq dernières années aurait doublé, amenant une estimation d'environ 8,5 millions de personnes

⁵ En anglais dans le texte

touchées dans le monde, dont environ 200 000 en France selon la Fondation pour la Recherche Médicale.

Le principal facteur de risque de la maladie est l'âge avec un pic observé entre 85 et 89 ans. Les premiers symptômes apparaissent souvent autour de 45-50 ans. Même si un début précoce avant 45 ans est très rare, certaines formes héréditaires existent liées à des mutations génétiques touchant la parkine ou l'alpha-synucléine par exemple mais restent peu exprimées. Le déclenchement de la maladie de Parkinson est multifactoriel : il associe des facteurs génétiques et environnementaux. En effet, les principaux facteurs de risques environnementaux se trouvent notamment au niveau de l'usage de pesticides. En France par exemple, la population vivant à proximité d'une vigne, nécessitant l'usage massif de pesticides, présente une incidence de la maladie de Parkinson de 8.5% (Kab et al., 2017). Les hommes ont également plus de risques de développer la pathologie que les femmes qui la développent aussi mais un peu plus tardivement (53,4 ans en moyenne pour les femmes contre 51.3 ans pour les hommes) (Haaxma et al., 2007). Certaines études se penchent sur la neuroprotection des neurones striataux par les œstrogènes pour expliquer cette différence (Al Sweidi et al., 2012; Liu & Dluzen, 2007; Saunders-Pullman et al., 1999; Song et al., 2020). Étonnement, la cigarette et la nicotine, pourtant délétères sur de nombreuses facettes de l'organisme, agiraient comme un facteur de protection dans cette pathologie (Hernán et al., 2002). Sans surprise cette fois-ci, le sport aurait des bénéfices avec 40% de risques en moins de développer la pathologie si l'on pratique une activité sportive modérée à intense entre 35 et 39 ans (Xu et al., 2010).

1.5.2 Symptomatologie clinique

Loin de la représentation commune d'un homme âgé tremblant, la maladie de Parkinson présente un tableau clinique bien plus large et aux multiples expressions. Elle s'exprime par ce que l'on appelle communément la triade parkinsonienne, associée à d'autres symptômes moteurs et non moteurs comme des troubles cognitifs ou du système nerveux autonome qui atteignent le patient dans toutes les sphères de sa vie, privée comme professionnelle.

1.5.2.1 Les symptômes cardinaux : la triade parkinsonienne

Le **tremblement de repos** est le symptôme le plus souvent considéré comme représentatif de la maladie de Parkinson alors qu'il n'est pas observé chez tous les patients (30% des patients ne présentent pas de tremblements). Il se caractérise par sa lenteur (entre 4 et 6Hz) résultant de la contraction de muscles agonistes et antagonistes. Il disparaît généralement lors du mouvement volontaire même s'il peut parfois persister.

La **rigidité** est l'augmentation anormale et involontaire du tonus musculaire. Dans la maladie de Parkinson, elle est dite plastique ou extrapyramidale. On observe une impossibilité à laisser se réaliser un mouvement passif ainsi qu'une résistance à l'étirement : le muscle cède par à-coups (signe de roue dentée) et reste figé dans sa position (tuyau de plomb). Pouvant être accompagnée de douleurs, cette rigidité est également responsable d'une posture voûtée vers l'avant, causée par la contraction des muscles de la chaîne musculaire antérieure. Comme l'adiadococinésie (incapacité à réaliser des mouvements rapides et alternatifs), ces symptômes sont le plus souvent bilatéraux mais asymétriques. Ainsi, lors de la marche le ballant des bras peut être réduit d'un côté.

Enfin, l'**akinésie** regroupe une bradykinésie et une hypokinésie. Le patient présente des gestes lents dont l'initiation est retardée et de faible amplitude touchant autant la motricité volontaire qu'automatique. L'akinésie est également à l'origine d'une amimie, c'est-à-dire une réduction des expressions faciales de l'individu donnant l'impression d'un visage figé (Marsili et al., 2014), et d'une micrographie (la graphie devient de plus en plus petite au fur et à mesure de l'écriture).

Ces trois symptômes principaux ne sont pas toujours exprimés, et ne se manifestent pas non plus dans des proportions équivalentes ce qui permet de voir se dégager des sous-types de profils de la MP. Un profil à tremblement dominant (TD), un profil regroupant instabilité posturale et difficultés de la marche (PIGD pour *Postural Instability and Gait Disorder*) ou dit akinéto-rigide et un profil mixte. En 1990, une étude se penche sur les profils de 800 patients atteints de la maladie de Parkinson ayant bénéficié d'un diagnostic récent, et donc non encore sous traitement médicamenteux, appartenant à la base de données DATATOP (Jankovic et al., 1990). En comparant les patients TD et ceux PIGD, on observe que ces derniers ont davantage de risques de développer des troubles non moteurs comprenant la dépression et le manque de motivation, mais les deux groupes ne diffèrent pas en termes de rigidité. En revanche, dans

le groupe TD, les tremblements pouvaient également survenir lors de l'action et n'étaient donc pas limités aux périodes de repos. L'existence de ces différents sous-groupes peut s'expliquer par des étiologies différentes et donc des pathophysiologies différentes de la maladie, non encore identifiées, ou une origine commune mais dont les facteurs de développement induisent des profils différents (Marras & Lang, 2013).

1.5.2.2 Les autres symptômes moteurs importants

L'instabilité posturale est un symptôme d'apparition tardive dans la MP et qui marque le passage d'un stade modéré à sévère d'après l'échelle de Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967). Elle est caractérisée par une perte de l'équilibre et se traduit souvent en chutes, augmentant chez les patients la peur d'instabilité. Elle pourrait être due à un déficit proprioceptif (Valkovič et al., 2006), compensé dans un premier temps par d'autres canaux sensoriels comme la vision (Vaugoyeau et al., 2007), même si les situations de déséquilibre entraînent des ajustements biomécaniques différents de la population non atteinte démontrant un contrôle postural détérioré (McVey et al., 2009). Aux premiers stades de la maladie, l'instabilité posturale est en grande partie améliorée par le traitement (Beuter et al., 2008). Ce symptôme est de plus en plus considéré comme un symptôme cardinal de la pathologie, et peut être très présent chez certains patients entraînant de sévères troubles de l'équilibre.

La festination correspond à une chute vers l'avant lors de la marche, entraînant une suite de petits pas, décrite par James Parkinson comme une « tendance à passer de la marche à la course » (Parkinson, 1817). Ce symptôme ne serait pas associé à une évolution de la pathologie, mais plutôt à un profil de patients ayant développé des difficultés motrices (comme le freezing de la marche) (Giladi et al., 2001).

Le blocage de la marche (*freezing of gait*, FOG) se traduit par une sensation de pieds collés au sol, rendant impossible l'initiation ou la reprise de la marche. Le patient est alors immobilisé sur place, bloqué dans sa posture d'arrêt, correspondant à un véritable blocage moteur (Giladi et al., 1992). Ce phénomène se produit surtout à l'initiation de la marche, lors du passage d'obstacles (passage plus étroit comme une porte par exemple), au demi-tour ou encore lors d'émotions comme la peur ou l'anxiété (Giladi & Hausdorff, 2006). Plusieurs

hypothèses ont été émises pour expliquer la survenue des épisodes de FOG, celles-ci ont été résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Modèle de FOG	Principe	Prédiction des épisodes de FOG
Seuil	Accumulation de déficits moteurs jusqu'à ce que le seuil soit atteint et que le freezing se déclenche	Augmentation de la fréquence des cycles moteurs Diminution de l'amplitude Augmentation de la complexité de coordination
Interférence	Compétition pour les ressources centrales de traitement induit une rupture	Augmentation du nombre de tâches concurrentes Augmentation de la difficulté de la tâche Augmentation de la charge d'un stimulus externe
Cognitif	Détérioration du traitement du conflit entraîne un blocage	Augmentation de l'incongruence des stimuli Augmentation de la vitesse de réponse Augmentation de la charge des fonctions exécutives
Découplage	Découplage entre le programme moteur et la réponse motrice entraîne un blocage	Augmentation de l'intensité des stimuli de surprise Augmentation de la fréquence des stimuli de surprise Augmentation de la charge posturale ou de l'instabilité

Tableau 1 : Modèles de survenue des épisodes de freezing de la marche

D'après Nieuwboer & Giladi (2013).

La dystonie correspond à une contraction musculaire prolongée pouvant être accompagnée d'une posture et/ou de mouvements anormaux. Dans la maladie de Parkinson, elle peut apparaître en amont du diagnostic (Katchen & Duvoisin, 1986) en faisant ainsi un signe prodromique de la pathologie. Présente chez 30 à 60% des patients, la dystonie est plus fréquente en cas d'apparition précoce. Elle se manifeste le plus souvent au niveau de la main (crampe de l'écrivain), du pied, de la colonne vertébrale (la camptocormie entraînant une posture voûtée ou la dystonie axiale entraînant une scoliose) (Jankovic & Tintner, 2001). Des contractures musculaires sont également ressenties par les patients et sont sources de douleurs.

La dysarthrie est un trouble du langage dû à une paralysie, de la faiblesse musculaire ou à un défaut de coordination des muscles de la sphère orale ayant pour origine une atteinte du système nerveux central ou périphérique (Darley et al., 1969). Plusieurs types de dysarthrie existent donc, dépendamment de cette origine nerveuse. Dans la maladie de Parkinson, on parle de dysarthrie hypokinétique englobant une monotonie du langage, un volume sonore réduit (Muñoz-Viguera et al., 2021), des consonnes imprécises et un débit de parole variable (Skodda & Schlegel, 2008).

Cette liste de symptômes moteurs n'est pas exhaustive et d'autres peuvent être observés fréquemment comme l'hypersalivation ou la dysphagie.

1.5.2.3 Troubles cognitifs

La maladie de Parkinson est principalement connue pour ses troubles moteurs. Cependant, des atteintes cognitives peuvent être observées allant d'une plainte subjective (constatée par le patient et son entourage mais non mise en évidence lors de l'examen neuropsychologique) à la démence en passant par un déclin cognitif moyen à modéré (Aarsland et al., 2017).

Les fonctions exécutives représentent les processus nécessaires à l'élaboration et à l'exécution d'un comportement (mental ou moteur) dirigé vers un but. Elles comprennent notamment la planification, l'attention, la prise de décision, le contrôle inhibiteur ou encore la flexibilité mentale et la mémoire de travail. Ces fonctions sont atteintes dans la maladie de Parkinson (Kudlicka et al., 2011).

Les patients présentent également des troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions visuo-spatiales (Verbaan et al., 2007). Ces difficultés ont été observées par Charcot qui décrivait que « l'esprit devient embrumé et la mémoire est perdue »⁶ malgré des profils d'atteintes cognitives très hétérogènes (Kehagia et al., 2010). Weintraub et al. (2004) ont évalué une cohorte de 63 patients montrant 30 patients sans troubles mnésiques, 22 ayant une atteinte dans la récupération des informations et 11 présentant des difficultés d'encodage. Les raisons de cette hétérogénéité semblent être variées mais associées à l'âge des patients, l'âge de déclaration de la pathologie, le niveau d'éducation et le score au *Minimal Mental State Examination* (MMSE) (Verleden et al., 2007). Cette étude de Verleden et al. (2007) montre par ailleurs que l'atteinte majoritaire des patients concerne les troubles exécutifs (88% de leur cohorte).

⁶ En anglais dans le texte

1.5.2.4 Interaction cognitivo-motrice

Fonctions cognitives et motrices sont étroitement liées. Les fonctions exécutives, essentielles dans les apprentissages moteurs (Stuhr et al., 2020), sont moins efficaces avec l'âge et subissent des changements (Turner & Spreng, 2012). Ces modifications se traduisent au plan moteur (Corti et al., 2017). Chez 92 patients âgés de plus de 60 ans, Seer et al. (2021) montrent que les meilleurs prédicteurs de réussite à la réalisation d'une tâche motrice complexe étaient la capacité à surveiller l'action (*monitoring*) et la mémoire de travail. Les fonctions exécutives sont essentielles à la réalisation d'actes moteurs mais l'acte moteur peut également influencer les capacités cognitives : en l'absence de troubles cognitifs, la marche régulière chez le sujet âgé améliorerait les capacités inhibitrices et la flexibilité mentale (Scherder et al., 2014).

Il est aisé de constater que dans la maladie de Parkinson, où troubles moteurs et cognitifs sont présents, l'interconnexion cognitivo-motrice est essentielle à comprendre et appréhender. En effet, du fait de la fatigue et des difficultés motrices, les patients réduisent leur activité physique ce qui peut aggraver des difficultés cognitives déjà présentes. De l'autre côté, les difficultés exécutives présentées peuvent engendrer un sentiment d'insécurité face aux actes moteurs quotidiens et augmenter la sédentarité des patients. Les personnes atteintes par la maladie de Parkinson doivent donc constamment mettre en jeu des mécanismes de compensations des troubles moteurs et cognitifs notamment au cours de la marche (Yogev-Seligmann et al., 2008).

1.5.2.5 Autres symptômes non-moteurs

Les symptômes non moteurs de la pathologie sont variés et précèdent souvent l'apparition des difficultés motrices, pouvant parfois retarder le diagnostic (Snider et al., 1976).

Par exemple, l'hyposmie est présente parfois même avant l'annonce du diagnostic, et constitue un biomarqueur de la pathologie (Xiao et al., 2014). D'autres anomalies sensorielles comme des paresthésies (sensations de picotements ou d'engourdissements généralement ressenties au niveau des jambes et des mains) sont également accompagnées de sensations douloureuses, plainte récurrente dans la pathologie (Lim & Evans, 2011).

Les patients présentent aussi des troubles neurovégétatifs comme des troubles digestifs (Pellegrini et al., 2015) ou de l'hypotension orthostatique (Siddiqui et al., 2002). Les atteintes du sommeil se manifestent par une somnolence diurne, des insomnies, le syndrome des jambes sans repos, des troubles du sommeil REM (rapid eye movement). Cette mauvaise qualité de sommeil a un impact important sur la qualité de vie des patients (De Cock et al., 2008; Lajoie et al., 2021).

Anxiété, apathie, dépression et anhédonie font également partie du tableau clinique de la maladie de Parkinson. Une méta-analyse réalisée en 2008 rapporte que 17% des patients parkinsoniens présentent une dépression majeure et 22% une dépression mineure (Reijnders et al., 2008). Jusqu'à 40% des patients souffrent d'anxiété, se manifestant par un trouble anxieux, une phobie ou même un trouble obsessionnel du comportement (Walsh & Bennett, 2001). Ces symptômes pourraient être reliés à la sévérité des symptômes moteurs ou plutôt à la perception des patients de leurs difficultés (Schrag et al., 2001). Les états psychiques des patients peuvent également être mis en lien avec des difficultés de reconnaissance des expressions faciales (Argaud et al., 2018). En effet, l'*embodiment theory* (théorie de l'émotion incarnée) peut expliquer que les patients présentant une forte amimie aient des performances de reconnaissance des émotions diminuées (Argaud et al., 2016; Mermillod et al., 2011; Wood et al., 2016). Ces troubles de la reconnaissance des émotions pourraient également être dus à un trouble des représentations spatiales des différents éléments du visage (Narme et al., 2011).

1.5.3 Physiopathologie et fonctionnement anormal des ganglions de la base

La MP est caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriés et la présence de corps de Lewy dans les neurones survivants. Les corps de Lewy sont des inclusions cellulaires constituées principalement de la protéine alpha-synucléine mal repliée (α -syn) dont l'agrégation provoque une altération du cytosquelette des neurones atteints (Spillantini et al., 1997). Les corps de Lewy sont retrouvés à de multiples endroits affectant ainsi les systèmes noradrénergique (locus coeruleus), serotoninergique (raphé) et cholinergique (noyau basal de Meynert) (Agid, 1991). Les neurones dopaminergiques y semblent cependant particulièrement sensibles (Calì et al., 2011) et au moment du diagnostic,

on observe une perte comprise entre 60 et 80% de ces neurones au sein de la SNc (Hirsch et al., 1988). En effet, la MP n'est pas tout de suite observable et on en distingue trois phases : la phase préclinique pendant laquelle la neurodégénérescence a débuté sans apparition de symptômes cliniques, la phase prodromale où les patients commencent à expérimenter des symptômes mais de manière insuffisante pour poser un diagnostic, et enfin la phase clinique où les patients peuvent être diagnostiqués car leurs symptômes sont clairement identifiables (Zesiewicz, 2019). Ces différentes phases peuvent être expliquées par le modèle de Braak (Braak et al., 2003). En 2003, il a décrit le pattern de progression de la pathologie qui débiterait au sein de structures non dopaminergiques au niveau dorsal de la moelle allongée (stade 1) et aurait ensuite un pattern ascendant touchant la zone réticulaire (stade 2), puis la substance noire sans dépigmentation et d'autres noyaux basaux (stade 3). Enfin, au stade 4, la dégénérescence dopaminergique de la SNc est visible et entraîne des symptômes pathognomoniques de la MP et son diagnostic⁷.

La déplétion dopaminergique de la SNc entraîne un déséquilibre au sein des ganglions de la base car ses projections sur le striatum, noyau d'entrée du circuit sous-cortical des ganglions de la base, ne sont plus efficaces. Or, comme nous l'avons vu au chapitre 1.2 (voir p.45), ces afférences dopaminergiques sont proposées pour exercer un double effet sur les neurones striataux : un effet excitateur via les récepteurs D1 de la voie directe et un effet inhibiteur via les récepteurs D2 de la voie indirecte. Ces deux effets sont donc diminués dans la MP. L'inhibition réduite de la voie indirecte amène donc à une sur-inhibition du GPe, une désinhibition du NST et une augmentation de l'excitation du complexe GPi/SNr. L'atteinte de la voie directe amène à une réduction de son influence inhibitrice sur le GPi/SNr. L'effet global est donc en faveur de la voie indirecte avec une suractivation des noyaux de sortie des ganglions de la base et donc une inhibition des systèmes moteurs (Figure 18). D'autre part, des modifications des neurones striataux ont été observées renforçant le déséquilibre en faveur de l'inhibition (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

⁷ Toutes les lésions n'ont pas été présentées ici par soucis de clarté et concision.

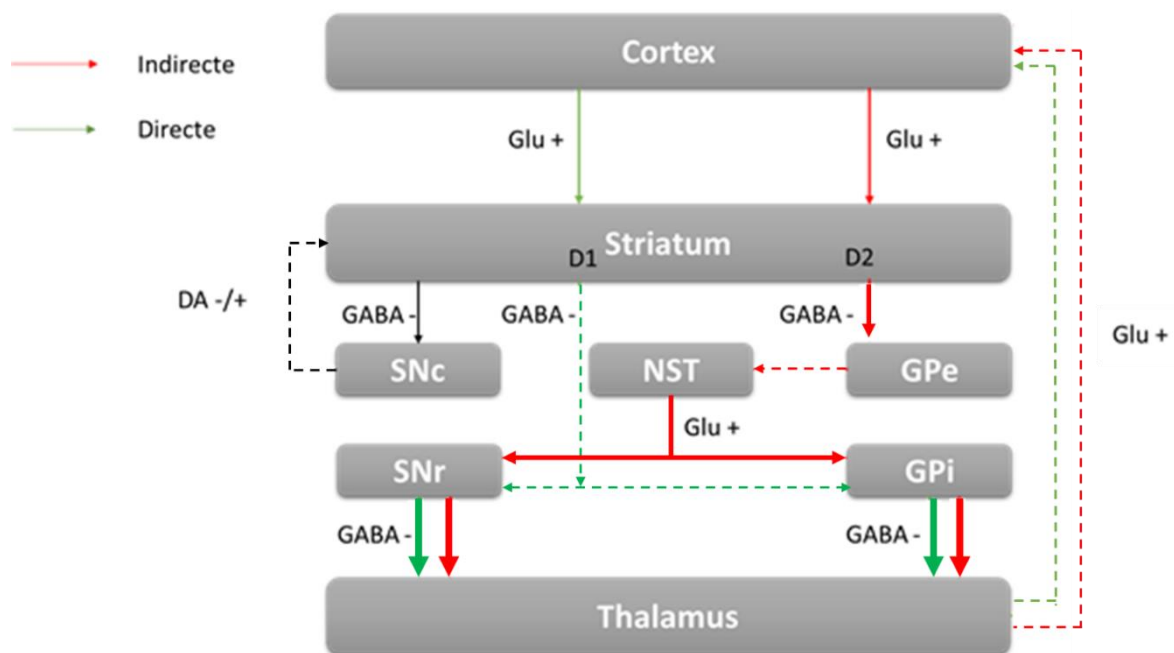


Figure 18 : Modèle du dysfonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

Les flèches en pointillés représentent les connexions dégradées dans la maladie de Parkinson alors que les flèches larges représentent la sur-expression des connexions.

Abréviations : GPe = globus pallidus externe, GPi = globus pallidus interne, NST = Noyau subthalamique, SNc = substance noire compacte, SNr = substance noire réticulée, Glu = Glutamate, GABA = Gamma aminobutyrique, DA = Dopamine.

La désinhibition du NST nous intéresse particulièrement dans cette thèse. Nous avons vu que ce noyau peut être considéré comme un frein moteur, or sa sur-activation dans la MP entraîne donc les symptômes akinétiques observés allant jusqu'au freezing de la marche. Un modèle d'animal est particulièrement utile pour étudier les activités anormales des ganglions de la base dans la MP. Il s'agit du singe MPTP : l'injection de 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, une neurotoxine, entraîne une lésion de la voie dopaminergique nigrostriée permettant de mimer les symptômes de la pathologie parkinsonienne. Grâce aux animaux MPTP, la sur-activation du NST a pu être démontrée (Bergman et al., 1994) (Figure 19). De plus, des lésions du NST chez ces singes diminuent les perturbations motrices symptomatiques de la MP (Bergman et al., 1990). C'est sur cette base que s'appuie la stimulation cérébrale profonde, un des traitements chirurgicaux de la pathologie.



Figure 19 : Activité d'un neurone du NST chez un singe avec et sans traitement à la MPTP

Abbréviations : NST = noyau subthalamique.

D'après Galvan & Wichmann (2008).

1.5.4 Les traitements médicaux de la maladie de Parkinson

À l'heure actuelle, tous les traitements de la MP sont uniquement symptomatiques. Aucune piste curative n'a encore donné de résultats convaincants. Il s'agit donc de diminuer les symptômes moteurs et non-moteurs présentés par le patient et d'adapter le traitement au long de sa vie pour prendre en compte l'aspect neurodégénératif de la maladie.

1.5.4.1 Dopamine

La première approche thérapeutique de la MP vise à compenser le déficit dopaminergique résultant de la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée. Comme la dopamine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, une possibilité est d'administrer au patient un précurseur qui le peut. Le plus commun est la Lévodopa. Il est également possible de stimuler les récepteurs dopaminergiques à l'aide d'agonistes ou encore de réduire le catabolisme de la dopamine grâce à des inhibiteurs enzymatiques (Kalinderi et al., 2011).

Cependant, des effets secondaires sont liés à ces traitements dopaminergiques. Plus de 40% des patients traités avec des agonistes dopaminergiques expérimentent des troubles de l'impulsion, comme une addiction au jeu ou des dépenses financières extravagantes (Garcia-Ruiz et al., 2014). Après 5 ans d'évolution de la pathologie, plus de 50% des patients présentent

des dyskinésies ou des fluctuations motrices (LeWitt, 2008). Ces fluctuations motrices sont dues à une diminution de la fenêtre temporelle thérapeutique de la levodopa (Figure 20) et se caractérisent par la réapparition de symptômes comme des spasmes musculaires mais également des symptômes non moteurs comme des variations d'humeur ou de l'anxiété.

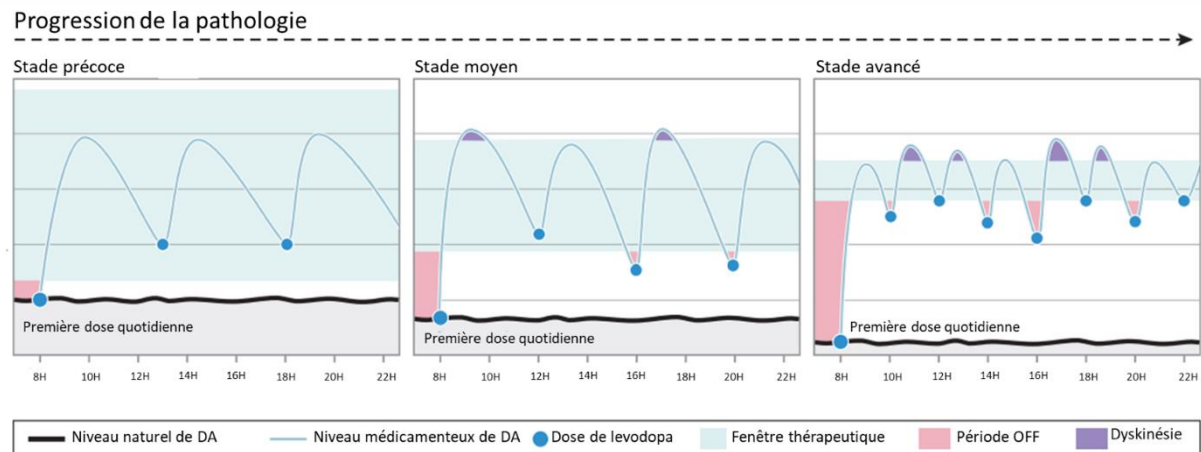


Figure 20 : Variation de la quantité en dopamine disponible dans l'organisme au cours du temps.

En début de traitement, les fluctuations apparaissent à distance des prises (« épuisement de fin de dose »). Des dyskinésies apparaissent également à l'acmé de l'effet thérapeutique. Avec l'avancée de la neurodégénérescence, apparaît l'effet « ON/OFF », dû à la diminution des capacités de stockage dopaminergique.

D'après Armstrong & Okun (2020)

1.5.4.2 Stimulation cérébrale profonde du NST

En 1993, Benazzouz et al. utilisent deux macaques MPTP pour tester l'effet d'un appareil de stimulation haute fréquence sur le NST. Ils rapportent que les singes présentaient une forte bradykinésie et une rigidité apparente du côté contralatéral à l'injection de MPTP mais qu'immédiatement après le début de la stimulation, ils étaient capables de bouger leur membre contralatéral sans présenter de stéréotypie ni de dyskinésie (Benazzouz et al., 1993). Cette même année, Alim-Louis Benabid effectue la première implantation d'une SCP du NST chez une patiente atteinte de la MP (Pollak et al., 1993). Ils comprendront plus tard, dans une étude chez le rat, que la stimulation du NST induit une influence inhibitrice sur les noyaux de sortie des ganglions de la base de la même manière qu'avec une lésion du NST (Benazzouz et

al., 1995). Ils publient les résultats d'un rapport de cas avec un suivi des effets de la stimulation à long terme en montrant des bénéfices sur 15 mois (Limousin et al., 1995).

Aujourd'hui, la SCP-NST est une pratique relativement courante pour améliorer la qualité de vie des patients éligibles. Elle consiste en l'implantation bilatérale d'électrodes dans le NST. Ces électrodes sont reliées à un stimulateur sous-cutané placé au niveau de la région claviculaire (Figure 21). Cependant, ce traitement n'est pas indiqué pour tous les patients parkinsoniens car les résultats ne sont pas toujours bénéfiques. Certains critères vont donc permettre de déterminer quels patients peuvent en bénéficier. Les patients âgés, avec une longue durée d'évolution de la maladie, présentant peu de réponse au traitement par levodopa (surtout difficultés à la marche et instabilité posturale) répondent moins bien à la SCP (Welter et al., 2002).

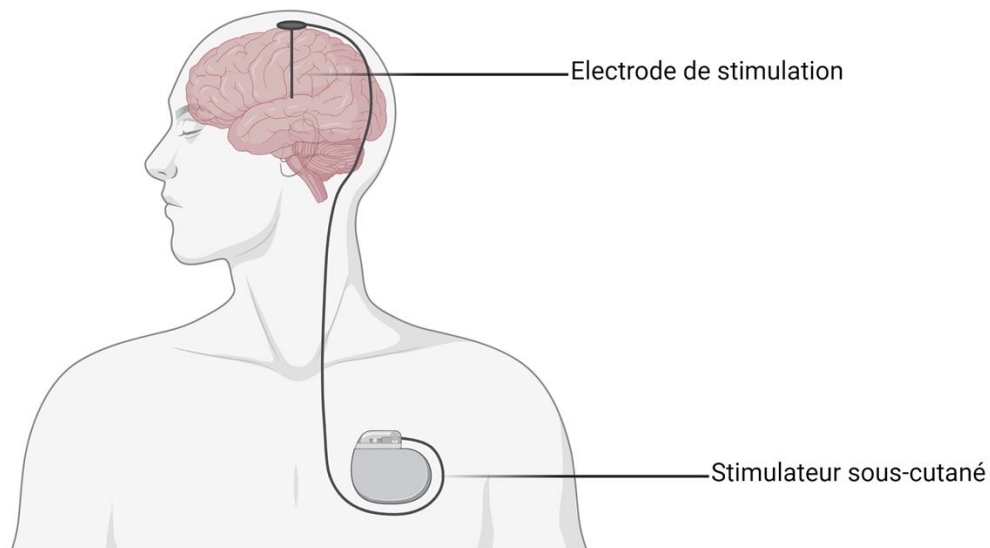


Figure 21 : Dispositif de stimulation cérébrale profonde

Created with [BioRender.com](https://www.bio-render.com/)

Pour les patients répondant, la SCP permet de réduire les difficultés motrices et les doses quotidiennes de Levodopa (Chu et al., 2023; Krack et al., 2003). Cette diminution de la prise de substitution dopaminergique contribue à la réduction des fluctuations motrices et donc à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les dystonies à l'état OFF-dopa semblent améliorées par l'effet direct de la stimulation du NST. Lors d'une étude prospective réalisée sur les patients de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière opérés entre 1996 et 2009, les patients

présentaient une forte amélioration motrice (64% d'amélioration au score moteur) mais également 18% d'entre eux présentaient un déclin cognitif à un an post-opératoire (Welter et al., 2014). Alors que la SCP a longtemps été présentée comme sans impact sur les fonctions cognitives (Ardouin et al., 1999; Jahanshahi et al., 2000), des tableaux cognitifs et neuropsychiatriques semblent émerger chez une certaine proportion de patients. Une explication serait que l'organisation anatomo-fonctionnelle tripartite observée dans le NST est différente en fonction des afférences pallidales ou corticales. Les différents tableaux cliniques observés pourraient être liés à la localisation précise des électrodes de stimulation implantées par rapport à l'organisation anatomique du NST. Il se peut alors que le volume de tissu activé par la stimulation des électrodes au sein du NST soit impliqué dans les circuits associatifs ou limbiques. De plus, il a été récemment montré que la SCP influence non pas un seul réseau mais un ensemble beaucoup plus vaste de réseaux cortico-sous-corticaux en rétablissant une cohérence globale au sein des circuits neuronaux (Chu et al., 2023).

1.5.5 Effet de la SCP sur l'inhibition et l'initiation de la marche

1.5.5.1 Effet sur l'inhibition

Nous avons vu que les symptômes moteurs de la MP, akinésie et bradykinésie, sont la résultante d'un dysfonctionnement des ganglions de la base amenant une inhibition excessive sur les réseaux moteurs. Au niveau comportemental, les patients présentent des SSRT allongés par rapport aux sujets contrôles lors de tâches de Stop Signal et une difficulté à supprimer leur réponse primaire lors d'une tâche de Stroop (Obeso, Wilkinson, Casabona, et al., 2011; Obeso, Wilkinson, & Jahanshahi, 2011). Une étude en IRMf a montré que le GFId des patients était moins activé lors de la tâche de Stop Signal que chez les volontaires sains (Vriend et al., 2015). Les mêmes études montraient des temps de réaction allongés par rapport aux volontaires sains dénotant des capacités inhibitrices et des capacités d'initiation du mouvement moins efficaces dans la population des patients. Lors de tâches de Go-NoGo, les patients peuvent montrer, comme pour la tâche de Stop Signal, des temps de réactions plus longs en réponse aux stimuli Go (Sosnik et al., 2022; Wu et al., 2019a) que des sujets sains. En revanche, certaines études montrent des taux d'erreurs identiques à une population saine autant pour les erreurs

d'omission (ne pas initier l'action sur le stimulus Go) que de commission (initier l'action sur le stimulus NoGo) (Falkenstein et al., 1995; Cheng et al., 2019). Sosnik et al. (2022) émettent l'hypothèse que des mécanismes compensateurs peuvent expliquer les bonnes performances des patients et vérifient cette hypothèse à l'aide d'un Go-NoGo en double tâche (les patients doivent réaliser une tâche de Go-NoGo lors d'une tâche de marche sur tapis roulant). Ils montrent en effet que le taux d'erreurs de commission est identique à celui des volontaires sains lors d'une simple tâche de Go-NoGo mais que les patients effectuent plus d'erreurs de commission pendant la double tâche.

Au niveau électrophysiologique, il a été montré des différences d'amplitude dans le complexe N2/P3 associé à l'inhibition. En 2005, Bokura et al. ont fait réaliser une tâche de Go-NoGo avec une composante mnésique à des sujets parkinsoniens sans SCP mais sous traitement dopaminergique et des volontaires sains. Ils ont montré que les ondes N2 et P3 étaient de plus petite amplitude chez les patients que chez les contrôles (Bokura et al., 2001; Bokura et al. 2005). Cependant, cet effet pourrait être lié à la difficulté de la tâche plus qu'au processus inhibiteur. Dans une autre étude, les patients montraient au contraire une N2-NoGo plus ample que les contrôles. En revanche, la P3-NoGo était moins ample et plus tardive mais uniquement lors d'un stimulus incompatible/incongruent (Beste et al., 2009). Les auteurs définissent ces deux ondes comme une N2-NoGo d'inhibition prémotrice (i.e. de préparation à inhiber une réponse) alors que la P3-NoGo serait l'inhibition de la réponse en tant que telle. La stimulation du NST ne semble pas avoir d'effet sur ces composantes (De Pretto et al., 2021) à l'inverse d'autres PE plus précoces comme des activités visuelles (Jech et al., 2006) ou auditives (Gulberti et al., 2015).

Des études en potentiel de champs locaux sont réalisables au niveau du NST dans les deux à trois jours suivant l'opération d'implantation des électrodes de SCP, avant la mise en marche de la stimulation, grâce à des extensions spécifiques des électrodes. Très récemment, un nouveau type d'appareil de stimulation, Percept™ (Medtronic, Inc.), permet l'enregistrement de l'activité du NST en dehors de la fenêtre temporelle post-opératoire immédiate. L'étude des LFP a permis d'identifier des rythmes mis en jeu dans l'inhibition et qui pourraient dysfonctionner dans la MP. Le rythme bêta principalement a été mis en évidence dans l'initiation ou l'inhibition du mouvement et semble refléter les performances motrices (Fischer et al., 2018; Foffani et al., 2005; Kühn et al., 2004a; Torrecillos et al., 2018). Ce rythme est considéré comme étant trop exprimé dans le NST chez les patients atteints de MP. D'autre

part, on observe que cette activité bêta peut s'exprimer sous forme de *bursts*, c'est-à-dire, d'augmentation phasique de la puissance dans la bande de fréquence bêta au sein des ganglions de la base (Feingold et al., 2015; Murthy & Fetz, 1992, 1996). Les données chez trois primates MPTP, enregistrées simultanément dans le NST et sur M1, montrent que les *bursts* bêta au sein du NST, et non de M1, sont corrélés avec la sévérité motrice de la pathologie des animaux (Yu et al., 2021). De plus, il semblerait que le rythme pathologique bêta influence la cohérence cortico-sous corticale et contribue aux difficultés motrices (Hirschmann et al., 2013; Sure et al., 2022; Yu et al., 2021). La médication dopaminergique diminuerait le phénomène de surexpression bêta (Brown et al., 2001; Holgado et al., 2010; López-Azcárate et al., 2010; N. Mallet et al., 2008; Toledo et al., 2014; Weinberger et al., 2006) et le nombre de *bursts* bêta (Tinkhauser, Pogosyan, Tan, et al., 2017). Cependant, la stimulation du NST pourrait ne pas avoir cet effet sur les *bursts* mais plutôt entraîner une diminution globale de l'amplitude du rythme bêta (Wingeier et al., 2006).

Swann et al. (2011) ont montré que la SCP-NST associait une amélioration de la réponse inhibitrice à une augmentation de la synchronisation bêta sur le cortex frontal droit. Une étude de 2005 montre également que la mise à jour de la préparation motrice dans la maladie de Parkinson s'effectue en partie après la mise en mouvement comparativement à des sujets sains qui arrivent à l'effectuer en amont (Leis et al., 2005). Les auteurs expliquent cette particularité par une difficulté de levée de l'inhibition proactive chez ces patients. Cette capacité semble restaurée par la stimulation du NST (Mirabella et al., 2013). En revanche, les données sur l'inhibition réactive sont contradictoires. Certaines études montrant une amélioration grâce à la stimulation alors que d'autres ne montrent pas d'effet (Jahanshahi, 2013). Récemment, une étude a montré que l'inhibition réactive d'un mouvement continu était plus tardive avec la SCP-NST que sans, alors que son initiation était plus rapide (Lofredi et al., 2021).

1.5.5.2 Effet sur l'initiation de la marche

Rosin et al. (1997) ont séparé l'initiation de la marche en deux temps : un temps de préparation motrice, défini comme la période entre le stimulus de départ et le premier mouvement des épaules, et un temps d'exécution motrice, défini comme la période entre le premier mouvement des épaules et le premier pas. Le temps de préparation motrice peut être considéré comme l'équivalent des APA. Ils ont déterminé que cette période était allongée chez les patients par rapport aux volontaires sains alors que le temps d'exécution motrice reste inchangé. Les auteurs déduisent alors que les difficultés des patients à l'initiation de la marche résident principalement dans la mise en mouvement liée à la temporalité des ganglions de la base. La séquence motrice reste inchangée mais les temps de déclenchement de chaque mouvement sont retardés. De plus, les patterns d'activation musculaire des membres inférieurs sont modifiés dans la MP (Gantchev et al., 1996).

En 2018, Varriale et al. se sont intéressés à l'influence de la dopamine et de la SCP selon deux paramètres de fréquence (à 80Hz et à 130Hz) sur l'initiation de la marche chez des patients parkinsoniens pouvant présenter des épisodes de freezing. Ils ont réalisé une tâche d'initiation de la marche simple, suite à un stimulus auditif, et une condition d'initiation de la marche en double tâche. La condition de double tâche consistait en une tâche de Stroop modifiée où deux stimuli Go et NoGo engendraient l'initiation, ou non (respectivement), de la marche en fonction de leur forme ou de leur couleur. Lors de l'initiation simple de la marche, ils ont montré que les patients sans traitement dopaminergique ni SCP présentaient des APA plus longs et moins amples dans l'axe antéro-postérieur que les sujets sains. Le traitement dopaminergique améliorait ces deux paramètres. La SCP à basse fréquence (80Hz) comme à haute fréquence (130Hz) augmentait l'amplitude antéro-postérieure des APA, mais moins que le traitement dopaminergique. La SCP à haute fréquence réduisait la durée des APA par rapport à la condition sans traitement mais n'était pas aussi efficace que le traitement dopaminergique. De manière intéressante, les auteurs ont observé une initiation de la marche préservée lors de la double tâche avec SCP basse fréquence alors que la SCP haute fréquence semblait dégrader les performances motrices d'initiation de la marche lors de l'ajout d'une charge cognitive (Varriale et al., 2018). Une autre étude montre que la SCP n'aurait que peu d'effet sur le début des APA mais améliorerait leur amplitude et leur durée de manière plus efficace que le traitement dopaminergique qui semble avoir peu d'impact sur ces paramètres (Liu et al., 2006).

Même si la SCP peut avoir un effet thérapeutique sur l'initiation de la marche, elle n'empêche pas la progression de la dégénérescence, et une dégradation de ces paramètres est observée après 7 ans de stimulation (Muniz et al., 2012). Roshi & Gutha (2012) ont comparé des patients avant la chirurgie d'implantation et après la stimulation du NST. Ils ont montré un effet délétère de la stimulation sur l'initiation de la marche qui ne serait pas dû à la dégénérescence mais à la stimulation elle-même. En revanche, la SCP-NST améliorerait la marche (Rocchi et al., 2012). Ces résultats ont été confirmés par la suite dans une revue systématique où Collomb-Clerc & Welter (2015) montraient une amélioration de la phase dynamique de la marche par la stimulation du NST mais un contrôle postural et des APA inchangés voire dégradés par la chirurgie (Collomb-Clerc & Welter, 2015).

Moreau et al. (2008) ont également trouvé que la SCP améliorerait la cadence du pas et pouvait réduire l'occurrence des épisodes de freezing. Une méta-analyse confirme ces résultats et détermine que les effets positifs de la SCP sur la marche peuvent durer jusqu'à 4 ans (Schlenstedt et al., 2017).

1.6 Conclusion et Hypothèses

Il existe deux grands types d'inhibition : l'inhibition proactive, mise en place en amont du mouvement, et l'inhibition réactive, en réaction à un stimulus. Ces deux processus impliquent de nombreuses structures organisées en réseau cortico-sous-cortical. Le cortex frontal aurait un rôle primordial car il enverrait des messages nerveux aux ganglions de la base, au sein desquels le noyau subthalamique jouerait le rôle de frein. Ces réseaux seraient dysfonctionnels dans la maladie de Parkinson où les patients présentent un symptôme central consistant en une difficulté d'initiation du mouvement. Lorsque cette difficulté s'exprime au niveau de la marche, cela peut amener à une insécurité pour le patient et un risque de chute accru.

De nombreuses études ont tenté d'identifier des marqueurs électrophysiologiques de l'inhibition sans distinguer l'inhibition proactive de l'inhibition réactive. De plus, ces activités n'ont que très peu été étudiées en lien avec l'initiation de la marche. Le premier objectif de ce travail de thèse a donc été d'étudier les signatures électrophysiologiques de l'inhibition proactive et de l'inhibition réactive en lien avec l'initiation de la marche. Pour cela, une tâche de Go-NoGo a été modifiée en ajoutant une condition de départ certain permettant de distinguer un contexte de certitude d'un contexte d'incertitude du mouvement, pendant lequel l'inhibition proactive était implémentée. L'inhibition réactive était, elle, étudiée traditionnellement en réaction au stimulus NoGo. Les sujets ont réalisé cette tâche en posture debout, lors de l'initiation de la marche, et les activités cérébrales ont été recueillies par EEG.

Nous avons d'abord réalisé cette tâche chez des adultes volontaires sains. L'hypothèse principale était la mise en place d'une inhibition proactive dans la condition d'incertitude. Au niveau comportemental, nous devons observer une augmentation du temps de réaction en condition de départ incertain par rapport à la condition de départ certain. Au niveau électrophysiologique, nous nous attendions à des modulations du complexe N2/P3, connu pour refléter de nombreux processus cognitifs. Cependant, cette activité se manifestant tardivement par rapport au déclenchement du mouvement, nous nous attendions à observer des modulations plus précoces notamment dans l'étude des activités en temps-fréquence. De plus, Albares et al. (2014) ont rapporté l'existence d'une composante dMF170 permettant de différencier l'inhibition réactive et proactive, nous pensions donc retrouver une activité similaire. Nous attendions également des modulations du rythme bêta bas, bien connu pour

son implication dans le mouvement, mais dont le lien avec les processus exécutifs reste mal connu, en plus de modulations dans la bande thêta.

Nous avons ensuite réalisé la même tâche expérimentale chez des patients atteints de MP implantés par SCP-NST. L'hypothèse secondaire était une sur-expression de l'inhibition proactive chez les patients atteints de la maladie de Parkinson pouvant engendrer une difficulté d'initiation de la marche. Nous nous attendions à ce que les signatures comportementales et électrophysiologiques observées chez les volontaires sains dans la première partie expérimentale soient modifiées chez les patients réalisant l'expérience OFF-SCP. Au niveau du comportement, nous nous attendions à des temps de réaction globalement allongés. Au niveau électrophysiologique, nous nous attendions à observer des modulations moins importantes en lien avec le contexte avec notamment une désynchronisation bêta diminuée, expliquant la difficulté de mise en mouvement.

Enfin, une dernière hypothèse de travail portait sur l'influence de la stimulation du noyau subthalamique sur les processus inhibiteurs. Nous nous attendions à un rétablissement du contrôle inhibiteur et donc à une normalisation du comportement dans notre groupe de patients par rapport aux volontaires sains, lorsque la tâche était réalisée par les patients avec la stimulation du NST allumée.

CHAPITRE II

MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Méthodologie générale

2.1 Population

2

2.1.1 Les volontaires sains

Les volontaires sains ont été recrutés par le Centre d'Investigation Clinique (CIC) de l'Institut du Cerveau. Une assistante de recherche clinique les a contactés via une liste préétablie de personnes ayant déjà passé des expériences et via une annonce sur la liste du Relais d'Information sur les Sciences de la Cognition (RISC).

À leur arrivée, les volontaires sains ont été accueillis au CIC où un médecin a recueilli leurs antécédents médicaux, les a informés du déroulement de l'expérience et a recueilli leur consentement libre et éclairé.

Les critères d'inclusion étaient :

- âge entre de 18 et 70 ans,
- examen neurologique normal, et de
- bénéficiaire d'une assurance-santé.

Les critères de non-inclusion étaient :

- d'être sous tutelle, curatelle ou toute autre mesure administrative ou judiciaire de privation de droit et de liberté,
- l'existence d'antécédents neurologiques, orthopédiques ou psychiatriques.

Le temps de participation des sujets sains était d'environ une demi-journée et une indemnisation de 100€ était perçue.

Au total, 25 volontaires sains ont été inclus. Deux sujets ont été exclus des analyses : un sujet parce qu'il a montré des signes évidents de fatigue et une mauvaise compliance à la réalisation de la tâche, l'autre sujet parce qu'il a été suspecté d'être sous traitement

anxiolytique sans en avoir informé le médecin au préalable. Les données démographiques du groupe de volontaires sains sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Subjects	Sexe	Age (ans)	Taille (m)	Poids (kg)
1	M	52	1,77	72,1
2	F	61	1,63	55,5
3	F	41	1,75	106,2
4	M	53	NA	73,02
5	F	48	1,58	64,48
6	M	53	1,8	82,53
7	F	60	1,58	50,7
8	F	59	1,68	82,22
9	F	56	1,59	60,11
10	F	52	1,65	106,6
11	M	42	1,75	102,71
12	F	49	1,59	58
13	M	54	1,8	97,6
14	M	37	1,72	56
15	M	47	NA	68,54
16	F	49	1,63	74,3
17	F	53	1,7	73,02
18	M	60	1,81	82,9
19	M	61	1,7	71,55
20	M	55	NA	74,02
21	M	54	1,66	71,7
22	M	57	1,74	70,33
23	M	55	1,8	93,4
Moyenne		52,52	1,7	75,98
Déviation standard		6,42	0,59	16,23

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des volontaires sains.

2.1.2 Les patients

Les patients ont été recrutés par Marie-Laure Welter, neurologue, et Carine Karachi, neurochirurgienne, qui les suivent en post-chirurgie au sein du service de neurochirurgie du Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière. Ils ont ensuite été contactés par l'assistante de recherche clinique du CIC afin de leur fournir la documentation nécessaire et de convenir d'un rendez-vous.

Les critères d'inclusion étaient :

- âge entre 18 et 70 ans,
- diagnostic d'une maladie de Parkinson idiopathique (selon les critères de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank),

- avoir un système de stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique implanté depuis au moins 3 mois,
- de bénéficier d'une assurance-santé sociale.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- d'être sous tutelle, curatelle ou toute autre mesure administrative ou judiciaire de privation de droit et de liberté.
- la présence d'une pathologie psychiatrique évolutive, une démence (MMS < 24/30).

Les données démographiques du groupe de patients sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Patients	Sexe	Âge	Âge des premiers symptômes	Durée d'évolution	Membre atteint	Côté atteint	Durée de stimulation	UPDRS-III OFF	UPDRS-III ON
P01	M	63	49	14	sup	droit	24	40	8
P02	M	63	51	13	sup	gauche	22	59	22
P03	F	48	41	7	sup	droit	6	52	10
P04	F	70	61	10	sup	droit	16	84	25
P05	M	54	47	7	sup et inf	gauche	4	30	6
P06	M	62	44	18	inf	droit	44	47	24
P07	M	70	59	12	sup	droit	5	51	23
P08	M	70	62	8	sup	droit	19	36	46
P09	M	53	44	8	inf	gauche	5	29	8
P10	F	50	42	8	sup	gauche	3	55	28
P11	M	41	33	8	sup	gauche	3	14	2
P12	F	38	23	16	inf	gauche	3	NA	17
P13	M	68	57	11	sup	gauche	3	80	22
P14	M	50	38	12	inf	gauche	5	NA	NA
P15	F	51	42	9	inf	droit	3	35	6
P16	M	55	NA	NA	NA	NA	3	39	7
Moyenne			46,2	10,73			10,5	46,5	16,93
Déviation standard			15,56	4,23			11,63	22,04	12,13

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients

Sont représentés le sexe des patients (M pour masculin et F pour féminin), l'âge (en années) au moment de l'acquisition, l'âge (en années) de l'apparition des premiers symptômes, la durée d'évolution (en années), le membre atteint (sup pour membre supérieur et inf pour membre inférieur), le côté atteint, la durée depuis l'implantation de la stimulation cérébrale profonde (en mois) et les scores à l'UPDRS-III avec la stimulation (ON) et sans stimulation (OFF).

Les patients étaient implantés avec un neurostimulateur de modèle Percept® de Medtronic ou de modèle VERCISE™ de Boston Scientific. Le stimulateur, implanté au niveau

thoracique, permet le contrôle des électrodes de stimulation cérébrale profonde de modèle 33-89 de Medtronic ou de modèle M365DB220130C0 de Boston Scientific. Il s'agit d'électrodes comprenant quatre contacts cylindriques en platinium-iridium (1.27 mm de diamètre et 1.5 mm de longueur) séparées de 0.5 mm. Le contact 0 est le plus ventral et le contact 3 le plus dorsal. La stimulation délivre une impulsion d'environ 2-3 μ V à une fréquence de 130Hz et d'une durée de 60 μ s à 80 μ s.

Le temps de participation des patients était d'environ une demi-journée et une indemnisation de 100€ par sujet était perçue. On leur demandait de venir à-jeun de traitement anti-parkinsonien et de petit déjeuner le matin de l'examen. Après avoir été accueillis par l'assistante de recherche clinique au CIC, les patients passaient un bilan (détaillé ci-dessous) auprès d'un médecin neurologue. Ils venaient ensuite sur la plateforme d'analyse du mouvement où ils étaient équipés de capteurs pour passer la tâche. Ils effectuaient la tâche avec la stimulation allumée (état "ON"). La stimulation était ensuite éteinte, et une période d'environ 30mn d'attente était observée, période nécessaire à l'arrêt de tout bénéfice de la stimulation. Les patients étaient ensuite considérés en état "OFF". Le médecin neurologue réévaluait les patients en OFF et le patient réalisait ensuite la tâche dans cet état de stimulation. À la fin de la tâche, la stimulation était rallumée et un repas était proposé aux patients. Après un retour au CIC et une rapide entrevue avec l'équipe médicale, les patients pouvaient rentrer chez eux.

2.1.3 Évaluation clinique des patients

Lors de l'examen par le médecin, les scores moteurs en OFF et en ON de l'UPDRS-III (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), de la MMSE et de la MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) ont été recueillis.

Le *Mini-Mental State Exam* (MMSE) est un examen conçu en 1975 par Folstein, Folstein et McHugh dans le but d'obtenir rapidement un diagnostic de démence (Folstein et al., 1975). Il a été standardisé et étalonné en 2003 (Kalafat et al., 2003). Un temps de passation de 5 à 10mn est nécessaire et le test, gratuit, est très facile à administrer. Sa courte durée permet d'éviter les effets de confusion dus à la fatigue et donc de conserver la coopération du patient tout au long du test. Il est séparé en une partie de questions demandant des réponses orales

suivies par une partie d'instructions à nommer, écrire et reproduire. Établi sur 30 points, le score comprend des items d'orientation, de mémoire, d'attention, de calcul, de langage et de praxie de construction. Un patient est considéré comme atteint de démence si son score est inférieur à 24/30.

Bien que très sensible à la démence (Mitchell, 2009), il semblerait que la distinction avec des troubles cognitifs légers soit moins bonne avec le MMSE qu'avec la *Montreal Cognitive Assesment* (MoCA) (Sokołowska et al., 2016). Cette échelle a été créée en 2005 pour détecter spécifiquement les troubles cognitifs moyens (Nasreddine et al., 2005). Très court et gratuit, cet outil psychométrique sur 30 points évalue des items visuospatiaux, de dénomination, de mémoire, d'attention, de langage, d'abstraction et d'orientation. La MoCA est très sensible aux troubles cognitifs légers ceux-ci étant fixés à un score inférieur à 26/30 (Nasreddine et al., 2005).

Dans cette thèse, ces deux scores ont été utilisés pour vérifier l'absence de troubles cognitifs démentiels chez nos patients et ne sont pas détaillés.

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) est une échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson. Établie dans les années 1980, elle est utilisée sous sa forme actuelle comprenant quatre parties : une évaluation des activités non motrices de la vie quotidienne (UPDRS I), une évaluation des expériences motrices de la vie quotidienne (UPDRS II), une partie d'examen moteur spécifique (au cours de tâches simples) (UPDRS III) et une partie de complications motrices (UPDRS IV) (Goetz et al., 2019). Chaque partie est composée d'items notés de 1 (pas de problème) à 4 (problème sévère). Donc, plus le score est élevé, plus les patients présentent une atteinte sévère. La partie nous intéressant la plus ici est le score moteur de l'UPDRS (UPDRS III). Il comprend 18 items évaluant les capacités d'expression orale et faciale, la rigidité, la mobilité des doigts, des mains et des membres inférieurs, la capacité à se lever d'une chaise, la marche, le freezing, la stabilité posturale et les tremblements (voir Annexe 1).

2.2 Description de la tâche de Go-NoGo modifiée

Notre tâche de Go-NoGo comprend deux types de blocs : les blocs « Certain », dans lesquels un stimulus préparatoire est systématiquement suivi par un stimulus impératif Go; les blocs « Incertain », dans lesquels un stimulus préparatoire est suivi soit par un stimulus Go soit par un stimulus NoGo (à 50/50% des cas).

Le stimulus préparatoire consiste en un signal « + » vert dans les blocs Certains et un signal « + » rouge dans les blocs Incertains. Le stimulus impératif de Go est un rond vert dans les deux types de blocs et celui de NoGo est une croix verte (Figure 22) Ces stimuli ont été projetés sur un mur blanc à 4,75 m en face du sujet. Chaque essai est initié manuellement par l'expérimentateur, une fois que le sujet est en place bien immobile et que son centre de pression est stabilisé. Après un délai aléatoire entre 800 et 1200 ms, le stimulus préparatoire apparaît pendant une durée de 100 ms. Il est suivi après un intervalle inter-stimulus de 1, 1,5 ou 2 secondes randomisé aléatoirement par le stimulus impératif, présenté lui aussi pendant 100ms. La tâche du sujet est d'initier le mouvement aussi rapidement que possible dès qu'il perçoit un stimulus Go, et de rester immobile s'il perçoit un stimulus impératif NoGo. L'instruction insiste sur le fait de ne pas anticiper le stimulus impératif et de n'effectuer la tâche qu'à l'apparition de celui-ci. Le sujet devait faire environ 5 pas, faire demi-tour puis revenir à l'emplacement initial, se replacer debout immobile et attendre le début de l'essai suivant.

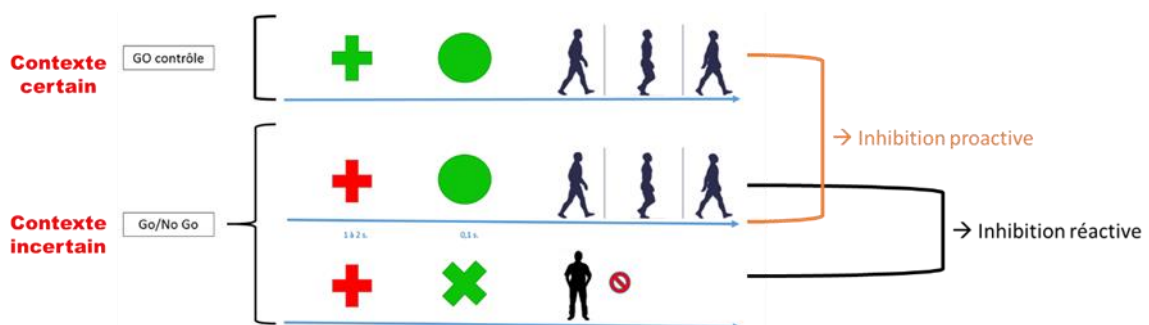


Figure 22 : Tâche de Go-NoGo utilisée.

L'utilisation d'un indiçage permet de moduler les processus inhibiteurs proactifs en fonction du contexte, avec une inhibition proactive plus importante en contexte incertain. Ainsi, l'inhibition proactive est évaluée en comparant le contexte certain et le contexte incertain. L'inhibition réactive est, elle, évaluée au sein du contexte incertain, en comparant la condition Go incertain et la condition NoGo.

Chaque session commence par 10 essais de Go certain, suivis par 40 essais incertains (20 Go-incertain et 20 NoGo), en ordre pseudo-aléatoire permettant de ne jamais présenter plus de 3 fois le même stimulus d'affilée, puis par 10 essais de Go certain. Une session comprend donc 60 essais en tout. Les volontaires sains effectuent trois sessions consécutives de la tâche alors que les patients effectuent une session en ON-SCP puis une session en OFF-SCP. Les données des volontaires sains sont donc composées de 180 essais (60 essais Go certain, 60 essais Go-incertain et 60 NoGo) et les données des patients sont composées de 60 essais ON-SCP et 60 essais OFF-SCP (20 essais Go-certain, 20 essais Go-incertain et 20 essais NoGo dans chaque condition de stimulation). Quelques essais d'entraînement comprenant toutes les conditions sont proposés au sujet (entre 4 et 10) avant le début des enregistrements.

2.3 Acquisition et traitement des données comportementales

2.3.1 Acquisition

Les acquisitions sont réalisées sur la plateforme de marche du CENIR, au sous-sol de l'Institut du Cerveau. Le sujet est équipé de 36 marqueurs réfléchissants disposés des pieds jusqu'aux épaules. Dans le cadre de cette thèse, seuls les capteurs placés sur les talons d'Achille droit et gauche ont été utilisés même si les données ont été enregistrées sur le corps entier. Des électrodes d'électromyographie sont également placées sur le muscle tibialis antérieur et le muscle soleus du sujet et ne sont pas exploitées dans ce travail.

La tâche est réalisée sur une plateforme de force AMTI (0.9x1.8m) enregistrant le signal à une fréquence de 1kHz. Cette plateforme permet l'enregistrement continu d'un signal proportionnel aux forces de réaction au sol (F) et au moment (M) de ces forces dans trois axes : médiolatéral (x), antéropostérieur (y) et vertical (z). Autour de la plateforme, 13 caméras enregistrent les capteurs réfléchissants et aident à la reconstitution des événements de la marche (Système VICON Nexus 2.10.3).

2.3.2 Traitement

Les évènements de la marche sont placés manuellement postérieurement à l'enregistrement sur la courbe de déplacement du centre de pression dans les axes x et y grâce à des scripts Matlab maison (MATLAB R2019b). Si les évènements n'étaient pas correctement identifiables (du fait d'une ligne de base pas suffisamment claire), l'essai entier était supprimé. Le premier évènement détectable est le début des ajustements posturaux anticipatoires (T0) puis c'est le décollement du talon du premier pied de départ (HO), le décollement des orteils du premier pied de départ (FO1) jusqu'à la pose du premier pied (FC1) et le soulèvement (FO2) ainsi que la pose du deuxième pied (FC2). Le marquage de ces évènements permet d'extraire des paramètres caractérisant l'initiation de la marche. Tout d'abord, un premier temps de réaction est calculé entre l'apparition du stimulus impératif et le TR au T0 (qui correspond au TR des APA). Ensuite les paramètres des APA sont récupérés : durée (entre T0 et FO1), amplitude médiolatérale et antéropostérieure. Un deuxième temps de réaction marque le début de la phase exécutive et correspond à la durée entre l'apparition du stimulus impératif et FO1. Les paramètres d'amplitude et de durée du premier pas sont calculés entre FO1 et FC1. Finalement, le temps de double appui entre le FC1 et FO2 est récupéré (Figure 23).

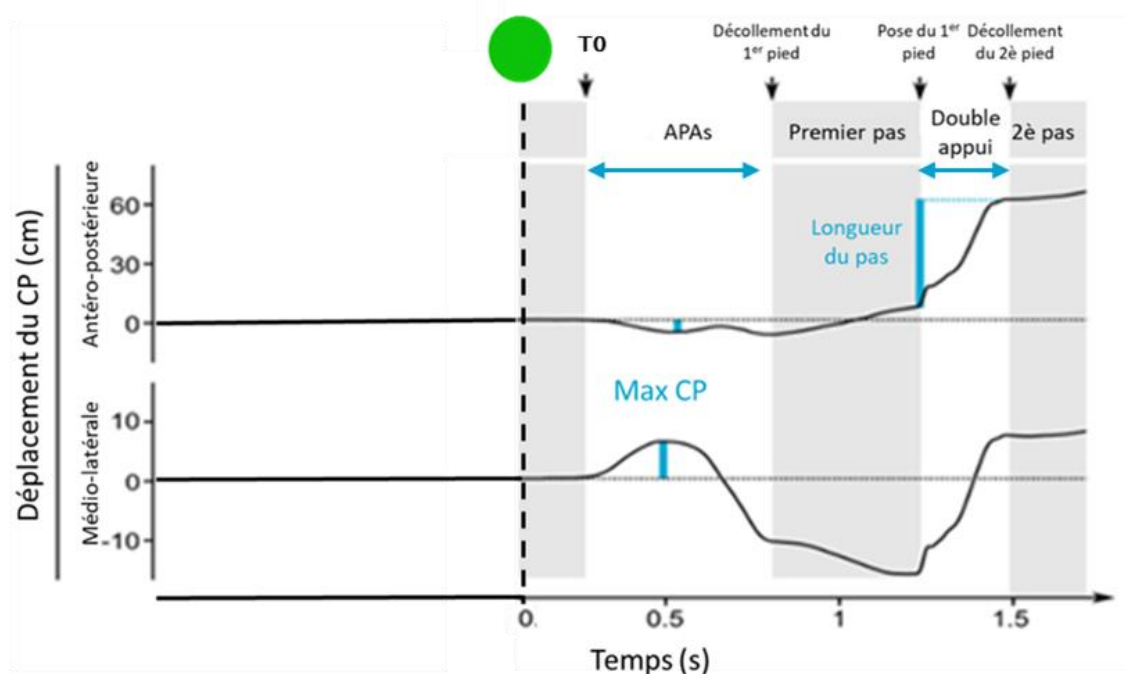


Figure 23 : Paramètres identifiés sur les déplacements antéro-postérieur et médio-latéral du centre de pression (CP) au cours du temps.

Abbreviations : TR = temps de réaction, APA = Ajustements posturaux anticipatoires, CP = centre de pression, Max CP = maximum du déplacement du centre de pression.

2.4 Acquisition et traitement des données électroencéphalographiques

2.4.1 Acquisition

Les enregistrements EEG ont été réalisés à l'aide d'un bonnet EasyCap à 128 électrodes actives (actiCAP, Brain Products GmbH, Germany) placées selon le système international étendu 10-5. Nous avons utilisé un amplificateur actiCHamp (Brain Products GmbH, Germany) avec une fréquence d'acquisition à 25kHz et une bande passante du courant continu (DC) à 6100Hz. Une telle fréquence d'acquisition était nécessaire pour échantillonner de façon précise (sans effet de repliement fréquentiel) l'artefact de stimulation lié à la SCP-NST chez les patients et ainsi pouvoir le corriger (voir p.182). L'électrode FCz était l'électrode de référence et FPz la terre. Nous avons essayé de conserver les impédances des électrodes en dessous de 10 kOhms. Cette étape était particulièrement difficile pour les patients : certains ont été vus à trois mois en post-opératoire de l'implantation des électrodes de la SCP. Même si les cicatrices laissées par l'opération étaient vérifiées par un médecin et ne présentaient pas de risque pour la personne, les zones cicatricielles étaient particulièrement sensibles et diminuaient la possibilité d'optimiser les impédances au niveau des électrodes en regard des zones cicatricielles ainsi qu'au niveau du passage des fils de la stimulation.

Afin de permettre l'enregistrement des données debout et au cours de l'initiation de la marche, l'amplificateur (1,1kg environ) était placé dans un sac à dos porté par le sujet. Celui-ci était ajusté de manière à créer le moins de poids possible sur le dos du sujet. Des câbles électriques de 5m faisaient la liaison entre l'amplificateur et l'ordinateur d'acquisition. Ces câbles passaient par une perche placée en hauteur au bord de la plateforme puis dans le faux sol jusqu'à l'ordinateur. L'enregistrement EEG a été réalisé en continu pour chaque bloc d'essai. Du fait de la fréquence très élevée d'acquisition, un changement de batterie était nécessaire entre chaque session.

En plus des électrodes EEG, deux électrodes oculaires jetables (une au-dessus et une en-dessous de l'œil gauche) enregistraient l'électro-oculogramme (EOG) et deux électrodes situées sous la clavicule droite et au niveau du bas ventre gauche enregistraient l'électrocardiogramme (ECG).

2.4.2 Traitement

Les données EEG ont été traitées à l'aide de scripts Matlab à façon et à l'aide de la toolbox FieldTrip développée pour l'analyse MEG/EEG à l'Institut du Cerveau, de la Cognition et du Comportement à Donders (Oostenveld et al., 2011 ; <http://fieldtriptoolbox.org>).

Pour les données des patients, la première étape de traitement consistait en la correction de l'artefact de stimulation en condition ON-SCP. Cette étape spécifique à l'étude chez les patients est décrite dans le chapitre expérimental correspondant. Le traitement des données était ensuite identique chez tous les sujets, volontaires sains comme patients.

Un sous-échantillonnage à 500Hz était appliqué et les données étaient filtrées entre 1 et 40 Hz, à l'aide d'un filtre numérique Butterworth bidirectionnel de 4^e ordre ainsi qu'avec des filtres « notch » (à bande de coupure étroite) à 50, 100 et 150 Hz. Les données étaient ensuite découpées en segments de -0.5s avant le début de l'essai (déclenché manuellement par l'expérimentateur et marqué par un trigger enregistré dans le fichier de données EEG) à 0.7s après le stimulus impératif. Une première relecture des données permettait de marquer les segments EEG et les électrodes présentant des artefacts très proéminents, susceptibles de biaiser l'analyse en composantes indépendantes (ICA). Ces données n'étaient pas prises en compte dans l'ICA. Cette ICA a été conduite pour enlever les artefacts oculaires à savoir les blinks et, lorsque c'était possible, les saccades oculaires. En moyenne (+/- déviation standard), le nombre de composantes ICA supprimées par sujet sain était de 2.3 (+/-0.6). Chez les patients, il s'élevait à 1.87 composantes (+/- 0.9) en OFF-SCP et à 2.5 composantes (+/- 1.4) en ON-SCP. Une deuxième relecture des données était ensuite effectuée pour supprimer les essais où des artefacts demeuraient présents. Les électrodes artéfactées étaient réparées en moyennant le signal des électrodes voisines. Ce traitement a abouti à une moyenne par sujet sain (+/- déviation standard) de 54 essais (+/- 5) en condition Go certain, 57 essais (+/-4) en condition Go incertain et 56 essais (+/-4) en condition NoGo. Chez les patients OFF-SCP, les données ont été analysées sur 19 essais (+/-1) en condition Go certain, 19 essais (+/-2) en condition Go incertain et 19 essais (+/- 2) en condition NoGo. Chez les patients ON-SCP, les données ont été analysées sur 19 essais (+/- 1) en condition Go certain, 20 essais (+/- 0.25) en condition Go incertain et 20 essais (+/-0.25) en condition NoGo. Le signal était ensuite reréférencé en référence moyenne en reconstruisant le signal sur FCz. Les différents blocs de données étaient enfin rassemblés et un nouveau découpage des données était réalisé, entre -.8 et 1.3s autour

du stimulus préparatoire et entre -1 et $.7s$ autour du stimulus impératif, séparément pour chaque condition expérimentale (Go certain, Go incertain, NoGo), pour chaque essai et chez chaque sujet.

Pour les PE, les données ont été moyennées par condition expérimentale chez chaque sujet, un filtre passe-bas à 30Hz et une ligne de base entre -2 et $0s$ (avant le stimulus préparatoire et avant le stimulus impératif, respectivement) ont été appliqués. La grande moyenne des données au travers des sujets était aussi calculée, à des fins d'illustration des résultats.

Pour l'analyse en temps-fréquence, pour chaque sujet, chaque essai a été décomposé à l'aide de multitapers, consistant en une transformation des données en temps-fréquence par multiplication des données dans le domaine fréquentiel par des fenêtres de Hanning puis convolution avec une ondelette complexe (fonction `mtmconvol` de Fieldtrip). Cette transformation a été effectuée entre 1 et 40Hz, par pas de 1Hz, sur des fenêtres glissantes toutes les 50 ms, avec une résolution fréquentielle de 3 cycles par fenêtre temporelle (aboutissant à des fenêtres temporelles de calcul de la transformée temps-fréquence variables selon les fréquences : fenêtre de 1s à 3 Hz et de 100 ms à 30 Hz), pour chaque type d'essai (centré sur le stimulus préparatoire et centré sur le stimulus impératif). Les données ont ensuite été moyennées au travers des essais, dans chaque condition expérimentale (Go certain, Go incertain, NoGo) puis transformées en décibels en utilisant un `logratio` avec une ligne de base entre -500 et $-100ms$ avant le début du stimulus, préparatoire et impératif respectivement. Pour les données dans la fenêtre centrée sur le stimulus préparatoire, nous avons aussi sauvé les données sans ligne de base, afin de mener une analyse sur la période pré-stimulus (voir plus loin 'Analyses statistiques'). La grande moyenne des données au travers des sujets a aussi été calculée.

2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques conduites pour chaque partie expérimentale sont détaillées dans les chapitres correspondants.

2.6 Éthique

Cette recherche est réalisée conformément aux articles L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique, relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. Elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Paris VI le 14/03/2012 et a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) le 24/02/2012. Cette recherche est menée conformément à la méthodologie de référence MR-001 homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 3 mai 2018 et à laquelle l'Inserm s'est engagé à se conformer (récépissé n° 2211062 v 0 du 15 janvier 2019).

Conformément à la loi, l'Inserm promoteur de cette recherche, a contracté une police d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie Gerling France, dont l'adresse est Tour Opus 12, 77, Esplanade de la Défense 92914 Paris la Défense, sous le numéro 010084642011014.

Nous avons exposé ici le protocole expérimental et la méthodologie d'acquisition et d'analyse des données qui est commune à toutes les expériences de cette thèse. Les méthodes spécifiques à chaque expérience sont exposées dans les chapitres concernés.

CHAPITRE III

LES PROCESSUS INHIBITEURS MIS EN JEU DANS L'INITIATION DE LA MARCHE

Les processus inhibiteurs mis en jeu dans l'initiation de la marche

3 3.1 Identification des signatures électrophysiologiques de l'inhibition

L'initiation de la marche met en jeu un ensemble de processus moteurs et cognitifs, dont des mécanismes de prise de décision, d'activation motrice et d'inhibition. Les processus inhibiteurs sont essentiels au contrôle du mouvement et à son adaptation. Ils comprennent l'inhibition réactive et proactive qui s'expriment différemment en fonction du contexte. Le but de cette étude est d'identifier les signatures électrophysiologiques de ces deux types d'inhibition au cours de l'initiation de la marche. Pour cela, la tâche de Go/NoGo modifiée présentée en méthode a été utilisée et les activités cérébrales au cours de cette tâche ont été enregistrées grâce à un appareil d'électroencéphalographie (EEG). En réalisant une étude avec cette tâche appliquée au membre supérieur chez les volontaires sains, Albares et al. (2015) ont mis en évidence que le temps de réaction augmentait de 80 ms dans le contexte incertain par rapport au contexte certain. Ils ont également montré une composante fronto-centrale à environ 170 ms après le stimulus Go corrélant avec le temps de réaction. La localisation de sources a montré que l'AMS, la pré-AMS et le cortex cingulaire antérieur étaient impliqués dans cette composante. Ces résultats ont été interprétés par les auteurs comme des marqueurs de l'inhibition proactive. L'inhibition réactive serait, elle, davantage caractérisée par un complexe N2/P3 formé par une négativité fronto-centrale autour de 200-300ms et une positivité fronto-pariétale autour de 300-400ms. Les composantes N2 et P3 étaient plus fortes en réaction au NoGo qu'au Go incertain. D'autres études portant sur la localisation des activités associées à l'inhibition réactive ont montré des activations dans la pre-AMS, le cortex frontal inférieur et les ganglions de la base, notamment dans la bande de fréquence bêta (Aron et al., 2016; Swann et al., 2012).

Ces activités n'ont jamais été étudiées au niveau de l'initiation de la marche qui est pourtant une activité quotidienne essentielle et qui peut être mise à mal dans certaines pathologies comme la MP. En outre, l'étude biomécanique de l'initiation de la marche peut nous apporter des renseignements précieux car les processus sous-tendant la création du

déséquilibre nécessaire à l'initiation du pas sont très fins et modifiés par des processus de haut niveau (Bayot et al., 2018). Tard et al. (2013) ont par exemple démontré que la manipulation de la charge attentionnelle entraînait une modulation de l'amplitude des APA médio-latéraux et antéro-postérieurs qui accompagnent l'initiation de la marche.

Dans cette première étude, nous nous sommes intéressés à la modulation des APA en relation avec la manipulation des processus inhibiteurs. Notre hypothèse principale est celle de la mise en place d'une inhibition proactive dans le contexte incertain. Notre hypothèse serait confirmée par une augmentation des temps de réaction (T0 et FO1) après le Go incertain par rapport au Go certain. Nous n'attendons pas de modifications des paramètres des APA, l'inhibition proactive affectant le moment de déclenchement de l'action motrice mais non le programme moteur en lui-même (Sparto et al., 2013). À notre connaissance, aucune étude à ce jour n'adresse la modulation des autres paramètres d'initiation de la marche en fonction des processus inhibiteurs. Le deuxième objectif de cette étude était de caractériser les corrélats cérébraux, en EEG, des processus inhibiteurs proactifs et réactifs. Nos hypothèses étaient que l'inhibition réactive serait associée aux activités N2/P3 comme cela est connu (Falkenstein et al., 1999a; Huster et al., 2013). La P3 étant une onde complexe qui a aussi été associée à des processus attentionnels (Barry et al., 2016), nous nous attendions également à ce que l'inhibition proactive puisse être associée à des modulations de l'onde P3. De plus, nous cherchions des activités plus précoces que la N2/P3, apparaissant trop tardivement pour justifier pleinement de l'implication de ce contexte dans l'inhibition du mouvement (Albares et al., 2015). Outre des P3 plus précoces pouvant être observés, nous souhaitons caractériser les corrélats de l'inhibition proactive et réactive associés à l'inhibition de la marche dans le domaine temps-fréquence. En effet, la composante dmF170 d'Albares et al. (2014) était associée à des activités temps-fréquences dans la bande alpha. Cette bande de fréquences a donc été investiguée dans cette étude ainsi que les bandes thêta et bêta bas, impliquées dans le contrôle cognitif (Cavanagh & Frank, 2014) et l'exécution motrice (del Campo-Vera et al., 2022) respectivement.

3.1.1 Méthodologie

3.1.1.1 Population

25 volontaires sains ont été inclus dans cette étude. Sur ces 25, deux ont été exclus pour suspicion d'usage de benzodiazépine et un autre pour somnolence excessive au cours de la tâche. 23 sets de données ont donc été analysés. Un sujet n'a réalisé que deux blocs d'essais au lieu des trois prévus à cause d'un problème de batterie qui a par la suite été réglé. La moyenne d'âge (+/- D.S.) des 23 sujets sains était de 52 ans (+/- 6.4 ans) avec 10 femmes pour 13 hommes.

3.1.1.2 Tâche

La tâche utilisée ici a été décrite dans la méthode générale. Pour rappel, les sujets sains ont effectué trois blocs de 60 essais. Chaque bloc était composé de 20 essais Go-certain, et 40 essais Go/NoGo (20 essais Go incertain et 20 essais NoGo).

3.1.1.3 Analyses statistiques

3.1.1.3.1 Des données comportementales

Pour l'analyse des données intra-groupe de sujets, associées aux conditions Go certain et Go incertain, un test de Shapiro-Wilk a d'abord été réalisé sur chacun des paramètres pour vérifier la distribution normale des données. Celles-ci ne respectant pas une distribution normale, des tests de Wilcoxon pour échantillons appariés ont été utilisés pour comparer les conditions certaines et incertaines sur chacun des paramètres d'initiation du pas. Les résultats ont été corrigés par une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples. Le seuil de significativité a donc été abaissé à 0.0071 ($=0.05 / 7$, correspondant au nombre de paramètres analysés).

3.1.1.3.2 Des données EEG

La modification des signatures EEG attendue par la posture debout est mal connue. Pour l'analyse des données chez les volontaires sains, nous avons donc adopté une approche guidée par les données et basée sur l'analyse des clusters significatifs (Maris & Oostenveld, 2007), telle qu'implémentée dans FieldTrip (fonction `ft_timelockstatistics`).

Concernant les PE et les données temps-fréquence en réponse au stimulus préparatoire, nous avons comparé les conditions Go certain et Go incertain. L'approche basée sur l'analyse des clusters consistait en les étapes suivantes :

1) Des tests t de Student pour échantillons appariés comparant les conditions Go certain et Go incertain au travers des sujets ont été réalisés en chaque électrode et à chaque point temporel – pour les PE – ou à chaque point temporel et chaque fréquence – pour les données temps-fréquence, entre 0 et 500 ms. Les électrodes de la ligne basse⁸ ont été exclues de ces analyses car présentant des traces d'artefacts oculaires restants. Le seuil de significativité de ces tests a été fixé à 0.01. Les couples (électrode, instant temporel) – pour les PE – ou les triplets (électrode, instant temporel, fréquence) – pour les données temps-fréquence – où le test de Student était significatif ont été utilisés pour former les clusters. La taille minimum des clusters a été fixée à deux électrodes et les clusters ont été formés sur la base de l'adjacence temporelle – pour les PE – ou de l'adjacence fréquentielle et temporelle – pour les données temps-fréquence.

2) Une statistique à l'échelle des clusters a été calculée sous la forme de la somme des valeurs de $t - \Sigma(t)$ – de tous les couples (électrode, instant temporel) ou de tous les triplets (électrode, instant temporel, fréquence) inclus dans chaque cluster.

3) La distribution de la statistique des clusters sous l'hypothèse nulle a ensuite été calculée en utilisant des permutations de Monte-Carlo. Pour chaque permutation, le label des conditions expérimentales est permuté aléatoirement de façon intra-sujet, puis des tests t de Student entre conditions Go certain et Go incertain sont réalisés comme précédemment, en chaque électrode et à chaque instant temporel (pour les PE) ou bien à chaque instant temporel et chaque fréquence (pour les données temps-fréquence). La somme des valeurs de t est

⁸ Liste des électrodes retirées pour l'analyse statistique des données EEG : Fp1,Fp2, AFp1,AFp2, AF7, AF8, F9, F10, P9, O9, PO9, Iz, O10, PO10, P10, TP9, TP10, TPP9h, PPO9h, OI1h, OI2h, POO10h, PPO10h, TPP10h

calculée pour chaque cluster obtenu et la valeur maximale de cette somme – $\max(\Sigma(t))$ – est enregistrée. Mille permutations ont ainsi été réalisées, permettant de construire la distribution de $\max(\Sigma(t))$ sous l'hypothèse nulle.

4) Les valeurs statistiques $\Sigma(t)$ des clusters obtenus sur les données d'origine ont ensuite été comparées à cette distribution. Si la somme des valeurs de t du cluster, $\Sigma(t)$, était positive et supérieure au 97,5^e percentile ou négative et inférieure au 2,5^e percentile des valeurs de la distribution $\max(\Sigma(t))$ alors le cluster était considéré comme significatif au seuil de $p < 0.05$ corrigé.

Pour les données temps-fréquence centrées sur le stimulus préparatoire, nous avons aussi utilisé l'analyse basée sur les clusters pour comparer les conditions Go certain et Go incertain entre -500 et 0 ms avant le début du stimulus préparatoire. Pour cela nous avons utilisé les données temps-fréquence non corrigées en ligne de base.

L'approche basée sur l'analyse des clusters a également été utilisée pour comparer les données EEG (PE et données temps-fréquence, respectivement) en réponse aux stimuli impératifs Go certain et Go incertain ainsi qu'en réponse aux stimuli impératifs Go incertain et NoGo.

3.1.2 Résultats

3.1.2.1 Résultats comportementaux

Nous avons analysé en moyenne (+/- déviation standard) 47 (+/-10) essais de Go-certain et 52 (+/-10) essais de Go-incertain par sujet. Les sujets ont réalisé peu d'erreurs avec 3 erreurs d'omission (pas d'initiation de la marche après un stimulus Go) et 2 erreurs de commission (initiation de la marche après un signal NoGo) sur la totalité des sujets.

Temps de réaction

Deux temps de réaction ont été analysés : le temps de réaction entre le stimulus Go et le début des APA (TR à T0) et le temps de réaction entre le stimulus Go et le décollement complet du premier pied (TR à FO1).

Le TR à T0 était en moyenne de 0.11 s en condition certaine et de 0.18 s en condition incertaine, soit un delta de 0.06 s, ce qui équivaut à 34.4 % de différence entre les deux conditions. La normalité des données n'étant pas vérifiée par un Shapiro Wilk ($W=0.94$, $p\text{-value} = 0.02$), un test de Wilcoxon pour données appariées a été réalisé montrant une différence significative ($V=5$, $p\text{-value} = 2,38.10^{-6}$) (Figure 24 A).

Le temps de réaction à FO1 était en moyenne de 0.64s en condition certaine et de 0.72 s en condition incertaine, soit un delta de 0.08 s entre les deux conditions ce qui équivaut à 11.8 % de différence. La normalité des données étant vérifiée ($W = 0.97$: $p\text{-value} = 0.34$), un test de Student apparié a été réalisé montrant une différence significative ($ddl = 22$, $t=-10.16$, $p\text{-value} = 9.07.10^{-10}$) (Figure 24 B).

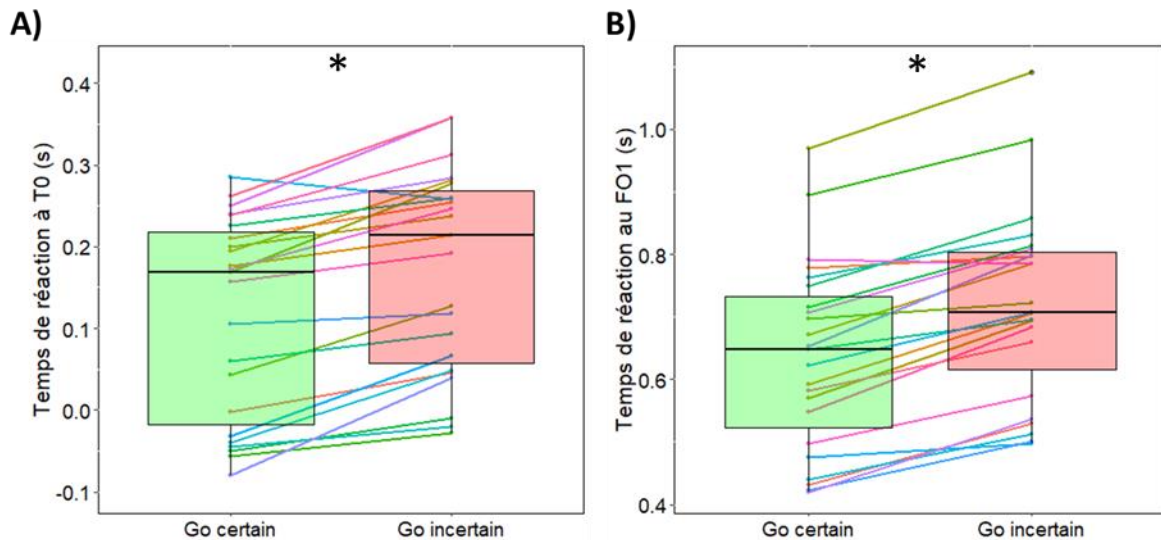


Figure 24 : (A) Temps de réaction du déclenchement des APA (T0) et (B) de décollement du premier pied (FO1).

Les deux temps de réaction sont augmentés dans la condition incertaine (rouge) par rapport à la condition certaine (vert). Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine). La significativité est indiquée par '*' ($p < 0.00001$).

Exploration des autres paramètres d'initiation de la marche :

Nous avons analysé les amplitudes médio-latérales et antéro-postérieures des APA, la durée des APA, ainsi que la largeur et la longueur du premier pas dans les deux conditions certaine et incertaine.

La durée des APA était en moyenne de 0.540 s en condition certaine et de 0.546 s en condition incertaine (Figure 25 A) soit un delta de 0.006 s ce qui équivaut à 1.12 % de différence entre les deux conditions. Un test de Wilcoxon apparié a été réalisé montrant une différence non significative ($V=77$, $p\text{-value} = 0.06$).

L'amplitude médio-latérale des APA était en moyenne de 56.8 mm en condition certaine et de 59.2 mm en condition incertaine (Figure 25 B), soit un delta de 2.4 mm entre les deux conditions ce qui équivaut à 4.04 % de différence. Un test de Wilcoxon a été réalisé montrant une différence non significative après correction pour les comparaisons multiples ($V=68$, $p\text{-value} = 0.033 > 0.0071$).

L'amplitude antéro-postérieure des APA était en moyenne de 58.21 mm en condition certaine et de 60.34 mm en condition incertaine (Figure 25 C), c'est-à-dire un delta de 2.13 mm ce qui équivaut à 3.53 % de différence. La normalité des données n'étant pas vérifiée ($W=0.92$, $p\text{-value} = 0.004$), un test de Wilcoxon a été appliqué montrant une différence significative ($V=66$, $p\text{-value} = 0.028$) mais ne résistant pas à la correction pour comparaison multiple.

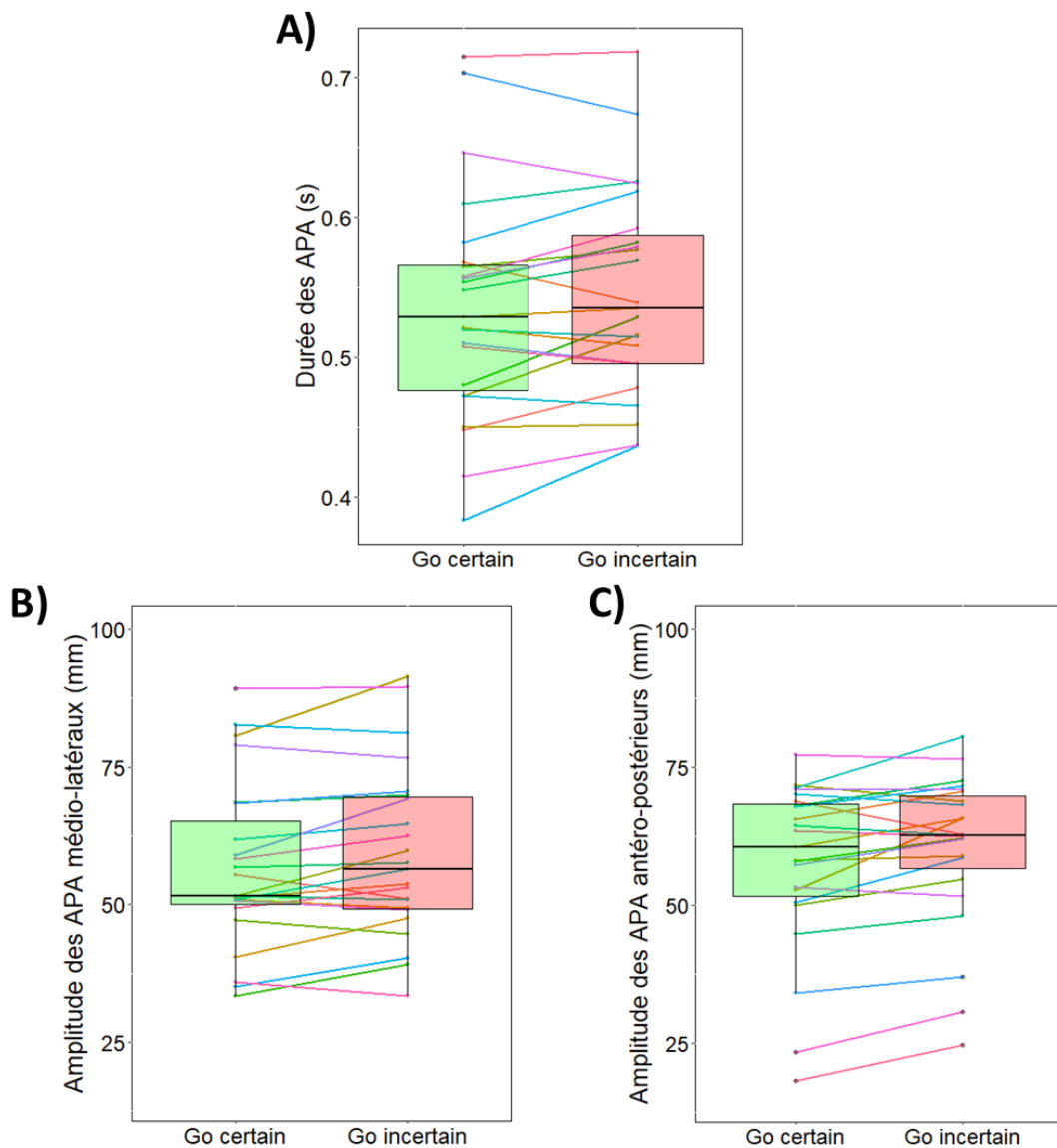


Figure 25 : Paramètres des APA

A) La durée des APA, B) leur amplitude médio-latérale et C) leur amplitude antéro-postérieure sont représentées. La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale).

La longueur du premier pas était en moyenne de 449.9 mm en condition certaine et de 455.0 mm en condition incertaine (Figure 26 A), soit un delta de 5.2 mm entre les deux conditions ce qui équivaut à 1.1 % de différence. La normalité des données étant vérifiée

($W=0.97$, $p\text{-value} = 0.19$), un test de Student pour échantillons appariés a été utilisé montrant une différence non significative entre les deux conditions ($ddl = 22$, $t=-1.62$, $p\text{-value}=0.12$).

La largeur du premier pas était en moyenne de 161.3 mm en condition certaine et de 159.9 mm en condition incertaine (Figure 26 B), soit un delta de 1.4 mm ce qui équivaut à 0.9 % de différence. La normalité des données étant vérifiée ($W=0.98$, $p\text{-value} = 0.43$), un test de Student a été utilisé ne montrant pas de différence significative entre les deux conditions ($ddl = 22$, $t=0.56$, $p\text{-value} = 0.58$).

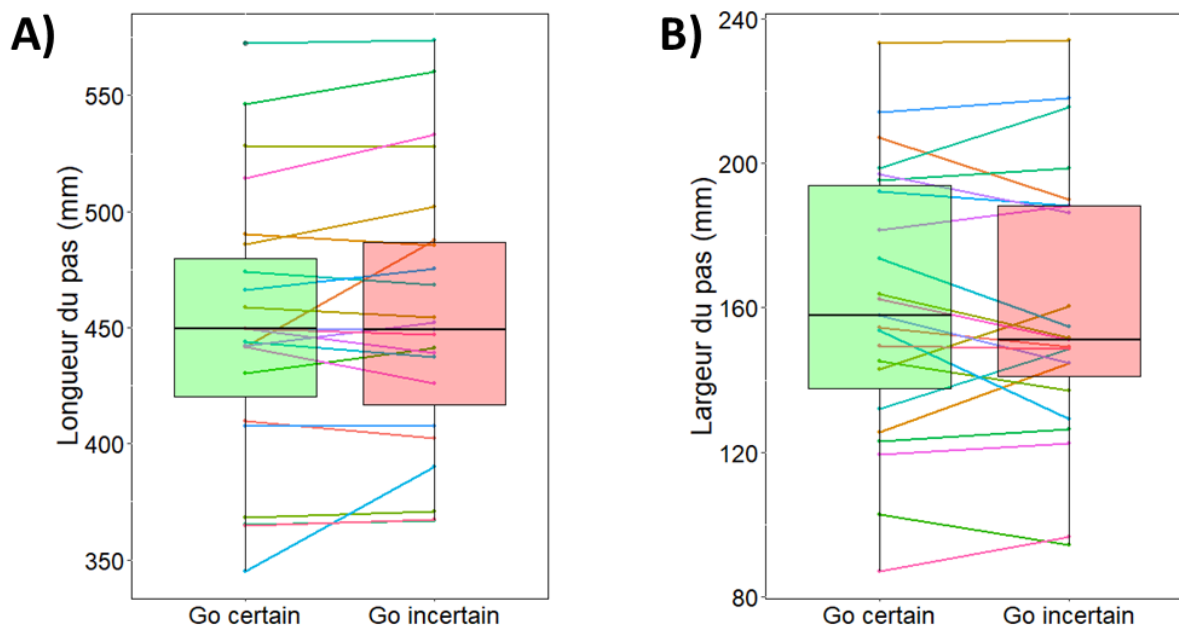


Figure 26 : Paramètres du premier pas

A) A gauche la longueur du premier pas et (B) à droite la largeur du premier pas sont représentées dans les deux conditions. La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale).

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

		Condition certaine (+/- D.S.)	Condition incertaine (+/- D.S.)	Différence (+/- D.S.)	P-value
Temps de réaction	T0 (s)	0,11 (+/- 0,12)	0,18 (+/- 0,12)	0,06 (+/- 0,12)	2,38.10⁻⁶ *
	FO1 (s)	0,64 (+/- 0,68)	0,72 (+/- 0,15)	0,08 (+/- 0,15)	9,07.10⁻¹⁰ *
APAs	Durée (s)	0,54 (+/- 0,08)	0,46 (+/- 0,07)	0,02 (+/- 0,06)	0,31
	Amplitude médio-latérale (mm)	56,8 (+/- 15,3)	59,2 (+/- 15,6)	2,34 (+/- 15,56)	0,014
	Amplitude antéro-postérieure (mm)	58,2 (+/- 15,3)	60,3 (+/- 14,0)	2,94 (+/- 4,49)	0,028
Premier pas	Longueur (mm)	449,9 (+/- 58,3)	455,0 (+/- 58,3)	5,17 (+/- 58,3)	0,12
	Largeur (mm)	161,3 (+/- 37,3)	159,9 (+/- 36,9)	1,47 (+/- 36,92)	0,58

Tableau 4 : Paramètres d'initiation de la marche.

Sont représentés : le délai entre le stimulus impératif et le déclenchement des APA (T0) ainsi que le délai entre le stimulus impératif et le décolllement du premier pied (FO1), les paramètres des ajustements posturaux anticipatoires ainsi que les paramètres du premier pas. Les valeurs représentent les moyennes dans chacune des conditions et la différence entre ces moyennes. Les valeurs indiquées en gras et suivies d'un "" sont significatives après correction pour comparaison multiples.*

3.1.2.2 Résultats EEG

Nous avons analysé les données en PE et en temps-fréquence sur deux fenêtres de temps : la première centrée sur le stimulus préparatoire et la deuxième centrée sur le stimulus impératif. Afin d'étudier l'inhibition proactive, les conditions Go certain et Go incertain ont été comparées sur ces deux fenêtres de temps. L'inhibition réactive a été étudiée en comparant les conditions Go incertain et NoGo en réponse à l'apparition du stimulus impératif.

Inhibition proactive : comparaison des conditions Go certain et Go incertain

En PE

L'analyse des PE en réponse aux stimuli préparatoires a montré une différence entre condition certaine et incertaine sous la forme d'un cluster significatif unique centro-pariétal entre 476 et 510 ms (Annexe 2). Ce cluster reflétait une P3 en réponse au stimulus préparatoire

plus ample dans le contexte incertain que dans le contexte certain (moyenne +/- D.S. différence = $0.34 \pm 0.55 \mu\text{V}$) (Figure 27 A, 27 C).

L'analyse des PE en réponse aux stimuli impératifs Go certain et Go incertain a montré des différences entre ces deux conditions étendues temporellement et spatialement (Figure 27 B). Ces différences prenaient la forme de plusieurs clusters significatifs étendus dans le temps et sur les électrodes, qui englobaient des différences au niveau des composantes successives des PE. Nous avons extrait les amplitudes moyennes de ces composantes et les avons comparées entre conditions certaines et incertaines pour confirmer et caractériser les différences observées. Tout d'abord, une P1 centrale et précoce était plus positive en réponse aux stimuli impératifs Go certain qu'en réponse aux Go incertain (différence moyenne d'amplitude entre 100 et 130 ms sur les électrodes centrales +/- DS = $1.23 \pm 1.5 \mu\text{V}$). Puis, une N1 pariéto-occipitale était moins négative pour le Go certain que pour le Go incertain culminant à 170 ms (différence d'amplitude moyenne entre 150 et 200 ms sur les électrodes pariéto-occipitales +/- DS = $2.51 \pm 1.96 \mu\text{V}$). Ces activités étaient suivies par une P2 pariéto-occipitale plus positive en Go certain qu'en Go incertain (amplitude moyenne entre 200 et 300 ms +/- DS = $1.15 \pm 1.31 \mu\text{V}$) (Figure 27 D). L'ensemble de ces différences étaient incluses dans un cluster positif (témoignant d'activités significativement plus positives ou moins négatives pour le Go certain que pour le Go incertain) commençant dans les régions centrales et s'étendant au niveau des électrodes pariéto-occipitales entre 70 et 268 ms (cluster positif 1, Annexe 2). Un cluster négatif concomitant reflétait les contreparties fronto-centrales de ces effets entre 112 et 242 ms (cluster négatif 2, Annexe 2).

Enfin, une N2 centrale était plus ample (différence d'amplitude moyenne +/- D.S. = $1.72 \pm 1.34 \mu\text{V}$) et la P3 occipito-temporale était plus petite (différence d'amplitude moyenne +/- D.S. = $1.19 \pm 1.52 \mu\text{V}$) dans la condition Go certain que dans la condition Go incertain. Ces effets étaient inclus dans un large cluster négatif significatif commençant dans la région centrale et s'étendant dans les régions pariéto-occipitales entre 260 et 430 ms (cluster négatif 1, Annexe 2).

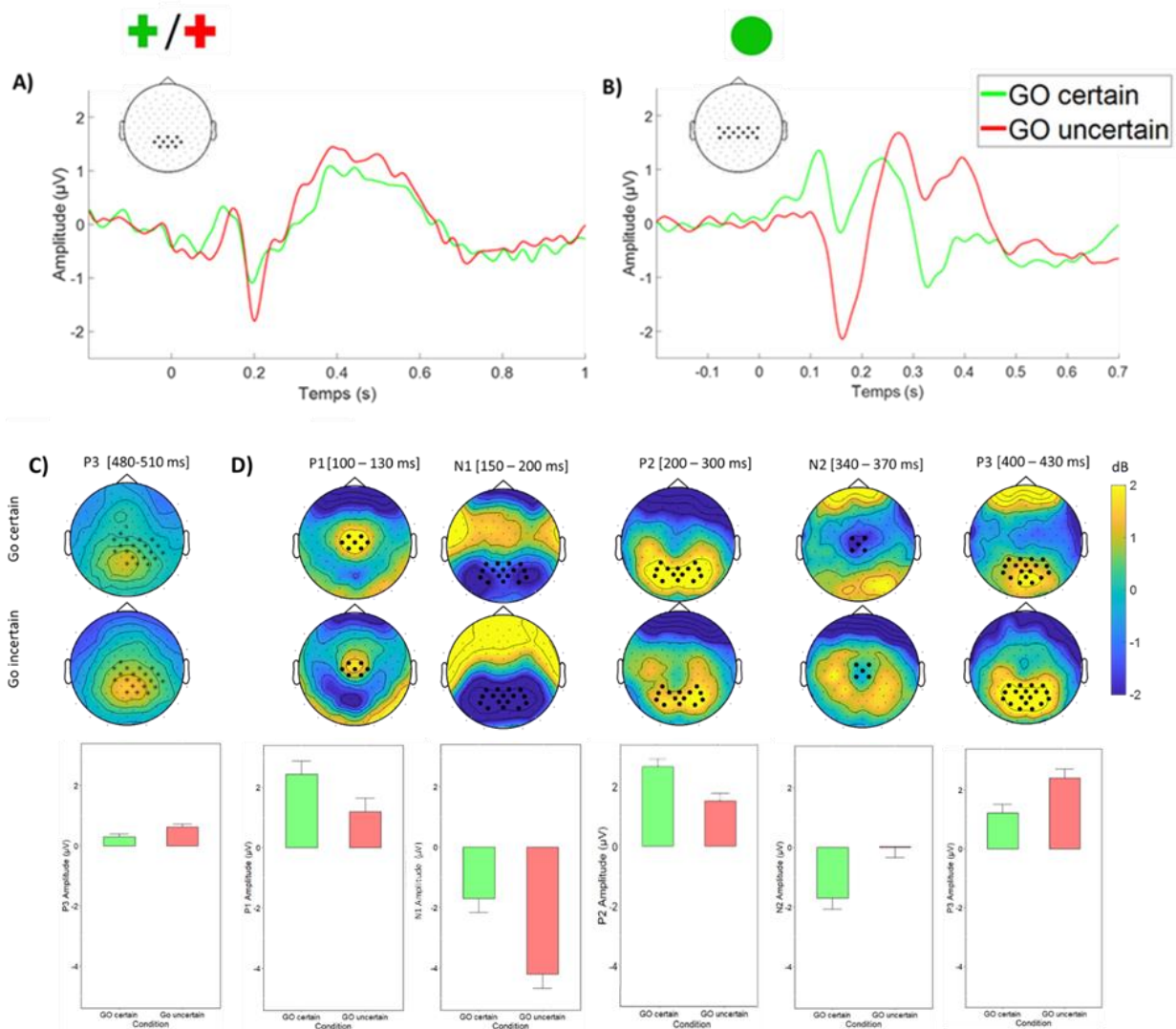


Figure 27 : PE élicités par le Go incertain vs Go certain (processus proactifs).

La partie supérieure représente le dérouls temporel des PE en réponse (A) au stimulus préparatoire et (B) au stimulus impératif. La moyenne des PE à travers les sujets pour les conditions Go certain (en vert) et le Go incertain (en rouge) est représentée sur des électrodes sélectionnées (indiquées par un '*' dans les topographies insérées dans la partie supérieure gauche de chaque graphique). La partie inférieure représente les topographies de chaque composante PE pour lesquelles une différence entre les deux conditions a été observée. C) La condition incertaine est associée à une P3 plus ample en réponse au stimulus préparatoire. Les électrodes incluses dans le cluster sont représentées par un '*' sur les cartes topographiques et ont été utilisées pour tracer le diagramme en barre situé dessous. D) En réponse au stimulus impératif, nous observons plusieurs activités incluant une P1, une N1, et un complexe N2/P3. Les électrodes utilisées pour tracer le diagramme en barre en dessous sont représentées par un '*' sur chaque carte topographique. Les diagrammes en barre représentent la moyenne et l'erreur standard des PE sur les électrodes, dans la fenêtre de temps indiquée au-dessus des cartes pour les conditions Go certain (en vert) et Go incertain (en rouge).

En temps-fréquences

Nous avons décomposé les activités EEG en temps-fréquences entre 3 et 30 Hz sur trois fenêtres de temps. Une première fenêtre pré-stimulus préparatoire s'intéressait aux activités précédant le stimulus préparatoire, entre -500 et 0 ms. Cette première fenêtre a été étudiée pour investiguer les différences d'activité liées au contexte certain/incertain de la tâche sans ligne de base. Une deuxième fenêtre post-stimulus préparatoire s'intéressait aux activités en réponse à ce stimulus entre 0 et 500 ms. Puis, une troisième fenêtre post-stimulus impératif s'intéressait aux activités temps-fréquences en réponse au stimulus impératif.

En pré-stimulus préparatoire, la puissance dans la bande de fréquence alpha était plus ample en Go incertain qu'en Go certain (différence moyenne d'amplitude +/- déviation standard = $1.00 \pm 2.41 \mu V^2$) entre -500 et -300ms avant le stimulus préparatoire (cluster négatif 1, Annexe 3) (Figure 28 A, 28 C).

Nous n'avons pas observé de cluster significatif en réponse au stimulus préparatoire après la correction pour comparaisons multiples par permutations. Cependant, nous avons noté un cluster significatif avant correction, indiquant une synchronisation thêta fronto-centrale entre 300 et 400 ms. Cette activité, très localisée au-dessus des régions motrices et pré-motrices, était plus ample pour les essais Go certain que pour les essais Go incertain (différence moyenne d'amplitude +/- D.S. = 0.21 ± 0.83 dB).

Concernant les activités temps-fréquences en réponse au stimulus impératif, l'analyse statistiquement basée sur les clusters d'activité a tout d'abord révélé une synchronisation thêta plus forte pour les essais Go incertain que Go certain (différence moyenne d'amplitude +/- D.S. = 0.82 ± 0.84 dB). Cette différence débutait principalement dans les régions pariéto-occipitales, s'étendait au niveau des électrodes centrales et terminait dans la région frontale à environ 400 ms (cluster négatif 1). Ce cluster s'étendait dans la bande alpha temporairement (autour de 100 ms) mais était centré sur la bande thêta. Ensuite, une désynchronisation dans les bandes alpha/bêta était plus forte pendant les essais Go incertain que Go certain (différence moyenne d'amplitude +/- D.S. = 0.38 ± 0.74 dB). Cette différence était maximale dans les régions pariétales entre 250 et 500ms (cluster positif 1, Annexe 3) (Figure 28 B, 28 C).

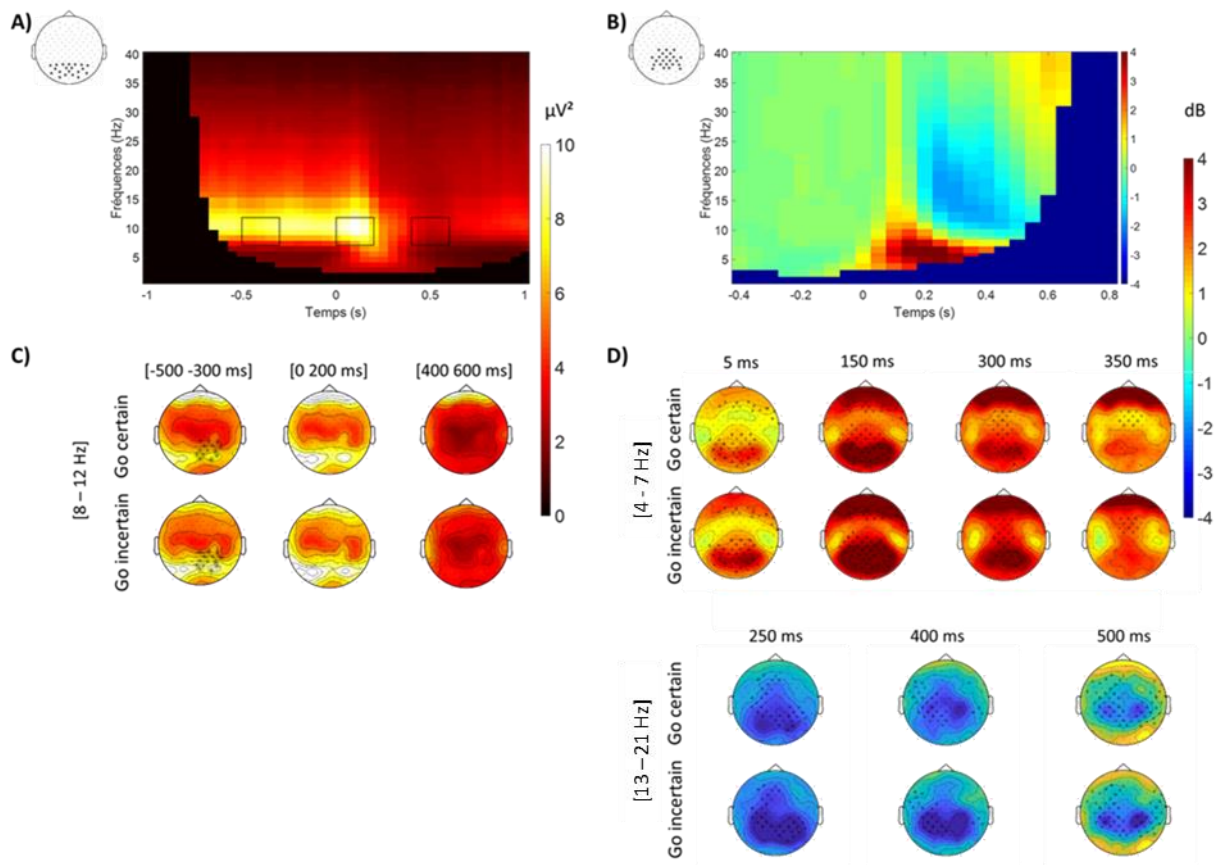


Figure 28 : Activités en temps-fréquences élicitées par le contexte Go certain vs Go incertain

Les cartes temps-fréquences présentées dans la partie supérieure représentent les synchronisations et désynchronisations au cours du temps sur les groupes d'électrodes indiqués par une '*' dans les topographies à leur gauche. La grande moyenne des sujets dans la condition Go certain est représentée. En A), les activités temps-fréquences précédant le stimulus préparatoire sont illustrées. Ces cartes sont générées sans ligne de base de manière à montrer l'activité alpha précédant le stimulus préparatoire. En C), des cartes topographiques de l'activité alpha pré-stimulus sont représentées dans différentes fenêtres temporelles. Ces fenêtres sont indiquées par un rectangle noir sur la carte temps-fréquences au-dessus. Une de ces fenêtres correspond à un cluster significatif indiqué par une '*'. Les électrodes de ce cluster sont également indiquées par une '*' dans la topographie correspondant. En B), sont représentées les cartes temps-fréquences en réponse au stimulus impératif. Ici, les activités temps-fréquences ont été calculées en appliquant une ligne de base (-500 à -100 ms avant le stimulus impératif). En D), la dynamique temporelle de chacun de ces clusters est représentée dans les topographies. Dans ces topographies, les électrodes significatives au cours du temps sont indiquées par '*'.

Inhibition réactive : comparaison des conditions Go incertain et NoGo

En PE

Cette analyse a été conduite uniquement en réponse au stimulus impératif. Pour vérification, des tests ont été conduits sur les données centrées sur le stimulus préparatoire entre les conditions Go incertain et NoGo mais, conformément à nos attentes, aucune différence n'a été notée (Figure 29 A).

Les PE en réponse au stimulus impératif montraient des différences marquées et étendues temporellement et spatialement (Figure 29 B). Nous avons procédé comme précédemment pour caractériser ces effets. Tout d'abord, nous avons observé une plus grande P1 sur les électrodes centrales (différence moyenne d'amplitude = $1.67\mu\text{V} \pm 2.06\mu\text{V}$ entre 100 et 130 ms) suivie par une large N1 postérieure plus ample en réponse aux stimuli NoGo qu'en réponse aux stimuli Go incertain (différence moyenne d'amplitude = $1.5 \pm 1.23\mu\text{V}$ entre 150 et 200 ms). Ces différences étaient reflétées par deux clusters significatifs (cluster positif 1 et cluster négatif 2, Annexe 2).

Ensuite, une composante N2 était proéminente dans les essais NoGo alors qu'elle était absente en réponse aux stimuli Go incertain (différence moyenne d'amplitude = $2.28 \pm 2.61\mu\text{V}$ entre 200 et 300 ms) (cluster positif 1, Annexe 2).

Enfin, deux composantes P3 ont été observées avec une P3 frontale plus ample en condition NoGo qu'en condition Go incertain (différence moyenne d'amplitude = $2.26 \pm 2.65\mu\text{V}$) et, inversement, une P3 pariéto-occipitale plus ample en condition Go incertain qu'en condition NoGo (différence moyenne d'amplitude = $1.5 \pm 2.35\mu\text{V}$) (Figure 29 C). Ces deux composantes étaient reflétées par deux clusters entre 300 et 500 ms (cluster positif 2 et cluster positif 3, Annexe 2).

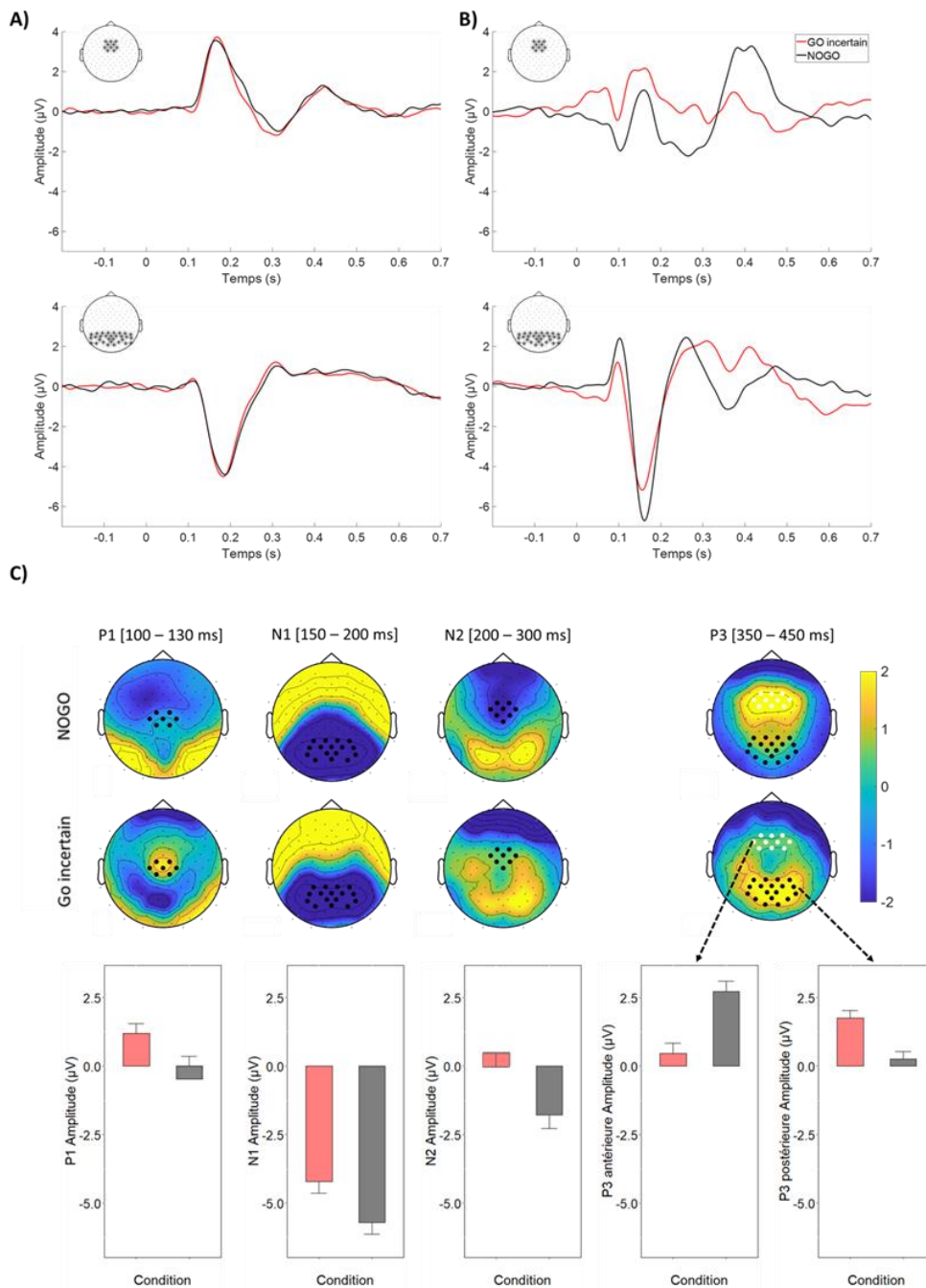


Figure 29 : Potentiels évoqués en réponse aux stimuli préparatoire (A) et impératif (B) dans les conditions Go incertain et NoGo.

La partie supérieure représente le déroulé temporel des PE centré (A) sur le stimulus préparatoire et (B) sur le stimulus impératif. La condition Go incertain (rouge) et la condition NoGo (noir) élicitent les mêmes activités en réponse au stimulus préparatoire. En (C), les cartes topographiques montrent que les réponses élicitées par le stimulus impératif sont très différentes en fonction de la condition expérimentale. Des différences significatives ont été observées sur les PE suivants : P1, N1, et le complexe N2/P3. Sur les cartes topographiques, sont indiquées en noir les électrodes sur lesquelles l'amplitude moyenne des PE a été extraite dans les fenêtres indiquées au-dessus des cartes, pour tracer les diagrammes en barre. Ces électrodes appartiennent à des clusters significatifs mais ne sont pas les seules à représenter ces effets. Les diagrammes en barre représentent la moyenne et l'erreur standard de chaque activité.

En temps-fréquences

L'analyse statistique a mis en évidence des différences entre NoGo et Go incertain distribuées au travers de toutes les fréquences étudiées et comprises dans un unique cluster étendu dans l'espace, le temps et les fréquences (cluster positif 1, Annexe 3). Comme précédemment pour les PE, nous avons extrait et testé les activités obtenues lors de l'analyse en cluster. Une synchronisation thêta commençait juste après la présentation du stimulus impératif sur les régions occipitales et s'étendait aux électrodes pariétales puis centrales. Cette synchronisation était plus forte pour la condition NoGo que Go incertain jusqu'à 400 ms post-stimulus impératif (Figure 30 A). Une synchronisation dans la bande alpha a été observée sur les régions occipitales puis s'étendait au niveau des électrodes centrales. Elle était plus importante en réponse au stimulus NoGo qu'au stimulus Go incertain entre 50 et 200 ms. Puis une désynchronisation dans cette même bande se produisait sur les régions pariéto-centrales bilatérales jusqu'à 450 ms, de manière plus forte en condition Go incertain que NoGo (Figure 30 B). Pour terminer, une désynchronisation bêta bas plus forte en condition Go incertain qu'en condition NoGo a été observée sur les électrodes centro-pariétales entre 100 et 300 ms (Figure 30 C).

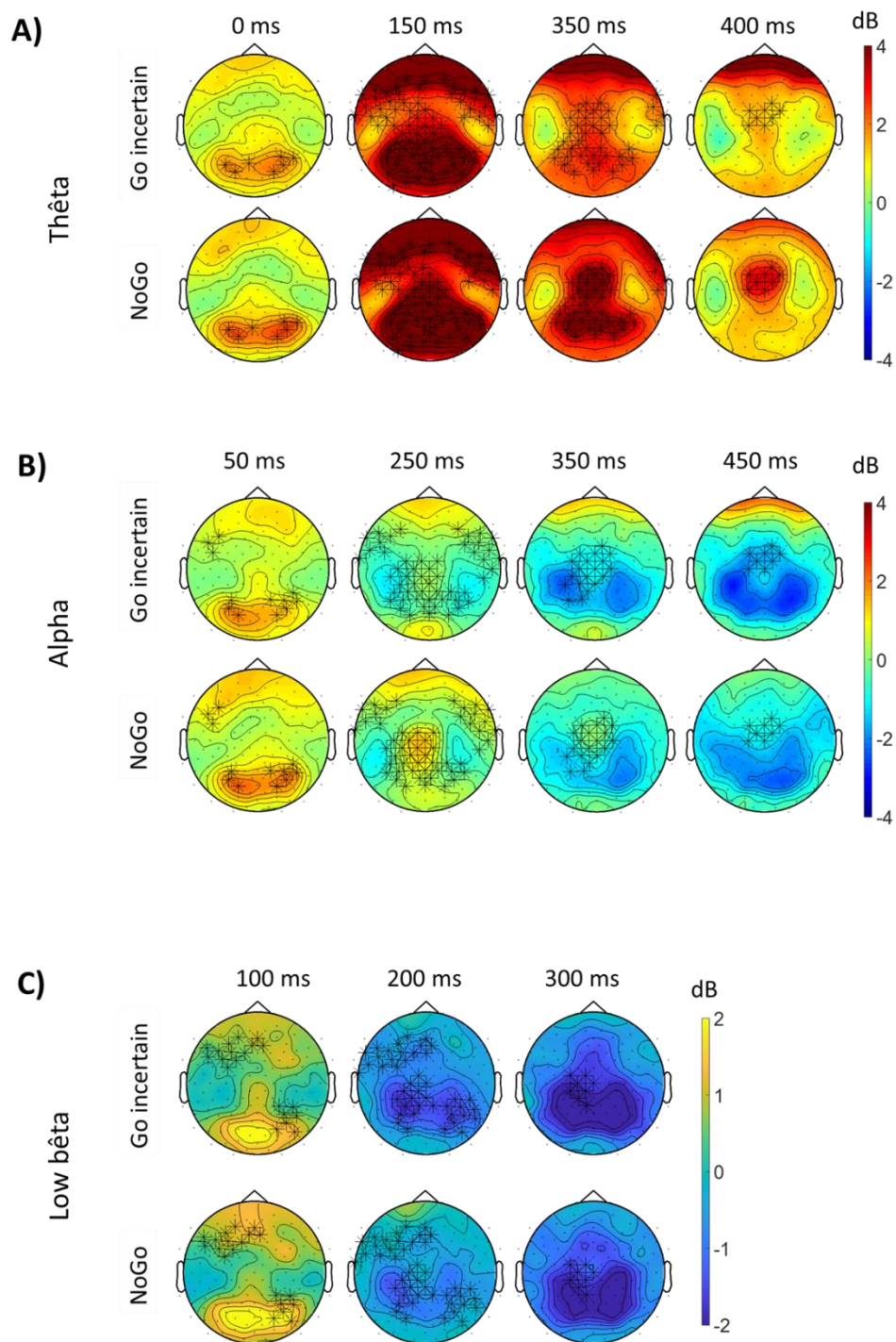


Figure 30 : Cartographies des activités temps-fréquences dans les bandes A) thêta, B) alpha et C) low bêta, en réponse aux stimuli impératifs Go incertain et NoGo.

Le pattern de synchronisation et de désynchronisation dans ces trois bandes de fréquences au cours du temps est qualitativement similaire à celui observé en figure 28 B (p.143). Les cartes topographiques représentent les clusters identifiés dans chaque bande de fréquence d'intérêt A) thêta, B) alpha et C) bêta bas et à des instants temporels illustrant les différences d'activités entre les conditions Go incertain du NoGo. Les électrodes significatives à ces instants temporels sont représentées par une '*'.

3.1.3 Discussion

Cette étude visait à étudier les processus inhibiteurs lors de l'initiation du pas en utilisant une tâche de Go/NoGo adaptée pour différencier l'inhibition proactive et réactive. Nos résultats comportementaux ont montré que le contexte influençait la temporalité de déclenchement du mouvement mais non les paramètres biomécaniques d'initiation de la marche. Au niveau électrophysiologique, nous avons observé des modulations des activités en PE et temps-fréquence en réponse aux stimuli préparatoire et impératif différenciant les trois conditions (Go certain, Go incertain et NoGo). En réponse au stimulus préparatoire, des activités postérieures distinguaient le contexte certain du contexte incertain avec une synchronisation alpha pré-stimulus et une P3 post-stimulus dépendantes du contexte. Le stimulus impératif a élicité des réponses plus variées mettant en jeu des modulations précoces comme plus tardives et étendues spatialement. Des potentiels évoqués précoces ont été observés avec notamment une P1 centrale suivie par une N1 postérieure, un phénomène de P2 était suivi par une modulation du complexe N2/P3 en réponse au stimulus impératif. L'analyse en temps-fréquence a révélé des modulations dans les activités thêta/alpha/low bêta.

Modulation comportementale

Les résultats comportementaux ont montré une différence de temps de réaction entre nos deux conditions Go validant notre paradigme expérimental et apportant de nouvelles informations sur les paramètres d'initiation de la marche influencée par l'inhibition proactive. Le début des APA, comme le décollement du premier pied, est survenu plus tardivement dans le contexte de départ incertain que dans le contexte de départ certain. Cette différence serait liée au temps nécessaire à la levée des processus inhibiteurs proactifs mis en place dans le contexte incertain. Les autres paramètres de l'initiation de la marche n'ont pas montré de différence entre les conditions Go certain et Go incertain démontrant que notre paradigme ne modifiait pas le programme moteur mais influençait le moment de son déclenchement.

Inhibition proactive

Dans cette étude, les processus inhibiteurs proactifs ont été identifiés par la comparaison des activités EEG obtenues dans les conditions Go certain et Go incertain en réponse au stimulus préparatoire et au stimulus impératif. En réponse au stimulus préparatoire, une P3 centro-pariétale plus importante a été observée dans la condition incertaine que certaine.

Depuis la découverte de la P3, beaucoup d'hypothèses ont vu le jour quant à sa signification. Par exemple, la P3 a été associée à des processus d'amorçage, de contrôle de conflit, de contrôle de l'action, de mise à jour de la mémoire de travail ou encore attentionnels (Verleger, 2020). La **P3 post-stimulus préparatoire** peut ici être considérée comme un marqueur du contexte incertain, donc de l'inhibition proactive qui différencie nos deux conditions. Elle pourrait aussi refléter des processus attentionnels accrus en contexte incertain par rapport au contexte certain. En effet, le contexte certain réclame seulement de détecter le stimulus impératif, qui est toujours un Go. Par contraste, la situation incertaine réclame une attention plus importante pour se préparer à traiter et discriminer le stimulus impératif (Polich, 2007; Tard et al., 2013). Cette activité pourrait aussi refléter une attention motrice accrue, dans l'attente du stimulus impératif incertain. L'inhibition proactive et l'attention sont des phénomènes exécutifs difficiles à distinguer. La situation incertaine pourrait entraîner une attention accrue et une inhibition proactive permettant au sujet de se préparer à traiter le stimulus impératif et de sélectionner son action en conséquence.

Par ailleurs, nous avons observé des différences de PE très précoces en réponse au stimulus impératif Go certain versus Go incertain. Tout d'abord, une **P1** centrale, très localisée, semblait débiter dès l'apparition du stimulus Go (certain ou incertain). Cette P1 centrale culminait en regard des régions du cortex pré-moteur (AMS, pré-AMS) et était plus ample en réponse au Go certain qu'en réponse au Go incertain. Ceci permet de formuler différentes hypothèses quant à son association avec l'initiation de l'action. Le fait qu'elle soit plus importante dans le contexte certain, où le sujet est sûr d'initier la marche, suggère qu'elle pourrait être associée à l'initiation des APA, dont le début est observé en moyenne à 110 ms en condition certaine.

À notre connaissance, aucune étude antérieure ne rapporte de positivité centrale à 100 ms en réponse à un stimulus impératif d'initiation de la marche. Néanmoins, des études

s'intéressant aux réponses cérébrales évoquées par des déséquilibres posturaux ont mis en évidence une onde négative précoce. Varghese et al. (2014) ont décrit une composante fronto-centrale négative culminant en moyenne à 108 ms post-stimulus, sur des électrodes regroupant celle de l'activité P1 centrale observée ici et des électrodes plus frontales, en réaction à des perturbations posturales. D'autres études abondent dans le sens d'une négativité associée à l'équilibre postural suite à des perturbations inattendues provenant de l'extérieur, c'est-à-dire exogènes (Marlin et al., 2014; Mierau et al., 2015; Mochizuki et al., 2017). Dans notre étude, le déséquilibre postural est d'origine endogène, il est volontaire et planifié, en lien avec les APA liés à l'initiation du pas en réponse au stimulus impératif Go. Il faut donc faire l'hypothèse qu'il existe des activités cérébrales liées aux déséquilibres posturaux à 100 ms qui peuvent être négatives ou positives selon l'origine exogène ou endogène du déséquilibre. La différence d'amplitude de la P1 centrale entre les contextes certain et incertain pourrait, de plus, être liée à la certitude de l'initiation du pas au moment du Go certain. Dans le contexte incertain, le contrôle inhibiteur proactif exercé diminuerait l'amplitude de cette activité, retardant le déclenchement des APA. En accord avec cette hypothèse, il est à noter que lorsqu'une instabilité posturale exogène peut être prévue, la N1 posturale est moins ample que lorsque cette perturbation exogène est imprévisible (Mochizuki et al., 2017).

Suite à l'onde P1 centrale, nous avons observé une ample **N1** pariéto-occipitale, plus ample en condition incertaine que certaine. Cette composante peut avoir plusieurs interprétations. Tout d'abord, sa topographie était celle d'une onde N1 visuelle classique, liée à l'encodage de stimuli visuels, dont l'amplitude est connue pour être modulée par l'attention (Johannes et al., 1995; Vogel & Luck, 2000). La condition incertaine nécessite un traitement plus profond et une attention accrue aux stimuli impératifs car il faut discriminer le Go (incertain) du NoGo, alors qu'une simple détection du stimulus impératif est suffisante pour décider du comportement à adopter (l'initiation de la marche) dans la condition Go certain. De plus, une autre explication peut être proposée sur la base du moment auquel a été observé le pic de cette onde, à savoir 170 ms. Cette latence correspond à celle de l'onde dMF170 identifiée par Albares et al. (2014) dans leur paradigme de Go/NoGo incluant une condition de Go certain, dont est directement inspiré notre protocole expérimental. Dans cette étude menée en EEG et en IRMf, la tâche de Go/NoGo était une tâche du membre supérieur. Albares et al. ont utilisé une méthode de séparation aveugle de source (*blind source separation*) suivie d'une analyse de groupe en composantes indépendantes (ICA) qui leur a permis d'identifier

une composante indépendante différenciant les conditions Go certain et Go incertain. Cette composante prenait la forme d'une négativité fronto-centrale, dont l'amplitude était inversement proportionnelle au temps de réaction. Ainsi premièrement, son amplitude était plus grande en Go certain qu'en Go incertain. Deuxièmement, lorsqu'on considérait ensemble tous les TR indépendamment des sujets et des conditions expérimentales, l'amplitude de la dMF170 montrait une corrélation négative forte avec les TR. Elle n'était par ailleurs pas différente en Go incertain et en NoGo. De façon importante, cette composante a été observée uniquement par séparation de sources et décomposition du signal en composantes principales. La topographie globale des potentiels évoqués dans cette fenêtre temporelle, autour de 170 ms, était celle d'une N1 pariéto-occipitale très similaire à la N1 que nous avons observée (Figure 31). Dans notre étude, nous avons mis directement en évidence une différence entre conditions Go certain et Go incertain, au niveau de la N1 pariéto-occipitale. Les électrodes contribuant à la différence entre conditions Go certain et Go incertain dans cette fenêtre, c'est-à-dire aux clusters de différences significatives entre ces deux conditions, étaient d'une part centro-pariéto-occipitales (cluster positif 1, correspondant à la différence au niveau de la N1) et d'autre part frontales (cluster négatif 2, correspondant à la contrepartie frontale de la N1). Une localisation de source sera nécessaire pour identifier les régions cérébrales responsables de ces activités et examiner si elles sont localisées au niveau des régions frontales médianes, incluant les régions motrices supplémentaires et prémotrices, comme pour la dMF170 mise en évidence par Albares et al. (2014). Nous envisageons également de mettre en œuvre des méthodes de séparation de source similaires afin d'examiner si nous retrouvons la dMF170 dans notre tâche d'initiation de la marche. Ceci nous permettra peut-être également de comprendre le signe des différences observées, qui est différent dans notre étude et celle d'Albares et al. (2014). Il est possible que les différences de tâche et de méthode d'analyse expliquent ces différences de résultats. En particulier, il est intéressant de noter que la N1 observée dans notre étude se situe entre les temps de déclenchement moyen des APA (TR à T0) dans le contexte certain et ceux dans le contexte incertain (Figure 32 A). On peut en conséquence émettre l'hypothèse qu'un complexe P1/N1 est nécessaire à l'initiation du pas en condition incertaine. La P1 pourrait être associée à l'activation des régions motrices et la N1 serait associée à la levée de l'inhibition proactive consécutive au traitement sensorimoteur du stimulus impératif.

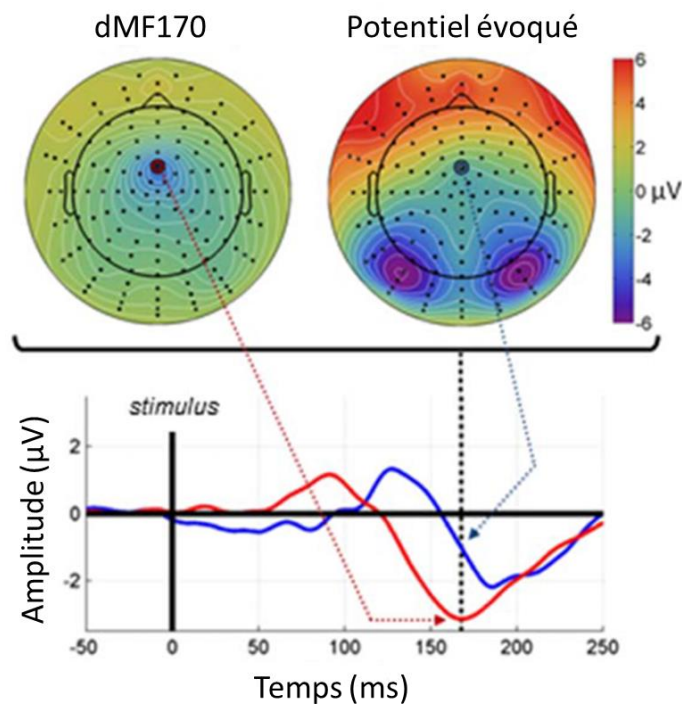


Figure 31 : La composante dMF170 et le PE correspondant d'Albares et al. (2014)

Suite à la N1, nous avons observé une onde **P2**, qui était plus large en contexte certain qu'incertain. L'onde P2 est très peu abordée dans la littérature. Dans des études mettant en jeu des stimuli auditifs, il a été proposé qu'elle pourrait refléter les processus d'identification de stimuli (Lindholm & Koriath, 1985) et aboutir à l'inhibition du traitement de l'information sensorielle (Hegerl & Juckel, 1993). Quant et al. (2004) ont également observé une P2 culminant sur CPz dans un paradigme de perturbations posturales : cette onde était plus large lorsqu'on expérimentait les déséquilibres posturaux de manière passive par rapport à un effort actif de les contrer. Cette onde était par ailleurs plus ample lors de tâches en posture debout qu'en posture assise (Quant et al., 2004). La P2 obtenue avec notre paradigme était postérieure. Elle pourrait donc refléter le traitement sensorimoteur en lien avec l'initiation de la marche. Elle était plus ample en contexte certain qu'en contexte incertain. Cette P2 serait liée à la suppression du traitement approfondi du stimulus impératif dans la condition Go certain où la seule détection de ce stimulus est nécessaire, cela permettant de prioriser la réponse motrice. Par contraste, le stimulus impératif nécessite un traitement perceptif plus approfondi dans le contexte incertain.

Le **complexe N2/P3** a également montré des différences d'amplitude entre Go certain et Go incertain, avec une N2 centrale plus importante en réponse au Go certain qu'en réponse au Go incertain, et inversement une P3 pariéto-occipitale plus importante en réponse au Go incertain. La latence de ces activités par rapport au temps de réaction des APA (moyenne +/- D.S. en Go certain = 0.11 +/- 0.12 s et en Go incertain = 0.18 +/- 0.15 s) a suggéré qu'elles étaient postérieures aux processus d'initiation de l'action. La composante N2 a souvent été associée à des stimuli peu fréquents (Folstein et al., 2008), or, dans cette étude, la fréquence des stimuli Go certain et Go incertain était identique. De nombreuses études l'ont également observée en réaction au stimulus NoGo ou Stop et donc liée à des processus inhibiteurs (Donkers & van Boxtel, 2004; Falkenstein et al., 1999a). Cependant, nous observons ici une N2 fronto-centrale dans un contexte de départ certain alors qu'elle est absente lors d'un contexte de départ incertain. La N2 pourrait refléter l'activation motrice 'pure' associée à l'initiation du pas dans le contexte certain alors que celle-ci serait contrebalancée par des processus de contrôle de réponse et de monitoring de l'action plus importants, reflétés par la P3 postérieure dans le contexte incertain, ou d'activation sensorimotrice d'une réponse au stimulus Go (Nieuwenhuis et al., 2005; Verleger, 2020; Verleger et al., 2014).

L'analyse en temps-fréquences a apporté des résultats complémentaires à ceux observés en PE. Nous avons observé des effets dans trois fenêtres temporelles : une fenêtre d'activité pré-stimulus préparatoire, une fenêtre post-stimulus préparatoire et une fenêtre post-stimulus impératif. Premièrement, nous avons observé une **synchronisation dans la bande alpha (autour de 10 Hz)** précédant l'apparition du stimulus préparatoire et cette activité était significativement plus importante entre -500 et -300 ms en condition certaine qu'en condition incertaine. Les activités oscillatoires dans la bande alpha au niveau des régions postérieures du scalp ont été reliées au traitement attentionnel des stimuli, avec une augmentation de la puissance des activités associées à la suppression attentionnelle des distracteurs. Une synchronisation des activités cérébrales dans la bande alpha peut être le reflet d'une inhibition de la région où elle est observée (Haegens et al., 2011; Morrow et al., 2023; Sauseng et al., 2009). Ici, la synchronisation des activités dans la bande alpha était plus ample en condition incertaine qu'en condition certaine. Elle pourrait refléter le fait que le stimulus préparatoire dans cette condition est moins informatif que dans la condition certaine car les sujets doivent attendre le stimulus impératif pour savoir quel programme moteur enclencher, alors qu'en condition certaine, le stimulus préparatoire les informe de l'arrivée imminente du

déclenchement (certain) du mouvement. Le fait que cette synchronisation soit observée dans la période précédant l'apparition du stimulus préparatoire, de « ligne de base », indique qu'il s'agit d'une stratégie cognitive liée à la tâche (task set-up), présentée en blocs séparés d'essais Go certain et d'essais Go incertain / NoGo.

Nous n'avons pas obtenu de modulation significative des activités décomposées en temps-fréquences en réponse au stimulus préparatoire, c'est-à-dire dans la fenêtre de temps entre le stimulus préparatoire et le stimulus impératif. Ceci peut paraître étonnant dans la mesure où nous nous attendions à des modulations associées à la mise en place d'une inhibition proactive en contexte incertain – par comparaison au contexte certain – dans cette fenêtre de temps. Cependant, le paradigme en blocs séparés utilisé pourrait au moins en partie expliquer ce résultat. Nous avons observé une modulation pré-stimulus préparatoire (dans la bande alpha) et non post-stimulus préparatoire, dans le domaine temps-fréquences. De plus, rappelons qu'une modulation de l'onde P3 en potentiels évoqués a été observée dans cette fenêtre, en réponse au stimulus préparatoire. Ces activités vont dans le sens d'une inhibition proactive comme état par défaut. Elle n'aurait donc pas besoin d'être mise en place mais son niveau serait augmenté ou diminué en fonction du contexte. Cette variation d'inhibition proactive serait donc visible sur d'autres activités en manipulant, par exemple, la composante attentionnelle dédiée à la tâche.

Les activités décomposées en temps-fréquences présentaient plusieurs différences entre conditions Go certain et Go incertain dans la fenêtre temporelle suivant la présentation du stimulus impératif. Sur plan qualitatif, tout d'abord, nous avons observé un phénomène de synchronisation dans la bande thêta suivi par un phénomène de désynchronisation dans les bandes alpha et bêta bas. Ces deux phénomènes étaient plus marqués en condition incertaine qu'en condition certaine. La **synchronisation dans la bande thêta** commençait principalement dans les régions occipitales et s'étendait aux régions fronto-centrales entre 0 et 400 ms. Plusieurs études ont impliqué la bande thêta dans la communication entre régions corticales, en étudiant la synchronie de phase dans cette bande entre différentes régions corticales (pour review : Cavanagh & Frank, 2014). Par exemple, Hanslmayr et al. (2008) ont montré une interaction entre le CCA et le cortex préfrontal par la bande de fréquence thêta pendant une tâche d'interférence. Lors d'une tâche de Flanker, Cavanagh et al. (2009) ont mis en évidence une synchronie thêta entre le cortex préfrontal médial et latéral lors d'erreurs. L'implication de cette bande de fréquences dans le conflit ou la détection d'erreur semble évidente (Cavanagh

et al., 2009, 2012; Cohen & Cavanagh, 2011) mais elle pourrait également servir de connexion à visée d'intégration des informations sensorielles comme dans l'étude de Cohen et Donner (2013) où le rythme thêta assure la communication entre le cortex médial frontal et le cortex occipital. Dans notre étude, le pattern de propagation très étendu de l'activité dans la bande thêta suggère la mise en jeu d'un contrôle cognitif exercé par communication entre des aires postérieures associatives et frontales. L'activité thêta pourrait être associée à la propagation de l'information provenant des aires occipitales traitant les stimuli impératifs visuels vers des aires fronto-centrales de déclenchement ou d'inhibition de l'action. Cet argument est appuyé par le fait que la synchronisation thêta atteint les électrodes situées dans les régions motrices entre le temps de déclenchement des APA dans le contexte certain et celui de déclenchement des APA dans le contexte incertain. Cette synchronisation thêta pourrait donc être associée au délai observé au niveau du comportement entre les deux contextes, le contexte incertain nécessitant une communication plus importante ou soutenue entre régions postérieures et régions fronto-centrales pour décider de l'initiation de l'action.

La synchronisation des activités dans la bande thêta était suivie par une **désynchronisation des activités dans les bandes alpha et bêta bas**, culminant au niveau pariétal bilatéral et central, et plus importante en contexte incertain qu'en contexte certain. Ce type d'activité est connu en lien avec la préparation et le début du mouvement (Gwin & Ferris, 2012; Kilavik et al., 2013; Zaepffel et al., 2013). Cependant, la différence entre les contextes certain et incertain au niveau de cette activité est particulièrement intéressante : la désynchronisation plus importante en réponse au Go incertain serait le reflet d'une inhibition proactive soutenue dans cette condition. Davantage d'activation motrice serait alors nécessaire pour contrebalancer les processus inhibiteurs et permettre le mouvement. Alors que dans le contexte certain, l'inhibition proactive serait à son niveau de base requérant une moindre désynchronisation bêta pour permettre le mouvement.

Inhibition réactive

L'inhibition réactive a davantage été étudiée dans la littérature (Verbruggen & Logan, 2008). Notre paradigme nous a cependant permis de la cibler précisément en différenciant les activités liées à l'inhibition proactive et celles liées à l'inhibition réactive au travers de nos conditions expérimentales Go certain versus Go incertain et Go incertain versus NoGo,

respectivement. Pour identifier les signatures électrophysiologiques de l'inhibition réactive, nous avons donc comparé les activités EEG obtenues en réponse aux stimuli impératifs Go incertain et NoGo. De même que pour l'inhibition proactive, nous avons observé des différences, étendues dans le temps et sur les électrodes, entre ces deux conditions. Au niveau des PE, ces différences ont été observées au niveau de l'onde P1 centrale, puis de l'onde N1 postérieure, de l'onde P2 et enfin du complexe N2/P3. L'analyse en temps-fréquence a également révélé des différences de puissance des activités dans les bandes thêta, alpha et low bêta.

Tout d'abord, l'onde P1 centrale était absente de la condition NoGo. Ceci est cohérent avec son implication probable dans l'initiation des APA, comme discuté précédemment : cette onde P1 centrale pourrait refléter l'activation motrice liée au déclenchement endogène des APA, en réponse aux stimuli impératifs Go (certain et incertain). En revanche, l'onde **N1 postérieure** était plus ample en réponse au stimulus NoGo qu'en réponse au Go incertain. Ceci pourrait refléter un traitement attentionnel accru, au plan perceptif, du stimulus NoGo par rapport au stimulus Go incertain. Cependant, il est intéressant de revenir sur l'interprétation des effets observés au niveau de la N1 en lien avec l'activité dMF170 mise en évidence par Albares et al. (2014), dans le même paradigme que le nôtre mais impliquant un Go/NoGo manuel (i.e. du membre supérieur). Albares et al. ont proposé que la dMF170 soit un marqueur à la fois de processus d'activation automatique, non sélective, de réponse et de processus concomitants – et concurrents – d'inhibition automatique. Les résultats obtenus dans notre étude, avec une amplitude la plus importante de la N1 en réponse aux NoGo, intermédiaire en réponse aux Go incertain et la plus petite en réponse aux Go certain, sont compatibles avec l'interprétation de l'amplitude de cette négativité comme reflétant le niveau d'inhibition requis par la tâche. Il est aussi possible que les sources cérébrales mises en jeu dans les conditions NoGo versus Go incertain et dans les conditions Go incertain versus Go certain soient partiellement différentes. La localisation de sources devrait permettre de vérifier (ou infirmer) cette hypothèse.

L'onde P2 qui suivait la N1 n'était pas significativement différente entre les conditions NoGo et Go incertain. Ceci paraît cohérent avec notre interprétation de cette onde comme associée à la poursuite du traitement de l'information sensorielle, et plus précisément à l'inhibition du traitement de cette information dans le contexte certain par opposition au contexte incertain (Go incertain/NoGo).

Nous avons ensuite observé un complexe N2/P3 typique des tâches de Go/NoGo. L'onde **N2** était plus importante en NoGo qu'en Go incertain. Elle était suivie d'une P3 frontale en réponse au stimulus NoGo (P3 NoGo) et d'une P3 pariéto-occipitale en réponse au stimulus Go. Ces ondes N2/P3 ont été associées à une multitude de processus – inhibiteurs, attentionnels, mnésiques, de contrôle cognitif, etc. – dans le cadre des paradigmes de Go-NoGo, rendant leur interprétation complexe (Asanowicz et al., 2020; Falkenstein et al., 1999b; Folstein et al., 2008; Friedman et al., 2001; Judah et al., 2013; Polich, 2007; Verleger, 2020). Dans notre étude, le fait que l'onde N2 soit d'amplitude similaire entre les conditions Go certain et NoGo (Figure 32 B), suggère qu'il ne peut pas s'agir d'une onde purement associée à des phénomènes inhibiteurs. Elle pourrait plutôt être associée à la poursuite d'un plan moteur. En effet, dans la condition Go certain, le sujet sait qu'il va partir et attend seulement le signal pour initier le plan moteur déjà mis en place. Dans la condition NoGo, le sujet est immobile et le stimulus impératif lui indique de poursuivre ce plan moteur d'immobilité. En revanche, dans la condition Go incertain, le sujet doit initier un nouveau plan moteur en réponse au stimulus impératif, avec un changement d'état de l'état immobile à l'initiation de la marche. Ce changement (*switch*) de plan moteur serait associé à une N2 réduite et à une P3 pariéto-occipitale plus importante. Cette dernière refléterait le contrôle de l'action soutenu nécessaire à l'initiation de la marche, plus important pour le Go incertain que certain parce que le contexte d'incertitude renforce la nécessité d'un contrôle en ligne de l'action. Cette onde P3 était distincte de l'onde P3 frontale observée uniquement en réponse aux stimuli NoGo. En accord avec les données de la littérature, cette P3 NoGo semble associée aux processus inhibiteurs réactifs sélectifs mis en jeu en réponse au stimulus NoGo (Bokura et al., 2001; Falkenstein et al., 1999b; Smith et al., 2008, 2010).

En temps-fréquences, l'inhibition réactive s'est distinguée par une synchronisation des activités dans la bande thêta très importante en réponse aux stimuli NoGo. De plus, la désynchronisation dans la bande bêta qui suit était plus importante dans la condition Go incertain que dans la condition NoGo.

La modulation des activités dans la bande thêta en réponse aux différents types de stimuli impératifs dans notre paradigme est particulièrement intéressante : nous avons observé un **gradient de la puissance des activités thêta** qui semblait correspondre au niveau d'inhibition demandé par la tâche, cette puissance était maximale en condition NoGo, dans laquelle inhibition proactive et réactive s'additionnent, elle était intermédiaire dans la condition de Go

incertain qui impliquait de lever l'inhibition proactive pour initier la marche, et elle était la moins importante dans la condition Go certain, dans laquelle l'inhibition proactive était réduite et le sujet attendait simplement l'arrivée du stimulus impératif pour initier la marche (Figure 32 B). Ceci semble cohérent avec un rôle des activités dans la bande thêta dans les processus de contrôle de réponse et/ou de monitoring de conflit (Cohen & Donner, 2013; De Blasio & Barry, 2013; Kaiser et al., 2022). L'initiation de la marche était la réponse prépotente dans notre étude. Le Go certain représentait une condition où la réponse d'initiation de la marche était certaine, pouvait être prévue ; elle requérait donc le moins de contrôle de réponse. Le caractère incertain du stimulus impératif impliquait plus de contrôle de réponse et de monitoring de conflit entre les deux réponses possibles dans les blocs Go incertain / NoGo, encore renforcé pour la condition NoGo qui réclamait de déclencher la réponse non prépotente (rester immobile). Comme évoqué plus haut, ce contrôle de réponse pourrait reposer sur une communication soutenue entre aires sensorielles de traitement de l'information perceptive, visuelle, et aires motrices, expliquant la dynamique temporelle de la synchronisation des activités thêta, qui débutent dans les régions postérieures et s'étend vers les régions frontales et centrales. Il est d'ailleurs intéressant de noter que les activités thêta se concentraient au niveau fronto-central vers 400 ms, c'est-à-dire dans la même fenêtre temporelle et spatiale que la P3 NoGo observée en PE. Il pourrait être intéressant d'étudier le lien entre ces deux activités.

Nous avons observé ensuite une désynchronisation dans la bande bêta, qui est associée aux conditions de Go et moins importante en NoGo. Il serait intéressant d'étudier s'il y a un couplage entre les activités thêta et bêta. En particulier, on peut se demander si l'augmentation de l'activité thêta implique une désynchronisation bêta plus importante pour initier la marche en réponse au Go incertain par rapport au Go certain (Figure 32 C). Le lien entre synchronisation thêta plus importante dans la condition NoGo et réduction de la désynchronisation bêta dans cette condition pourrait également présenter un intérêt. En bref, il serait intéressant d'étudier si c'est une balance dynamique entre activités dans la bande thêta et activités dans la bande bêta qui détermine la performance à la tâche.

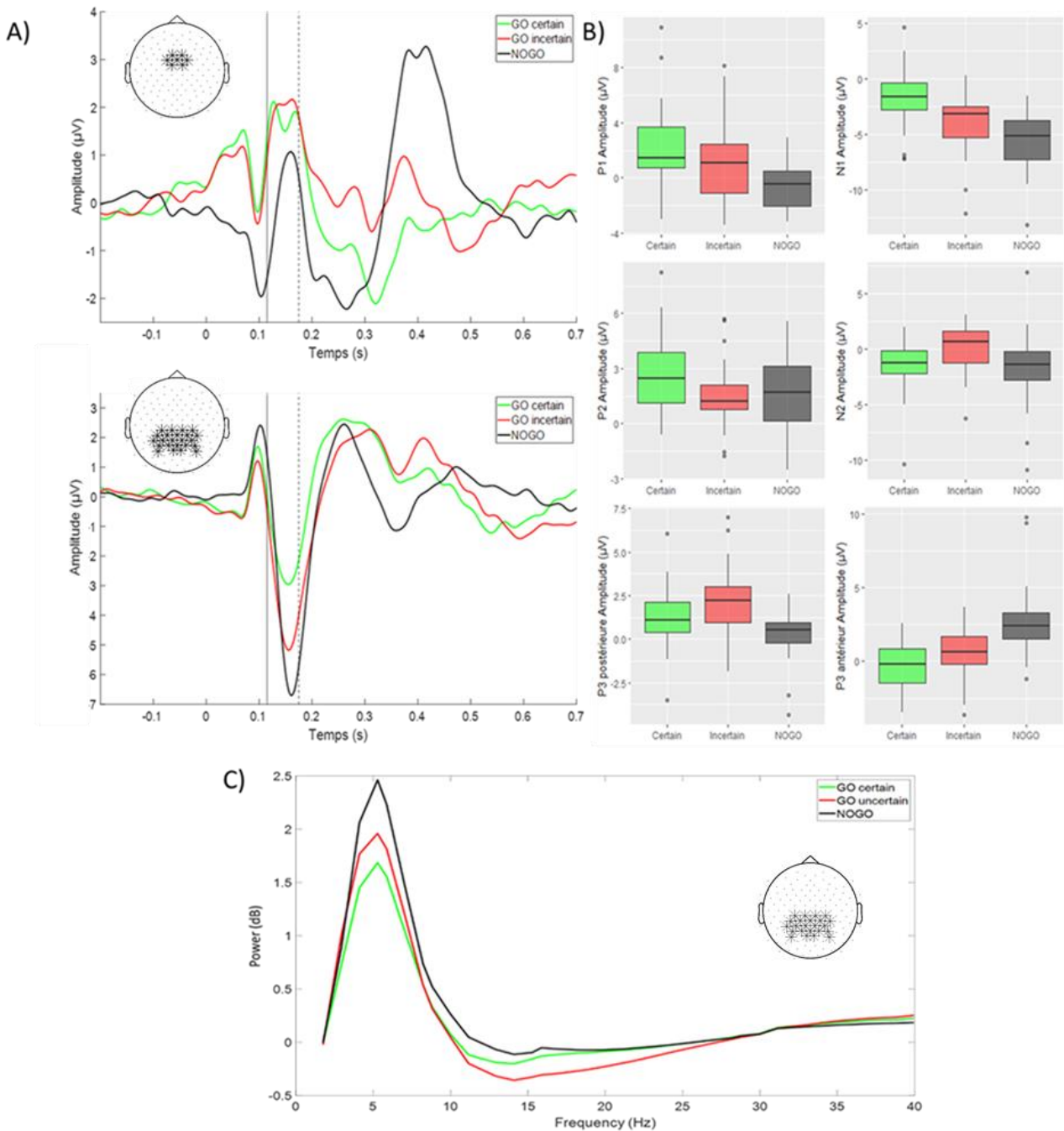


Figure 32 : Synthèse des résultats électrophysiologiques

A) Les PE en réponse au stimulus impératif sont représentés dans les trois conditions (vert : Go certain, rouge : Go incertain, noir : NOGO) sur un groupe d'électrodes centrales (en haut) et postérieures (en bas) représentées par "*" dans les topographies mises en insert. La ligne verticale pleine indique la moyenne du début de déplacement des APA dans la condition Go certain et la ligne verticale en pointillés indique le début de ce déplacement dans la condition Go incertain. B) Les boxplots illustrent l'amplitude des différents PE modulés en fonction des trois conditions expérimentales, Go certain (en vert), Go incertain (en rouge) et NoGo (en gris foncé) : P1, N1, P2, N2, P3 postérieure dite « Go », P3 frontale dite « NoGo ». La barre horizontale représente la médiane, les limites inférieures et supérieure représentent le premier et troisième interquartile, et la barre verticale représente la déviation standard. C) Spectre fréquentiel pour les trois conditions, en réponse au stimulus impératif (0-500 ms).

Dans notre paradigme, nous observons notamment l'intrication de phénomènes attentionnels, inhibiteurs, de contrôle de réponse et moteurs. Nous n'avons pas observé de marqueurs clairs reliés à l'implantation ou à la levée de processus inhibiteurs proactifs mais plutôt des indices indirects sous la forme de modulations du comportement et des activités électrophysiologiques. Il semble de plus que les mécanismes inhibiteurs ne soient pas totalement distincts entre inhibition réactive et proactive. Nos résultats apportent des évidences supplémentaires sur l'hypothèse que l'inhibition proactive serait un mode par défaut du système neuro-cognitivo-moteur renforçant les corrélats électrophysiologiques de l'inhibition réactive. Inhibition réactive et proactive prennent finalement plutôt la forme d'un contrôle dynamique, en continu, du traitement de l'information et de l'action. Ceci se manifeste dès la période pré-stimulus préparatoire, en lien avec une stratégie liée aux contextes, incertain versus certain. Ensuite, on observe peu de modulation des activités dans la période préparatoire (entre stimulus préparatoire et impératif). En revanche les modulations sont massives, étendues dans le temps et sur les électrodes, suite au stimulus impératif, montrant l'intrication entre les phénomènes de levée d'inhibition proactive, d'inhibition réactive, de sélection de l'action et d'initiation du mouvement.

3.2 L'apport de l'étude des anticipateurs : un effet de stratégie?

Lors de l'étude des paramètres d'initiation de la marche des volontaires sains, nous avons remarqué des TR au T0 inférieurs à zéro lors de certains essais, c'est-à-dire que des sujets ont commencé l'initiation du pas avant l'apparition du stimulus Go. Certains sujets présentaient même une moyenne de temps de déclenchements des APA inférieur à 0. Ces résultats sont valables uniquement pour les temps de réaction au T0 et non pour ceux du FO1, montrant donc une réalisation de la tâche correcte.

Les déclenchements de l'action de manière anticipée ne sont pas une observation nouvelle dans l'étude des comportements. Par exemple, une étude réalisée par Kieffaber et al. (2016) a montré l'existence d'ébauches d'erreur (ou erreurs partielles) lors d'une tâche de choix. Les participants de cette étude devaient déplacer un curseur sur un écran vers la droite ou vers la gauche afin de choisir la cible droite ou la cible gauche en fonction d'une consigne changeant régulièrement. Ce dispositif a permis aux examinateurs d'enregistrer le processus de correction de l'action en fonction du déplacement du curseur. Lors des essais réussis ou échoués, le curseur se déplaçait directement vers la cible, bonne ou mauvaise. Il y avait cependant des erreurs partielles, lors desquelles le curseur se déplaçait dans une direction puis le geste était corrigé et la trajectoire du curseur se dirigeait vers la bonne cible (Figure 33). Les erreurs, qu'elles soient partielles ou totales, élicitaient une activité EEG négative précoce appelée *Error Related Negativity* (ERN- Négativité évoquée par l'erreur) et bien connue de la littérature (Wessel, 2012). La correction de cette erreur évoquait une positivité centrale autour de 200 ms (Pe), absente de l'activité évoquée par les essais réussis et échoués, et associée à une synchronisation thêta frontale (Kieffaber et al., 2016).

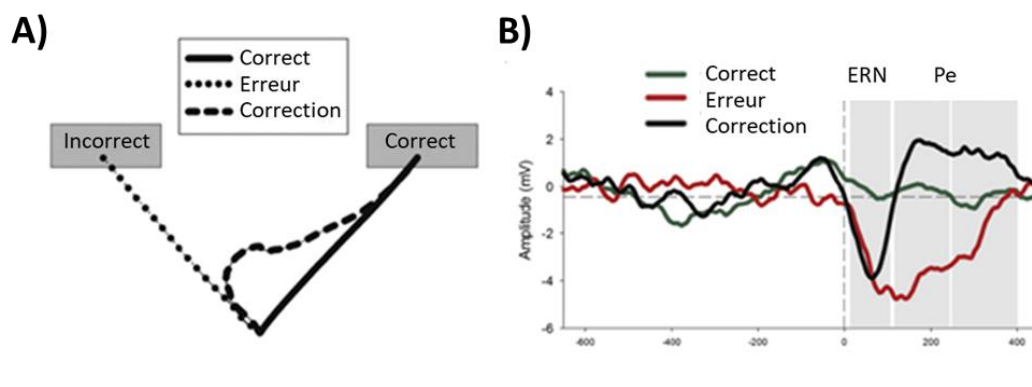


Figure 33 : Les erreurs partielles de Kieffaber et al. (2016)

A) Illustration de la trajectoire du curseur lors d'essais réussis (correct), échoués (erreur) et des erreurs partielles (correction). B) Grande moyenne des PE élicités sur Fz par les trois types d'essais. Les essais échoués élicitent une ERN prolongée dans le temps. Les essais corrigés élicitent une ERN dans un premier temps, suivie par une Pe.

Abbreviations: ERN = Error related Negativity ; Pe = Error Positivity.

D'après Kieffaber et al. (2016).

Des erreurs d'APA ont déjà été étudiées dans d'autres circonstances. Delval et al. (2018) ont par exemple observé les erreurs de programmation motrice dans lesquelles les déplacements du CoP ne respectent pas le déroulé normal de cette action biomécanique. Ces erreurs peuvent être provoquées par des manipulations de la composante attentionnelle. En manipulant l'attention au cours d'une tâche d'initiation de la marche, Delval et al. (2018) ont montré que ces erreurs d'APA étaient associées à une activité EEG dans les bandes de fréquences alpha et bêta traduisant le recrutement de processus sensorimoteurs (Delval et al., 2018). En 2017, Mizusawa et al. ont étudié un autre type d'erreur partielle : les APA déclenchés au mauvais moment. Dans une tâche présentant aux sujets un stimulus préparatoire suivi par un stimulus impératif, des APA étaient présents en réponse au stimulus préparatoire. Lorsque ces APA étaient initiés de manière précoce, les APA amenant à l'initiation de la marche en réponse au stimulus impératif étaient modifiés. Les auteurs en ont conclu qu'une inhibition réactive était mise en place lorsque des APA précoces étaient initiés de manière à ne pas déclencher la marche. Cette inhibition réactive provoquait la modulation des APA réussis (Mizusawa et al., 2017).

Ces éléments nous ont amenés à nous pencher plus en avant sur les phénomènes d'anticipation observés dans notre étude. Nous observons chez certains sujets des ajustements

posturaux qui n'aboutissent pas à une initiation de la marche. Ces ajustements posturaux sont observés en réponse au stimulus préparatoire. Ils n'aboutissent pas à une initiation de la marche prématurée, nous pouvons donc parler d'ébauches d'erreur. Les sujets ébauchent ainsi des APA puis corrigent en temps réel et ne poursuivent pas leur programme moteur. Nous avons décidé de réaliser une analyse post-hoc de ces comportements pouvant donner des renseignements précieux sur les processus inhibiteurs mis en place. Notre hypothèse est que les sujets anticipateurs ne mettent pas en place d'inhibition proactive dans le contexte incertain de la même manière que les sujets non-anticipateurs. Ils devraient alors ne pas éliciter de P3 post-stimulus préparatoire différente entre les conditions Go certain et Go incertain. De la même manière, si la synchronisation thêta en réponse au stimulus impératif est le reflet de processus inhibiteurs précoces, le niveau de cette synchronisation ne devrait pas différer entre les conditions Go certain et Go incertain chez les anticipateurs. Afin de réaliser ces analyses, un retour sur les données a été nécessaire et une nouvelle méthodologie d'analyse a été mise en place.

3.2.1 Méthodologie

3.2.1.1 Description de l'approche

Dans notre analyse initiale, le marquage manuel des évènements de la marche ne prenait en compte que les APA réalisés au moment du stimulus impératif et précédant l'initiation de la marche, négligeant si des ajustements posturaux étaient réalisés au moment du stimulus préparatoire. Nous sommes donc revenus sur ces données en marquant deux types d'évènements : les premiers APA observés (peu importe à quel moment ils étaient réalisés) et les APA menant à l'initiation de la marche (Figure 34).

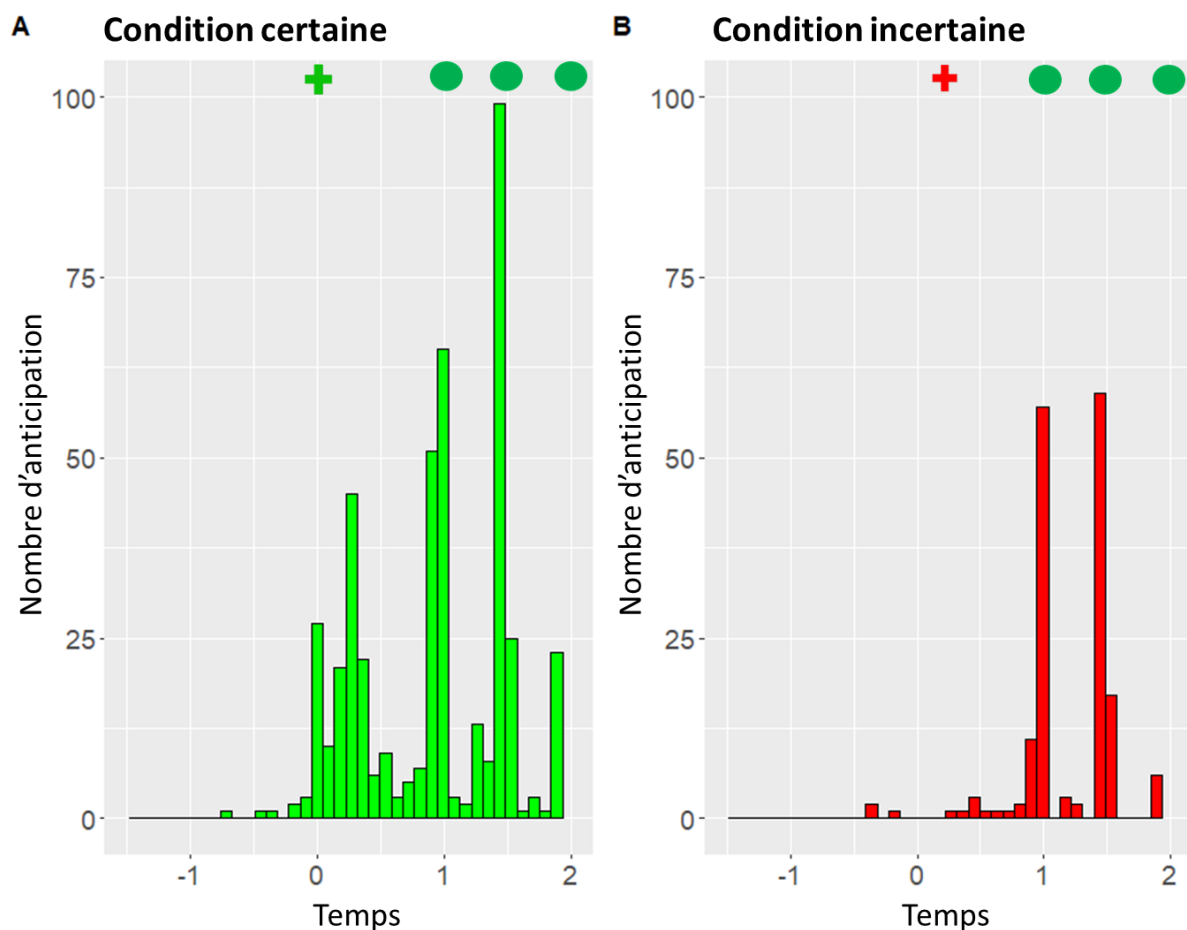


Figure 34 : Répartition des essais anticipés en condition certain (A) et en condition incertaine (B) au cours du temps, en moyenne sur le total des sujets.

Le stimulus préparatoire est représenté pour les conditions certaine et incertaine par un signe plus vert et rouge respectivement. Les stimuli impératifs Go pour chaque intervalle inter-stimulus sont représentés par un rond plein vert.

Ce traitement nous a permis d'identifier des sujets contribuant majoritairement à ces anticipations et des sujets y contribuant peu. Nous avons considéré comme anticipateurs, les sujets présentant plus de 30 anticipations (déclenchement des APA avant l'apparition du stimulus impératif) et comme non anticipateurs les sujets en présentant moins. Ce nombre a été déterminé sur la base de l'observation de la distribution du nombre d'anticipations par sujet. Nous avons ainsi créé deux sous-groupes de sujets : les anticipateurs (n=12) et les non-anticipateurs (n=11) (Figure 35).

3.2.1.2 Analyses statistiques

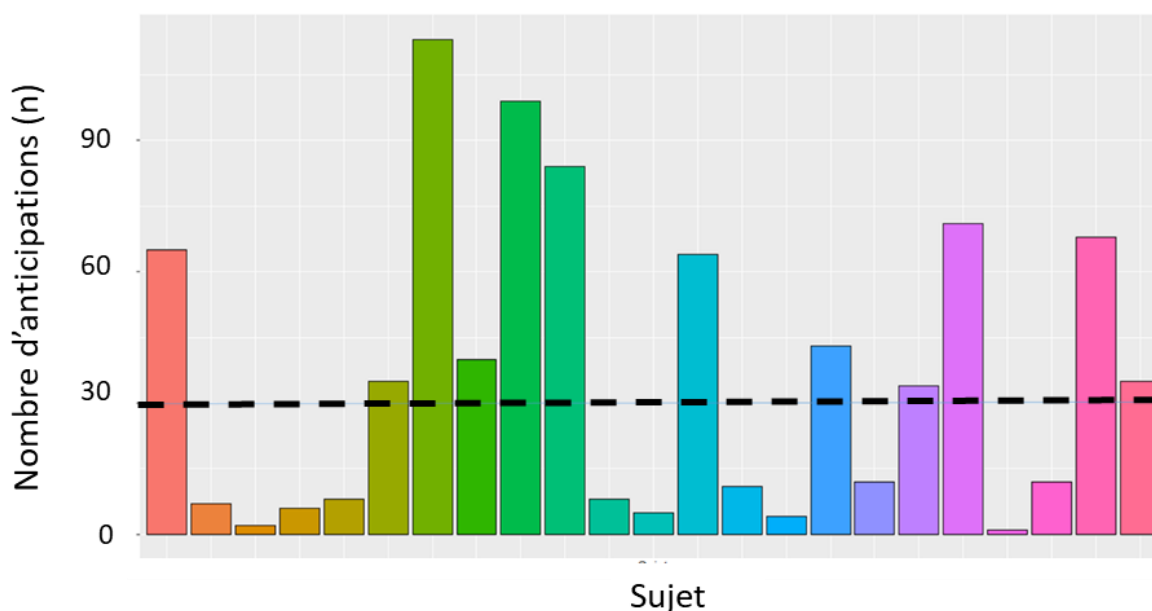


Figure 35 : Répartition du nombre d'anticipations par sujet.

Les barres de l'histogramme représentent le nombre d'anticipations pour chaque sujet. La barre horizontale en pointillé noir est située à n=30 anticipations ce qui constitue notre seuil pour déclarer un sujet comme anticipateur.

Le logiciel R (version 4.0.2) a été utilisé pour l'analyse statistique des données. Nous avons d'abord analysé les caractéristiques comportementales de l'initiation du pas dans les deux sous-groupes. L'anova à deux facteurs a été réalisée en comparant les sujets en inter-groupes anticipateurs/non-anticipateurs et entre conditions (certaine/incertaine). Pour cela,

nous avons réalisé des ANOVA avec deux facteurs : un facteur de groupe (anticipateur/non-anticipateurs) et un facteur intra-sujet (conditions Go certain et Go incertain) (fonction ezANOVA du package ez de R). Ces ANOVA ont été réalisées sur chacun des paramètres de l'initiation du pas (TR au TO, TR au FO1, durée de APA, amplitude antéro-postérieure et médio-latérale des APA, longueur et largeur du premier pas). Nous rapportons les valeurs de F et les valeurs de significativité (p) associées ainsi que la taille d'effet (η^2_g). Afin de tenir compte des comparaisons multiples, une correction de Bonferonni a été appliquée. Le seuil de significativité des données comportementales a donc été fixé à $p < 0.0071$ ($0.05/7$). En cas d'interaction, des comparaisons planifiées ont été effectuées à l'aide de test de Wilcoxon.

Concernant les PE, nous avons extrait l'amplitude moyenne des PE sur les électrodes et dans les fenêtres temporelles où elles avaient été observées dans notre étude initiale. Ainsi, pour les activités en réponse au stimulus préparatoire, nous avons extrait l'amplitude moyenne de l'onde P3 sur les électrodes pariéto-occipitales. En réponse au stimulus impératif, nous avons extrait les amplitudes moyennes de la P1, la N1, la P2, la N2 et la P3 sur les électrodes et les fenêtres temporelles indiquées dans le tableau 5.

Concernant les activités temps-fréquences, nous avons extrait la puissance moyenne des activités dans la bande alpha pré-stimulus préparatoire (8-12Hz). En réponse au stimulus impératif, nous avons extrait la puissance moyenne des activités dans la bande thêta (4-8Hz) et la bande alpha/bêta bas (8-21Hz).

		Activité	Temps (ms)	Electrodes
PE	Stimulus préparatoire	P3	GOc vs GOi vs NoGo [480 510]	FCC1h, C1, Cz, C2, C4, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CCP6h, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4
		P1	GOc vs GOi vs NoGo [100 130]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
		N1	GOc vs GOi vs NoGo [150 200]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4
	Stimulus impératif	P2	GOc vs GOi vs NoGo [200 300]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4
		N2	GOc vs GOi [340 370]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
			GOi vs NoGo [200 300]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
		P3 antérieure	GOi vs NoGo [350 450]	F1, Fz, F2, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FC1, FCz, FC2
		P3 postérieure	GOc vs GOi [400 430]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4, POO1, POO2
			GOi vs NoGo [350 450]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4, POO1, POO2
Temps - fréquence	Pré-stimulus préparatoire	alpha	GOc vs GOi [-300 -500]	CPz, CP2, CP4, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, POz, PO4
	Stimulus impératif	Thêta	GOc vs GOi vs NoGo [0 250]	CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CPP6h, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h
		Alpha/bêta bas	GOc vs GOi vs NoGo [250 450]	CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CPP6h, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h

Tableau 5 : Fenêtres de temps et électrodes utilisées pour extraire l'amplitude moyenne de chaque activité.

L'inhibition proactive correspond aux comparaisons GOi vs GOc. L'inhibition réactive correspond aux comparaisons GOi vs NoGo.

Les données EEG ont été analysées à l'aide d'ANOVA avec pour facteur inter-sujets le groupe (anticipateur/non-anticipateur) et pour facteur intrasujet la condition (Go certain/Go incertain). Pour chaque type d'activité (PE/temps-fréquences) et chaque fenêtre d'activité (centrée sur stimulus préparatoire ou stimulus impératif), nous avons appliqué des corrections pour comparaisons multiples de Bonferonni en fonction du nombre de tests effectués. Le seuil de significativité était donc de $p=0.01$ ($0.05/5$) pour les PE en réponse au stimulus impératif et de $p=0.025$ ($0.05/2$) pour les activités en temps-fréquences en réponse au stimulus impératif. Ce seuil était identique pour la comparaison des conditions Go incertain et NoGo en réponse au stimulus impératif.

3.2.2 Résultats

3.2.2.1 Résultats comportementaux

L'étude de la répartition des anticipations entre les conditions certaine et incertaine a montré que les sujets ont présenté davantage d'APA anticipés en condition certaine (16.61 +/- 21.33 essais par sujet) qu'en condition incertaine (8.56 +/- 9.3 essais par sujet) en réponse au stimulus impératif comme au stimulus préparatoire. Il est intéressant de noter qu'à la présentation du stimulus préparatoire, très peu d'anticipations ont eu lieu en contexte incertain (Figure 36).

L'ANOVA effectuée sur les temps de réaction à T0 a montré un effet de groupe ($F(1, 21) = 18.49$, $p = 0.00032 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.46$) et un effet de condition ($F(1, 21) = 54.5$, $p = 2,91 \cdot 10^{-7} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.09$). Les anticipateurs avaient un TR au T0 inférieur aux non-anticipateurs, et les TR au T0 étaient inférieurs en condition certaine par rapport à la condition incertaine. Sur les temps de réaction au FO1, l'ANOVA a aussi montré un effet de condition, comme rapporté dans le chapitre précédent ($F(1, 21) = 74.02$, $p = 2,51 \cdot 10^{-8} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.08$). L'effet de groupe était significatif avant correction pour comparaisons multiples ($F(1, 21) = 4.92$, $p = 0.037 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.09$). Ceci indique que, bien qu'anticipant le déclenchement des APA, les anticipateurs ne commettaient pas de départ, au sens de décolllement du pied, significativement anticipé (Figure 36).

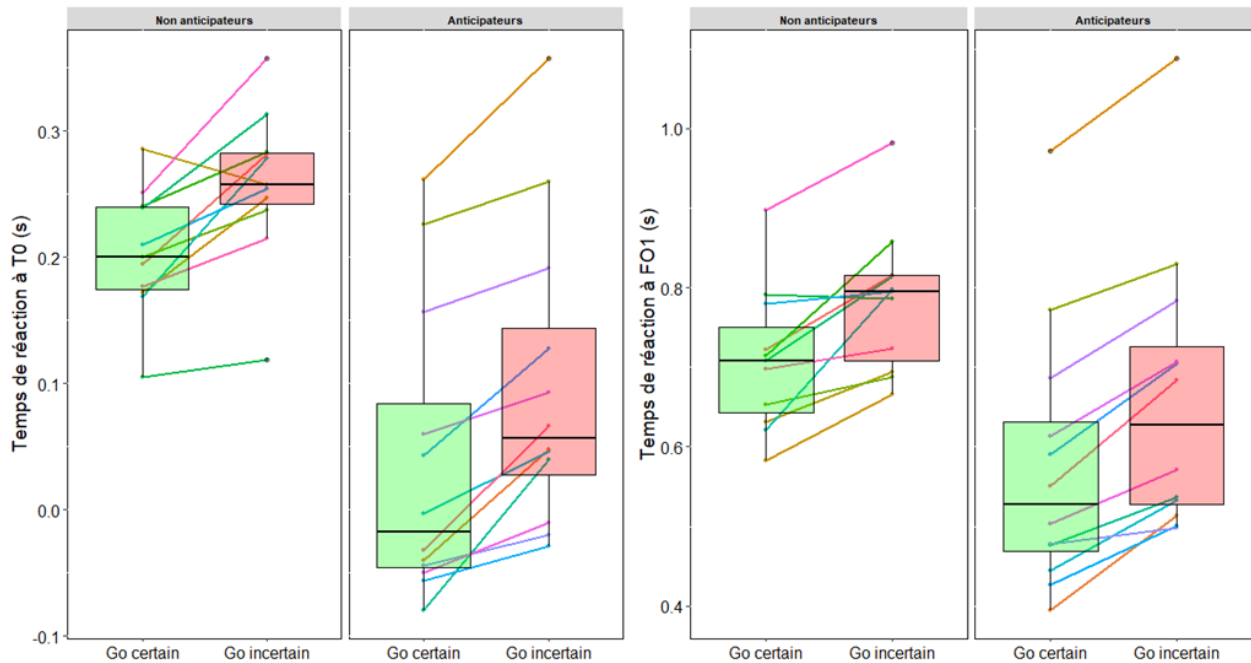


Figure 36 : Comparaison des temps de réaction au début des APA (à gauche) et au décolllement du premier pied (à droite) dans les groupes anticipateurs et non-anticipateurs.

La condition Go certain est représentée par un boxplot vert et la condition Go incertain par un boxplot rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du boxplot) et la déviation standard (barre verticale) des données au travers des sujets. Chaque barre colorée représente un sujet.

L'amplitude médio-latérale des APA montrait un effet de condition non significatif après correction pour comparaisons multiples ($F(1,21) = 6.9$, $p = 0.016 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.007$) avant correction pour comparaisons multiples de Bonferroni. Aucune interaction n'a été observée entre le groupe et la condition. Les autres paramètres de l'initiation du pas ne montraient ni d'effet de condition ni d'effet de groupe ni interaction.

3.2.2.2 Résultats électrophysiologiques

Les mêmes fenêtres de temps et électrodes utilisées dans notre étude initiale ont été analysées pour évaluer les différences entre anticipateurs et non-anticipateurs. Nous nous centrons ici sur les effets de groupe et les interactions entre groupe et condition, les différences entre les conditions certaine et incertaine ayant été analysées dans notre étude initiale.

Les corrélats électrophysiologiques de l'inhibition proactive étaient modifiés entre nos deux sous-groupes. Tout d'abord, concernant les PE en réponse au stimulus préparatoire, nous avons obtenu une interaction entre la condition et le groupe au niveau de l'onde P3 ($F(1,21) = 4.61, p = 0.044, \eta^2_g = 0.06$). L'onde P3 était plus ample en condition Go incertain qu'en condition Go certain uniquement dans le groupe des non-anticipateurs (Figure 37 A). Il n'y a pas eu d'effet significatif du contexte dans le groupe anticipateur.

En réponse au stimulus impératif, nous avons observé une différence entre groupes uniquement au niveau de l'onde P3 ($F(1,21) = 5.73, p = 0.02 > 0.01, \eta^2_g = 0.18$). L'onde P3 était plus ample dans le groupe anticipateur que dans le groupe non-anticipateur. Cependant, cet effet ne résistait pas à la correction pour comparaisons multiples et il n'y a pas eu d'interaction entre le groupe et la condition (Figure 37 B). Nous n'avons pas observé de différence significative au niveau des autres activités en PE.

Concernant la décomposition des activités en temps-fréquences, nous avons observé un effet de condition ($F(1,21) = 8.3, p = 0.009 < 0.025, \eta^2_g = 0.016$) et une interaction entre groupe et condition ($F(1,21) = 6.77, p = 0.016 < 0.025, \eta^2_g = 0.013$) au niveau des activités dans la bande alpha/bêta bas. Nous avons mené des comparaisons planifiées des effets de condition (Go certain vs Go incertain) dans chaque groupe. Elles indiquaient que la différence de désynchronisation alpha/low bêta n'était observée que dans le groupe non-anticipateur ($V=62, p=0.007$). Elle était non significative dans le groupe anticipateurs ($V=41, p = 0.91$) (Figure 37 C). Aucune autre différence au niveau des activités en temps-fréquence n'a été observée.

Aucune des activités identifiées dans l'étude précédente n'a montré de différence statistiquement significative entre les anticipateurs et les non-anticipateurs en ce qui concerne l'inhibition réactive (différences d'activités en PE et en temps-fréquences entre Go incertain et NoGo en réponse au stimulus impératif).

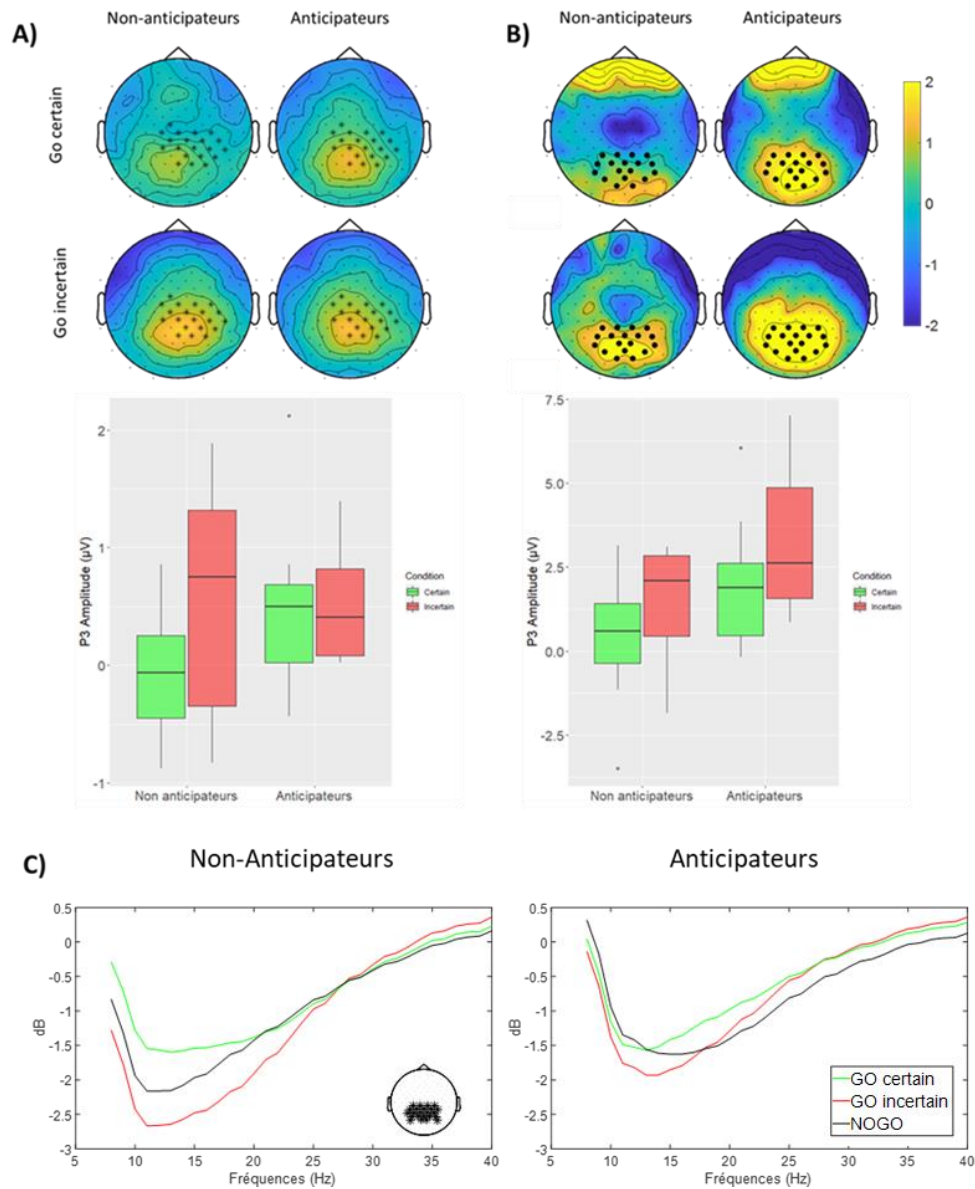


Figure 37: Activités électrophysiologiques distinguant les anticipateurs et les non-anticipateurs

A) La P3 post-stimulus préparatoire est illustrée par une topographie (partie supérieure) où les électrodes indiquées par '*' sont celles du cluster obtenu sur le groupe entier. Les valeurs de ces électrodes ont été moyennées dans les deux groupes entre 430 et 510 ms pour représenter les barplots de la partie inférieure. Dans ces barplots, la ligne horizontale noire épaisse représente la moyenne, les limites des rectangles représentent le 2^{ème} et 3^{ème} interquartile, les lignes noires verticales représentent la déviation standard. B) La P3 post-stimulus impératif est représentée par une topographie (partie supérieure) où les électrodes indiquées par un '•' celles utilisées pour l'analyse par sous-groupe. Les barplots représentent l'amplitude moyenne sur les électrodes entre 400 et 430 ms. Sont représentés : la moyenne (ligne horizontale noire épaisse), les 2^{ème} et 3^{ème} interquartiles (limite des rectangles) et les déviations standards (lignes verticales noires). C) Les spectres de puissance sont représentés pour les trois conditions chez les non-anticipateurs (à gauche) et les anticipateurs (à droite) avec la fréquence en ordonnée et la puissance en abscisse entre 250 et 450 ms. Les électrodes utilisées pour le tracé sont représentées par des '*' sur la topographie.

3.2.3 Discussion

Ici, nous avons étudié les différentes activités mises en évidence dans notre étude initiale en les comparant entre deux sous-groupes de sujets présentant des comportements différents en termes de temps de réaction de déclenchement des APA : un groupe anticipateur (présentant plus de 30 anticipations au total sur 120 essais Go) et un groupe non-anticipateur (présentant moins de 30 anticipations). Nous avons analysé les données comportementales et électrophysiologiques entre ces sous-groupes en nous basant sur les activités identifiées dans l'étude initiale.

Au niveau comportemental, nous avons confirmé que les anticipateurs présentaient un départ plus rapide dans les conditions Go certain et Go incertain que les non anticipateurs. À l'exception de leur TR au T0, leurs paramètres d'initiation de la marche restaient cependant non significativement changés. La différence de TR au T0 comme au FO1 entre Go certain et Go incertain restait observée globalement, confirmant que notre effet comportemental dans l'étude initiale n'était pas lié aux anticipateurs (i.e. temps de réaction plus long en contexte incertain qu'en contexte certain).

L'analyse des paramètres d'initiation de la marche nous a également indiqué que les APA en réponse aux stimuli préparatoires étaient de réelles ébauches d'erreurs et non des APA prématurés car la durée des APA liée à l'initiation du pas était inchangée entre les anticipateurs et les non-anticipateurs. En effet, s'il s'agissait d'APA prématurés amenant une correction en temps réel, la durée des APA serait augmentée pour permettre la régulation du comportement, le TR au FO1 étant positif dans toutes les conditions. Les anticipateurs semblent alors avoir mis en place une stratégie différente des non-anticipateurs qui pourrait reposer sur la mise en place de processus inhibiteurs proactifs différents entre les deux groupes : les anticipateurs ont moins engagé d'inhibition proactive que les non-anticipateurs.

L'étude de la P3 post-stimulus préparatoire a montré une interaction entre le groupe et la condition. Chez les anticipateurs, cette activité n'était pas différente en fonction du contexte certain ou incertain. Ceci suggère que les sujets de ce groupe ont considéré les deux contextes de manière similaire. Cette observation est en accord avec notre interprétation de la P3 en réponse au stimulus préparatoire comme marqueur de l'inhibition proactive, plus ample dans le contexte incertain que dans le contexte certain chez les non-anticipateurs. Ces résultats suggèrent l'existence de plusieurs stratégies dans notre tâche, associées à des compromis

entre vitesse et performance (*Speed-accuracy Tradeoff*, SAT) différents. Ces stratégies seraient : une stratégie d'inhibition proactive en condition incertaine (comme supposée et à la base de notre condition Go incertain au sens du classique Go-NoGo), et une stratégie d'inhibition proactive moindre, du moins égale entre les conditions certaine et incertaine, avec une régulation en ligne plus importante du comportement.

Reddi et Carpenter, en 2000, ont demandé à quatre volontaires sains d'effectuer une tâche de temps de réaction avec choix en privilégiant soit la vitesse soit la performance. Ils ont observé que l'augmentation de la vitesse était accompagnée de performances diminuées (Reddi & Carpenter, 2000). Les sujets privilégient donc la rapidité d'exécution au détriment de la performance de la tâche : il y a un compromis entre les deux variables. En 1983, Pfefferbaum avait déjà remarqué une augmentation de l'amplitude de la P3b dans la condition où il fallait privilégier la vitesse sur la performance. Nous avons retrouvé cette augmentation d'amplitude dans le groupe anticipateur de notre étude, sur le plan qualitatif. La P3 post-Cue pourrait alors être un témoin de l'état d'activation du réseau sensori-moteur modulé par l'inhibition proactive. Au moment du stimulus préparatoire, son amplitude était égale dans les deux conditions chez les anticipateurs car ils anticipaient le fait de prendre une décision et de devoir agir. Chez les non-anticipateurs, la P3 était plus importante en contexte incertain témoignant d'une modulation de l'activation des réseaux sensorimoteurs par l'inhibition proactive.

L'onde P3 postérieure pourrait ainsi refléter le contrôle en temps réel de l'action au moment du stimulus préparatoire comme du stimulus impératif. Chez les anticipateurs, la stratégie de privilégier la vitesse à la performance les oblige à corriger en ligne leur comportement pour éviter les erreurs. Ils ne font d'ailleurs que des ébauches d'erreur ou erreurs partielles car aucun pas n'est enclenché sur le stimulus préparatoire ou le stimulus NoGo. Chez les non-anticipateurs, la stratégie est de privilégier la performance à la vitesse. Ceci nécessite un niveau d'inhibition proactive supérieure en condition incertaine qu'en condition certaine. Cette inhibition correspondrait à un contrôle accru, en ligne de l'action. Ce contrôle est mis en place différenciellement en réponse au stimulus préparatoire chez les non-anticipateurs alors qu'il est accru en réponse au stimulus impératif chez les anticipateurs. La P3 est ainsi plus ample en réponse au stimulus impératif dans les deux conditions de Go chez les anticipateurs car ils initient les APA puis contrôlent en temps réel leur action de manière soutenue.

En temps-fréquences, nous avons observé une interaction entre le groupe et la condition au niveau de la désynchronisation alpha/bêta bas en réponse au stimulus impératif de type Go certain et Go incertain. L'effet observé entre les conditions dans l'étude initiale semble dû aux non-anticipateurs. Dans le groupe anticipateur, la désynchronisation alpha/bêta n'était pas significativement différente entre les deux conditions Go certain et Go incertain. Récemment, une étude a montré que cette désynchronisation est plus ample chez les sujets plus rapides mais avec une performance diminuée (McMackin et al., 2021). Cependant, sur un plan qualitatif, nous remarquons que la puissance de l'activité dans la bande alpha/bêta bas semble similaire entre Go certain et NoGo chez les non-anticipateurs. Ceci suggère que cette activité n'est pas seulement liée à l'initiation du mouvement. Considérée avec la différence de modulation de l'activité alpha/bêta bas selon le contexte certain/incertain, observée entre anticipateurs et non-anticipateurs, la désynchronisation alpha/bêta bas est associée au contexte cognitif, en particulier ici, plus qu'à l'initiation du mouvement en elle-même.

Afin d'étudier plus en avant ces processus, il serait intéressant de réaliser une étude dissociant systématiquement les différentes stratégies cognitives possibles et privilégiant soit la performance (avec un contrôle proactif fort), soit la vitesse (avec un contrôle proactif réduit), sur un plus grand échantillon d'individus.

Nous pouvons aussi considérer comme une limite de notre étude d'avoir utilisé 3 valeurs seulement d'intervalle inter-stimulus (ISI) (1s, 1.5s, 2s) rendant l'occurrence des stimuli impératifs plus prédictible qu'avec un ISI aléatoire (Coull & Nobre, 2008). Ceci peut expliquer la proportion importante, en regard des consignes de la tâche, d'anticipateurs observés dans notre étude.

3.3 Conclusion de la première partie expérimentale

Dans cette première partie expérimentale, nous avons tout d'abord montré que les paramètres d'initiation de la marche n'étaient pas influencés par le contexte d'incertitude chez les volontaires sains. En effet, seul le temps de déclenchement de l'initiation de la marche est retardé (temps de réaction au T0 et au FO1) alors que les APA et le premier pas ne sont pas modifiés par le contexte cognitif. De plus, nous avons vu que des stratégies différentes émergeaient entre les individus apportant de la variabilité dans nos observations.

Nous avons identifié des signatures électrophysiologiques témoignant de l'implication de nombreux processus cognitivo-moteurs dans l'initiation de la marche chez le sujet sain. Le contexte influençait les activités électrophysiologiques dès le stimulus préparatoire avec des modulations attentionnelles sous la forme d'une modulation de l'activité alpha pré-stimulus préparatoire et d'une modulation de la P3 pariéto-occipitale post-stimulus préparatoire. En réponse au stimulus impératif, nous avons observé que l'inhibition proactive et réactive modulaient les activités motrices et les processus exécutifs. Tout d'abord, une P1 centrale a été observée, que nous avons interprétée comme d'origine motrice, reflétant des processus d'équilibration endogènes liés à l'initiation de la marche. Elle était suivie par une N1 pariéto-occipitale impliquée dans le contrôle inhibiteur proactif et réactif : cette N1 était modulée en fonction du besoin de levée de l'inhibition proactive en réponse au stimulus Go incertain ainsi que du besoin de renforcement de l'inhibition réactive en réponse au stimulus NoGo. Le caractère précoce de cette N1 suggère qu'elle serait impliquée dans des processus de contrôle inhibiteur automatique. Un traitement sensorimoteur reflété par la P2 était, en outre, prédominant dans les conditions de Go certain et de Go incertain. Le complexe N2/P3, déjà identifié dans des tâches de Go/NoGo, était modulé en réponse au stimulus impératif. Nous avons interprété ces composantes comme reflet de la poursuite d'un plan moteur (N2) et du contrôle de l'action en ligne (P3).

Concernant les activités en temps-fréquence, la synchronisation thêta reflétait soit le niveau de contrôle inhibiteur requis lors de l'action soit une communication entre régions nécessaire à l'implantation du contrôle inhibiteur. Le caractère étendu dans le temps de cette modulation dans la bande thêta et les études antérieures sur cette bande d'activité nous amènent à suggérer qu'elle reflète un contrôle inhibiteur de nature cognitive, volontaire. Enfin,

les activités alpha/bêta étaient désynchronisées pour permettre le départ en condition incertaine. L'étude des anticipateurs nous a de plus montré que cette activité ne différenciait pas nécessairement les conditions Go certain et NoGo. Ceci suggère que le contexte module le besoin de désynchronisation bêta permettant le mouvement.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis directement en évidence les réponses liées à la mise en place d'une inhibition proactive mais plutôt des modulations des activités électrophysiologiques traduisant le besoin de lever l'inhibition proactive, qui semble donc être un état par défaut, pour initier le pas en condition incertaine.

Ces activités ayant été identifiées, nous pouvons maintenant étudier l'hypothèse selon laquelle les difficultés d'initiation du mouvement dans la maladie de Parkinson seraient liées à l'existence d'une inhibition proactive excessive. Pour ce faire, nous pouvons comparer les signatures obtenues chez les volontaires aux signatures observées chez des patients sans traitement médicamenteux et dont la stimulation du noyau subthalamique a été éteinte. Nous allons également pouvoir étudier l'influence de la stimulation de cette structure sur les processus inhibiteurs qui sont investigués dans ce travail de thèse.

CHAPITRE IV

LES PROCESSUS INHIBITEURS DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET LEURS MODULATIONS PAR LA STIMULATION DU NOYAU SUBTHALAMIQUE

Les processus inhibiteurs dans la maladie de Parkinson et leurs modulations par la stimulation du noyau subthalamique

4

4.1 Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative qui s'inscrit dans un dysfonctionnement des ganglions de la base. Au sein de ces structures, le noyau subthalamique (NST) est considéré comme un centre inhibiteur important. Impliqué dans la voie indirecte, il y tiendrait le rôle de frein moteur. En tant que première cible corticale au sein de la voie hyperdirecte, il serait clé lorsqu'une inhibition rapide est nécessaire. Dans la MP, le noyau subthalamique est une cible d'intervention chirurgicale privilégiée d'implantation de la stimulation cérébrale profonde (SCP-NST). Cette opération permet d'améliorer certains aspects de l'akinésie, symptôme central de la pathologie caractérisée notamment par une difficulté d'initiation du mouvement (Albares et al., 2014). Ce trouble se révèle en particulier lors de la marche avec des phénomènes de blocage de la marche (« *freezing of gait* »). La survenue et la sévérité de ce trouble sont en particulier corrélées à la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives. Plus spécifiquement, on retrouve chez les patients une exagération des processus inhibiteurs (Albares et al., 2014). Ceux-ci permettent habituellement de sélectionner des réponses adaptées en réaction à des événements externes ou internes, parmi un ensemble de réponses possibles. Ainsi, les capacités motrices des patients seraient fortement dépendantes de processus exécutifs, non moteurs. Les processus inhibiteurs proactifs et réactifs n'entreraient pas en jeu de façon équivalente dans l'akinésie parkinsonienne.

Même si les bases cérébrales des différents types de processus inhibiteurs restent mal connues, les études sur le membre supérieur ont permis d'investiguer les réseaux cortico-sous-corticaux mis en jeu dans l'inhibition, impliquant l'aire motrice supplémentaire, les ganglions de la base, et plusieurs structures du cortex préfrontal comme le cortex cingulaire antérieur ainsi que le gyrus frontal inférieur (Albares et al., 2014; Aron & Poldrack, 2006; Benis et al., 2014; Hikosaka & Isoda, 2010; Swann et al., 2009). Au niveau électrophysiologique, le rythme bêta est observé dans le NST où il est considéré comme un frein comportemental (Kühn et al.,

2004a). Dans la maladie de Parkinson, le NST semble présenter une activité excessive au niveau cellulaire (Steigerwald et al., 2008). Cette activité est reflétée en potentiels de champs locaux par une synchronisation bêta très forte qui semble être diminuée par la stimulation (Kühn et al., 2008; Tinkhauser, Pogosyan, Little, et al., 2017; Torrecillos et al., 2018). L'origine de ce rythme bêta est mal connue et pourrait être corticale (Benedek et al., 2014; Litvak et al., 2011) mais sa présence en excès chez les patients atteints de MP nous amène à l'hypothèse d'une inhibition proactive trop forte chez ces patients expliquant la difficulté d'initiation du mouvement. La SCP-NST améliorerait alors la mise en jeu comme la levée de l'inhibition proactive par une inhibition de cette structure (Filali et al., 2004; Guo et al., 2018). En diminuant l'activité bêta dans l'ensemble des circuits cortico-sous-corticaux du contrôle inhibiteur, la SCP permettrait une normalisation des processus inhibiteurs et ainsi l'amélioration des symptômes moteurs (Kühn et al., 2009; Little & Brown, 2014; Swann et al., 2011).

Dans la partie expérimentale précédente, nous avons identifié des activités corticales liées à l'inhibition proactive et d'autres liées à l'inhibition réactive. L'inhibition serait en fait un mode par défaut du système neuro-cognitivo-moteur. Elle permettrait de moduler de façon dynamique le traitement de l'information et le contrôle en temps réel, afin d'aboutir à une prise de décision et à l'initiation ou à l'inhibition réactive du mouvement. Les différents processus sont reflétés par des activités EEG différentes. La levée de l'inhibition proactive serait reflétée par une diminution de l'amplitude de la N1 pariéto-occipitale et associée à une désynchronisation bêta permettant l'initiation du mouvement. L'inhibition réactive sélective serait, elle, associée à une P3 frontale. Toutes ces activités seraient régulées par une communication inter-régions corticales impliquant la bande thêta, variant en fonction du besoin d'inhibition.

Dans cette partie expérimentale, j'utilise la même tâche de Go/NoGo - Go certain associée à l'initiation de la marche chez des patients opérés pour SCP-NST, afin d'étudier l'interaction entre processus inhibiteurs et initiation du pas chez les patients, au plan comportemental et électrophysiologique (EEG), en caractérisant les processus inhibiteurs altérés dans la maladie et en examinant si la SCP-NST permet de les rétablir.

Dans notre tâche, nous nous attendons donc à des TR accrus chez les patients en OFF-SCP reflétant une inhibition accrue. La différence de TR entre Go certain et Go incertain pourrait

s'en trouver atténuée. De plus, nous nous attendons à une normalisation des TR en ON-SCP avec des TR plus longs en Go incertain qu'en Go certain comme chez les sujets sains. Les autres paramètres du pas ne seraient pas modifiés par le contexte certain ou incertain mais pourraient être dégradés par la pathologie et améliorés grâce à la stimulation du NST.

Au niveau électrophysiologique, du fait d'une inhibition proactive anormalement accrue chez les patients OFF-SCP, nous nous attendons à ce que le PE impliqué dans la levée de l'inhibition (N1) soit présent plus fortement au stimulus impératif Go (certain comme incertain) afin de permettre le départ. Il devrait en être de même avec une désynchronisation bêta plus forte chez les patients en OFF-SCP que chez les VS alors que nous attendons une synchronisation thêta post-stimulus impératif moins prononcée. La surexpression de l'inhibition proactive pourrait limiter le besoin de contrôle en temps réel du mouvement. Les patients OFF-SCP présenteraient en conséquence des P3 postérieures moins amples en réponse aux stimuli Go. De la même manière, le besoin d'inhibition réactive serait moindre chez ces patients car déjà en situation d'inhibition donc la P3 NoGo frontale devrait être moins ample que chez les volontaires sains. La SCP-NST devrait permettre une normalisation au moins partielle de ces activités. Les activités P1 et P2, associées au contrôle moteur et au traitement sensorimoteur ne devraient pas être affectées par la pathologie.

Ces résultats contribueront à comprendre le rôle et les bases cérébrales des processus inhibiteurs dans la MP, en lien avec la SCP-NST, en contexte d'initiation de la marche.

4.2 Méthodologie

Comme expliqué dans la partie Méthodologie générale (p.115), la tâche utilisée est la même que pour les volontaires sains. Cependant, les patients réalisent moins d'essais car ils effectuent une fois la tâche en ON-SCP (10 Go certain, 40 Go incertain/NoGo mixés, 10 Go certains) puis en OFF-SCP. 20 essais de chaque condition sont donc enregistrés dans chaque état de stimulation.

4.2.1 Population

Nous avons inclus 16 patients (détailés dans le Tableau 2 en méthodologie générale p.117) mais un d'entre eux n'a pas pu effectuer la tâche de marche en OFF-SCP. De plus, à cause d'un problème technique, les données comportementales d'un sujet en OFF-SCP n'ont pas pu être analysées. Nous avons donc analysé les données comportementales de 14 sujets et de 15 sujets en EEG.

4.2.2 Spécificités de traitement des données EEG chez les patients

La SCP délivre des stimulations périodiques à une fréquence de 130Hz avec des impulsions électriques d'une durée entre 60 et 80 μ s ce qui crée un artefact important sur les données EEG. Afin de corriger le signal, une méthodologie de détection et de suppression de cet artefact et de ses sous-harmoniques a été mise en place.

La haute fréquence d'échantillonnage à l'acquisition des données (25000 Hz) nous permet de précisément échantillonner l'artefact de stimulation. Nous avons corrigé cet artefact à l'aide de la boîte à outils DBSfils (version v0.18b – 2018, Lio et al., 2018). Les données brutes ont tout d'abord été transformées en format EEGlab. Elles ont ainsi pu être chargées dans DBSfilt sous matlab. Le logiciel permet une visualisation du spectre fréquentiel des données. Cela nous a permis d'identifier précisément le pic de stimulation, sa largeur au plan spectral et d'éventuelles sous harmoniques (Figure 38).

Un filtre fréquentiel de type notch (à bande de coupure étroite) a été appliqué sur les données individuelles. La bande de coupure de ce filtre a été adaptée pour chaque patient en fonction de la largeur du pic de SCP-NST et de la présence éventuelle d'harmoniques. Ainsi, le filtre était toujours entre 120 et 140Hz pour la fréquence principale de stimulation (à l'exception d'un sujet dont la stimulation était reflétée à 104Hz, la bande de coupure était alors entre 98 et 107), entre 64 et 66Hz pour une sous harmonique à 65HZ et entre 31.5 et 33.5 pour une sous harmonique à 32.5Hz (Annexe 4). Ces données ainsi filtrées ont été reconverties en format MATLAB/fieldtrip et le traitement appliqué par la suite est similaire à celui présenté dans la méthode générale (voir p.125).

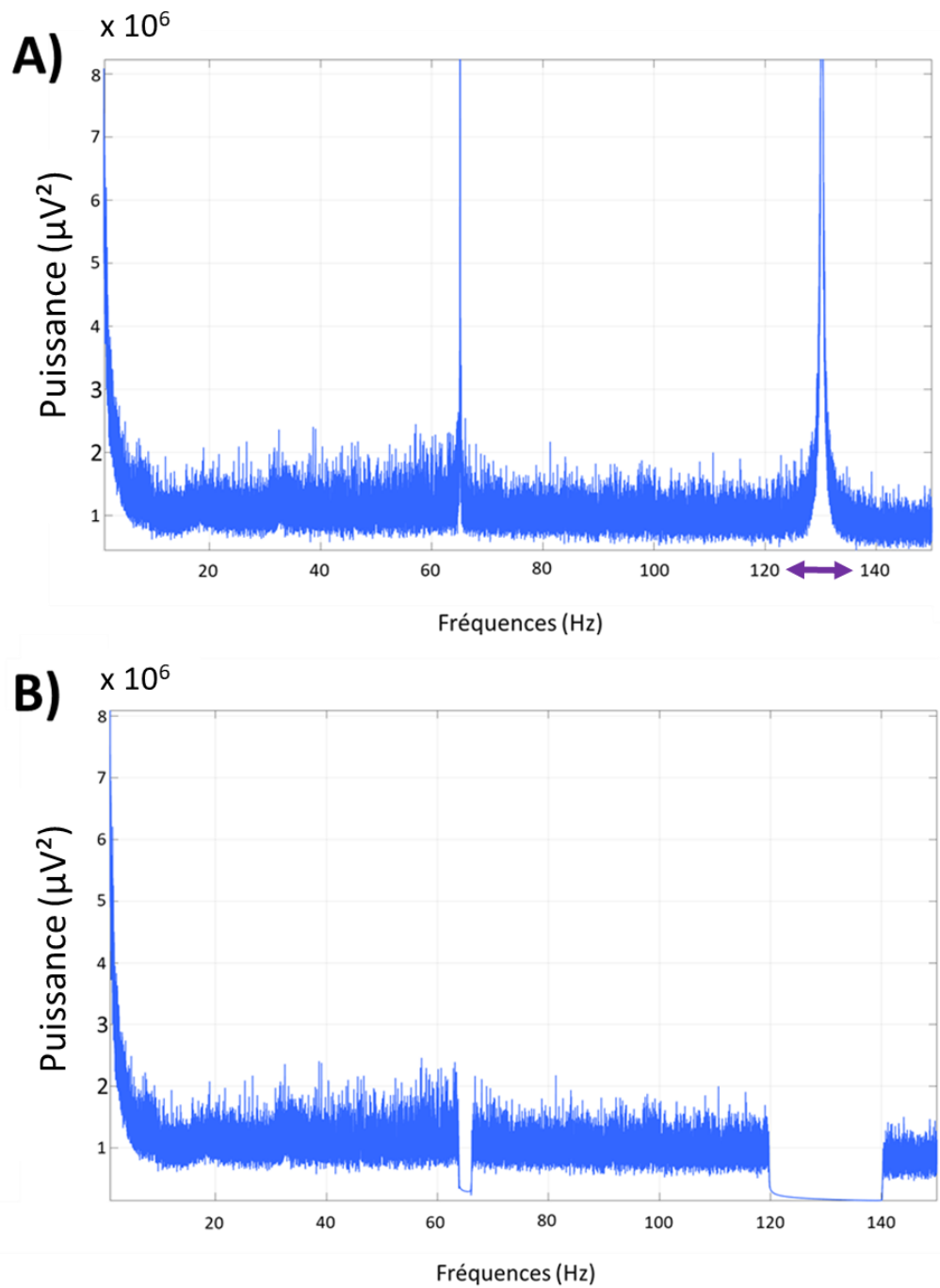


Figure 38 : Illustration de l'artefact de stimulation

A) Un spectre fréquentiel est représenté sur lequel nous pouvons voir l'artefact de stimulation à 130.5Hz. La largeur du pic au plan spectral est représentée par la flèche violette horizontale à double sens. Elle s'étend de 128 à 132Hz environ. Une sous harmonique de l'artefact est présente à 65Hz environ. B) Des filtres à bande de coupure étroite (notchs) ont été appliqués sur l'artefact de stimulation et sa sous-harmonique, dans le domaine fréquentiel.

4.2.3 Analyse des données

Nous avons adopté la même approche que lors de l'analyse des données des sous-groupes anticipateurs et non anticipateurs chez les volontaires sains. Nous avons utilisé le logiciel R (version 4.0.2) pour l'analyse statistique des données. Trois types de comparaisons ont été effectués. Une première comparaison a été réalisée entre les patients OFF-SCP et les VS afin de tester notre hypothèse principale, c'est-à-dire que les patients MP présentaient trop d'inhibition proactive. Une deuxième analyse a comparé les patients ON-SCP et les VS dans le but de déterminer si la SCP-NST normalisait les activités observées. Enfin, une troisième analyse a comparé les patients OFF-SCP et ON-SCP afin d'observer plus finement l'influence de la stimulation du NST sur les activités comportementales et électrophysiologiques identifiées. Ces comparaisons ont été réalisées sur les mesures suivantes.

Nous avons d'abord analysé les caractéristiques comportementales de l'initiation du pas. Pour chacun des paramètres de l'initiation du pas (TR au T0, TR au FO1, durée de APA, amplitude antéro-postérieure et médio-latérale des APA, longueur et largeur du premier pas), nous avons réalisé des ANOVA à deux facteurs, à l'aide de la fonction ezANOVA du package ez de R : le facteur condition (Go certain / Go incertain), intra-sujets, et le facteur groupe (patients OFF SCP / VS, puis ON SCP / VS, et enfin patients OFF / ON SCP), inter-sujets. Nous rapportons les valeurs de F et les valeurs de significativité (p) associées ainsi que la taille d'effet (êta carré général, η^2_g). Afin de tenir compte des comparaisons multiples, une correction de Bonferroni a été appliquée. Le seuil de significativité corrigé des données comportementales a donc été fixé à $p < 0.0071$ ($0.05 / 7$ comparaisons correspondant aux 7 paramètres de l'initiation du pas analysés). En cas d'interaction significative entre condition et groupe de sujets, des comparaisons planifiées ont été effectuées à l'aide de tests de Wilcoxon.

Concernant les PE, nous avons extrait l'amplitude moyenne des PE sur les électrodes et dans les fenêtres temporelles où des différences d'activités avaient été observées dans notre étude initiale. Ainsi, pour les activités en réponse au stimulus préparatoire, nous avons extrait l'amplitude moyenne de l'onde P3 sur les électrodes pariéto-occipitales (Tableau 6). En réponse au stimulus impératif, nous avons extrait les amplitudes moyennes de la P1, la N1, la P2, la N2 et la P3 sur les électrodes et les fenêtres temporelles indiquées dans le Tableau 6. Ces données ont été analysées à l'aide d'ANOVA à deux facteurs, comme pour les paramètres de la marche. Afin de tenir compte des comparaisons multiples effectuées concernant l'analyse des PE en

réponse au stimulus préparatoire, le seuil de significativité a été abaissé à $p < 0.01$ (0.05/5 correspondant aux 5 composantes du PE analysées).

Concernant les activités temps-fréquences, nous avons extrait la puissance moyenne des activités dans la bande alpha pré-stimulus préparatoire (8-12Hz). En réponse au stimulus impératif, nous avons extrait la puissance moyenne des activités dans la bande thêta (4-8Hz) et dans la bande alpha/bêta bas (8-21Hz) sur les électrodes et les fenêtres temporelles détaillées dans le Tableau 6. Ces données ont été analysées à l'aide d'ANOVAs à deux facteurs, intra-sujets, la condition (Go certain / incertain pour l'analyse de l'inhibition proactive, Go incertain / NoGo pour l'analyse l'inhibition réactive) et le groupe (patients OFF SCP / VS, puis ON SCP / VS, et enfin patients OFF / ON SCP). Afin de tenir compte des comparaisons multiples associées à l'analyse de plusieurs activités temps-fréquences, le seuil de significativité a été abaissé à $p < 0.025$ (0.05/2 correspondant aux deux bandes d'activités analysées).

		Activité	Temps (ms)	Electrodes
PE	Stimulus préparatoire	P3 GOc vs GOi vs NoGo	[480 510]	FCC1h, C1, Cz, C2, C4, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CCP6h, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4
		P1 GOc vs GOi vs NoGo	[100 130]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
		N1 GOc vs GOi vs NoGo	[150 200]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4
	Stimulus impératif	P2 GOc vs GOi vs NoGo	[200 300]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4
		N2 GOc vs GOi	[340 370]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
		GOi vs NoGo	[200 300]	FCC1h, FCC2h, C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h
		P3 antérieure GOi vs NoGo	[350 450]	F1, Fz, F2, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FC1, FCz, FC2
		P3 postérieure GOc vs GOi	[400 430]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4, POO1, POO2
		GOi vs NoGo	[350 450]	CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PPO5h, PO3, POz, PO4, POO1, POO2
		Pré-stimulus préparatoire alpha GOc vs GOi	[-300 -500]	CPz, CP2, CP4, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, POz, PO4
Temps - fréquence	Stimulus impératif	Thêta GOc vs GOi vs NoGo	[0 250]	CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CPP6h, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h
		Alpha/bêta bas GOc vs GOi vs NoGo	[250 450]	CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CPP6h, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P3, P1, Pz, P2, P4, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h

Tableau 6 : Fenêtres de temps et électrodes utilisées pour extraire l'amplitude moyenne de chaque activité d'intérêt.

L'inhibition proactive correspond aux comparaisons GOi vs GOc. L'inhibition réactive correspond aux comparaisons GOi vs NoGo.

4.3 Résultats comportementaux

4.3.1 Les temps de réaction

Le temps de réaction au T0 chez les patients OFF-SCP était en moyenne de 0.04 s en condition certaine et 0.14 s en condition incertaine soit une différence de 0.11 s (70,17 %)

(Figure 39) alors qu'elle était de 0.06 s chez les volontaires sains. L'ANOVA comparant ces temps de réaction avec les volontaires sains a montré un effet de condition entre les essais Go certain et Go incertain ($F(1,36)=117.94$, $p_{\text{uncorr.}} = 6,55.10^{-13} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.09$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,36) = 9.4$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.004 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.008$). Les comparaisons planifiées ont confirmé des différences significatives entre condition certaine et incertaine dans les deux groupes mais cette différence était plus accentuée chez les patients OFF-SCP que chez les volontaires sains ($p=0.002$).

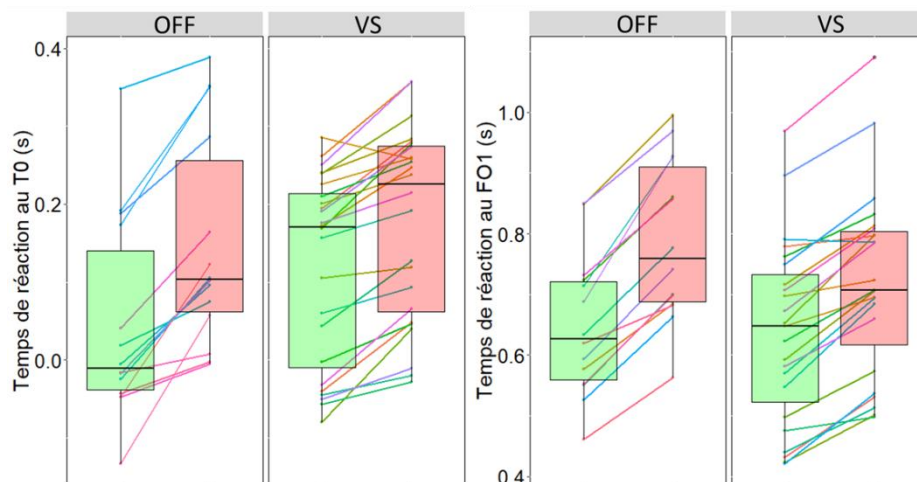


Figure 39 : Temps de réaction au déclenchement des APA (T0) à gauche et de décolllement du premier pied (FO1) à droite chez les patients OFF-SCP et les volontaires sains (VS).

Dans les deux groupes, les deux temps de réaction sont augmentés dans la condition incertaine (en rouge) par rapport à la condition certaine (en vert) mais cette augmentation est significativement plus importante chez les patients OFF-SCP. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

Le temps de réaction au FO1 chez les patients OFF-SCP était en moyenne de 0.65 s en condition certaine et 0.79 s en condition incertaine soit une différence de 0.14 s (17,59 %) (Figure 40). L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36) = 257.13$, $p_{\text{uncorr.}} = 1,06.10^{-17} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.13$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,36) = 16.68$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.00024 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.01$). De même que pour le temps de réaction au T0, les patients élicitaient un temps de réaction au FO1 plus long en condition incertaine qu'en condition certaine et de manière plus marquée que chez les volontaires sains ($p=0.0001$).

La stimulation du NST n'a eu aucun effet sur les paramètres de temps de réaction que ce soit au T0 ou au FO1. Le temps de réaction au T0 en ON-SCP était en moyenne de 0.04 s en condition certaine et 0.15 s en condition incertaine ce qui équivaut à une différence de 0.11 s (77.21 %) (Figure 40). L'ANOVA réalisée entre le groupe de patient ON-SCP et le groupe de volontaires sains a révélé un effet de condition ($F(1,37)=127.07$, $p_{\text{uncorr.}}=1.59e-13 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.1$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,37)=10.12$, $p_{\text{uncorr.}}=0.003 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.01$) indiquant que le temps de réaction en condition incertaine était plus élevé qu'en condition certaine et que cet écart était plus prononcé chez les patients ON-SCP. Il en a été de même pour le temps de réaction au FO1 qui était en moyenne de 0.56 s en condition certaine et de 0.7s en condition incertaine ce qui équivaut à une différence de 0.14 s (25,55 %) (Figure 40). L'ANOVA a révélé un effet de condition ($F(1,37)=246.15$, $p_{\text{uncorr.}}=1.13e17 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.11$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,37)=16.88$, $p_{\text{uncorr.}}=0.00022 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.009$), la différence de TR entre Go certain et Go incertain au T0 étant plus élevée

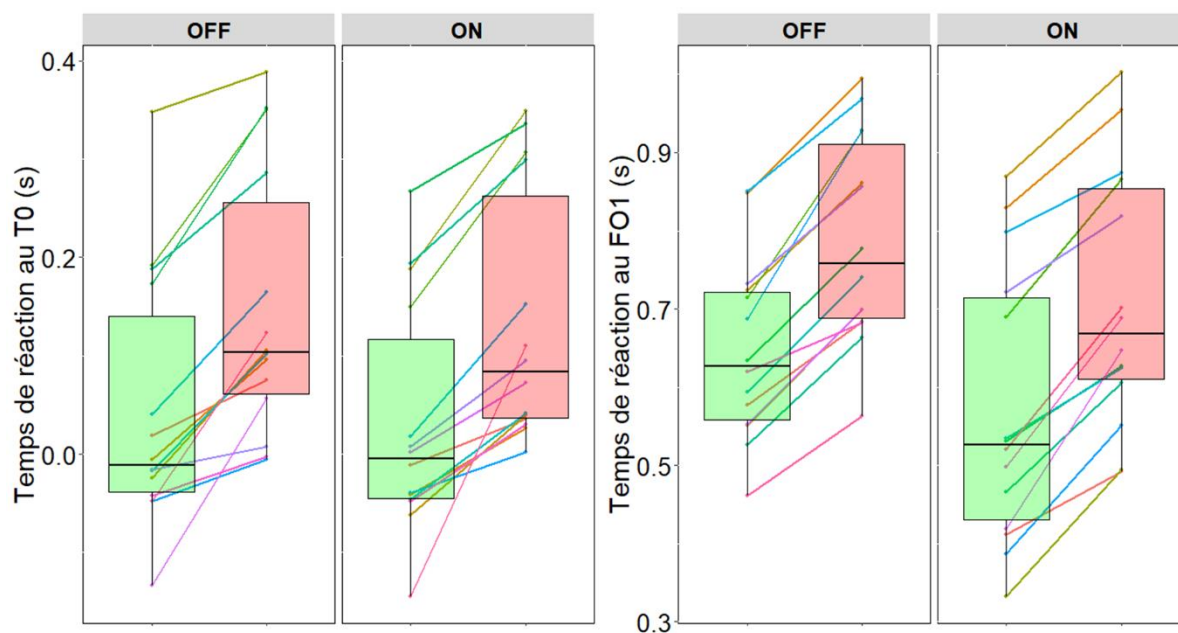


Figure 40 : Temps de réaction au T0 (à gauche) et au FO1 (à droite) chez les patients avec et sans SCP-NST

Dans les deux groupes, les deux temps de réaction sont augmentés dans la condition incertaine (rouge) par rapport à la condition certaine (vert). Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

chez les patients que chez les volontaires sains. Cependant, les ANOVAs comparant les patients avec et sans SCP n'ont montré aucun résultat significatif.

4.3.2 Paramètres des APA

Chez les patients OFF-SCP, la durée des APA était en moyenne de 0.61 s en condition certaine et 0.66 s en condition incertaine soit une différence de 0.05 s (7.4 %) (Figure 41). L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36) = 18.37$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0001 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.032$), un effet de groupe ($F(1,36) = 11.46$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0017 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.03$). L'interaction entre la condition et le groupe n'était pas significative après correction pour comparaisons multiples ($F(1,36) = 5.87$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.02 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.01$). Ainsi, la durée des APA était globalement plus longue en condition incertaine qu'en condition certaine et les patients OFF-SCP présentaient des APA plus longs que les volontaires sains.

L'amplitude médio-latérale des APA était en moyenne de 29,82 mm en condition certaine et 32,01 mm en condition incertaine soit une différence de 2,27 mm (7,1 %) (Figure 41). L'ANOVA a montré uniquement un effet de groupe ($F(1,36) = 31.02$, $p_{\text{uncorr.}} = 2,62 \cdot 10^{-6} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.45$) : l'amplitude médio-latérale des APA était réduite chez les patients OFF-SCP en comparaison aux volontaires sains.

L'amplitude antéro-postérieure des APA était en moyenne de 30,73 mm en condition certaine et 35,09 mm en condition incertaine soit une différence de 4,36 mm (3,1 %) (Figure 41). L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36) = 11.94$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0014 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.008$) et un effet de groupe ($F(1,36) = 23.37$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0025 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.39$). Les patients OFF-SCP présentaient une amplitude antéro-postérieure des APA réduite. De plus, l'amplitude des APA était légèrement mais significativement plus ample en condition incertaine qu'en condition certaine, et il en était de même pour l'amplitude médio-latérale,

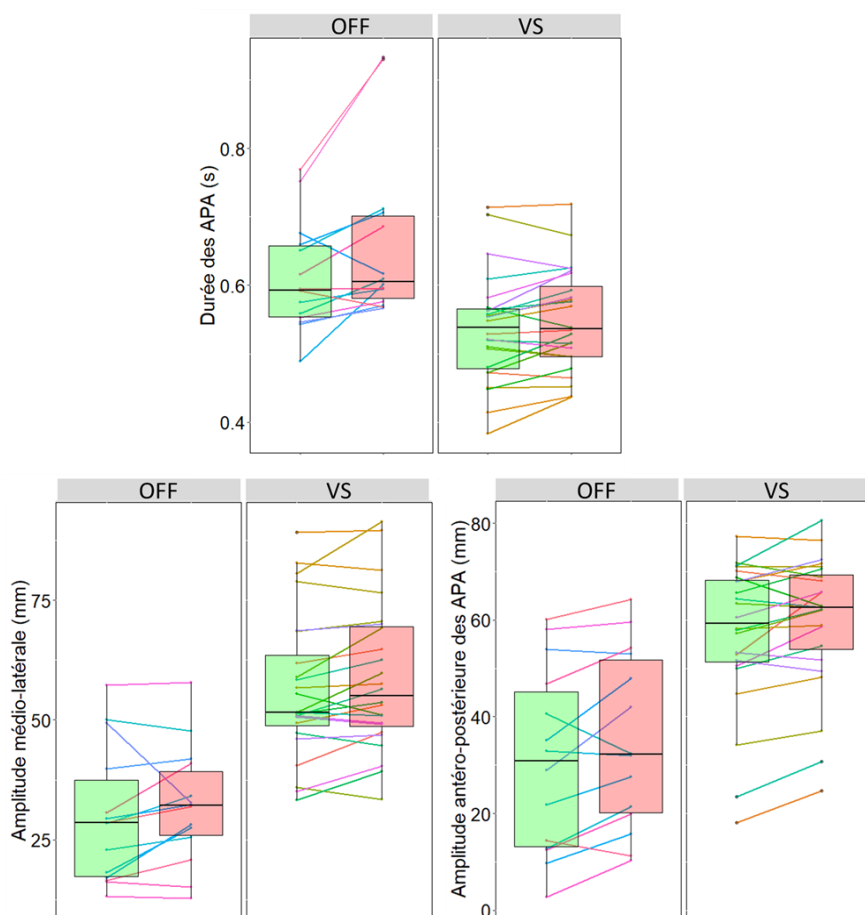


Figure 41 : Paramètres des APA pour les patients OFF-SCP et les volontaires sains (VS)

La durée des APA (en haut), leur amplitude médio-latérale (en bas à gauche) et leur amplitude antéro-postérieure (en bas à droite) sont représentées. La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

Chez les patients ON-SCP, la durée des APA était en moyenne de 0.53 s en condition certaine et de 0.56 s en condition incertaine ce qui équivaut à une différence de 0.03 s (5.51%) (Figure 42). La durée des APA était réduite lorsque les patients étaient stimulés par rapport à la condition sans SCP ($F(1,13)=13.72$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0026 < 0.0071$, $\eta^2_g=0.2$). Leur amplitude était au contraire plus large chez les patients ON-SCP que chez les patients OFF-SCP autant pour l'amplitude médio-latérale (moyenne en Go certain = 44.2 mm, moyenne en Go incertain = 47.7 mm) ($F(1,13)=24.44$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0002 < 0.0071$, $\eta^2_g=0.22$) que pour l'amplitude antéro-postérieure (moyenne en Go certain = 55.7mm, moyenne en Go incertain = 53.2 mm) ($F(1,13)=29.81$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0001 < 0.0071$, $\eta^2_g=0.2$) (Figure 42). La stimulation a donc permis de normaliser l'amplitude antéro-postérieure qui ne diffère pas entre les patients ON-SCP et les

volontaires sains ($F(1, 37) = 8.8$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.19 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.046$). Il en était de même pour l'amplitude médio-latérale ($F(1,37) = 6.83$, $p_{\text{uncorr.}}=0.013 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.15$) et la durée des APA ($F(1,37) = 0.02$, $p_{\text{uncorr.}}=0.88 > 0.0071$, $\eta^2_g = 0.0006$). L'ANOVA comparant les patients ON-SCP et les volontaires sains a montré un effet de condition globale mais sans interaction ($F(1,37) = 16.3$, $p_{\text{uncorr.}}=2.58.10^{-4} < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.002$). Cet effet de condition n'était pas observé chez les volontaires sains. Cependant, les comparaisons planifiées ont révélé que l'effet de condition est maintenu chez les patients ON-SCP pour la durée des APA ($V=19$, $p = 0.008$).

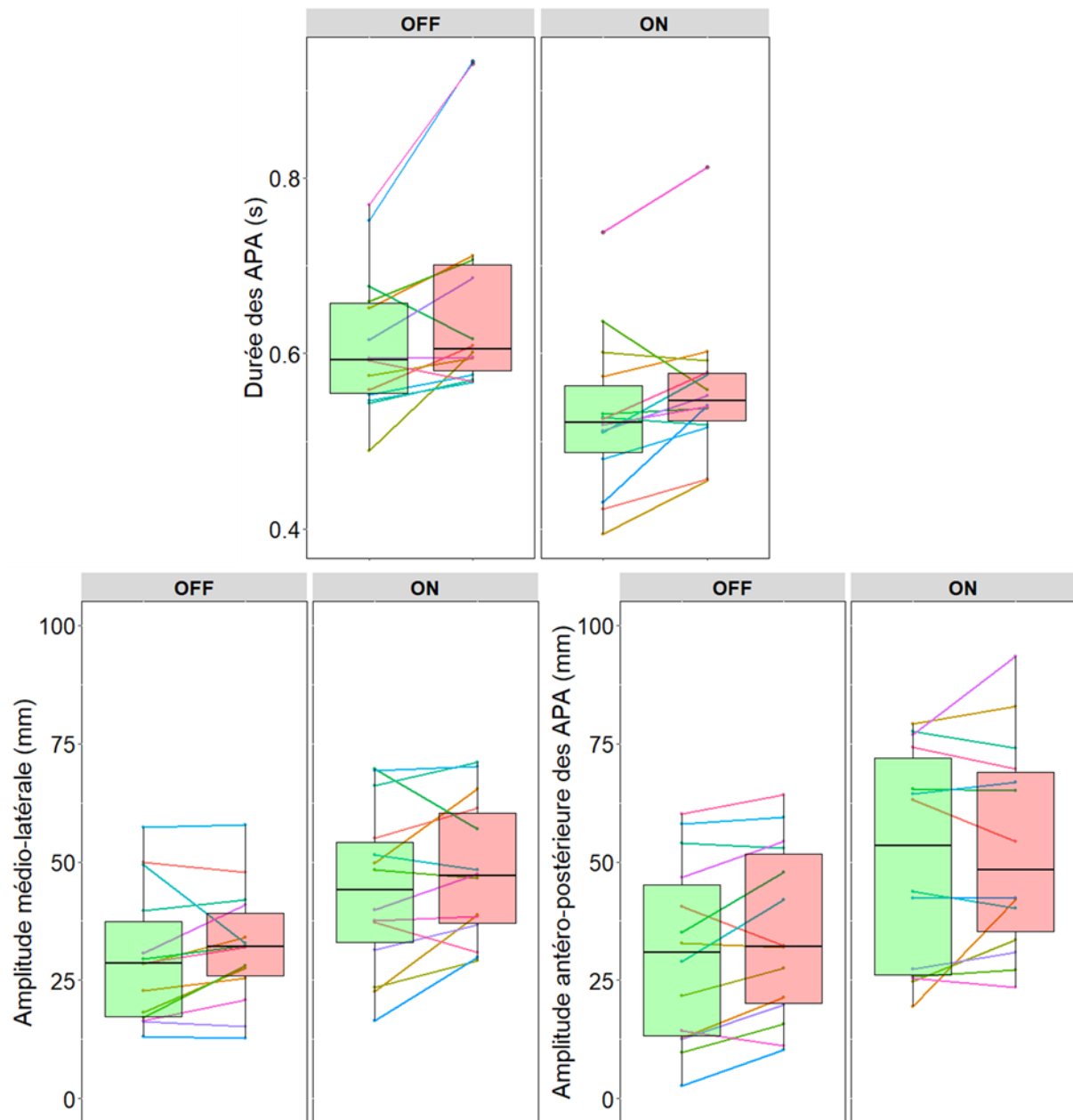


Figure 42 : Paramètres des APA chez les patients avec et sans stimulation du NST

La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

4.3.3 Le premier pas

Chez les patients OFF-SCP, la longueur du premier pas était en moyenne de 356,9 mm en condition certaine et 346,07 mm en condition incertaine soit une différence de 10,84 mm (3,13 %) (Figure 43). L'ANOVA a montré un effet de groupe ($F(1,36)=18.19$, $p_{\text{uncorr.}}=0.00014 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.33$) : le premier pas était donc moins long pour les patients OFF-SCP que pour les volontaires sains.

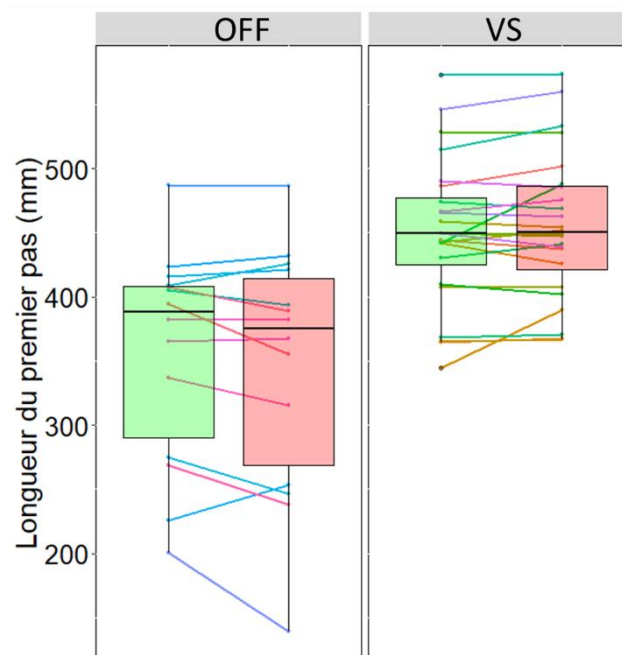


Figure 43 : Longueur du premier pas chez les patients OFF-SCP (à gauche) et les volontaires sains (à droite)

La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

En ON-SCP, la longueur du premier pas était en moyenne de 454,5 mm en condition certaine et de 457,2 mm en condition incertaine ce qui équivaut à une différence de 2,68 mm (0,58 %) (Figure 44). Ce paramètre était donc amélioré par la stimulation qui a permis une augmentation significative de la longueur en ON-SCP par rapport à la condition OFF-SCP ($F(1,13)=40.7$, $p_{\text{uncorr.}}=1.73e-5 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.29$). Cependant, la différence avec les volontaires sains subsistait avec un premier pas moins long en ON-SCP que chez les volontaires sains ($F(1,36)=18.19$, $p_{\text{uncorr.}}=0.00014 < 0.0071$, $\eta^2_g = 0.33$).

Aucune différence de largeur du pas n'a été observée entre les patients OFF-SCP et les volontaires sains et aucun effet de la stimulation n'a été révélé par les analyses statistiques sur ce paramètre.

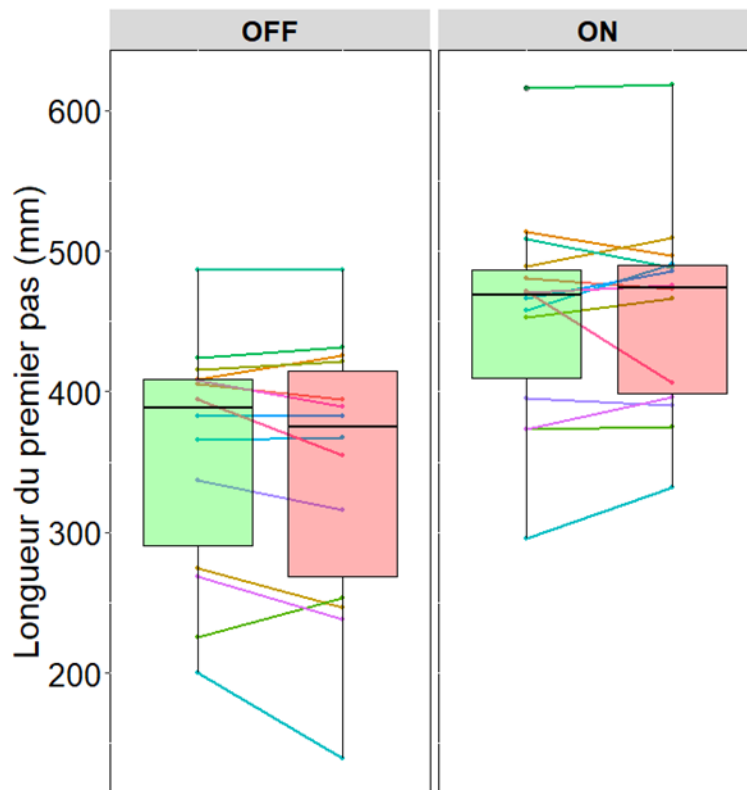


Figure 44 : Longueur du premier pas chez les patients avec et sans stimulation du NST

La condition certaine est en vert et la condition incertaine est en rouge. Les boxplots représentent la médiane (barre horizontale noire épaisse), le premier et troisième interquartile (limite inférieure et supérieure du rectangle coloré) et les valeurs minimum et maximum (barre verticale noire fine).

Pour résumer, les patients OFF-SCP ont produit des comportements différents des volontaires sains. Les temps de réaction n'étaient pas différents entre les deux groupes mais la différence entre contexte certain et incertain était davantage marquée. La durée des APA était allongée alors que leurs amplitudes médio-latérale et antéro-postérieure étaient moins larges. La longueur du pas était également moins importante chez les patients OFF-SCP que chez les volontaires sains.

La stimulation du NST a eu pour effet d'améliorer les paramètres des APA ainsi que la longueur du pas, sans les normaliser pour autant. L'ensemble de ces résultats est retrouvé dans les Tableaux 7 et 8.

		OFF-SCP			Effet de condition	Effet de groupe	Interaction condition/groupe
		Go certain	Go incertain	Différence			
Temps de réaction	T0 (s)	0,04 (0,13)	0,15 (0,14)	0,1 (0,06)	6,55.10⁻¹³*		4,11.10⁻³*
	FO1 (s)	0,65 (0,17)	0,78 (0,13)	0,14 (0,04)	1,06.10⁻¹⁷*		2,44.10⁻⁴*
APA	Durée (s)	0,61 (0,08)	0,66 (0,12)	0,05 (0,07)	1,3.10⁻⁴*	1,73.10⁻³*	2,05.10 ⁻²
	Amplitude médio-latérale (mm)	29,8 (14,2)	32,1 (12,3)	2,27 (6,82)		2,62.10⁻⁶*	
	Amplitude antéro-postérieure (mm)	30,7 (19,1)	35,1 (18,4)	4,36 (6,06)	1,4.10⁻³*	2,49.10⁻³*	
Premier pas	Longueur (mm)	356,9 (83,8)	346,1 (95,6)	10,84 (23,96)			
	Largeur (mm)	182,3 (35,58)	178,9 (33,37)	3,39 (19,38)		1,38.10⁻⁴*	1,24.10 ⁻²

Tableau 7 : Paramètres d'initiation de la marche des patients OFF-SCP et résultat des comparaisons avec les volontaires sains.

Sont représentés : le délai entre le stimulus impératif et le déclenchement des APA (T0) ainsi que le délai entre le stimulus impératif et le décollement du premier pied (FO1), les paramètres des ajustements posturaux anticipatoires ainsi que les paramètres du premier pas. Les valeurs représentent les moyennes dans chacune des conditions et la différence entre ces moyennes. Les valeurs indiquées en gras et suivies d'un "" sont significatives après correction pour comparaisons multiples.*

		ON-SCP			Effet de condition	Effet de groupe	Interaction condition/groupe
		Go certain	Go incertain	Différence			
Temps de réaction	T0 (s)	0,04 (0,13)	0,15 (0,14)	0,1 (0,06)	1,59.10⁻¹³*		0,003*
	FO1 (s)	0,56 (0,12)	0,72 (0,13)	0,14 (0,04)	1,13.10⁻¹⁷*		0,0002*
APA	Durée (s)	0,53 (0,09)	0,56 (0,13)	0,03 (0,07)	0,0003*		
	Amplitude médio-latérale (mm)	44,2 (14)	47,9 (12,03)	2,27 (6,99)	0,005*	0,0002*	
	Amplitude antéro-postérieure (mm)	55,7 (18,64)	53,3 (18,5)	2,6 (5,85)		0,0001*	
Premier pas	Longueur (mm)	454,5 (84,4)	457,2 (96,2)	2,68 (31,05)		2,42.10⁻⁵*	
	Largeur (mm)	184,3 (33,01)	182,7 (34,62)	1,61 (20,88)			

Tableau 8 : Paramètres d'initiation de la marche des patients ON-SCP et résultats des comparaisons avec les patients OFF-SCP

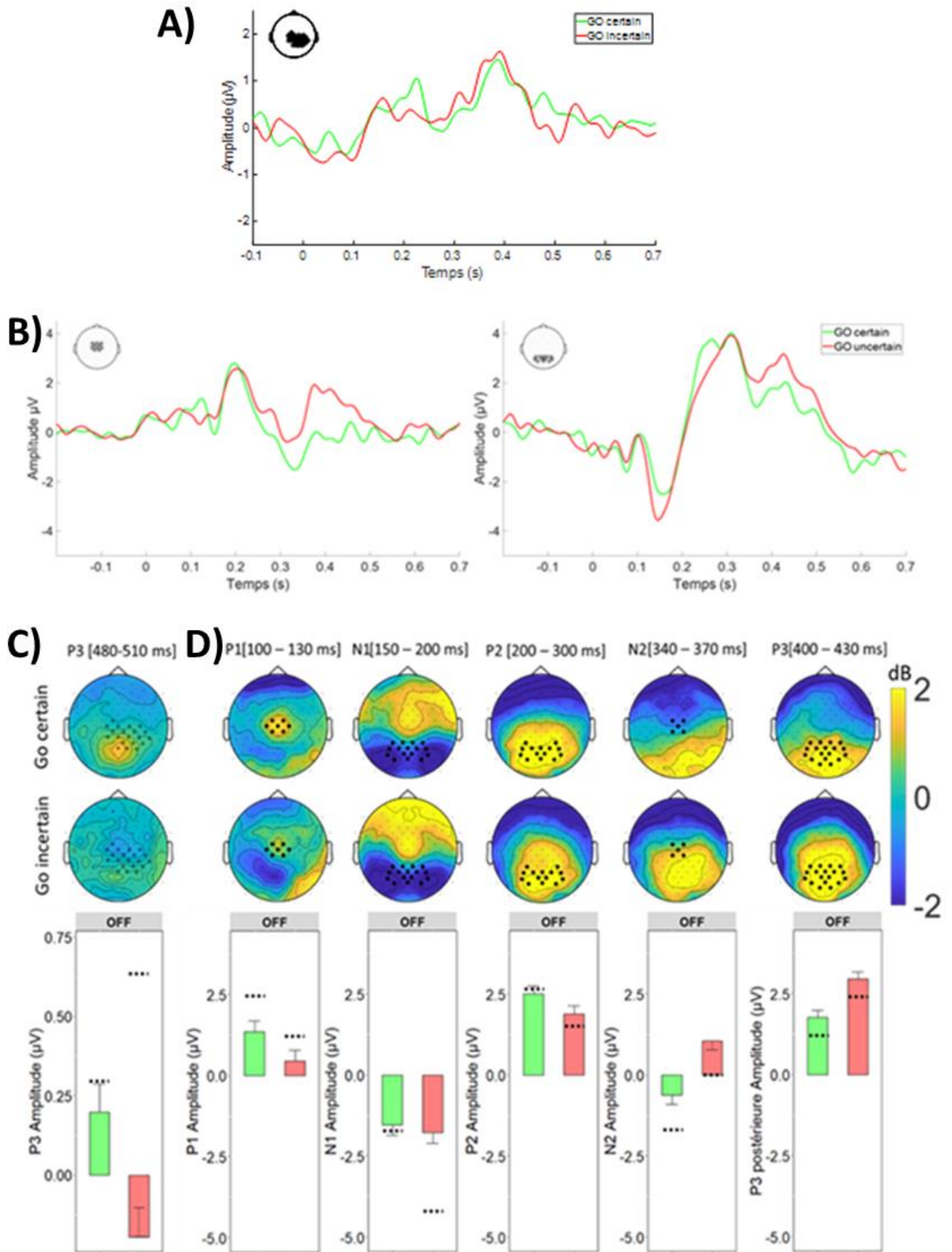
Sont représentés : le délai entre le stimulus impératif et le déclenchement des APA (T0) ainsi que le délai entre le stimulus impératif et le décollement du premier pied (FO1), les paramètres des ajustements posturaux anticipatoires ainsi que les paramètres du premier pas. Les valeurs représentent les moyennes dans chacune des conditions et la différence entre ces moyennes. Les valeurs indiquées en gras et suivies d'un "" sont significatives après correction pour comparaisons multiples.*

4.4 Résultats EEG : Inhibition proactive

4.4.1 Les signatures électrophysiologiques chez les patients sans stimulation

Concernant les PE en réponse au stimulus préparatoire, l'amplitude de la P3 était en moyenne de $0.19 \mu\text{V}$ ($DS = 0.73 \mu\text{V}$) en condition certaine et $-0.2 \mu\text{V}$ ($DS = 0.95 \mu\text{V}$) en condition incertaine (Figure 45 A-C). La P3 était ainsi absente en réponse au stimulus préparatoire dans la condition incertaine. L'ANOVA comparant les patients OFF-SCP aux volontaires sains a révélé un effet de groupe ($F(1,36)=5.67$, $p=0.002$, $\eta^2_g = 0.09$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,36)=6.48$, $p_{\text{uncorr}}=0.015$, $\eta^2_g = 0.06$). Les comparaisons planifiées de l'amplitude de la P3 élicitée en condition incertaine dans les deux groupes ont montré que la P3 était moins ample chez les patients que chez les volontaires sains dans la condition incertaine ($W = 84$, $p = 0.007$). La différence d'amplitude de la P3 en condition certaine n'était en revanche pas statistiquement significative entre les patients et les volontaires sains ($W = 153$, $p = 0.57$).

Concernant les PE en réponse au stimulus impératif, nous avons analysé l'amplitude de la P1 centrale, de la N1, de la P2 et du complexe N2/P3. L'amplitude de la N1 était en moyenne de $-1.53 \mu\text{V}$ ($\pm 2.48 \mu\text{V}$) en condition certaine et $-1.77 \mu\text{V}$ ($\pm 2 \mu\text{V}$) en condition incertaine (Figure 45 B-D). L'ANOVA a révélé un effet de condition ($F(1,36)=22.32$, $p_{\text{uncorr.}} = 3,47.10^{-5} < 0.01$, $\eta^2_g = 0.06$) et une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,36)=15.31$, $p_{\text{uncorr.}} = 3,88.10^{-4} < 0.01$, $\eta^2_g = 0.04$). Les comparaisons planifiées de l'amplitude de la N1 élicitée par la condition incertaine dans les deux groupes ont montré que la N1 était moins ample chez les patients que chez les volontaires sains dans la condition incertaine ($W = 267$, $p = 0.004$). La différence entre les deux groupes était non significative en condition certaine ($W=190$, $p=0.62$). De plus, l'interaction entre groupe et condition a montré que l'effet de condition était uniquement dû aux volontaires sains, les patients OFF-SCP ne montrant pas de différence significative entre les conditions ($V = 76$, $p = 0.39$).



Légende sur la page suivante

Figure 45 : PE élicités dans les conditions Go incertain vs Go certain chez les patients OFF-SCP

A) Le décours temporel des PE en réponse au stimulus préparatoire sur les électrodes du cluster significatif est représenté. Ces électrodes sont indiquées par une '*' dans la topographie située en haut à gauche. Il s'agit des moyennes des PE à travers les sujets pour les conditions Go certain (en vert) et Go incertain (en rouge). B) Le décours temporel des PE en réponse au stimulus impératif sur des électrodes fronto-centrales (à gauche) et pariéto-occipitales (à droite) est représenté. Il s'agit des moyennes des PE à travers les sujets pour les conditions Go certain (en vert) et Go incertain (en rouge). C) L'activité P3 post-stimulus préparatoire est illustrée à l'aide d'une topographie (partie supérieure) dans les conditions certaine et incertaine. Les électrodes représentées par une '*' sont celles du cluster identifié chez les volontaires sains à la partie précédente. Les valeurs en ont été extraites pour tracer le barplot (partie inférieure de la figure) représentant l'amplitude de la P3 en condition certaine (vert) et en condition incertaine (rouge). La hauteur du barplot (barre horizontale) représente la moyenne et la barre verticale représente l'erreur standard de la moyenne. La ligne horizontale en pointillés noirs est l'amplitude de l'activité chez les volontaires sains dans les deux conditions. D) Le même principe de représentation a été appliqué aux activités post-stimulus impératif pour les ondes P1, N1, N2 et P3. Les électrodes utilisées pour extraire l'amplitude moyenne et tracer les barplots sont représentées par des '.' dans les topographies et les fenêtres de temps sont indiquées entre crochets à côté de chaque onde. Pour rappel, elles appartiennent aux clusters précédemment identifiés mais ne les représentent pas de manière exhaustive. Nous attirons l'attention du lecteur sur la différence d'échelle des barplots pour la P3 post-stimulus préparatoire par rapport aux autres activités.

Concernant les activités décomposées en temps-fréquences, la puissance de l'alpha pré-stimulus préparatoire était en moyenne de $8.02 \mu\text{V}^2$ (+/- $10.45 \mu\text{V}^2$) en condition certaine et $8.07 \mu\text{V}^2$ (+/- $9.87 \mu\text{V}^2$) en condition incertaine (Figure 46 A-C). L'ANOVA comparant les patients OFF-SCP et les volontaires sains n'a montré aucun effet sur cette activité. Alors que les volontaires sains montraient une distinction de l'activité alpha entre les conditions Go certain et Go incertain entre 500 et 300 ms avant le stimulus préparatoire et sur des électrodes postérieures, les données obtenues chez les patients n'ont pas permis de retrouver cette différence et n'a montré aucun effet significatif.

La puissance du thêta post-stimulus impératif était en moyenne de 1.38 dB (+/- 1.5 dB) en condition certaine et de 1.18 dB (+/- 1.29 dB) en condition incertaine (Figure 46 B-D) entre 0 et 400 ms. Chez les volontaires sains, la synchronisation thêta commençait principalement dans les régions occipitales et s'étendait au niveau des électrodes centrales pour se terminer en région frontale à environ 400 ms. L'ANOVA a révélé un effet de groupe ($F(1,36)=22.02$, $p_{\text{uncorr.}} = 3.82 \cdot 10^{-5} < 0.025$, $\eta^2_{\text{g}}=3,35 \cdot 10^{-5}$) et une interaction entre la condition et le groupe

($F(1,36)=11$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0002 < 0.025$, $\eta^2_g = 0.03$). Cette interaction indiquait que les volontaires sains présentaient une différence statistiquement significative entre les deux conditions ($V=11$, $p = 1,31 \cdot 10^{-5}$) comme rapportée précédemment alors que les patients OFF-SCP ne différenciaient pas les deux contextes au niveau de l'activité thêta ($V=74$, $p=0.45$).

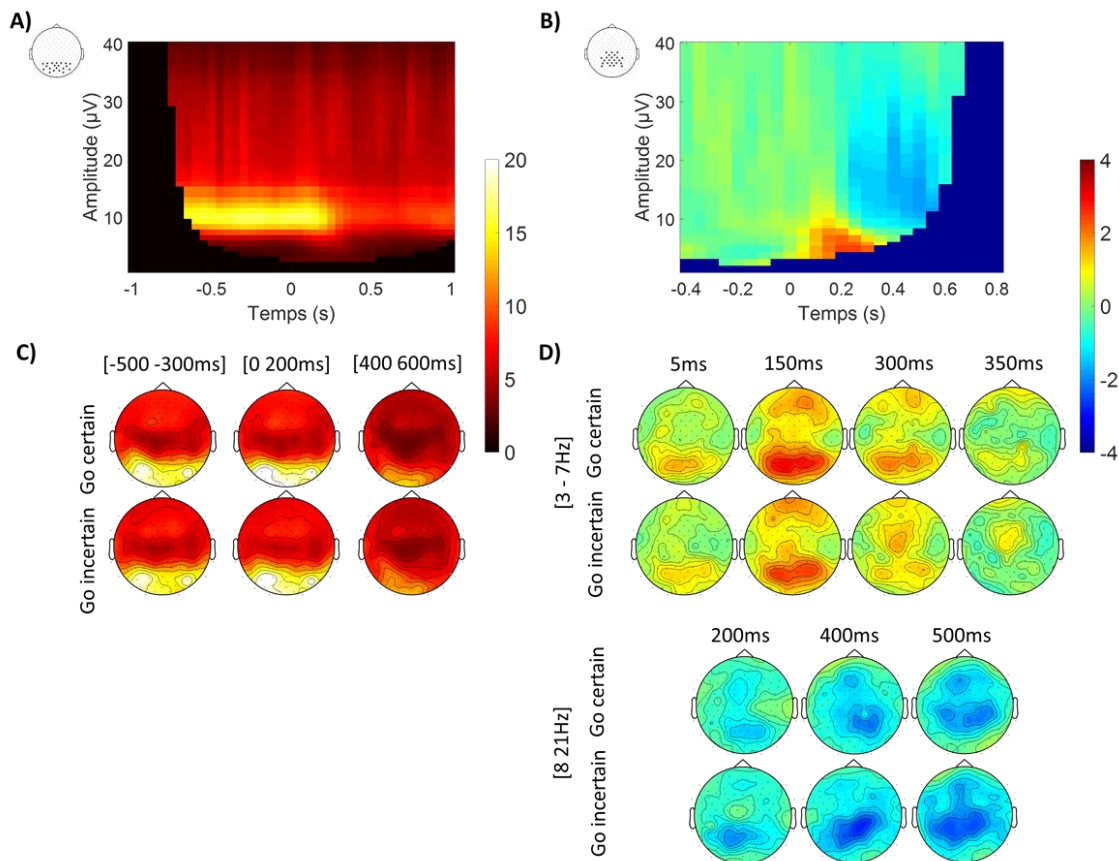


Figure 46 : Activités en temps-fréquences élicitées par le Go certain vs Go incertain (inhibition proactive) chez les patients OFF-SCP

Les cartes de temps-fréquences présentées dans la partie supérieure représentent les synchronisations et désynchronisations au cours du temps sur un groupe d'électrodes signifiées par une '*' dans les topographies à leur gauche. Elles ont été tracées sur la moyenne des essais par sujet dans le contexte Go certain. A) représente les modulations en temps-fréquences au moment du stimulus préparatoire, aucune ligne de base n'a été appliquée de manière à représenter les activités précédant le stimulus. Les mêmes fenêtres dans la bande alpha que celles précédemment choisies chez les volontaires sains ont été utilisées pour illustrer la dynamique temporelle de cette bande de fréquences visible sur les topographies en dessous en C). B) représente les modulations en temps-fréquences au moment du stimulus impératif, avec ligne de base. La dynamique temporelle de chacune des bandes de fréquences montrant des activités différentes entre les deux conditions est représentée dans les topographies en D).

Les autres activités PE (P1, P2, N2, P3 postérieure) et temps-fréquences (désynchronisation alpha/bêta bas) n'ont pas montré de différence significative entre patients sans stimulation cérébrale profonde et volontaires sains.

4.4.2 L'effet de la stimulation du NST sur les signatures électrophysiologiques de l'inhibition proactive

En réponse au stimulus préparatoire, l'amplitude de la P3 était de $0.25 \mu\text{V}$ ($\pm 0.82 \mu\text{V}$) en condition certaine et de $0.29 \mu\text{V}$ ($\pm 0.93 \mu\text{V}$) en condition incertaine chez les patients ON-SCP. Par rapport aux données obtenues OFF-SCP, l'amplitude de la P3 en contexte incertain a augmenté, mais elle n'était pas totalement normalisée (Figure 48 A). Même si son amplitude a augmenté, nous n'avons pas retrouvé l'effet de contexte : la P3 post-stimulus préparatoire apparaissait d'amplitude similaire pour les conditions certaine et incertaine chez les patients ON-SCP (Figure 48 C). L'ANOVA avec un facteur de groupe (ON-SCP/volontaires sains) intersujet et un facteur de condition n'a montré aucun effet significatif, de même que l'ANOVA comparant les patients ON- et OFF-SCP. Ceci tend à confirmer la normalisation incomplète de cette activité par la stimulation. En étudiant les données au niveau individuel, nous remarquons que l'amplitude de la P3 post-stimulus préparatoire a augmenté pour la majorité des patients en ON-SCP par rapport au OFF-SCP mais elle était diminuée chez 4 patients en ON-SCP par rapport au OFF-SCP (Figure 47).

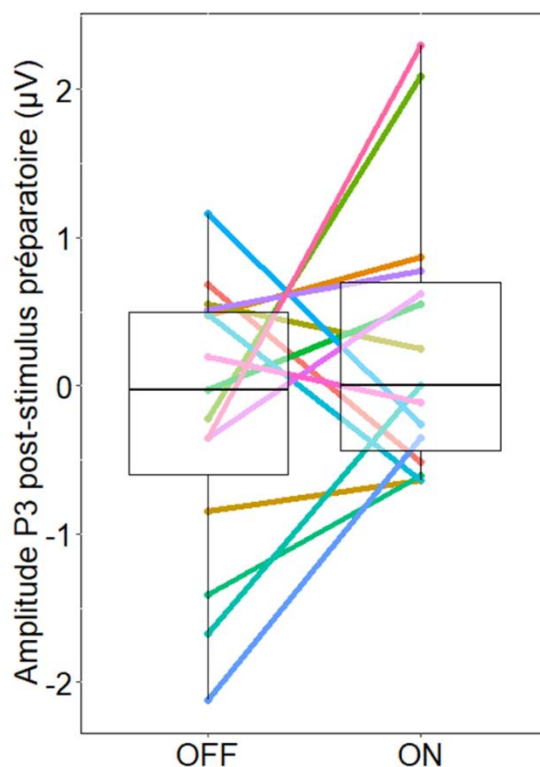
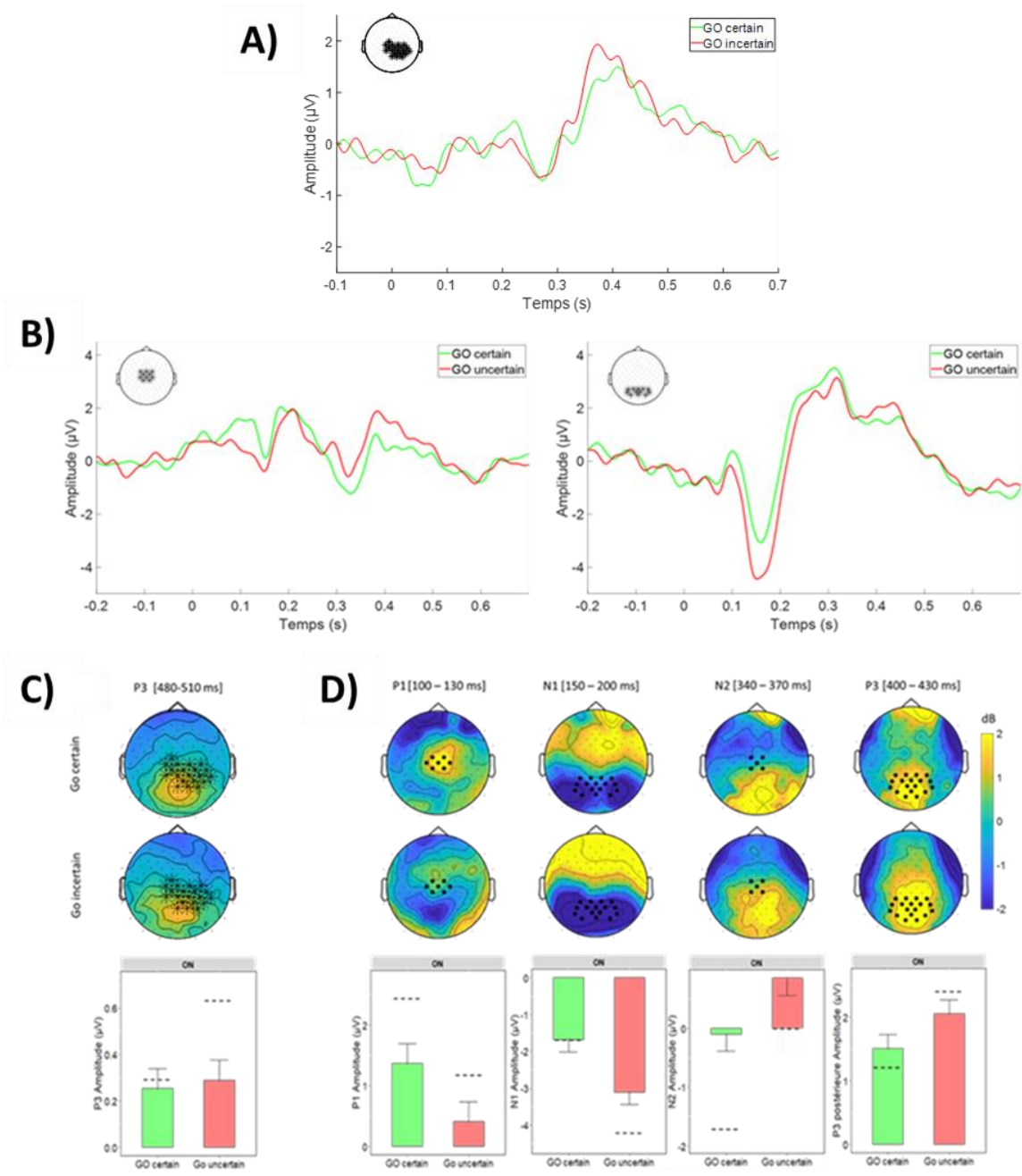


Figure 47 : Amplitude de la P3 post-stimulus préparatoire chez les patients OFF stimulation et ON stimulation.

Les boxplots représentent le premier et troisième interquartile (respectivement limite supérieure et limite inférieure), la médiane (ligne noire horizontale) ainsi que le minimum et le maximum (barre noir verticale inférieure et supérieure) en dehors des outliers. Les données individuelles de chaque sujet sont représentées par des barres de couleurs différentes.

Concernant les PE en réponse au stimulus impératif, l'amplitude de la N1 était en moyenne de $-1.68\mu\text{V}$ ($\pm 2.82 \mu\text{V}$) en condition certaine et de $-3.11 \mu\text{V}$ ($\pm 2.01 \mu\text{V}$) en condition incertaine chez les patients ON-SCP. L'ANOVA a révélé un effet de condition ($F(1,36)=55.56$, $p_{\text{uncorr.}}=6,97.10^{-8} < 0.01$, $\eta^2_g =0.11$) car la N1 était plus ample en condition incertaine par rapport à la condition certaine dans le groupe de patients ON-SCP comme chez les volontaires sains (Figure 48 B-D). La stimulation a donc permis de récupérer un pattern similaire aux volontaires sains avec une différence entre les conditions certaine et incertaine. Cependant, la comparaison directe des patients ON et OFF-SCP n'a pas montré d'effet significatif de la stimulation sur cette activité ni d'interaction significative entre la stimulation ON et OFF et entre les conditions expérimentales.



Légende à la page suivante

Figure 48 : PE élicités dans les conditions Go incertain vs Go certain chez les patients ON-SCP

A) Le décours temporel des PE en réponse au stimulus préparatoire sur les électrodes du cluster significatif est représenté. Ces électrodes sont indiquées par une '*' dans la topographie située en haut à gauche. Il s'agit des moyennes des PE à travers les sujets pour les conditions Go certain (en vert) et Go incertain (en rouge). B) Le décours temporel des PE en réponse au stimulus impératif sur des électrodes fronto-centrales (à gauche) et pariéto-occipitales (à droite) est représenté. Il s'agit des moyennes des PE à travers les sujets pour les conditions Go certain (en vert) et Go incertain (en rouge). C) L'activité P3 post-stimulus préparatoire est illustrée à l'aide d'une topographie (partie supérieure) dans les conditions certaine et incertaine. Les électrodes représentées par une '*' sont celles du cluster identifié chez les volontaires sains à la partie précédente. Les valeurs en ont été extraites pour tracer le barplot (partie inférieure de la figure) représentant l'amplitude de la P3 en condition certaine (vert) et en condition incertaine (rouge). La hauteur du barplot (barre horizontale) représente la moyenne et la barre verticale représente l'erreur standard de la moyenne. La ligne horizontale en pointillés noirs est l'amplitude de l'activité chez les volontaires sains dans les deux conditions. D) Le même principe de représentation a été appliqué aux activités post-stimulus impératif pour les ondes P1, N1, N2 et P3. Les électrodes utilisées pour extraire l'amplitude moyenne et tracer les barplots sont représentées par des '•' dans les topographies et les fenêtres de temps sont indiquées entre crochets à côté de chaque onde. Pour rappel, elles appartiennent aux clusters précédemment identifiés mais ne les représentent pas de manière exhaustive. Nous attirons l'attention du lecteur sur les différences d'échelle des barplots.

Les mêmes comparaisons ont été effectuées sur les données en temps-fréquences. La synchronisation alpha pré-stimulus préparatoire était de $6.74 \mu V^2$ ($\pm 8.2 \mu V^2$) en condition certaine et $7.34 \mu V^2$ ($\pm 8.7 \mu V^2$) en condition incertaine chez les patients ON-SCP. L'ANOVA comparant les patients ON-SCP et les volontaires sains a montré que la condition incertaine était donc accompagnée d'une synchronisation alpha plus importante que la condition certaine ($F(1,36)=4.31$, $p=0.045$, $\eta^2_g=0.002$). La SCP a donc permis de récupérer une synchronisation de l'alpha pré-stimulus différente entre les deux conditions (Figure 49 A-C).

La synchronisation thêta post-stimulus impératif était de 1.71 dB ($\pm 1.63 \text{ dB}$) en condition certaine et 1.99 dB ($\pm 1.82 \text{ dB}$) en condition incertaine. Cette différence entre conditions a été confirmée par l'ANOVA comparant les patients ON-SCP et les volontaires sains ($F(1,36)=15.72$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0003 < 0.025$, $\eta^2_g=0.03$). De plus, la puissance de cette synchronisation était moins forte que pour les volontaires sains ($F(1,36)=9.32$, $p_{\text{uncorr.}}=0.0004 < 0.025$, $\eta^2_g=0.19$) (Figure 49 B-D).

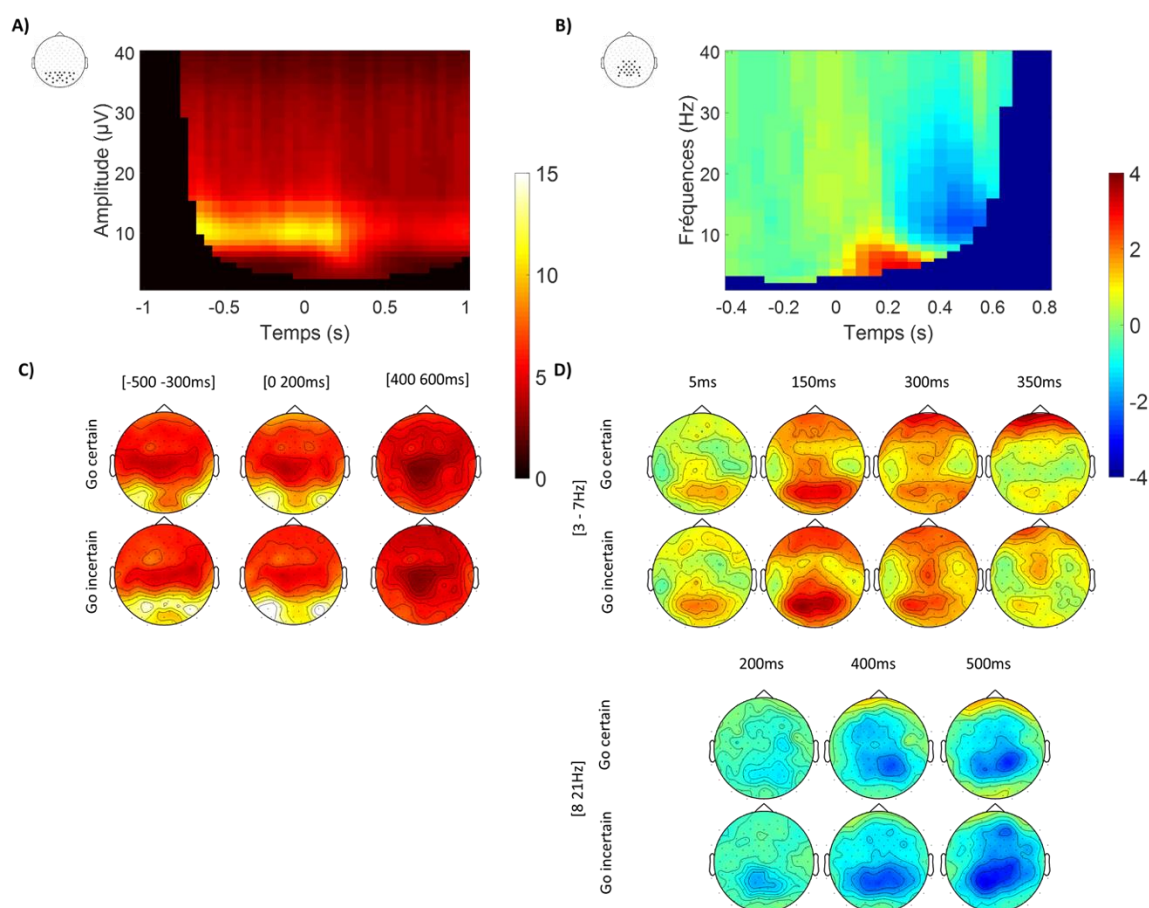


Figure 49 : Activités en temps-fréquences élicitées par le Go certain vs Go incertain (inhibition proactive) chez les patients ON-SCP

Les cartes de temps-fréquences présentées dans la partie supérieure représentent les synchronisations et désynchronisations au cours du temps sur un groupe d'électrodes signifiées par une '*' dans les topographies à leur gauche. Elles ont été tracées sur la moyenne des essais par sujet dans le contexte Go certain. A) représente les modulations en temps-fréquences au moment du stimulus préparatoire, aucune ligne de base n'a été appliquée de manière à représenter les activités précédant le stimulus. Les mêmes fenêtres dans la bande alpha que celles précédemment choisies chez les volontaires sains ont été utilisées pour illustrer la dynamique temporelle de cette bande de fréquence visible sur les topographies en dessous en C). B) représente les modulations en temps-fréquences au moment du stimulus impératif, avec ligne de base. La dynamique temporelle de chacune des bandes de fréquences montrant des activités différentes entre les deux conditions est représentée dans les topographies en D).

Les autres activités en PE et en temps-fréquences (P1, P2, N2, P3, rythme bêta), qui n'avaient pas montré de différences chez les patients OFF-SCP par rapport aux volontaires sains, n'ont pas été modifiées par la stimulation du NST.

Pour résumer, en OFF-SCP, les données des patients ont montré des pertes d'effets distinguant les conditions Go certain et Go incertain. L'alpha pré-stimulus préparatoire et la P3

postérieure en réponse à ce stimulus n'étaient pas différents entre les deux contextes. Particulièrement, la P3 pariéto-occipitale était absente en condition incertaine mais était en partie réinstaurée par la stimulation. En réponse au stimulus impératif, nous avons noté l'absence d'effet global pour l'activité N1 et la synchronisation thêta chez les patients OFF-SCP. La stimulation exerçait une influence sur ces activités car elles retrouvent une amplitude et un effet de condition similaires à ceux des volontaires sains.

4.5 Résultats EEG : Inhibition réactive

4.5.1 Les signatures électrophysiologiques chez les patients OFF-SCP

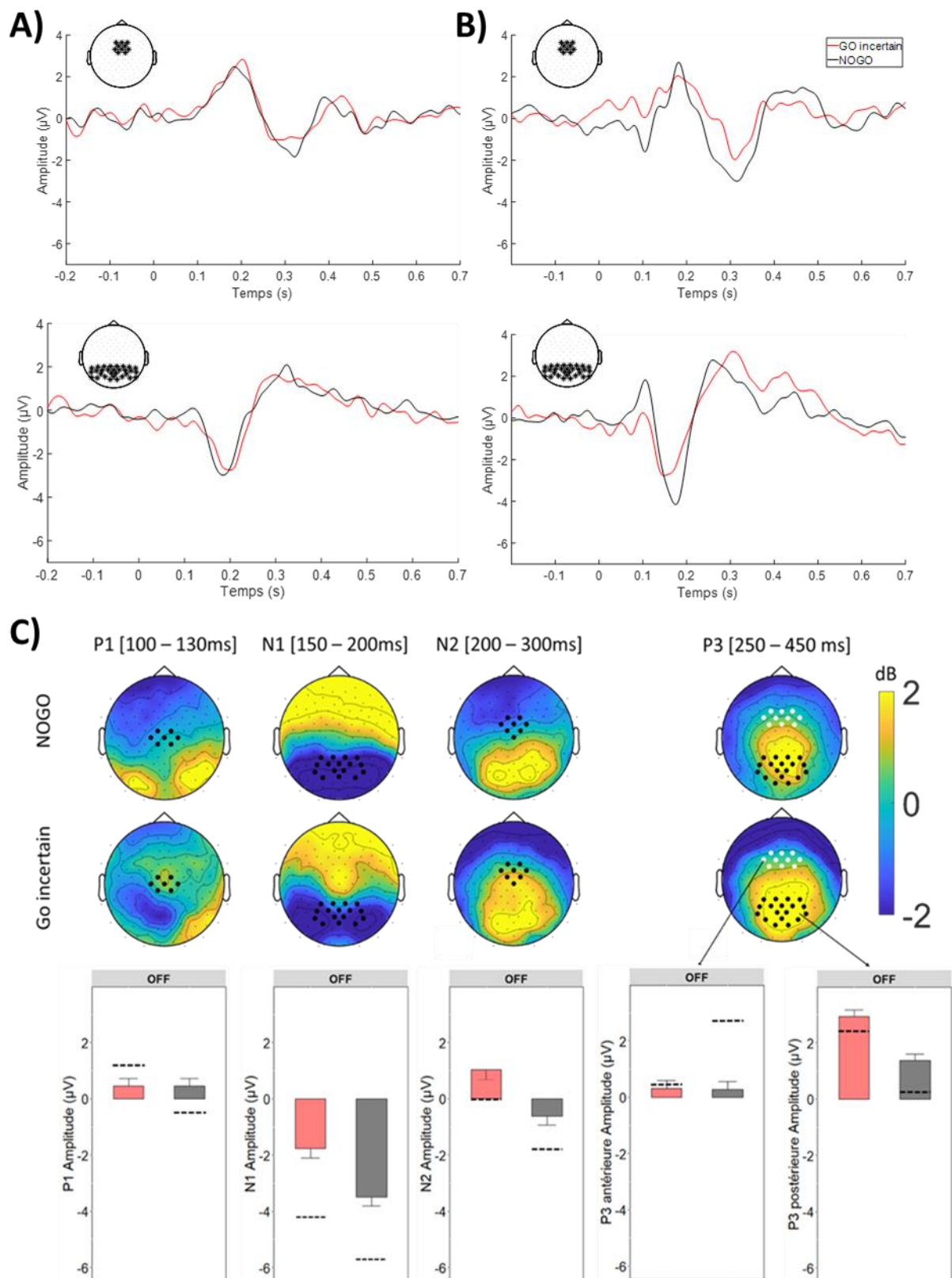
Nous ne rapportons que les résultats montrant des différences significatives entre les patients OFF-SCP et les volontaires sains et/ou des interactions entre le groupe et les conditions de Go incertain et NoGo. Comme chez les volontaires sains, nous n'observons pas de différences d'activités en réponse au stimulus préparatoire (Figure 50 A).

L'amplitude de la N1 était en moyenne de $-1.77 \mu\text{V}$ ($\pm 2 \mu\text{V}$) en condition incertaine et de $-3.5 \mu\text{V}$ ($\pm 2.03 \mu\text{V}$) en condition NOGO. L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36)=65.67$, $p_{\text{uncorr.}}=1,24 \cdot 10^{-9} < 0.01$, $\eta^2_g = 0.09$) et un effet de groupe ($F(1,36)=8.46$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0062 < 0.008$, $\eta^2_g = 0.18$). La N1 en réponse au stimulus impératif était moins ample chez les patients OFF-SCP que chez les volontaires sains. La différence entre la condition NoGo et la condition Go incertain était cependant conservée avec une N1 plus ample sur le stimulus NoGo qu'en réponse au stimulus Go incertain (Figure 50 B-C).

Contrairement aux volontaires sains, les patients OFF-SCP ne présentaient pas de P3 frontale en réponse au stimulus NoGo (amplitude moyenne de la P3 frontale en NoGo \pm DS $= 0.28 \mu\text{V} \pm 2.26 \mu\text{V}$) (Figure 50 B-C).

La synchronisation thêta post-stimulus impératif était de 1.18 dB ($\pm 1.29 \text{ dB}$) en réponse au stimulus Go incertain et de 2.35 dB ($\pm 1.45 \text{ dB}$) en réponse au stimulus NoGo. L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36)=38.09$, $p_{\text{uncorr.}}=4,1 \cdot 10^{-7} < 0.025$, $\eta^2_g = 0.09$) avec une synchronisation plus ample en condition NoGo qu'en condition Go incertain. Il y avait

également un effet de groupe ($F(1,36)=24.63$, $p_{\text{uncorr}} = 1,83 \cdot 10^{-5} < 0.025$, $\eta_g^2 = 0.38$), les patients élicitant une activité thêta moins forte que les volontaires sains.



Légende à la page suivante

Figure 50 : PE élicités par la comparaison des conditions Go incertain et NoGo (processus réactifs) chez les patients OFF-SCP

La partie supérieure représente le décours temporel centré (A) sur le stimulus préparatoire et (B) sur le stimulus impératif dans la condition Go incertain (rouge) et la condition NoGo (noire). Les électrodes utilisées pour représenter ces activités sont illustrées par des '*' dans les têtes vides en haut à gauche de chaque figure. En C, les topographies représentent les activités en PE déjà étudiées chez les volontaires sains. Les électrodes utilisées pour tracer les diagrammes en barre sous les topographies sont représentées par un '•' (à l'exception de la P3 antérieure représentée par des points blancs). Ces électrodes appartiennent à des clusters significatifs mais ne sont pas les seules à représenter ces effets. Les diagrammes en barre représentent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne de chaque activité. Une barre horizontale en pointillé représente l'amplitude de chaque activité chez les volontaires sains.

La désynchronisation bêta post-stimulus impératif était de -1.64 dB (+/- 1.18 dB) en condition incertaine et de -0.86 dB (+/- 0.74 dB) en condition NOGO. L'ANOVA a montré un effet de condition ($F(1,36)=18.91$, $p_{\text{uncorr}}=0.0001 < 0.025$, $\eta^2_g=0.06$) indiquant que la désynchronisation bêta était plus ample en réponse au Go incertain qu'en réponse au NoGo. Nous avons également observé un effet de groupe ($F(1,36)=5.21$, $p_{\text{uncorr}}=0.028 > 0.025$, $\eta^2_g=0.11$) car cette activité était moins ample chez les patients OFF-SCP que chez les volontaires sains. Enfin, une interaction entre la condition et le groupe ($F(1,36)=4.84$, $p_{\text{uncorr}}=0.034 > 0.025$, $\eta^2_g=0.17$) nous a informés que la différence entre conditions était plus fortement marquée chez les patients que chez les volontaires sains.

4.5.2 L'effet de la stimulation du NST sur les signatures électrophysiologiques de l'inhibition réactive

Les comparaisons entre la condition NoGo et la condition Go incertain chez les patients ON-SCP et les volontaires sains ont montré un effet de condition sur la N1 en réponse au stimulus impératif ($F(1,36)=30.06$, $p=5.97 \times 10^{-6} < 0.01$, $\eta^2_g=0.05$) avec une condition NoGo (-3.88 μV +/- 2.06 μV) élicitant une négativité plus marquée que la condition Go incertain (-3.11 μV +/- 2.01 μV). L'ANOVA comparant les patients ON et OFF-SCP a montré que la stimulation du NST était responsable d'une augmentation de l'amplitude de la N1 ($F(1,14)=20.8$, $p_{\text{uncorr.}}=0.00045 < 0.01$, $\eta^2_g=0.05$) (Figure 51).

La P3 frontale (Go incertain : $0.63 \mu\text{V} \pm 1.23 \mu\text{V}$, NoGo : $0.64 \mu\text{V} \pm 2.29 \mu\text{V}$) en réponse au stimulus impératif NoGo chez les volontaires sains n'a pas été rétablie par la stimulation (Figure 51) et nous n'avons pas observé d'effet de condition non plus ($F(1,14) = 5.81$, $p_{\text{uncorr.}}=0.03 > 0.01$, $\eta^2_{\text{g}} = 0.008$)

La différence entre patients ON-SCP et volontaires sains était marquée en temps-fréquences par une synchronisation thêta moins forte chez les patients que chez les volontaires sains ($F(36)=12.02$, $p_{\text{uncorr.}} = 0.0014 < 0.025$, $\eta^2_{\text{g}} = 0.24$). La stimulation n'a donc pas rétabli l'amplitude de cette activité, cependant la différence entre la condition NoGo ($2.56 \text{ dB} \pm 1.78 \text{ dB}$) et Go incertain ($1.99 \text{ dB} \pm 1.82 \text{ dB}$) était conservée ($F(36)=21.71$, $p_{\text{uncorr.}} = 4.24 \times 10^{-5} < 0.025$, $\eta^2_{\text{g}} = 0.04$).

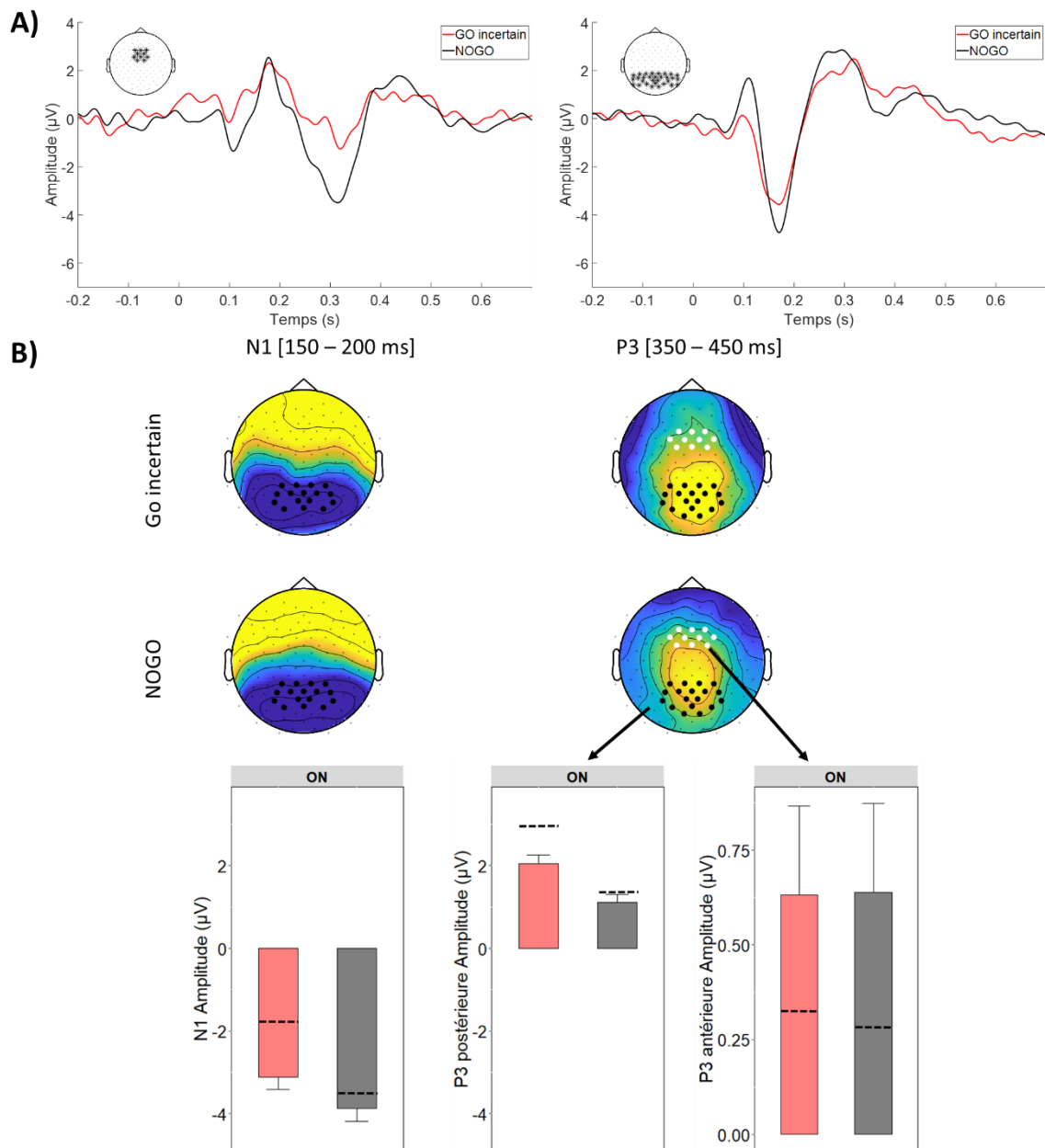


Figure 51 : PE en réponse aux stimuli impératifs dans les conditions Go incertain et Nogo chez les patients ON-SCP

A) La partie supérieure représente le déroulement temporel des PE centré sur le stimulus impératif sur un groupe d'électrodes fronto-centrales (à gauche) et pariéto-occipitales (à droite). En B), les cartes topographiques montrent les réponses élicitées par le stimulus impératif sur les fenêtres temporelles de la N1 (à gauche) et de la P3 (à droite). Sont indiquées en noir les électrodes sur lesquelles l'amplitude moyenne des PE a été extraite dans les fenêtres indiquées au-dessus des cartes, pour tracer les diagrammes en barre. Ces diagrammes en barre représentent la moyenne et l'erreur standard de la moyenne de chaque activité, en rouge pour la condition Go incertain et en noir pour la condition NoGo. La ligne en pointillé correspond à l'amplitude de ces activités chez les patients OFF-SCP. Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que l'échelle du barplot représentant l'amplitude de la P3 antérieure est différente des autres diagrammes en barre.

4.6 Discussion

Nous avons ici étudié l'inhibition proactive et réactive chez une population de patients atteints de la MP avec et sans stimulation du NST. Notre hypothèse principale était que les patients OFF-SCP ont un défaut (excès) d'inhibition proactive expliquant la difficulté à initier la marche. Pour tester cette hypothèse, les signatures comportementales et électrophysiologiques préalablement identifiées chez une population de volontaires sains ont été analysées dans un groupe de patients implantés pour SCP-NST mais avec la stimulation coupée (OFF-SCP). Ces données ont été comparées à celles des volontaires sains. Nous avons observé des modulations de paramètres comportementaux et électrophysiologiques allant dans le sens de notre hypothèse au sein de cette population.

Notre hypothèse secondaire était celle d'une normalisation de ces processus inhibiteurs grâce à la stimulation du NST. Ceci a été analysé en comparant les patients ON-SCP aux volontaires sains. Nos résultats montrent en effet une influence de la SCP-NST sur certaines signatures électrophysiologiques. Cependant, nous n'observons pas de retour complet à la normale du comportement.

Inhibition proactive

Concernant le comportement, par rapport aux volontaires sains, les patients OFF-SCP montrent une différence plus importante entre les conditions de Go certain et Go incertain. Plus précisément, la différence de temps de réaction entre Go certain et de Go incertain (au T0 comme au FO1) est plus importante chez les patients, démontrant la présence accrue d'inhibition proactive dans le contexte incertain. Ceci confirme, au niveau comportemental, que le contexte d'incertitude influence davantage l'initiation de la marche chez les patients que chez les volontaires sains allant dans le sens d'une inhibition proactive plus fortement présente. Il est intéressant de noter que la durée des APA et leur amplitude antéro-postérieure est aussi influencée par le contexte chez les patients, ces deux paramètres étant plus amples en condition incertaine qu'en condition certaine. Il semblerait donc que le coût cognitif de l'incertitude chez les patients soit plus fort que chez les volontaires sains car il modifie certains paramètres d'initiation du pas, ce qui n'était pas le cas chez les volontaires sains. De plus, nos

résultats confirment la littérature antérieure sur les modifications biomécaniques d'initiation de la marche chez les patients avec MP (Varriale et al., 2018) : la durée des APA est allongée alors que l'amplitude médio-latérale, antéro-postérieure et la longueur du premier pas sont diminuées par rapport aux volontaires sains.

En revanche, notre hypothèse sur la normalisation des processus inhibiteurs par la SCP-NST n'est pas validée. En effet, en ON-SCP, nous retrouvons toujours une différence de temps de réaction (relatif au T0 comme au FO1) entre Go certain et Go incertain, plus importante chez les patients ON-SCP que chez les volontaires sains, et cette différence de temps de réaction ne semble pas différente de celle observée en OFF-SCP. De plus, nous observons toujours un coût cognitif du contexte incertain plus important dans notre échantillon du contexte incertain, sous la forme d'une influence du contexte sur certains paramètres d'initiation du pas (la durée des APA et leur amplitude médiolatérale). En revanche, la longueur du premier pas qui était diminuée dans la condition OFF-SCP par rapport aux volontaires sains est augmentée avec la stimulation et correspond à la longueur du pas observée dans le groupe de volontaires sains (Pötter-Nerger & Volkmann, 2013; Varriale et al., 2018). Il s'agit du seul paramètre retrouvant un niveau similaire aux volontaires sains. Cependant, d'autres paramètres sont tout de même améliorés. C'est le cas pour les APA dont la durée est raccourcie grâce à la stimulation et dont les amplitudes antéro-postérieure et médio-latérales augmentent. La littérature ne rapporte pas toujours d'effets positifs de la SCP-NST sur les APA, mais ces effets de la stimulation ont néanmoins déjà été montrés (Varriale et al., 2018) et témoignent de l'efficacité de la stimulation sur les paramètres biomécaniques de l'initiation du pas.

Au niveau des activités EEG, chez les volontaires sains, nous avons observé des différences précoces entre les contextes certain et incertain, reflets de l'inhibition proactive, avec notamment une P3 postérieure modulée par le contexte, en réponse au stimulus préparatoire. Cette P3 était plus ample en condition incertaine qu'en condition certaine. De plus, lors de l'analyse en temps-fréquences, la différence de contexte était reflétée par des modulations attentionnelles des activités pré-stimulus préparatoire dans la bande de fréquence alpha, que nous avons interprétées comme une différence de stratégie attentionnelle en fonction des blocs d'essais. Ces activités alpha pré-stimulus et P3 post-stimulus préparatoire reflètent la flexibilité du traitement de l'information en fonction du contexte, de certitude (Go certain) versus de l'incertitude (Go/NoGo) chez les volontaires sains.

Chez les patients OFF-SCP, nous ne retrouvons pas cette différence. Nous n'observons pas de modulation de la bande alpha pré-stimulus préparatoire témoignant d'un traitement attentionnel différent, reflétant probablement des troubles du contrôle volontaire attentionnel (*top-down*) chez les patients (Bin Yoo et al., 2018; Drago et al., 2008; Perfetti et al., 2010; Schmiedt et al., 2005). De plus, la P3 est absente en réponse au stimulus préparatoire en condition incertaine. Une diminution de l'amplitude de la P3 chez les patients avec MP a déjà été rapportée dans certaines études utilisant une tâche de Go/NoGo avec appui bouton (Bokura et al., 2001, 2005) mais nous voyons ici que seule la condition d'incertitude conduit à cet effet. Ces résultats témoignent donc d'un contrôle proactif anormal.

Par ailleurs, l'analyse des patients ON-SCP montre que la stimulation permet de rétablir une synchronisation alpha pré-stimulus préparatoire plus importante en condition incertaine qu'en condition certaine. La stimulation du NST peut provoquer un léger déclin cognitif notamment pour les performances attentionnelles (Combs et al., 2015). Cependant nos résultats montrent que la stimulation pourrait améliorer ces capacités attentionnelles, ici en lien avec les processus d'inhibition proactive. Dans tous les cas, nos résultats confirment l'implication du NST dans les réseaux cérébraux de l'attention (Bočková et al., 2011). De plus, la P3 post-stimulus préparatoire présente une amplitude plus élevée en contexte incertain quand les patients sont ON-SCP mais cette augmentation d'amplitude ne permet pas de retrouver l'effet du contexte. La stimulation a donc partiellement rétabli les activités observées autour du stimulus préparatoire, sans totalement les normaliser.

Concernant les activités en réponse au stimulus impératif, le Go incertain élicitait une N1 plus ample que le Go certain, et nous avons interprété cet effet comme reflétant le début de la levée de l'inhibition proactive. Chez les patients OFF-SCP, l'amplitude de la N1 ne diffère pas significativement pour les deux conditions et elle semble globalement similaire à celle observée dans la condition certaine chez les volontaires sains. Une explication possible est que l'état par défaut des patients est une inhibition proactive accrue et que la levée de ce processus inhibiteur n'est pas réalisée, comme en témoigne la faible amplitude de la N1. La fenêtre de temps de cette activité (170ms) correspond au temps entre le début des APA et le décolllement du premier pied. Ce défaut de N1 pourrait donc expliquer l'allongement de la durée des APA en condition incertaine dans notre groupe de patients OFF-SCP. Lorsque la stimulation est allumée (ON-SCP), l'effet de la condition Go certain/Go incertain sur la N1 est rétabli et la durée des APA est réduite.

Les autres PE identifiés chez les volontaires sains ne sont pas différents chez les patients témoignant d'une activation motrice (P1) et d'un traitement sensorimoteur (P2) adaptés. Les modulations du complexe N2/P3 post-stimulus impératif étant similaires à celles observées chez les volontaires sains, nous pouvons en déduire que l'initiation de l'action se réalise ensuite normalement même si le temps de réaction est allongé en contexte incertain. Les activités plus précoces, telles que la N1, sont donc essentielles pour expliquer l'interaction entre inhibition et initiation de la marche.

En temps-fréquences, chez les volontaires sains, nous avons observé une synchronisation thêta plus importante en condition incertaine qu'en condition certaine en réponse au stimulus impératif, ce qui rendait compte d'un niveau de contrôle inhibiteur plus élevé dans le contexte d'incertitude. En revanche, les patients OFF-SCP ne montrent pas de différence significative entre les conditions Go certain et Go incertain. Nous avons précédemment discuté de l'implication possible de ce rythme dans le contrôle inhibiteur. Une hypothèse possible est que la diminution de la synchronisation thêta observée chez les patients OFF-SCP reflète un mécanisme compensatoire nécessaire à la mise en mouvement. En effet, la levée de l'inhibition proactive étant affectée, la diminution de la synchronisation thêta serait associée à une diminution de l'implémentation du contrôle inhibiteur pour compenser l'inhibition proactive accrue. Rappelons que d'après nos données précédentes, l'inhibition proactive serait un mode par défaut de fonctionnement qui nécessiterait d'être levée pour initier le mouvement. Chez les patients, cette inhibition serait trop marquée et difficilement levée nécessitant alors la mise en place de stratégies compensatoires pour permettre l'initiation de la marche. Au total, la composante N1 tiendrait donc d'un mécanisme automatique lié à la perception du stimulus alors que la composante thêta serait davantage un mécanisme appris par les patients pour contourner l'absence du mécanisme automatique. Afin d'étudier cette hypothèse, il serait intéressant de voir des patients à la durée d'évolution de la pathologie variée, éventuellement même avant l'annonce du diagnostic car nous savons que les symptômes débutent plus en amont (Becker et al., 2002; Gaenslen & Berg, 2010). La stimulation du NST restaure la différenciation de contexte certain et incertain en lien avec cette synchronisation thêta, montrant son efficacité sur les processus inhibiteurs associés à la N1 comme à l'activité thêta.

Inhibition réactive

Certaines études ont observé des altérations de l'inhibition réactive chez les patients sans SCP-NST amenant donc à des conclusions de défaut de ce processus (Bokura et al., 2005; Wu et al., 2019b). Ici, nous souhaitons argumenter que l'inhibition proactive étant excessive chez ces patients, le besoin d'inhibition réactive est limité, ce qui expliquerait les modifications des activités observées dans d'autres études. Cette hypothèse est appuyée par l'absence de NoGo-P3 frontale observée chez les patients OFF-SCP en réaction au stimulus NoGo par rapport aux volontaires sains. Au contraire, nous observons en réaction au stimulus NoGo une P3 postérieure similaire à celle observée en réaction au Go incertain chez les volontaires sains traduisant un contrôle en ligne de l'action. Allant toujours dans le sens de notre hypothèse, l'amplitude de la N1 est également diminuée chez les patients OFF-SCP même si la différence entre NoGo et Go incertain est conservée avec une plus grande négativité en condition NoGo par rapport à la condition Go incertain. Nous avons précédemment associé cette onde à la levée de l'inhibition proactive (en réponse au stimulus Go incertain) et dans un renforcement de l'inhibition réactive (en réponse au stimulus NoGo). Dans une optique d'économie des ressources cognitives, elle serait naturellement moins ample chez les patients car la présence renforcée de l'inhibition proactive s'exprimant sans restriction dans toutes les conditions nécessite moins ce contrôle supplémentaire en réponse au stimulus impératif. La SCP-NST normalise la N1 mais ne rétablit pas la NoGo-P3 frontale chez les patients stimulés. Ceci témoigne d'une certaine implication du noyau subthalamique dans les processus inhibiteurs mais sa stimulation par des électrodes profondes ne permet pas de rétablir des activités totalement similaires à celles des volontaires sains.

Enfin, l'analyse en temps-fréquences montre une différenciation entre les conditions NoGo et Go incertain semblant similaire à celle des volontaires sains pour la synchronisation thêta. Cependant, l'amplitude générale de cette activité est moins forte chez les patients OFF-SCP et n'est pas modulée par la SCP-NST. Si l'activité thêta est effectivement un marqueur de contrôle exécutif inhibiteur, la diminution de son amplitude dans la maladie de Parkinson paraît compatible avec la prédominance de processus inhibiteurs proactifs chez les patients diminuant le besoin d'implémentation de contrôle exécutif inhibiteur en réaction au stimulus impératif. À l'inverse, la désynchronisation alpha/bêta bas était plus ample chez les patients OFF-SCP et normalisée grâce à la stimulation (Figure 52). Cette désynchronisation est en lien

avec les processus d'initiation du mouvement, avec davantage de désynchronisation lors du déclenchement de l'action (Kilavik et al., 2013). Le haut niveau de désynchronisation observé chez les patients OFF-SCP serait le reflet des ressources additionnelles nécessaires à l'initiation du mouvement, alors que la stimulation permettrait une facilitation de ce processus.

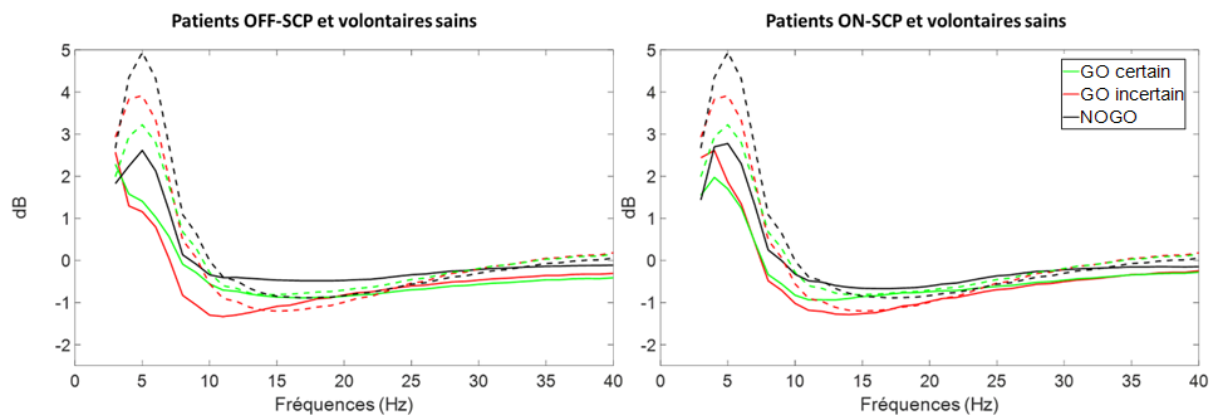


Figure 52 : Comparaison des spectres fréquentiels pour les trois conditions, en réponse au stimulus impératif, entre patients OFF-SCP et volontaires sains (à gauche) et entre patients ON-SCP et volontaires sains (à droite).

Le spectre fréquentiel est représenté en réponse aux trois conditions (Go certain en vert, Go incertain en rouge et NoGo en noir) entre 0 et 500ms (à droite). Les moyennes au travers des patients OFF-SCP et ON-SCP sont représentées par des traits pleins et celles des volontaires sains par des traits en pointillés.

Pour conclure, les patients OFF-SCP semblent effectivement présenter de l'inhibition proactive en excès au moment de l'initiation du pas. Cette surexpression de l'inhibition proactive se traduit par des modulations de signatures électrophysiologiques précoces et un comportement d'initiation de la marche différent par rapport aux volontaires sains. La stimulation du NST semble permettre d'améliorer les processus cognitifs, attentionnels (synchronisation alpha pré-stimulus préparatoire) et inhibiteurs (P3 post-stimulus préparatoire, N1, et synchronisation thêta post-stimulus impératif Go). Ceci est reflété notamment par la normalisation de la désynchronisation alpha/bêta bas semblant nécessaire à la mise en mouvement dans le contexte incertain. Au niveau comportemental, les temps de réactions au T0 et au FO1 ne sont pas modifiés par la stimulation mais la diminution de la durée des APA, éventuellement en lien avec l'activité N1, constitue un témoin indirect de l'implication

du noyau subthalamique dans la réalisation de l'acte moteur. En effet, d'autres paramètres comme l'amplitude des APA ou la longueur du pas sont également améliorés par la SCP-NST. Pour aller plus loin, il serait intéressant d'étudier les potentiels de champs locaux au sein de cette structure au cours de cette tâche. Nous pourrions étudier la dynamique des activités subthalamiques associées aux différentes activités corticales décrites ici. Des enregistrements directement au sein de la structure d'intérêt (le NST) permettraient d'évaluer la cohérence cortico-sous-corticale des signatures électrophysiologiques de l'inhibition proactive et réactive. Notre tâche mettant en jeu une condition Go certain, ces enregistrements permettraient également d'appréhender le rôle du NST dans l'initiation motrice. Par ailleurs, il est possible que d'autres structures, telles que le thalamus, interviennent dans ces processus. Elles seraient aussi intéressantes à étudier.

CHAPITRE V

DISCUSSION

Discussion

5 Cette thèse s'est intéressée au rôle du contrôle inhibiteur pendant l'initiation de la marche. Nous souhaitions étudier les corrélats électrophysiologiques des processus inhibiteurs dans un contexte d'initiation de la marche. Un deuxième objectif était de tester l'hypothèse d'une inhibition proactive présente en excès chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (Criaud et al., 2016).

Pour cela, nous avons tout d'abord identifié des activités comportementales et électrophysiologiques liées à l'initiation du pas et à son contrôle exécutif dans une population de volontaires sains. La tâche de Go-NoGo utilisée a été conçue afin de différencier l'inhibition proactive et réactive (Albares et al., 2014). La condition de Go certain, dans laquelle les sujets ont la certitude d'initier la marche, permet de minimiser l'inhibition proactive, alors que le Go incertain, car associé à la condition NoGo, constitue une condition d'incertitude relative au comportement moteur à adopter. L'incertitude est propice à la mise en place de mécanismes inhibiteurs proactifs, et la condition NoGo nécessite la mise en place de mécanismes inhibiteurs réactifs sélectifs. L'ajout d'une condition de départ certain nous a également donné l'opportunité d'étudier plus finement l'activation motrice. Nous avons ainsi pu identifier des activités en potentiels évoqués et en temps-fréquences dont certaines semblent liées à des processus moteurs et d'autres à des processus exécutifs.

Les signatures comportementales et électrophysiologiques de ces processus identifiés chez les volontaires sains ont ensuite été utilisées pour étudier les processus moteurs et exécutifs dans la maladie de Parkinson. Cette discussion se concentrera sur la description des résultats obtenus en les discutant à travers le prisme des circuits cortico-sous-corticaux de l'inhibition et de leur dysfonctionnement dans la maladie de Parkinson. Pour cela, nous discuterons tout d'abord des résultats comportementaux, puis des activités inhibitrices mises en jeu dans l'initiation de la marche chez les volontaires sains avant de les comparer à celles de patients. Enfin, nous exposerons les limites et les difficultés rencontrées lors de ce travail de thèse et ses perspectives futures.

5.1 L'initiation de la marche dans la tâche de Go-NoGo modifiée

Notre tâche d'initiation de la marche a reproduit les résultats comportementaux d'Albares et al. (2014). En effet, les auteurs avaient observé une augmentation du temps de réaction en contexte incertain par rapport au contexte certain. L'échantillon de volontaires sains ayant effectué le Go/NoGo de la marche dans notre étude a également présenté un délai entre les temps de réaction lors des Go certain et Go incertain pour le déclenchement des APA comme pour le décollement du premier pied. Ce délai serait nécessaire à la levée des processus inhibiteurs proactifs mis en place dans le contexte incertain. Nos résultats comportementaux confirment donc qu'une inhibition proactive plus importante est bel et bien mise en place dans la condition d'incertitude de l'initiation de la marche.

Nos résultats montrent de plus que ces mécanismes d'inhibition proactive dans un contexte incertain sont amplifiés dans la maladie de Parkinson, la différence chez les patients entre les deux conditions de départ étant plus importante que chez les volontaires sains. La stimulation du noyau subthalamique n'a pas d'effet sur le temps de réaction au T0 à l'initiation de la marche ni sur l'influence accrue du contexte chez les patients. Ainsi, elle ne semble pas corriger l'excès d'inhibition proactive des patients. Pourtant des tâches sur le membre supérieur avaient montré des temps de réaction améliorés grâce à la SCP du NST (Ray et al., 2012; Temel et al., 2006). Ici, le temps de réaction au FO1 est effectivement influencé par la stimulation mais cet effet est certainement dû à un raccourcissement de la durée des APA, le temps de réaction au T0 n'étant, lui, pas significativement modifié par la SCP-NST. Cette différence de résultats pourrait être due au fait que la marche est un comportement moteur plus complexe, intégré, que les mouvements simples du membre supérieur habituellement utilisés pour les études précitées.

Une caractéristique intéressante à noter est que chez les volontaires sains, l'incertitude n'a pas affecté la réalisation motrice mais uniquement le déclenchement de l'action. Il semblerait donc ne pas y avoir d'interaction cognitivo-motrice sur des paramètres comme la durée ou l'amplitude des APA. En revanche, les patients semblent présenter cette interaction car, chez eux, le contexte d'incertitude a modulé des paramètres comme la durée des APA et leur amplitude antéro-postérieure. Les patients atteints de MP seraient plus susceptibles à l'interférence cognitivo-motrice. Cela est concordant avec les difficultés en double tâche

observées dans des études précédentes : les patients présentent des paramètres de la marche modifiés lors de double tâche ou même une augmentation du nombre d'épisodes de freezing (Raffegau et al., 2019; Rochester et al., 2014; Spildooren et al., 2010; Stegemöller et al., 2014). Au niveau de la planification motrice, cette étude confirme également des résultats précédents de déficit d'initiation de la marche chez les patients atteints de MP (Varriale et al., 2018). Au total, la stimulation agit sur certains paramètres de l'initiation de la marche mais ne permet pas de normaliser tous ses paramètres. La stimulation a donc une certaine efficacité, qui a déjà été montrée (Liu et al., 2006; Muniz et al., 2012; Vallabhajosula et al., 2015), mais nous voyons ici ses limites : la SCP-NST ne permet pas de normalisation du comportement et, dans certains cas, peut même aggraver les paramètres moteurs (Ferraye et al., 2008).

5.2 Les signatures électrophysiologiques de l'inhibition dans l'initiation de la marche chez les volontaires sains

Dans cette étude, nous avons identifié des signatures motrices/sensorimotrices et des signatures liées aux processus exécutifs. En effet, le contexte de Go certain permet d'étudier un départ sans charge cognitive (à savoir, si l'on doit partir ou pas). Cette condition certaine a permis d'identifier des signatures que nous avons interprétées comme motrices (P1, désynchronisation bêta) et sensorimotrices (P2). Notamment, la P1 centrale a été très peu décrite dans la littérature (Marlin et al., 2014; Mierau et al., 2015; Mochizuki et al., 2017; Varghese et al., 2019). Nous avons interprété cette activité comme le reflet de l'initiation de l'action pouvant mettre en jeu des mécanismes d'équilibration. En effet, l'initiation de la marche consiste à se placer en déséquilibre c'est-à-dire à organiser les bonnes conditions posturales pour chuter vers l'avant afin d'effectuer le premier pas (Brenière & Do, 1991). Ce déséquilibre postural endogène nécessite des jeux de contractions/décontractions musculaires des membres inférieurs et des muscles posturaux régis par les centres corticaux moteurs (Jian et al., 1993; Varghese et al., 2016; Viallet et al., 1992). Il serait intéressant d'effectuer une localisation de source sur cette positivité centrale précoce afin de confirmer son origine motrice. Peu de littérature s'intéresse à ce PE qui pourtant mériterait d'être davantage investigué. En effet, cette activité indique que des processus moteurs très précoces semblent être activés dans l'initiation de la marche et qu'ils pourraient être influencés par le contexte.

L'étude de cette activité pourrait ouvrir une perspective intéressante sur l'interaction cognitivo-motrice mise en jeu dans l'initiation de la marche de manière précoce.

Outre cette activité motrice, nous avons identifié des activités liées aux processus exécutifs. Nous avons des éléments permettant de proposer que l'inhibition proactive serait un mode par défaut du fonctionnement cognitif. En effet, nous n'avons pas obtenu de signature claire de la mise en place de ces processus inhibiteurs mais plutôt des indices indirects liés au besoin d'un maintien ou d'une levée de l'inhibition proactive par la modulation des processus cognitifs liés à l'initiation du pas. Notamment, nous avons identifié des activités modulées en fonction des contextes (certain et incertain) en réponse au stimulus préparatoire (P3 post-stimulus préparatoire) ainsi qu'en réponse au stimulus impératif (N1 et complexe N2/P3). De plus, nous avons mis en évidence une modulation des activités alpha pré-stimulus préparatoire associée à une stratégie attentionnelle différente dans les blocs certains et incertains. Cette activité alpha souligne que l'inhibition proactive implique des processus attentionnels. La P3 post-stimulus préparatoire pourrait également refléter des processus de contrôle attentionnel et/ou inhibiteur, en réponse au stimulus préparatoire, associé au contexte. Par ailleurs, concernant les PE en réaction au stimulus impératif, Albares et al. (2014) ont mis en évidence une composante indépendante distinguant le Go certain du Go incertain, culminant à 170 ms (DMF170). De façon indirecte, nous reproduisons ce résultat. Même si l'onde N1 est postérieure, elle correspond temporellement à la DMF170 d'Albares et al. (2014) et, de manière intéressante, est déployée entre les APA en contexte certain et les APA en contexte incertain. Elle pourrait être associée au contrôle inhibiteur automatique, qu'il s'agisse de levée d'inhibition proactive ou d'activation d'une inhibition réactive, ces deux phénomènes semblent finalement étroitement intriqués. À la suite de cette onde, nous observons le complexe N2/P3. Le processus reflété par la N2 n'est pas très clair mais pourrait avoir un rapport avec la poursuite du plan moteur. En tout cas, le fait qu'elle se déploie après le déclenchement des APA indique qu'elle n'est pas liée purement à l'influence de l'inhibition proactive, même si elle survient en amont du premier pas. La P3 postérieure, elle, serait associée à la poursuite du contrôle de l'action en ligne. En revanche, l'apparition du stimulus NoGo, qui est associé à l'inhibition réactive, provoque une inhibition claire de la réponse dominante, l'initiation de la marche, reflétée par une NoGo-P3 frontale (Falkenstein et al., 1999; Simson et al., 1977; Squires et al., 1975). Cette inhibition est absente des conditions de Go (certain et incertain) où

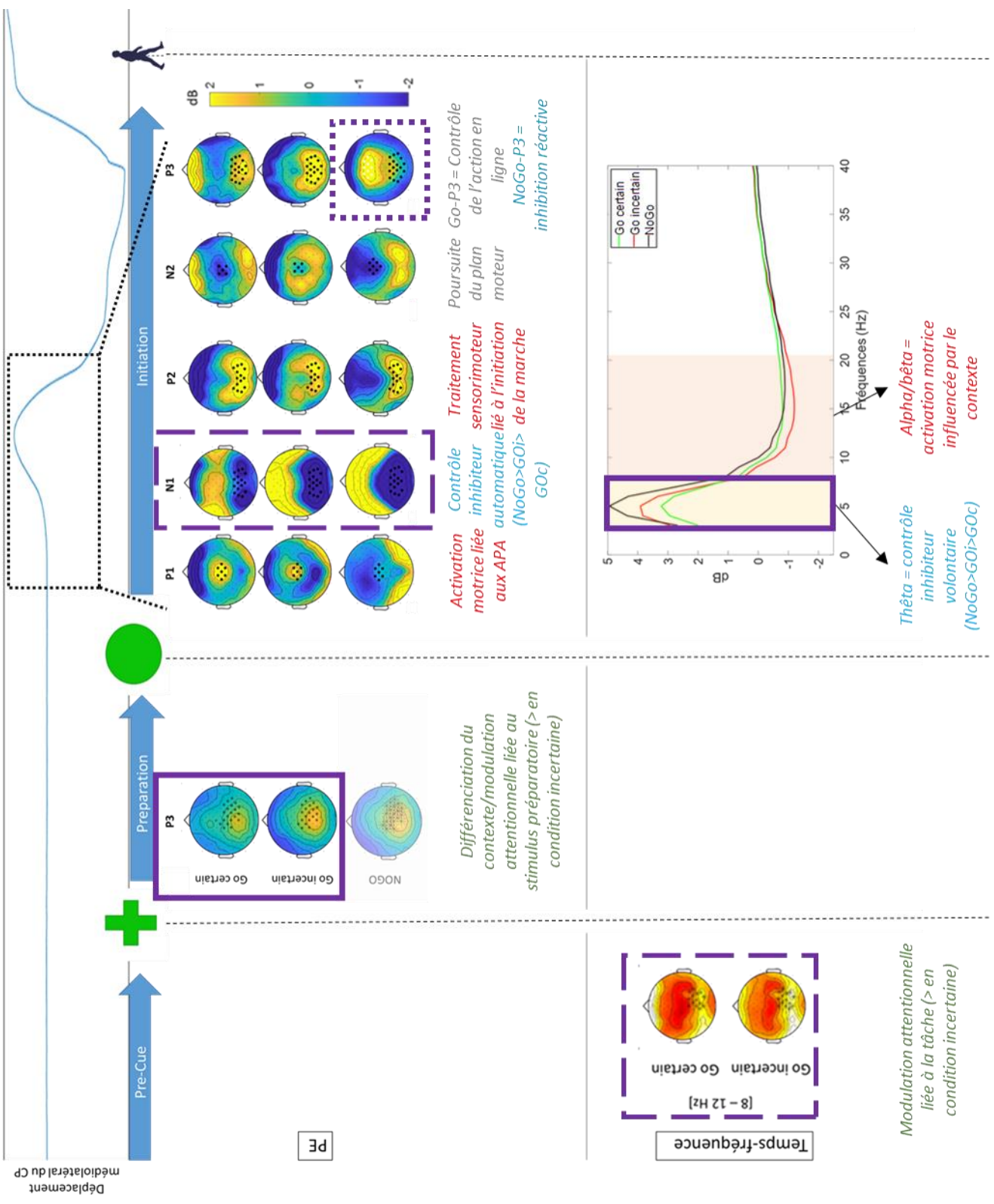
les sujets poursuivent leur traitement sensorimoteur par un contrôle de l'action en ligne, reflété par la Go-P3 occipito-pariétale.

Figure 53 : Dynamique temporelle des signatures électrophysiologiques dans les trois conditions de Go certain, Go incertain et NoGo chez les volontaires sains et leurs modifications dans la maladie de Parkinson.

La partie supérieure de l'image donne l'indication du déroulé du comportement avec la visualisation du déplacement médio-latéral du centre de pression. Lors de la période pré-Cue (pré-stimulus préparatoire), et de la période de préparation (entre le stimulus préparatoire et le stimulus impératif), le sujet ne bouge pas et la ligne est plate. En réponse au stimulus impératif, il initie la marche si celui-ci est un stimulus Go ou reste sur place s'il s'agit d'un stimulus NoGo. Ici, un essai Go est représenté et nous pouvons visualiser les APA ainsi que le premier pas.

En dessous, les topographies des PE montrant des différences significatives entre conditions sont représentées. Il est à noter que ces activités s'effectuent avant le décollement du premier pas. Enfin, la partie inférieure montre les modulations observées entre conditions en temps-fréquence. Les encadrés indiquent les activités modifiées par la maladie de Parkinson et rétablies par la stimulation (en violet plein), les activités partiellement normalisées par la stimulation (en tirets violets) et les activités modifiées par la MP mais sur lesquelles la SCP-NST n'a pas d'effet (en violet pointillé).

Les processus moteurs et exécutifs associés à chaque activité sont rapportés sous les activités : les processus moteurs en rouge, inhibiteurs en bleu clair, attentionnels en kaki et de contrôle en ligne en gris.



Légende sur la page précédente

Nous voyons ici que la dynamique temporelle des activités liées aux processus exécutifs et moteurs lors de l'initiation du pas est étendue et largement commune aux deux types d'inhibition, réactive comme proactive. Cependant, il existe une forte composante attentionnelle dans l'inhibition proactive qui semble moins présente dans l'inhibition réactive. Ces observations ont pu être réalisées ici car nous nous sommes intéressés à l'initiation de la marche, qui est un comportement complexe, intégré, dont la dynamique temporelle est étendue dans le temps. Jusqu'à présent, les études portant sur l'inhibition de réponse ont majoritairement utilisé des tâches simples, impliquant des appuis-bouton par exemple, à l'aide des index et majeurs de la main dominante principalement, donc avec des temps d'initiation et de mouvement très courts entre le stimulus impératif et la réponse motrice (Albares et al., 2014; Aron et al., 2003; Barry, 2009; Bissett & Logan, 2011; Smith et al., 2013). L'initiation de la marche est un processus plus long, comportant des étapes prémotrices et motrices. Les APA en eux-mêmes durent environ 500-600ms, donc beaucoup de processus cognitifs peuvent être effectués dans cette fenêtre temporelle. Nos résultats confortent l'idée d'un traitement sensorimoteur, exécutif et moteur en continu depuis l'apparition du stimulus impératif jusqu'au début du premier pas (Figure 53).

Nos résultats ont aussi permis de mettre en évidence différentes activités associées aux processus inhibiteurs et moteurs dans le domaine temps-fréquences. En particulier, une activité thêta se déploie sur les 500 premières millisecondes en réponse au stimulus impératif, et ce dans les trois conditions (Go certain, Go incertain et NoGo). Cavanagh et Frank (2014) ont étudié un thêta frontal central mis en jeu dans le contrôle cognitif et cette activité a été impliquée dans la différenciation de contextes certains/incertains (Messel et al., 2021). Nous nous attendions donc à trouver des modulations du rythme thêta en réponse au stimulus préparatoire. Même si une activité thêta a été observée en réponse à ce stimulus (Figure 54), elle ne différenciait pas les contextes certain et incertain de notre étude comme cela a déjà pu être rapporté (Messel et al., 2021). En revanche, en réponse au stimulus impératif, le haut niveau d'inhibition demandé par la tâche nécessitait un contrôle cognitif élevé et/ou une communication inter-régions corticales importante. Plus le niveau d'inhibition demandé était élevé, plus le rythme thêta était puissant. Le stimulus NoGo a ainsi évoqué un très haut niveau de thêta, le stimulus Go incertain un niveau intermédiaire et le stimulus Go certain, le plus faible niveau de thêta. Ce rythme thêta pourrait refléter un contrôle inhibiteur volontaire d'autant plus important quand il implique une inhibition proactive et réactive.

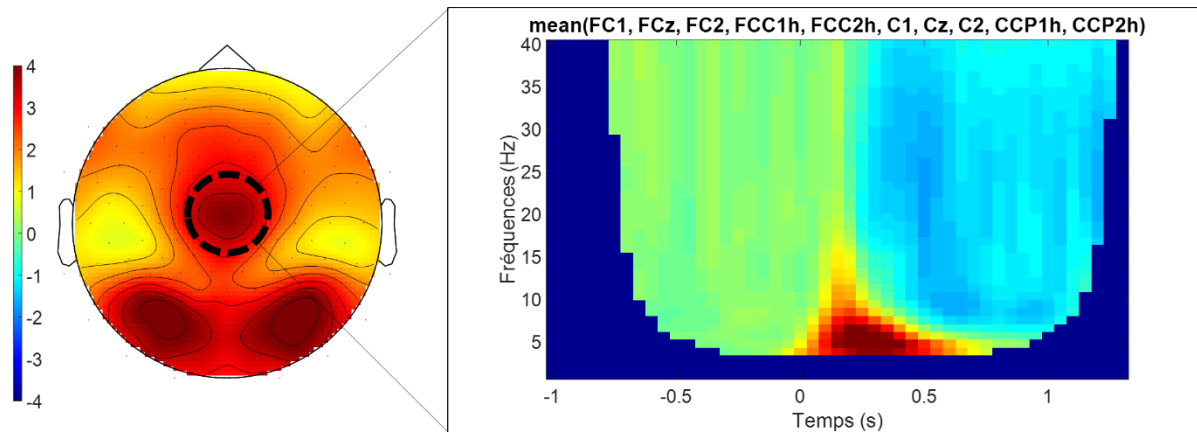


Figure 54 : Thêta frontal central post-stimulus préparatoire en condition Go certain.

La topographie (à droite) dans la bande thêta (4-7Hz) montre une activité thêta postérieure mais également une activité centrale. Cette activité a été décrite par Cavanagh et Frank (2014) comme reflet du contrôle cognitif. Nous voyons dans la carte en temps-fréquence que ce rythme est étendu dans le temps, entre 0 et 500ms après le stimulus préparatoire. Cette activité n'est pas différente entre le contexte certain et le contexte incertain.

Le rythme alpha/bêta bas ne semble pas être aussi distinct entre l'initiation du mouvement et la non-initiation du mouvement que rapporté précédemment dans la littérature (Jasper & Andrews, 1936; Khanna & Carmena, 2015; Kilavik et al., 2013; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) (voir Figure 37 p.170). Les tâches précédemment utilisées n'étudiaient ce rythme que dans une comparaison entre des conditions de réponses motrices effectuées dans un contexte incertain et des conditions sans mouvement, se rapprochant de notre contexte incertain comprenant un Go incertain et un NoGo. Dans notre étude, une condition de Go certain a été rajoutée. Nous observons une désynchronisation bêta en NoGo même si celle-ci est moins ample qu'en Go incertain et cette désynchronisation apparaît similaire en NoGo et en Go certain. Nous voyons alors l'intrication de phénomènes cognitifs dans un rythme qu'on présentait comme purement moteur. Nos résultats sur la désynchronisation bêta suggèrent finalement que le maintien de la posture debout, sans bouger, comme l'initiation de la marche dans le contexte certain, nécessitent une activation motrice, bien sûr moindre que l'initiation de la marche dans le contexte incertain, où l'activation motrice doit contrebalancer les phénomènes inhibiteurs pour permettre l'initiation de la marche. Au total, cette désynchronisation bêta montre bien l'influence du contexte cognitif sur l'initiation du mouvement : elle serait bien liée à l'initiation du mouvement mais pas imperméable à une influence cognitive.

5.3 Les signatures électrophysiologiques de l'inhibition chez les patients avec maladie de Parkinson

Les patients ont montré des activités corticales relativement similaires à celles des volontaires sains mais dont les amplitudes variaient et qui, parfois, ne montraient pas les mêmes modulations en fonction du contexte que chez le groupe de volontaires sains. Un aspect particulièrement intéressant des résultats présentés ici concerne le caractère moteur ou exécutif des activités affectées dans la MP et amène à s'intéresser à une remarque essentielle : la maladie de Parkinson affecte davantage la composante exécutive que motrice. Pourtant, le diagnostic clinique de la MP repose principalement sur la présence de signes cardinaux moteurs, et le tableau clinique s'enrichit progressivement de symptômes non-moteurs (Armstrong & Okun, 2020). Cependant, nous ne trouvons pas ici que des modifications des signatures électrophysiologiques motrices mais aussi, et dans une large mesure, de celles attribuées à un contrôle exécutif. La P1, cette positivité centrale qui nous semble être liée au déclenchement des APA, la P2, interprétée comme reflétant un traitement sensorimoteur permettant l'initiation de la marche, et la désynchronisation bêta associée à l'initiation du mouvement, ne sont pas modifiées dans le groupe de patients OFF-SCP. En revanche, nous observons des modulations des ondes N1, N2, P3 ainsi que des rythmes alpha et thêta en lien avec les différences de contexte et les besoins d'inhibition. Notamment, ces activités montrent pour certaines un manque de différenciation du contexte certain versus incertain. Ceci suggère que la maladie de Parkinson serait une pathologie, au moins en partie, cognitive et l'interaction cognitivo-motrice influencerait l'exécution motrice caractéristique de ses expressions cliniques. Cette hypothèse est appuyée par des données de la littérature montrant qu'au début de la pathologie, l'expression des troubles à la marche n'est visible que lors d'une double tâche (Morris et al., 2017; Raffeggeau et al., 2019; Rochester et al., 2014; Spildooren et al., 2010; Stegemöller et al., 2014). Certains auteurs argumentent que la réserve cognitive des patients est moindre par rapport à celle des volontaires sains ce qui provoque les difficultés de double tâche. Il est bon de noter que notre tâche n'est pas dénuée de charge cognitive : la situation d'incertitude ajoute une difficulté cognitive par rapport à un départ simple. De plus, les conditions de la tâche en EEG sur une plateforme de marche constituaient une charge cognitive intrinsèque à notre protocole expérimental. Enfin, les patients inclus dans cette étude sont à un stade avancé de la pathologie où les difficultés cognitives peuvent être davantage

prévalentes. Il reste étonnant que les signatures des processus moteurs semblent largement préservées chez les patients alors que les signatures des processus exécutifs, attentionnels et inhibiteurs, sont fortement altérées.

Avec la stimulation du noyau subthalamique, les signatures motrices ne sont toujours pas modifiées mais nous avons observé des modulations des signatures électrophysiologiques des processus exécutifs. De manière intéressante, l'influence du contexte a été rétablie par la stimulation sur une activité précoce différenciant les deux contextes chez les volontaires sains : la N1. Ceci montre que la SCP-NST permet de rétablir un contrôle inhibiteur automatique. Cependant, cette différence précoce de contrôle exécutif n'a pas suffi à rétablir un comportement se rapprochant de celui des volontaires sains en termes de temps de réaction au T0 en contexte incertain. En effet, malgré certains effets de la stimulation sur les paramètres moteurs de l'initiation de la marche, la charge cognitive provoque toujours une élévation importante du temps de réaction en contexte incertain, montrant que l'inhibition proactive est toujours présente en excès. Il se peut que la stimulation cérébrale profonde améliore les performances cognitives, permettant une meilleure gestion motrice du mouvement mais ait un effet limité sur l'inhibition proactive.

À partir de ces données, nous pouvons mener une réflexion sur les réseaux cortico-sous-corticaux du contrôle inhibiteur. Les résultats comportementaux et l'absence de marqueur de l'inhibition réactive (NoGo-P3 frontale), suggèrent que l'excès d'inhibition proactive chez les patients parkinsoniens pourrait expliquer l'absence d'inhibition réactive en réponse au stimulus NoGo. En effet, les patients seraient dans un mode « NoGo » permanent excessif, aboutissant à l'absence de réponse inhibitrice réactive au stimulus NoGo dans la tâche. Cette inhibition proactive excessive pourrait être due à un effet inhibiteur continu du NST sur le thalamus avec une surexpression de la voie indirecte (Wessel & Anderson, 2023). Cette voie inhibitrice serait activée en permanence dans les contextes d'incertitude et ne pourrait être contrebalancée que lors de l'activation de la voie directe. Dans notre étude, des éléments peuvent nous indiquer que la voie directe serait associée à la P1 reflétant une activation motrice centrale ou que la P1 pourrait refléter l'activation du centre effecteur de la voie directe (Figure 55 A). Une localisation de source pourrait nous indiquer si cette onde est issue de la SMA/pré-SMA ou du CCA et donnerait alors des informations précieuses quant à son implication dans l'initiation du mouvement (Barch et al., 2001; Botvinick, 2007; Forstmann et

al., 2008; Usami et al., 2013). Les structures potentielles qui en sont la source communiquent avec les ganglions de la base. La voie indirecte serait, elle, plus lente et se terminerait au niveau frontal, impliqué dans la source de la NoGo-P3 (figure 55 B). En revanche, la voie hyperdirecte ne semble pas être activée par notre paradigme. Il se pourrait qu'elle ne soit activée que lors d'inhibition réactive sélective rapide, comme dans une tâche de Stop Signal par exemple.

Dans notre équipe, un travail de thèse a été effectué avec la même tâche que présentée ici, sur le primate non-humain et un mouvement du membre supérieur. Des enregistrements électrophysiologiques unitaires de neurones ont été effectués au cours de la tâche dans le GPe, le GPi et le NST. L'un des premiers résultats est que ces structures contiennent des neurones aux patterns de décharge variés : à haute fréquence, à basse fréquence et effectuant des pauses dans leur pattern d'activité ou n'en effectuant pas. Au sein de ces structures, certains neurones répondent davantage aux différences de contexte que d'autres. D'une manière générale, ce travail a montré que les neurones du GPe et du GPi déchargeant à haute fréquence présentaient une corrélation inverse entre leur activité et le temps de réaction à la tâche comportementale lors des essais Go. Plus les neurones montraient une activité intense, plus les temps de réaction étaient longs montrant probablement une implication particulière du GPe et du GPi dans l'inhibition de l'action. Au sein du GPi, les mêmes neurones répondaient différemment aux stimuli Go et NoGo alors qu'au sein du NST, différents types de neurones répondaient aux stimuli Go et NoGo. Les neurones du pallidum et du NST encodent l'inhibition proactive avec une amplitude assez faible, probablement car l'inhibition proactive est un mode par défaut qui n'a pas besoin d'activité très prononcée pour être mise en place. Cette implication dans l'inhibition proactive est appuyée par le fait que les neurones du GPe et du GPi semblent particulièrement encoder les indices de certitude et d'incertitude leur donnant un rôle important dans le codage du contexte. Notamment, les neurones du GPe à haute fréquence de décharge et faisant des pauses dans leurs patterns d'activité, avaient une activité plus importante pour les essais incertains que pour les essais certains. Ces données peuvent confirmer la prédominance de la voie indirecte dans le contexte d'incertitude associé aux processus inhibiteurs proactifs. Cependant, ces structures des ganglions de la base étaient aussi particulièrement actives lors de l'inhibition réactive (condition NoGo) (Hadj-Idris, 2021). Il se pourrait que si le stimulus Go certain entraîne l'activation de la voie directe et si le stimulus NoGo entraîne l'activation de la voie indirecte, le stimulus Go incertain active, lui, les deux

voies. En effet, nous proposons que l'activation de la voie directe soit reflétée par la P1 qui serait liée à l'initiation du mouvement. Cette P1 est également observée en réponse au stimulus incertain. Dans notre hypothèse, la N1 reflèterait l'activation de la voie indirecte qui met en jeu le GPe dont les neurones semblent particulièrement activés lors des essais incertains (Hadj-Idris, 2021). Le Go incertain pourrait ainsi déclencher la voie directe et indirecte en parallèle, permettant d'initier la réponse motrice et de freiner le comportement, notamment grâce à l'implication du GPe. Dans le pallidum externe, il existe plusieurs populations de neurones (Hadj-Idris, 2021) pouvant alors encoder la poursuite de la voie directe et l'arrêt de la boucle cortico-sous-corticale indirecte, éventuellement par la poursuite de l'activation de la voie directe via le GPi et/ou la SNr (Figure 55 C). L'implication éventuelle du noyau subthalamique en réponse aux stimuli Go incertains pourrait être étudiée avec la même tâche en potentiels de champs locaux (*Local Field Potential*, LFP) chez les patients. Lors de ce travail de thèse, j'ai acquis des données LFP chez des patients réalisant la même tâche de Go-NoGo modifiée lors de l'initiation de la marche, en post-opératoire. Ces données sont actuellement en cours d'analyse par un autre doctorant de l'équipe ; son travail, dans la continuité du mien, apportera davantage de précision sur l'implication du noyau subthalamique dans les processus inhibiteurs proactifs et réactifs.

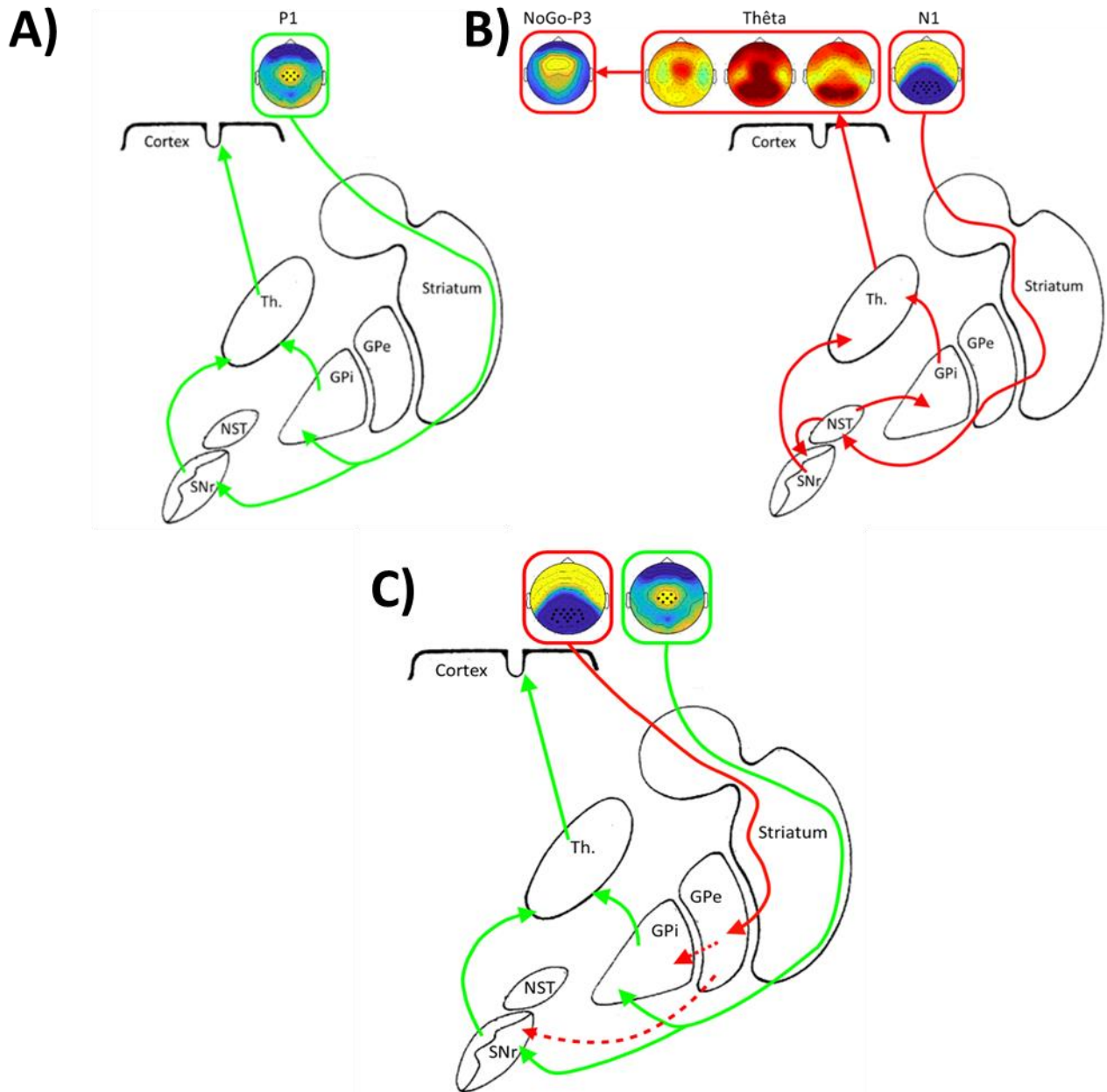


Figure 55 : Réflexion sur les liens possibles entre les différentes activités corticales et les réseaux cortico-sous-corticaux.

A) La P1 étant un PE très précoce, nous proposons que l'activité qu'elle reflète soit celle qui enclencherait l'activation de la voie directe. B) La N1 est sensible au contexte : elle pourrait refléter la levée de l'inhibition en réponse au Go incertain comme son renforcement en réponse au stimulus NoGo. Dans ce dernier cas, elle est ici proposée comme étant liée à l'activation de la voie indirecte. Celle-ci projetterait sur le cortex pariétal où le rythme thêta pourrait transmettre un signal inhibiteur des parties postérieures jusqu'aux régions frontales en réponse aux stimuli NoGo. L'aboutissement de ce message nerveux serait une inhibition réactive reflétée par la NoGo-P3 frontale. C) En réaction au stimulus Go incertain, nous proposons que les voies directe et indirecte soient activées en parallèle. Les neurones au sein du GPe sensibles au contexte incertain pourraient alors envoyer un message nerveux interrompant la voie indirecte au profit de la voie directe. Ce message pourrait être envoyé au GPi et à la SNr, ces deux structures faisant partie de la voie directe.

Created with BioRender.com

L'ensemble de ces résultats montre que des interrogations sont toujours présentes notamment quant à la distinction pure entre inhibition proactive et inhibition réactive. Nous avons l'impression que l'inhibition proactive serait latente dans le fonctionnement cognitif et levée lors d'un besoin moteur, via la voie directe, ou renforcée lors d'un besoin d'inhibition réactive, via la voie indirecte. De plus, il semble exister une interaction et une intrication entre processus inhibiteurs proactifs et réactifs. Les bases cérébrales de ces deux mécanismes ne sont pas, pour l'instant, indissociées (Van Belle et al., 2014) et nos résultats montrent une influence de l'inhibition proactive sur les activités observées en réponse au stimulus impératif, sans pouvoir en identifier le début de sa mise en place.

Nous pouvons nous demander également si l'inhibition motrice est fondamentalement différente de l'inhibition cognitive. Wessel et Anderson (2023) ont récemment argumenté que ces deux types d'inhibition ne sont pas distinctes et qu'un même mécanisme inhibiteur régit les processus moteurs comme exécutifs (comme la mémoire par exemple) par inhibition ou désinhibition du thalamus (Wessel & Anderson, 2023). Le contrôle inhibiteur exercerait ainsi une influence forte sur l'action motrice, et l'inhibition motrice en tant que telle n'existerait pas. Un ensemble de tâches mettant en jeu à la fois des processus inhibiteurs cognitifs et des processus inhibiteurs moteurs permettrait d'étayer nos connaissances. Cela a été notamment réalisé par Smith et al. (2013) qui argumentent, eux, d'une différence entre l'inhibition cognitive et motrice (Smith et al., 2013).

5.4 Limitations et challenges

5.4.1 Taille de l'échantillon et variabilité individuelle

Cette étude a été réalisée avec un petit échantillon de patients ($n=16$), qui, en plus, ont réalisé peu d'essais par condition (20 essais par condition). Au début de ce travail de thèse, nous voulions inclure 20 à 30 sujets par groupe, et uniquement des patients à 3 mois post-opération pour une implantation de la stimulation cérébrale profonde. Malheureusement, l'épidémie de COVID nous a fait prendre beaucoup de retard sur ces inclusions car les patients n'ont pas pu être opérés. De plus, l'environnement hospitalier n'était pas propice à l'accueil de patients présentant des risques dans ce contexte sanitaire particulier. Nous avons alors décidé d'inclure des patients opérés depuis plus longtemps ce qui nous a permis d'obtenir les données de 16 patients. Malgré le petit échantillon et le petit nombre d'essais, les données EEG obtenues sont de très bonne qualité et nous permettent déjà d'observer des résultats très intéressants.

Ce petit échantillon ne nous a pas permis d'étudier la variabilité des profils des patients. En effet, les patients atteints de la maladie de Parkinson présentent des profils très différents en termes de latéralité, de prédominance des troubles (profil à tremblement dominant, akinétique rigide ou mixte), ce qui peut influencer les résultats (Kehagia et al., 2010; Lin et al., 2016; Thenganatt & Jankovic, 2014; Verleden et al., 2007). Il est bon de noter que les conditions d'inclusion dans le protocole opératoire d'implantation du noyau subthalamique étant très strictes au sein du service de neurochirurgie de la Pitié-Salpêtrière, nous gagnons en homogénéité au sein de notre groupe de patients. Le fait d'avoir aussi peu d'individus au sein de ce groupe ne nous a cependant pas permis d'étudier les différences de stratégies présentées par les patients. Nous avons pu mener cette analyse chez les volontaires sains en différenciant deux stratégies différentes de départ montrant l'existence d'une variabilité naturelle de stratégies cognitives au sein d'une population saine. Cette variabilité pourrait également être présente chez les patients et l'on pourrait alors se demander si certaines différences observées entre patients et volontaires sains pourraient être liées à des stratégies pré-existantes, éventuellement exagérées par la pathologie. Notamment, certaines études montrent le manque de flexibilité mentale chez les patients (Hanes et al., 1995; Tomer et al., 2002; Witt et al., 2004). La non-modulation de certaines activités électrophysiologiques dans les trois

conditions (Go certain, Go incertain et NoGo) chez les patients pourrait refléter un manque d'adaptabilité dynamique en fonction du contexte en sus d'un trouble du contrôle inhibiteur.

Toujours dans cette ligne de réflexion, nous avons mis en évidence que certains volontaires sains anticipaient le déclenchement des APA afin de décoller le premier pied très rapidement après l'apparition du stimulus Go. Il se pourrait que certains patients aient adopté la même stratégie pour compenser leurs difficultés d'initiation de la marche. S'ils n'avaient pas adopté cette stratégie, leur temps de réaction aurait donc pu être plus élevé et éventuellement, ils auraient alors présenté un temps de réaction plus lent que les volontaires sains. Cette réflexion est renforcée par la présence apparente de deux groupes distincts au sein des temps de réaction, présentant des TR à T0 autour ou inférieurs à 0 ou des TR à T0 nettement supérieurs, respectivement (Figure 56).

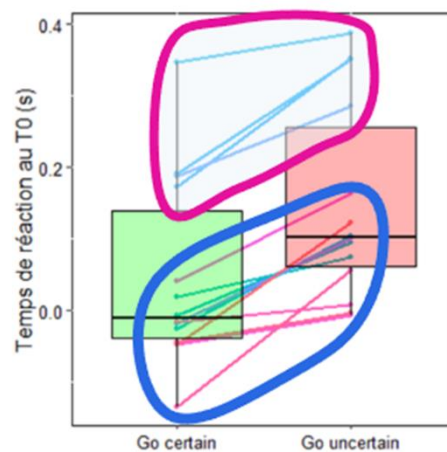


Figure 56 : Illustration des TR au T0 individuels, chez les patients OFF-SCP, suggérant la présence de deux sous-groupes de patients

Les temps de réaction entourés en bleus pourraient représenter un groupe d'anticipateurs chez les patients et les temps de réaction entourés en fuschia pourraient représenter un groupe de non-anticipateurs.

5.4.2 Le design de la tâche

Le design de la tâche a été pensé pour mettre en évidence les différences entre contexte de certitude de départ et contexte d'incertitude de départ. En construisant le paradigme, le design en bloc (certain et incertain) pouvait paraître la meilleure solution afin d'observer clairement l'impact du contrôle inhibiteur proactif. Cependant, un design réalisé par essai nous aurait éventuellement permis de voir la mise en place de l'inhibition proactive en réaction au stimulus incertain en plus de sa levée en réaction au stimulus certain. La tâche par blocs séparés a plutôt favorisé une stratégie liée aux blocs d'essais avec par exemple un effet attentionnel dans la bande alpha pré-stimulus préparatoire.

De plus, l'intervalle inter-stimulus n'était composé que de trois valeurs : 1s, 1,5s et 2s ce qui a pu favoriser les stratégies d'anticipation en introduisant une prédictibilité (Coull & Nobre, 2008). Ainsi, l'incertitude d'avoir un signal Go était très élevée à 1s, moins élevée à 1,5s et la plus faible à 2s voire nulle en Go certain. Nous avons prévu, dans des analyses supplémentaires, d'observer l'impact de l'ISI sur les activités électrophysiologiques (Figure 57).

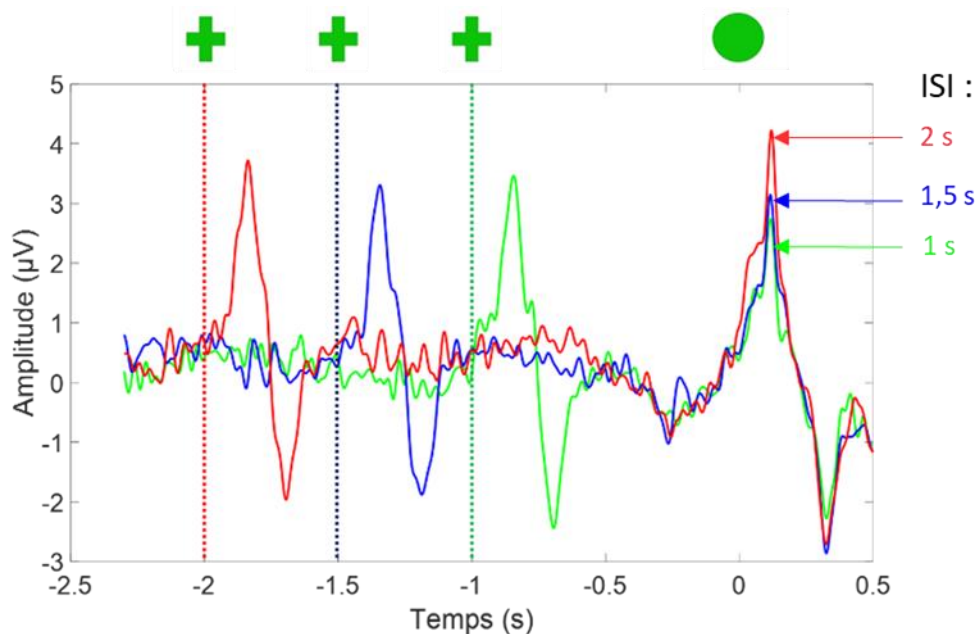


Figure 57 : PE évoqués en fonction de l'intervalle inter stimulus sur Cz lors de la condition Go certain

Les PE pour l'ISI à 1s (en vert), à 1,5s (en bleu) et à 2s (en rouge) sont illustrés. Le temps 0 est l'apparition du stimulus impératif.

5.4.3 Aspects techniques et méthodologiques

Il est également à noter que la manipulation était très lourde avec un enregistrement électroencéphalographique à 25000Hz, permettant de nettoyer au mieux l'artefact de stimulation, et la présence d'artefacts musculaires liés à la posture debout puis d'artefacts liés à l'initiation de la marche. Une longue partie de ce travail de thèse a été dédiée à la recherche de la meilleure méthodologie à appliquer et au développement du traitement de ces données afin d'obtenir des données les plus propres possibles. Cela a notamment nécessité de créer des fenêtres d'analyse courtes, pour minimiser la présence d'artefacts de mouvement en fin de fenêtres (Figure 58). Ces courtes fenêtres d'analyse nous ont empêchés d'obtenir des données dans les basses fréquences (en dessous de 3Hz : la bande de fréquence delta). De plus, nous ne connaissons pas bien l'impact de la posture debout sur les signatures électrophysiologiques, notamment de l'inhibition. Notons néanmoins que nous avons également enregistré des *resting states* (état de repos) debout et assis, en marge de notre tâche expérimentale, et avons prévu de procéder à des analyses pour quantifier les modulations électrophysiologiques causées par la posture debout. Enfin, il aurait pu être intéressant d'ajouter à ce protocole la même tâche mais effectuée avec le membre supérieur ou même une tâche en position assise avec un Go/NoGo modifié impliquant les membres inférieurs (par exemple, placer un pied sur une cible au sol lors des conditions Go et ne pas effectuer ce mouvement lors des conditions NoGo). Cela nous aurait permis de comparer des signatures connues dans la littérature et de s'affranchir de certaines inconnues liées à la posture debout.

Les artefacts de la marche et de la posture étant nombreux et importants, un filtrage lourd a été réalisé sur les données EEG (1Hz passe-haut). Même si certaines études appliquent un filtre moins fort à 0.1 Hz (Presacco et al., 2012; Sosnik et al., 2021; Swerdloff & Hargrove, 2023; Wagner et al., 2016; 0.16 Hz), 0.16 Hz (Delval et al., 2016) ou encore 0.2Hz (Velu & de Sa, 2013), nous avons appliqué les recommandations de Gwin et al. 2010 qui les ont utilisées sur de nombreux protocoles avec succès (Gramann et al., 2010, 2011; Gwin et al., 2010, 2011). Des tests ont été réalisés préalablement pour explorer l'effet du filtre passe-haut mais ces effets de filtres mériteraient d'être davantage étudiés afin de vérifier de potentielles distorsions des données, en particulier l'impact sur les ondes de PE (N1, N2/P3) (Acunzo et al., 2012).

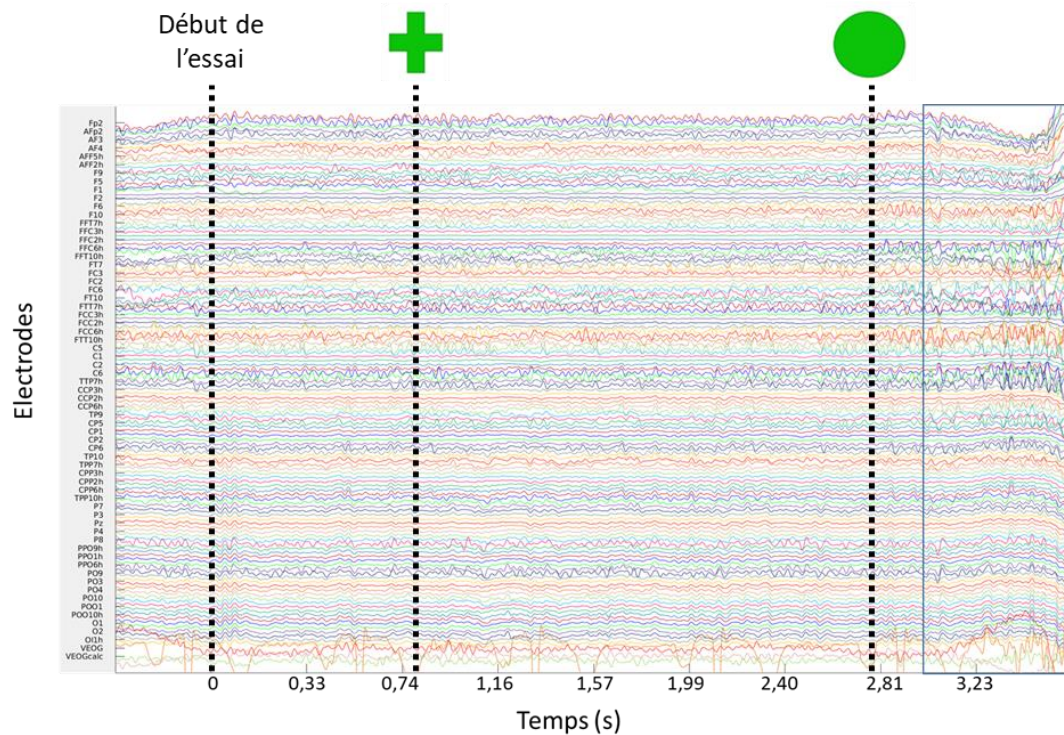


Figure 58 : Activité électrophysiologique au cours du temps pendant un essai montrant des artefacts liés à l'initiation de la marche

Les électrodes sont représentées en abscisse et le temps en ordonnée. Le temps 0 correspond au lancement manuel de l'essai. Il est suivi par le stimulus préparatoire. Nous voyons en fin de fenêtre des artefacts liés à l'initiation dans la marche (dans l'encadré bleu).

Enfin, nos observations se basent sur des données électrophysiologiques analysées en potentiels évoqués et en temps-fréquences. La signification fonctionnelle de ces activités est encore mal appréhendée. Notamment, des questionnements émergent quant aux interactions potentielles entre PE et rythmes cérébraux : les PE pourraient jouer un rôle dans l'organisation des oscillations cérébrales (Klimesch, Hanslmayr, et al., 2007; Klimesch, Sauseng, et al., 2007; Sauseng et al., 2007). Mieux comprendre les significations fonctionnelles des différentes activités, PE et rythmes induits, permettrait certainement une meilleure compréhension du fonctionnement des circuits cérébraux (Fakhar et al., 2023; Sauseng & Klimesch, 2008).

5.5 Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence l'influence des processus exécutifs sur l'initiation de la marche. Grâce à un paradigme expérimental légèrement différent de ceux traditionnellement utilisés, nous avons pu notamment apporter des connaissances nouvelles : l'existence d'une positivité centrale associée à l'initiation du pas (et plus précisément aux APA) et l'influence du contexte cognitif sur la désynchronisation bêta associée à la mise en jeu de l'action motrice. Nous avons également pu confirmer que l'inhibition proactive est présente en excès chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et étayer l'hypothèse que cette pathologie affecterait davantage la composante cognitive que purement motrice. La stimulation du noyau subthalamique au sein de notre groupe de patients n'a pas permis de normalisation totale des activités observées mais cette étude pourrait ouvrir de nouvelles pistes de réflexion quant à d'autres paramètres de stimulation, d'autres cibles chirurgicales ou encore le renforcement de la thérapie cognitive pour ces patients.

De nombreuses interrogations subsistent encore, notamment sur la source des activités observées. Dans les prochains mois, nous travaillerons à la localisation de ces sources qui devrait nous apporter des renseignements précieux : confirmer certaines hypothèses présentées ici, ou les infirmer. De plus, les données LFP des patients ayant réalisé cette tâche nous permettront une meilleure appréhension du rôle du noyau subthalamique au sein des réseaux cortico-sous-corticaux sous-tendant les processus inhibiteurs et de son activité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dans le futur, nous pourrions également intégrer à cette tâche de Go/NoGo une composante émotionnelle afin de caractériser l'interaction entre émotion, cognition et mouvement. Cela pourrait être fait, par exemple, avec un casque de réalité virtuelle permettant de simuler des situations se rapprochant de situations écologiques et ainsi appréhender la complexité du comportement humain adaptatif au sein de son environnement.

ANNEXES

6

6.1 Annexe 1 : UPDRS-III

PARTIE III : EXAMEN MOTEUR	
<p>Vue d'ensemble : Cette partie de l'échelle évalue les signes moteurs de la maladie de Parkinson. En administrant la partie III de la MDS-UPDRS, l'investigateur devra respecter les directives suivantes :</p> <p>En haut du formulaire, notez si le patient est sous médicament pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson et, s'il est sous lévodopa, à quand remonte la dernière dose.</p> <p>De même, si le patient reçoit une médication pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :</p> <p>ON : état fonctionnel type quand les patients prennent un traitement médical et répondent bien. OFF : état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent leurs médicaments.</p> <p>L'investigateur devra : « évaluer ce que vous voyez ». De l'avis général, des problèmes médicaux simultanés tels qu'un accident vasculaire cérébral, une paralysie, de l'arthrose, une contracture, et des problèmes orthopédiques comme une prothèse de hanche ou d'un genou, et une scoliose, peuvent interférer avec des items individuels dans l'examen moteur. Dans des situations où il est absolument impossible d'évaluer (amputations, paralysie, membre dans un plâtre) utilisez la notation NE pour Non Evaluable. Autrement, évaluer la performance de chaque tâche comme le patient l'exécute dans le contexte des co-morbidités.</p> <p>Tous les items doivent avoir une note entière (pas de demi-point, pas de score manquant).</p> <p>Des instructions spécifiques sont données pour l'évaluation de chaque item. Elles devront être suivies dans tous les cas. L'investigateur fait la démonstration pendant qu'il décrit les tâches que le patient doit accomplir, et évalue la fonction immédiatement après. Pour le mouvement spontané global et les items de tremblement de repos (3.14 et 3.17), ces items ont été placés délibérément à la fin de l'échelle car l'information clinique appropriée au score sera obtenue à partir de l'examen entier.</p> <p>A la fin de l'évaluation, indiquez si la dyskinésie (chorée ou dystonie) était présente au moment de l'examen, et si cela était le cas si ces mouvements ont interféré avec l'examen moteur.</p>	
<p>3a Le patient reçoit-il des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson ?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p>	
<p>3b Si le patient reçoit des médicaments pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson, notez l'état clinique du patient en utilisant les définitions suivantes :</p> <p><input type="checkbox"/> ON. ON correspond à l'état fonctionnel type quand les patients reçoivent leur(s) médication(s) et ont une bonne réponse. <input type="checkbox"/> OFF. OFF correspond à l'état fonctionnel type quand les patients ont une mauvaise réponse malgré le fait qu'ils prennent des médicaments.</p>	
<p>3c Le patient est-il sous lévodopa ?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>3.C1 Si oui, minutes écoulées depuis la dernière dose de lévodopa : _____</p>	

<p>3.1 PAROLE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ecoutez le discours libre et fluide du patient et engagez la conversation si nécessaire. Sujets suggérés : renseignez vous sur le métier du patient, sur ses passe-temps favoris, ses exercices ou comment il s'est rendu au cabinet du médecin ? Évaluez le volume, la modulation (prosodie), la clarté, incluant l'articulation, la palilalie (répétitions de syllabes) et la tachypnée (discours rapide liant les syllabes ensemble).</p> <p>0 : Normal : Pas de problème de parole.</p> <p>1 : Minimale : Perte de modulation, de diction ou de volume, mais tous les mots sont encore faciles à comprendre.</p> <p>2 : Léger : Perte de modulation, de diction ou de volume avec quelques mots peu clairs mais la majorité des phrases sont faciles à suivre.</p> <p>3 : Modéré : Le discours est difficile à comprendre à tel point que quelques phrases, mais pas la plupart, sont mal comprises.</p> <p>4 : Sévère : La plupart du discours est difficile à comprendre ou inintelligible.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.2 EXPRESSION FACIALE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Observez le patient assis, au repos pendant 10 secondes, sans qu'il parle et aussi pendant qu'il parle. Observez la fréquence du clignement de l'œil, faciès en masque ou la perte d'expression faciale, le sourire spontané et l'intervalle entre les lèvres.</p> <p>0 : Normal : Expression faciale normale.</p> <p>1 : Minimale : Faciès en masque minimale, seulement manifestés par une diminution de la fréquence du clignement des paupières.</p> <p>2 : Léger : En plus de la diminution de la fréquence du clignement, le faciès en masque est présent dans la partie inférieure du visage, à savoir rareté des mouvements autour de la bouche, tel qu'un amoindrissement du sourire spontané, mais les lèvres ne sont pas séparées.</p> <p>3 : Modéré : Faciès en masque avec quelquefois les lèvres séparées quand la bouche est au repos.</p> <p>4 : Sévère : Faciès en masque avec lèvres séparées la plupart du temps quand la bouche est au repos.</p>	<input type="checkbox"/>

<h3>3.3 RIGIDITE</h3> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La rigidité est jugée sur des mouvements lents et passifs des principales articulations, quand le patient est en position relâchée et que l'investigateur lui manipule les membres et le cou. En premier, testez sans manœuvre d'activation. Testez et évaluez le cou et chaque membre séparément. Pour les bras, testez les articulations du poignet et du coude simultanément. Pour les jambes, testez les articulations de la hanche et du genou simultanément. Si aucune rigidité n'est détectée, utilisez une manœuvre d'activation (de sensibilisation) tel que tapotement des doigts, ouverture et fermeture du poing, ou taper du talon, sur un membre n'étant pas testé. Expliquez au patient d'être aussi relâché que possible puisque vous testez la rigidité.</p>		<p>Cou</p> <input type="checkbox"/>
<p>0 : Normal : Pas de rigidité.</p>		<p>ESD</p> <input type="checkbox"/>
<p>1 : Minimale : Rigidité seulement détectée avec la manœuvre d'activation.</p>		<p>ESG</p> <input type="checkbox"/>
<p>2 : Léger : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation, mais l'amplitude complète de mobilisation est facilement effectuée.</p>		<p>EID</p> <input type="checkbox"/>
<p>3 : Modéré : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation ; l'amplitude complète de mobilisation est effectuée avec effort.</p>		<p>EIG</p> <input type="checkbox"/>
<p>4 : Sévère : Rigidité détectée sans manœuvre d'activation et l'amplitude complète de mobilisation n'est pas réalisée.</p>		

<h3>3.4 TAPOTEMENT DE DOIGT</h3> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Chaque main est testée séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de tapoter l'index sur le pouce 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Évaluer chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p>		
<p>0 : Normal : Aucun problème.</p>		<p>ED</p> <input type="checkbox"/>
<p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.</p>		<p>EG</p> <input type="checkbox"/>
<p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant le tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence des 10 tapotements</p>		
<p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le tapotement ou au moins un arrêt prolongé dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès le premier tapotement.</p>		
<p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>		

<p>3.5 MOUVEMENTS DE LA MAIN</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction de fermer le poing, coude plié, de telle sorte que la paume soit face à l'investigateur. Demandez au patient d'ouvrir la main 10 fois aussi amplement et aussi rapidement que possible. Si le patient ne réussit pas à avoir le poing serré ou à ouvrir la main en grand, rappelez lui de le faire. Évaluez chaque côté séparément, en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la tâche.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue dès la première séquence d'ouverture et de fermeture.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.6 MOUVEMENTS PRONATION ET SUPINATION DES MAINS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Testez chaque main séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient l'instruction d'étendre le bras devant son corps, paume vers le bas, puis de tourner les paumes de haut en bas, alternativement 10 fois aussi rapidement et amplement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin de la séquence.</p> <p>2 : Léger : N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la séquence.</p> <p>3 : Modéré : N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue commençant dès la première séquence de prono-supination.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.7 TAPOTEMENT DE L'ORTEIL		
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol. Testez chaque pied séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le talon au sol dans une position confortable, puis de taper les orteils 10 fois aussi amplement et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p>		
0 : Normal :	Aucun problème.	ED
1 : Minimale :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement de tapotement ; b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue près de la fin des 10 tapotements.	<input type="checkbox"/>
2 : Léger :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.	EG
3 : Modéré :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant les mouvements de tapotement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.	<input type="checkbox"/>
4 : Sévère :	Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.	

3.8 AGILITE DE LA JAMBE		
<p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs. Le patient doit avoir les deux pieds confortablement au sol. Testez chaque jambe séparément. Faites la démonstration de la tâche, mais ne continuez pas à effectuer la tâche pendant que le patient est testé. Donnez au patient, l'instruction de mettre le pied au sol dans une position confortable et puis de lever et de taper le pied au sol 10 fois aussi haut et rapidement que possible. Évaluez chaque côté séparément en évaluant la vitesse, l'amplitude, les hésitations, les haltes et la diminution de l'amplitude.</p>		
0 : Normal :	Aucun problème.	ED
1 : Minimale :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) le rythme régulier est cassé par une ou deux interruptions ou hésitations du mouvement , b) ralentissement minimale ; c) l'amplitude diminue vers la fin de la tâche.	<input type="checkbox"/>
2 : Léger :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) 3 à 5 interruptions pendant les mouvements ; b) léger ralentissement ; c) l'amplitude diminue à la moitié de la tâche.	EG
3 : Modéré :	N'importe laquelle des situations suivantes : a) plus de 5 interruptions pendant le mouvement ou au moins un arrêt prolongé (blocage) dans le mouvement en cours ; b) ralentissement modéré de la vitesse ; c) l'amplitude diminue après le premier tapotement.	<input type="checkbox"/>
4 : Sévère :	Ne peut pas ou peut seulement à peine effectuer la tâche à cause du ralentissement, des interruptions ou des diminutions d'amplitude.	

3.9 LEVER DU FAUTEUIL

Instructions à l'investigateur : Installez le patient assis dans un fauteuil à dossier droit et accoudoirs, les deux pieds au sol et bien enfoncé dans la chaise (si le patient n'est pas trop petit). Demandez au patient de croiser les bras sur la poitrine et puis de se lever. Si le patient ne réussit pas, répétez cet essai jusqu'à un maximum de 2 fois plus. S'il ne réussit toujours pas, autorisez le patient à s'avancer au bord de la chaise pour se lever les bras croisés sur la poitrine. Autorisez seulement un essai dans cette position. S'il ne réussit pas, autorisez le patient à se soulever en s'aidant de ses mains sur les accoudoirs de la chaise. Autorisez un maximum de 3 essais de poussées. S'il ne réussit toujours pas aidez le patient à se lever. Après que le patient soit debout, observez la posture pour l'item 3.13.

- 0 : Normal : Aucun problème. Capable de se lever rapidement sans hésitation.
- 1 : Minimale : Le lever est plus lent que la normale ; ou peut avoir nécessité plus d'un essai ; ou peut avoir besoin de s'avancer au bord du fauteuil pour se lever. Pas besoin d'utiliser les accoudoirs du fauteuil.
- 2 : Léger : Se lève en s'aidant des accoudoirs du fauteuil sans difficulté.
- 3 : Modéré : A besoin de s'aider pour se lever, mais a tendance à tomber en arrière ; ou peut devoir essayer plus d'une fois en utilisant les accoudoirs du fauteuil, mais peut se lever sans aide.
- 4 : Sévère : Incapable de se lever sans aide.



<p>3.10 MARCHE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : On évalue la marche de la meilleure façon en faisant que le patient marche en s'éloignant et puis revienne vers l'investigateur de façon à ce que les deux côtés, droit et gauche du corps, puissent être facilement observés et simultanément. Le patient devra marcher au moins 10 m puis tourner et revenir vers l'investigateur. Cet item mesure des comportements multiples : l'amplitude de la foulée, la vitesse de la foulée, la hauteur à laquelle le pied est soulevé, la frappe du talon pendant la marche, la façon de pivoter, et le ballant des bras, mais non le blocage de la marche (freezing). Évaluez aussi pour « blocage de la marche » (freezing) (item suivant 3.11) pendant que le patient marche. Observez la posture pour l'item 3.13.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : Déambulation autonome avec altération minimale de la marche.</p> <p>2 : Léger : Déambulation autonome mais avec une altération substantielle de la marche.</p> <p>3 : Modéré : Nécessite un dispositif d'assistance pour une marche sûre (cane, déambulateur), mais pas d'aide humaine.</p> <p>4 : Sévère : Ne peut pas marcher du tout ou seulement avec l'aide d'une autre personne.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.11 BLOCAGE DE LA MARCHE (FREEZING)</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Pendant l'évaluation de la marche, évaluez aussi la présence d'épisodes de blocage de marche (freezing). Observez l'hésitation au démarrage et les mouvements de piétinements particulièrement au demi-tour et en atteignant la fin de la tâche. Dans la mesure autorisée par leur sécurité, les patients ne peuvent pas utiliser des astuces sensorielles pendant l'évaluation.</p> <p>0 : Normal : Pas de blocage.</p> <p>1 : Minimale : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec un seul arrêt durant n'importe lequel de ces événements, mais ensuite continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>2 : Léger : Se bloque au démarrage, au demi-tour ou en passant le seuil d'une porte avec plus d'un seul arrêt durant n'importe laquelle de ces activités, mais continue de façon unie sans blocage pendant la marche en ligne droite.</p> <p>3 : Modéré : Se bloque une fois pendant la marche en ligne droite.</p> <p>4 : Sévère : Se bloque plusieurs fois pendant la marche en ligne droite.</p>	<input type="checkbox"/>

3.12 STABILITE POSTURALE

Instructions à l'investigateur : Le test examine la réaction à un déplacement soudain du corps produit par une poussée rapide et énergique sur les épaules, tandis que le patient est debout, les yeux ouverts, les pieds confortablement séparés et parallèles. Test de rétroimpulsion. Tenez vous derrière le patient et indiquez lui ce qu'il va se passer. Expliquez lui, qu'il ou elle, est autorisé(e) à faire un pas en arrière pour éviter de tomber. Il devrait y avoir un mur solide derrière l'examineur, à au moins 1 ou 2 m de distance pour permettre l'observation du nombre de pas rétroimpulsifs. La première poussée est une démonstration instructionnelle et est intentionnellement plus légère et non évaluée. La deuxième fois, les épaules sont tirés brusquement et énergiquement vers l'investigateur avec assez de force pour déplacer le centre de gravité de telle sorte que le patient DOIT faire un pas en arrière. L'investigateur a besoin d'être près pour rattraper le patient mais doit se tenir suffisamment en arrière de façon à laisser assez de place pour que le patient puisse faire plusieurs pas et retrouver son équilibre. N'autorisez pas le patient à fléchir le corps anormalement en avant pour anticiper l'impact. Observez le nombre de pas vers l'arrière ou la chute. On considère le test comme normal tant que le malade ne fait pas plus de 2 pas (2 pas y compris) en arrière pour retrouver son équilibre, de telle sorte que les évaluations anormales commencent à partir de 3 pas. Si le patient ne comprend pas le test, l'investigateur peut le répéter de façon à ce que son évaluation corresponde à une estimation qu'il considère reflétant les limites du patient, plutôt que son incompréhension du test ou son manque de préparation. Observez la posture debout pour l'item 3.13.

- 0 : Normal : Aucun problème : Retrouve son équilibre avec 1 ou 2 pas.
- 1 : Minimale : 3 à 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.
- 2 : Léger : Plus de 5 pas, mais le sujet retrouve son équilibre sans aide.
- 3 : Modéré : Tient l'équilibre debout en sécurité, mais avec absence de réponse posturale ; chute s'il n'est pas rattrapé par l'examineur.
- 4 : Sévère : Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément ou juste avec une légère poussée sur les épaules.



<p>3.13 POSTURE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : La posture est évaluée alors que le patient se tient debout après s'être levé d'une chaise, pendant la marche, et pendant l'examen des réflexes posturaux. Si vous remarquez une mauvaise posture, dites au patient de se tenir droit et voyez si la posture s'améliore (voir option 2 ci-dessous). Évaluez la plus mauvaise posture observée dans ces 3 points. Observez la flexion et la tendance à pencher sur les côtés.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : Ne se tient pas tout à fait droit, mais la posture pourrait être considérée comme normale pour une personne plus âgée.</p> <p>2 : Léger : Flexion indiscutable, scoliose ou latéro-déviations, mais le patient peut corriger la posture vers une posture normale quand on lui demande de le faire.</p> <p>3 : Modéré : Posture fléchie, scoliose ou latéro-déviations qui ne peut être corrigée volontairement vers une posture normale par le patient.</p> <p>4 : Sévère : Flexion, scoliose ou attitude penchée avec une posture extrêmement anormale.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>3.14 SPONTANÉITÉ GLOBALE DU MOUVEMENT (bradykinésie corporelle)</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cette évaluation globale combine toutes les observations sur la lenteur, les hésitations, l'amplitude réduite et la rareté du mouvement en général, incluant une réduction des gestes et du croisement des jambes. Cette observation est fondée sur l'impression globale de l'investigateur après avoir observé des gestes spontanés en position assise, et la nature du lever et de la marche.</p> <p>0 : Normal : Aucun problème.</p> <p>1 : Minimale : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés minimales.</p> <p>2 : Léger : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés légères.</p> <p>3 : Modéré : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés modérées.</p> <p>4 : Sévère : Lenteur globale et pauvreté des mouvements spontanés sévères.</p>	<input type="checkbox"/>

<p>3.15 TREMBLEMENT POSTURAL DES MAINS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Tout tremblement incluant la réémergence du tremblement de repos présent dans cette posture, doit être inclus dans cette évaluation. Cotez chaque main séparément. Cotez la plus grande amplitude observée. Donnez l'instruction au patient d'étendre les bras devant son corps, paumes vers le bas. Le poignet doit être droit et les doigts confortablement séparés de sorte qu'ils ne se touchent pas. Observez cette posture pendant 10 secondes.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minimale : Le tremblement est présent mais a moins d'1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.16 TREMBLEMENT D'ACTION DES MAINS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ce test est fondé sur la manœuvre du doigt - nez. Le bras commençant avec la position tendue, faites que le patient exécute au moins 3 manœuvres de doigt - nez avec chaque main, atteignant aussi loin que possible le doigt de l'investigateur. La manœuvre du doigt - nez devra être effectuée assez lentement pour ne cacher aucun tremblement pouvant survenir avec des mouvements de bras très rapide. Répétez avec l'autre main, en évaluant chaque main séparément. Le tremblement peut être présent à travers le mouvement ou alors qu'il a atteint l'une ou l'autre cible (nez ou doigt). Évaluez la plus grande amplitude observée.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minimale : Le tremblement est présent mais inférieur à 1 cm d'amplitude.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement a au moins 1 mais pas plus de 3 cm d'amplitude.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement a au moins 3 mais pas plus de 10 cm d'amplitude.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement a au moins 10 cm d'amplitude.</p>	<p>ED</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>EG</p> <p><input type="checkbox"/></p>

3.17 AMPLITUDE DU TREMBLEMENT DE REPOS

Instructions à l'investigateur : Cet item et le suivant ont été mis intentionnellement à la fin de l'examen afin de permettre à l'évaluateur de rassembler des observations sur le tremblement de repos pouvant apparaître à n'importe quel moment de l'examen, incluant l'attitude tranquillement assise du patient, la marche et toutes les activités pendant lesquelles certaines parties du corps sont en mouvement, mais d'autres sont au repos. Cotez l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant que score final. Cotez seulement l'amplitude et non la persistance ou l'intermittence du tremblement.

Dans le cadre de cette évaluation, le patient devra être tranquillement assis dans un fauteuil, les mains sur les accoudoirs (et non sur les genoux), et les pieds confortablement posés au sol pendant 10 secondes sans aucune autre directive. Le tremblement de repos est évalué séparément pour les 4 membres et aussi pour l'ensemble lèvre / mâchoire. Évaluez seulement l'amplitude maximum observée à n'importe quel moment en tant qu'évaluation finale.

Evaluation des extrémités :

0 : Normal : Pas de tremblement.

1 : Minimale : < 1 cm en amplitude maximale.

2 : Léger : > à 1 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.

3 : Modéré : 3 à 10 cm en amplitude maximale.

4 : Sévère : > à 10 cm en amplitude maximale.

Evaluation pour la lèvre/la mâchoire :

0 : Normal : pas de tremblement.

1 : Minimale : < 1 cm en amplitude maximale.

2 : Léger : > à 1 cm mais < à 2 cm en amplitude maximale.

3 : Modéré : > 2 cm mais < à 3 cm en amplitude maximale.

4 : Sévère : > à 3 cm en amplitude maximale.

ESD

ESG

EID

EIG

lèvre,
mâchoire

<p>3.18 CONSTANCE DU TREMBLEMENT DE REPOS</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Cet item reçoit une seule évaluation pour tout le tremblement de repos et se focalise sur la constance du tremblement de repos pendant la période de l'examen quand les différentes parties du corps sont au repos. Il est coté délibérément à la fin de l'examen de telle sorte que plusieurs minutes d'information peuvent être regroupées dans la cotation.</p> <p>0 : Normal : Pas de tremblement.</p> <p>1 : Minimale : Le tremblement de repos est présent, inférieur à 25 % de la période entière de l'examen.</p> <p>2 : Léger : Le tremblement de repos est présent, entre 26-50% de la période entière de l'examen.</p> <p>3 : Modéré : Le tremblement de repos est présent, entre 51 à 75 % de la période entière de l'examen.</p> <p>4 : Sévère : Le tremblement de repos est présent, plus de 75 % de la période entière de l'examen.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>RETENTISSEMENT DES DYSKINESIES SUR LES EVALUATIONS DE LA PARTIE III</p> <p>A. Des dyskinésies (chorée ou dystonie) étaient-elles présentes pendant l'examen ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>B. Si oui, ces mouvements ont-ils interféré avec vos évaluations ? <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI</p> <p>ECHELLE HOEHN & YAHR</p> <p>0 : Asymptomatique</p> <p>1 : Implication unilatérale seulement</p> <p>2 : Implication bilatérale sans perte d'équilibre</p> <p>3 : Implication légère à modérée ; instabilité posturale mais physiquement autonome ; a besoin d'assistance pour récupérer du test de pulsion.</p> <p>4 : Incapacité sévère ; encore capable de marcher ou de tenir debout sans assistance.</p> <p>5 : Obligé à être dans une chaise roulante ou alité à moins d'être aidé(e).</p>	<input type="checkbox"/>

6.2 Annexe 2 : Clusters en PE obtenus chez les volontaires sains

Contexte	Comparaison	Électrodes	Temps (ms)	Statistique	P value
Stimulus préparatoire	GOi - GOc	FCC1h, C1, Cz, C2, C4, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CCP6h, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4	480 - 510	-584	0.038
Stimulus impératif	NOGO - GOi	AFF1h, AFF2h, F3, F1, Fz, F2, F4, FFT9h, FFT7h, FFC5h, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FFC4h FFC6h, FFT8h, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FTT9h, FCC5h, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FCC4h, CC6h, C3, C1, Cz, C2, C4, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CP1, CPz, CP2, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, TPP8h, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO9h, POO1, POO2, O1, O2	120-304	13126.781 0763367 = 1.3127e+04	9.99e-04
		C3, C6, TTP7h, CCP5h, CCP3h, CCP6h, TTP8h, TP7, CP5, CP3, CP1, CP4, CP6, TP8, TPP7h, CPP5h, CPP3h, CPP4h, CPP6h, TPP8h, TPP10h, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO9h, POO1, POO2, O1, Oz, O2	289-446	6.711e+03	0.002
		CCP5h, CP5, CP3, CP4, CP6, TP8, TPP7h, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP4h, CPP6h, TPP8h, TPP10h, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO9h, POO1, POO2, O1, Oz, O2	0-136	-5.09e+03	9.99e-04
		AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF2h, AFF6h, F7, F5, F4, F6, F8, FFT9h, FFT7h, FFC6h, FFT8h, FFT10h, FT7, FC5, FC6, FT8, FTT9h, FTT7h, FCC6h, FTT8h, FTT10h, T7, C5, C6, T8, TTP7h, CCP6h, TTP8h, CP6, TP8	142-220	-3.99e+03	0.0014
		AFF1h, AFF2h, F3, F1, Fz, F2, F4, FFC5h, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FFC6h, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FCC4h, C3, Cz, C2, CCP3h	372-498	-2.976e+03	0.0040
		AFF6h, F6, F8, FFT8h, FFT10h, FC6, FT8, FTT8h, FTT10h, T8	280-356	-1.2e+03	0.026
	GOc-GOi	Fz, F2, FFC5h, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FFC6h, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, FCC5h, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FCC4h, FCC6h, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, TTP7h, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CCP6h, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TPP7h, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, CPP6h, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO3, POz, PO4	260-430	-1.1431e+04	9.99e-04
		AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF1h, AFF2h, AFF6h, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FFT9h, FFT7h, FFC6h, FFT8h, FFT10h, FT7, FC6, FT8, FTT9h, FTT10h, T7, T8	112-242	-3.5248e+03	0.03
		FFC3h, FC3, FC1, FCz, FC4, FCC5h, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FCC4h, FCC6h, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CCP6h, TTP8h, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TPP7h, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, CPP6h, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO1, POO2, O1, Oz, O2	70-268	1.4302e+04	9.99e-04

6.3 Annexe 3 : Clusters en temps-fréquence obtenus chez les volontaires sains

Contexte	Comparaisons	Électrodes	Fréquences (Hz)	Temps (ms)	Statistique	p-value
Pré-Cue	GOi-GOc	CP5, TPP7h, CPP5h, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, PPO1h, PPO2h, POO2	22-30	-250	183.6889	0.0170
		AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF1h, AFF2h, AFF6h, F6, F8	3 - 5	-250 - 0	169.7054	0.025
		CPz, CP2, CP4, CPP2h, CPP4h, CPP6h, Pz, P2, P4, PPO1h, PPO2h, PPO6h, POz, PO4	7-12	-500 - -300	-333.6328	0.004
Post-Cue	GOi-GOc	PAS DE CLUSTER SIGNIFICATIF				
Post-GNG	NOGO-GOi	C1, Cz, C2, CCP1h, CCP2h, CPz, CP2, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P1, Pz, P2, P4, P6, PPO1h, PPO2h, PPO6h, POz	20 - 30	350	-394.9110	0.046
		AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF1h, AFF2h, AFF6h, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FFT9h, FFT7h, FFC5h, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FFC6h, FFT8h, FFT10h, FT7, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC6, FT8, FTT9h, FTT7h, FCC5h, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FCC6h, FTT8h, FTT10h, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C6, T8, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP6h, TTP8h, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, CPP6h, TPP8h, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO9h, POO1, POO2, O1, O2	4 - 22	0 - 450	1.10221e ⁺⁰⁴	9.99e ⁻⁰⁴
	GOc - GOi	AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF1h, AFF2h, AFF6h,	6 - 22	250 - 500	4.6026e ⁺⁰³	9.99e ⁻⁰⁴

		F7, F5, F3, F1, F6, F8, FFT9h, FFT7h, FFC5h, FFC3h, FFC1h, FFT8h, FFT10h, FT7, FC5, FC3, FC1, FC6, FT8, FTT9h, FTT7h, FCC5h, FCC3h, FCC1h, FCC6h, FTT8h, FTT10h, T7, C5, C3, C1, C4, C6, T8, TTP7h, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP4h, CCP6h, TTP8h, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, TPP7h, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, CPP6h, TPP8h, TPP10h, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO3, POz, PO4, POO2				
		AF3, AFz, AF4, AFF5h, AFF1h, AFF2h, AFF6h, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8, FFC1h, FFC2h, FFC4h, FFC6h, FFT8h, FFT10h, FC1, FCz, FC2, FT8, FCC3h, FCC1h, FCC2h, FTT10h, C3, C1, Cz, C2, CCP5h, CCP3h, CCP1h, CCP2h, CCP4h, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CPP5h, CPP3h, CPP1h, CPP2h, CPP4h, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, PPO5h, PPO1h, PPO2h, PPO6h, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, POO1, POO2, O1, Oz, O2	3 - 15	150 - 400	-2.9012e ⁺⁰³	0.002

6.4 Annexe 4 : Pics de stimulation, sous harmoniques et notch appliqués chez les patients ON-SCP

Patients	Pic (Hz)	Notch (Hz)	Subharmonique 1 (Hz)	Notch (Hz)	Subharmonique 2 (Hz)	Notch (Hz)
P01	130,2	120-140	Non			
P02	130,2	120-140	65,1	64-66		
P03	130,2	120-140	65,1	64-66		
P04	130,2	120-140	Non			
P05	130,2	120-140	65,1	64-66	32,5	31,5-33,5
P06	130,2	120-140	65,1	64-66		
P07	130,2	120-140	Non			
P08	154,3	145-165	Non			
P09	130,2	120-140	65,1	64-66		
P10	130,2	120-140	Non			
P11	130,2	120-140	Non			
P12	130,2	120-140	Non			
P13	130,2	120-140	Non			
P14	130,2	120-140	Non			
P15	104,2	98-107	Non			
P16	130,2	120-140	Non			

Références

- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, *13*(4), 217-231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>
- Abou Khalil, G., Doré-Mazars, K., Senot, P., Wang, D. P., & Legrand, A. (2020). Is it better to sit down, stand up or walk when performing memory and arithmetic activities? *Experimental Brain Research*, *238*(11), 2487-2496. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05858-z>
- Accolla, E. A., Dukart, J., Helms, G., Weiskopf, N., Kherif, F., Lutti, A., Chowdhury, R., Hetzer, S., Haynes, J.-D., Kühn, A. A., & Draganski, B. (2014). Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Human Brain Mapping*, *35*(10), 5083-5092. <https://doi.org/10.1002/hbm.22533>
- Acunzo, D. J., MacKenzie, G., & van Rossum, M. C. W. (2012). Systematic biases in early ERP and ERF components as a result of high-pass filtering. *Journal of Neuroscience Methods*, *209*(1), 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.06.011>
- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *52*(1), 336-347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.010>
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease : Pathophysiology. *The Lancet*, *337*(8753), 1321-1324. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92989-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92989-F)
- Ahmed, O. J., & Cash, S. S. (2013). Finding synchrony in the desynchronized EEG : The history and interpretation of gamma rhythms. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00058>
- Al Sweidi, S., Sánchez, M. G., Bourque, M., Morissette, M., Dluzen, D., & Di Paolo, T. (2012). Oestrogen Receptors and Signalling Pathways : Implications for Neuroprotective Effects of Sex Steroids in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroendocrinology*, *24*(1), 48-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02193.x>
- Albares, M., Lio, G., & Boulinguez, P. (2015). Tracking markers of response inhibition in electroencephalographic data : Why should we and how can we go beyond the N2 component? *Reviews in the Neurosciences*, *26*(4). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0078>
- Albares, M., Lio, G., Criaud, M., Anton, J.-L., Desmurget, M., & Boulinguez, P. (2014). The dorsal medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts :

- Evidence from combined fMRI and EEG studies: Automatic Motor Inhibition. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5517-5531. <https://doi.org/10.1002/hbm.22567>
- Albert, J., López-Martín, S., Tapia, M., Montoya, D., & Carretié, L. (2012). The role of the anterior cingulate cortex in emotional response inhibition. *Human Brain Mapping*, 33(9), 2147-2160. <https://doi.org/10.1002/hbm.21347>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Alexander, N. B., & Hausdorff, J. M. (2008). Guest Editorial : Linking Thinking, Walking, and Falling. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(12), 1325-1328. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.12.1325>
- Alkemade, A., & Forstmann, B. U. (2014). Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? *NeuroImage*, 95, 326-329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.010>
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The Anterior Cingulate Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935(1), 107-117. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03476.x>
- Ambrose, A. F., Paul, G., & Hausdorff, J. M. (2013). Risk factors for falls among older adults : A review of the literature. *Maturitas*, 75(1), 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.009>
- Amo, C., Santiago, L. D., Lucíañez, D. Z., Alonso-Cortés, J. M. L., Alonso-Alonso, M., Barea, R., & Boquete, L. (2017). Induced gamma band activity from EEG as a possible index of training-related brain plasticity in motor tasks. *PLOS ONE*, 12(10), e0186008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186008>
- Ardouin, C. M. A., Pillon, B., Peiffer, E. M., Bejjani, P., Limousin, P., Damier, P., Arnulf, I., Benabid, A. L., Agid, Y., & Pollak, P. (1999). Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions : A consecutive series of 62 patients—Ardouin—1999—Annals of Neurology—Wiley Online Library. *Annals of Neurology*, 46(2), 217-223. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199908\)46:2<217::AID-ANA11>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199908)46:2<217::AID-ANA11>3.0.CO;2-Z)
- Argaud, S., Delplanque, S., Houvenaghel, J.-F., Auffret, M., Duprez, J., Vérin, M., Grandjean, D., & Sauleau, P. (2016). Does Facial Amimia Impact the Recognition of Facial

- Emotions? An EMG Study in Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, *11*(7), e0160329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160329>
- Argaud, S., Vérin, M., Sauleau, P., & Grandjean, D. (2018). Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Movement Disorders*, *33*(4), 554-567. <https://doi.org/10.1002/mds.27305>
- Arienzo, D., Babiloni, C., Ferretti, A., Caulo, M., Del Gratta, C., Tartaro, A., Rossini, P. M., & Romani, G. L. (2006). Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: An fMRI study. *NeuroImage*, *33*(2), 700-705. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.030>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, *323*(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Aron, A. R., Durston, S., Eagle, D. M., Logan, G. D., Stinear, C. M., & Stuphorn, V. (2007). Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition. *Journal of Neuroscience*, *27*(44), 11860-11864. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3644-07.2007>
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, *6*(2), 115-116. <https://doi.org/10.1038/nn1003>
- Aron, A. R., Herz, D. M., Brown, P., Forstmann, B. U., & Zaghoul, K. (2016). Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition. *The Journal of Neuroscience*, *36*(45), 11489-11495. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016>
- Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2006). Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2424-2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4682-05.2006>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(4), 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(4), 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Asanowicz, D., Gociewicz, K., Koculak, M., Finc, K., Bonna, K., Cleeremans, A., & Binder, M. (2020). The response relevance of visual stimuli modulates the P3 component and the underlying sensorimotor network. *Scientific Reports*, *10*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60268-z>

- Azizah Mbourou, G., Lajoie, Y., & Teasdale, N. (2003). Step Length Variability at Gait Initiation in Elderly Fallers and Non-Fallers, and Young Adults. *Gerontology*, 49(1), 21-26. <https://doi.org/10.1159/000066506>
- Bai, Z., Zhang, J., & Fong, K. N. K. (2021). Intermittent Theta Burst Stimulation to the Primary Motor Cortex Reduces Cortical Inhibition : A TMS-EEG Study. *Brain Sciences*, 11(9), 1114. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091114>
- Ballanger, B. (2009). Top-Down Control of Saccades as Part of a Generalized Model of Proactive Inhibitory Control. *Journal of Neurophysiology*, 102(5), 2578-2580. <https://doi.org/10.1152/jn.00717.2009>
- Barch, D. M., Braver, T. S., Akbudak, E., Conturo, T., Ollinger, J., & Snyder, A. (2001). Anterior Cingulate Cortex and Response Conflict : Effects of Response Modality and Processing Domain. *Cerebral Cortex*, 11(9), 837-848. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.837>
- Barry, R. J. (2009). Evoked activity and EEG phase resetting in the genesis of auditory Go/NoGo ERPs. *Biological Psychology*, 80(3), 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.10.009>
- Barry, R. J., Steiner, G. Z., & De Blasio, F. M. (2016). Reinstating the Novelty P3. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep31200>
- Beaulieu, J.-M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- Becker, G., Müller, A., Braune, S., Büttner, T., Benecke, R., Greulich, W., Klein, W., Mark, G., Rieke, J., & Thümler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 249(3), iii40-iii48. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1309-9>
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. *Neural Computation*, 7(6), 1129-1159. <https://doi.org/10.1162/neco.1995.7.6.1129>
- Benabid, A.-L., Koudsié, A., Benazzouz, A., Fraix, V., Ashraf, A., Le Bas, J. F., Chabardes, S., & Pollak, P. (2000). Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease. *Archives of Medical Research*, 31(3), 282-289. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00077-1)
- Benazzouz, A., Gross, C., Féger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of Rigidity and Improvement in Motor Performance by Subthalamic High-frequency Stimulation in MPTP-treated Monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 5(4), 382-389. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x>

- Benazzouz, A., Piallat, B., Pollak, P., & Benabid, A.-L. (1995). Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats : Electrophysiological data. *Neuroscience Letters*, *189*(2), 77-80. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11455-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11455-6)
- Benedek, M., Schickel, R. J., Jauk, E., Fink, A., & Neubauer, A. C. (2014). Alpha power increases in right parietal cortex reflects focused internal attention. *Neuropsychologia*, *56*, 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.010>
- Benis, D., David, O., Lachaux, J.-P., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., Chabardès, S., & Bastin, J. (2014). Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage*, *91*, 273-281. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.070>
- Benis, D., David, O., Piallat, B., Kibleur, A., Goetz, L., Bhattacharjee, M., Fraix, V., Seigneuret, E., Krack, P., Chabardès, S., & Bastin, J. (2016). Response inhibition rapidly increases single-neuron responses in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *84*, 111-123. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.006>
- Béraud, P., & Gahéry, Y. (1995). Relationships between the force of voluntary leg movements and the associated postural adjustments. *Neuroscience Letters*, *194*(3), 177-180. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11755-L](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11755-L)
- Berger, H. (1929). Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, *87*(1), 527-570.
- Bergman, H., Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1990). Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus. *Science*, *249*(4975), 1436-1438. <https://doi.org/10.1126/science.2402638>
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, *72*(2), 507-520. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.2.507>
- Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemsen, R., & Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus–response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *29*(4), 855-860. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06621.x>
- Beuter, A., Hernández, R., Rigal, R., Modolo, J., & Blanchet, P. J. (2008). Postural Sway and Effect of Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *35*(1), 65-68. <https://doi.org/10.1017/S0317167100007575>
- Bin Yoo, H., Concha, E. O. de la, De Ridder, D., Pickut, B. A., & Vanneste, S. (2018). The Functional Alterations in Top-Down Attention Streams of Parkinson's disease

Measured by EEG. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29036-y>

- Bissett, P. G., & Logan, G. D. (2011). Balancing cognitive demands : Control adjustments in the stop-signal paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 37(2), 392-404. <https://doi.org/10.1037/a0021800>
- Bočková, M., Chládek, J., Jurák, P., Halánek, J., Baláž, M., & Rektor, I. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus in attention. *Journal of Neural Transmission*, 118(8), 1235-1245. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0575-4>
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 112(12), 2224-2232. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00691-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00691-5)
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 43(6), 967-975. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.010>
- Boon, L. I., Hillebrand, A., Potters, W. V., De Bie, R. M. A., Prent, N., Bot, M., Schuurman, P. R., Stam, C. J., Van Rootselaar, A.-F., & Berendse, H. W. (2020). Motor effects of deep brain stimulation correlate with increased functional connectivity in Parkinson's disease: An MEG study. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102225. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102225>
- Boripuntakul, S., & Sungkarat, S. (2017). Specific but not Global Cognitive Functions are Associated with Gait Initiation in Older Adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 25(1), 128-133. <https://doi.org/10.1123/japa.2015-0228>
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: Reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 356-366. <https://doi.org/10.3758/CABN.7.4.356>
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624-652. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.108.3.624>
- Bouisset, S. (1991). Relation entre support postural et mouvement intentionnel : Approche biomécanique. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 99(5), A77-A92. <https://doi.org/10.3109/13813459109145919>
- Boulinguez, P., Jaffard, M., Granjon, L., & Benraiss, A. (2008). Warning Signals Induce Automatic EMG Activations and Proactive Volitional Inhibition : Evidence From Analysis of Error Distribution in Simple RT. *Journal of Neurophysiology*, 99(3), 1572-1578. <https://doi.org/10.1152/jn.01198.2007>

- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Brass, M., & Haggard, P. (2008). The What, When, Whether Model of Intentional Action. *The Neuroscientist*, 14(4), 319-325. <https://doi.org/10.1177/1073858408317417>
- Brenière, Y., Cuong Do, M., & Bouisset, S. (1987). Are Dynamic Phenomena Prior to Stepping Essential to Walking? *Journal of Motor Behavior*, 19(1), 62-76. <https://doi.org/10.1080/00222895.1987.10735400>
- Breniere, Y., & Do, M. C. (1986). When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? *Journal of Biomechanics*, 19(12), 1035-1040. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(86\)90120-X](https://doi.org/10.1016/0021-9290(86)90120-X)
- Brenière, Y., & Do, M. C. (1991). Control of Gait Initiation. *Journal of Motor Behavior*, 23(4), 235-240. <https://doi.org/10.1080/00222895.1991.9942034>
- Brimblecombe, K. R., & Cragg, S. J. (2017). The Striosome and Matrix Compartments of the Striatum : A Path through the Labyrinth from Neurochemistry toward Function. *ACS Chemical Neuroscience*, 8(2), 235-242. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.6b00333>
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 21(3), 1033-1038. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-03-01033.2001>
- Caderby, T., Dalleau, G., Leroyer, P., Bonazzi, B., Chane-Teng, D., & Do, M.-C. (2013). Does an additional load modify the Anticipatory Postural Adjustments in gait initiation? *Gait & Posture*, 37(1), 144-146. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2012.06.012>
- Caldwell, J. A., Prazinko, B., & Caldwell, J. L. (2003). Body posture affects electroencephalographic activity and psychomotor vigilance task performance in sleep-deprived subjects. *Clinical Neurophysiology*, 114(1), 23-31. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00283-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00283-3)
- Calì, T., Ottolini, D., & Brini, M. (2011). Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *BioFactors*, 37(3), 228-240. <https://doi.org/10.1002/biof.159>
- Callier, S., Snapyan, M., Le Crom, S., Prou, D., Vincent, J.-D., & Vernier, P. (2003). Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biology of the Cell*, 95(7), 489-502. [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(03\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(03)00089-3)

- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (1998). Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance | *Science*, 280(5364), 747-749. <https://doi.org/10.1126/science.280.5364.747>
- Cavanagh, J. F., Cohen, M. X., & Allen, J. J. B. (2009). Prelude to and Resolution of an Error : EEG Phase Synchrony Reveals Cognitive Control Dynamics during Action Monitoring. *Journal of Neuroscience*, 29(1), 98-105. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4137-08.2009>
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in cognitive sciences*, 18(8), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta lingua franca : A common mid-frontal substrate for action monitoring processes. *Psychophysiology*, 49(2), 220-238. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x>
- Chang, L.-J., Lin, J.-F., Lin, C.-F., Wu, K.-T., Wang, Y.-M., & Kuo, C.-D. (2011). Effect of body position on bilateral EEG alterations and their relationship with autonomic nervous modulation in normal subjects. *Neuroscience Letters*, 490(2), 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.034>
- Charcot J-M. On Paralysis Agitans (lecture V). Lectures on the Disease of the Nervous System. London: New Sydenham Society, 1877: 129–56.
- Chastan, N., Westby, G. W. M., Yelnik, J., Bardinet, E., Do, M. C., Agid, Y., & Welter, M. L. (2008). Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 132(1), 172-184. <https://doi.org/10.1093/brain/awn294>
- Chatrian, G. E., Petersen, M. C., & Lazarte, J. A. (1959). The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 11(3), 497-510. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(59\)90048-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(59)90048-3)
- Chaumon, M., Bishop, D. V. M., & Busch, N. A. (2015). A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *Journal of Neuroscience Methods*, 250, 47-63. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.02.025>
- Cheng, C.-H., Tsai, H.-Y., & Cheng, H.-N. (2019). The effect of age on N2 and P3 components : A meta-analysis of Go/Nogo tasks. *Brain and Cognition*, 135, 103574. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.05.012>
- Cheyne, D., Bells, S., Ferrari, P., Gaetz, W., & Bostan, A. C. (2008). Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *NeuroImage*, 42(1), 332-342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.178>

- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K. -i., Miyashita, Y., & Konishi, S. (2009). Preparation to Inhibit a Response Complements Response Inhibition during Performance of a Stop-Signal Task. *Journal of Neuroscience*, 29(50), 15870-15877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3645-09.2009>
- Chu, C., Liu, S., He, N., Zeng, Z., Wang, J., Zhang, Z., Zeljic, K., van der Stelt, O., Sun, B., Yan, F., Liu, C., Li, D., & Zhang, C. (2023). Subthalamic stimulation modulates motor network in Parkinson's disease: Recover, relieve and remodel. *Brain*, awad004. <https://doi.org/10.1093/brain/awad004>
- Cohen. (1959). Richard Caton (1842–1926) Pioneer Electrophysiologist. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 52(8), 645-651. <https://doi.org/10.1177/003591575905200816>
- Cohen, M., & Cavanagh, J. F. (2011). Single-Trial Regression Elucidates the Role of Prefrontal Theta Oscillations in Response Conflict. *Frontiers in Psychology*, 2. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2011.00030>
- Cohen, M. X., & Donner, T. H. (2013). Midfrontal conflict-related theta-band power reflects neural oscillations that predict behavior. *Journal of Neurophysiology*, 110(12), 2752-2763. <https://doi.org/10.1152/jn.00479.2013>
- Colebatch, J. G. (2007). Bereitschaftspotential and movement-related potentials: Origin, significance, and application in disorders of human movement. *Movement Disorders*, 22(5), 601-610. <https://doi.org/10.1002/mds.21323>
- Collomb-Clerc, A., & Welter, M.-L. (2015). Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 45(4), 371-388. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.07.001>
- Combs, H. L., Folley, B. S., Berry, D. T. R., Segerstrom, S. C., Han, D. Y., Anderson-Mooney, A. J., Walls, B. D., & van Horne, C. (2015). Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 25(4), 439-454. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9302-0>
- Cooper, R., Winter, A. L., Crow, H. J., & Walter, W. G. (1965). Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 18(3), 217-228. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(65\)90088-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(65)90088-X)
- Cordo, P. J., & Nashner, L. M. (1982). Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. *Journal of Neurophysiology*, 47(2), 287-302. <https://doi.org/10.1152/jn.1982.47.2.287>

- Corti, E. J., Johnson, A. R., Riddle, H., Gasson, N., Kane, R., & Loftus, A. M. (2017). The relationship between executive function and fine motor control in young and older adults. *Human Movement Science*, *51*, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2016.11.001>
- Couillandre, A., Brenière, Y., & Maton, B. (2000). Is human gait initiation program affected by a reduction of the postural basis? *Neuroscience Letters*, *285*(2), 150-154. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01015-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01015-6)
- Coull, J., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, *18*(2), 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Courchesne, E., & Galambos, R. (1975). STIMULUS NOVELTY, TASK RELEVANCE AND THE VISUAL EVOKED POTENTIAL IN MAN. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *39*, 131-143.
- Cowley, B. U., Juurmaa, K., & Palomäki, J. (2022). Reduced Power in Fronto-Parietal Theta EEG Linked to Impaired Attention-Sampling in Adult ADHD. *eNeuro*, *9*(1), ENEURO.0028-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0028-21.2021>
- Criaud, M., Anton, J.-L., Nazarian, B., Longcamp, M., Metereau, E., Boulinguez, P., & Ballanger, B. (2021). The Human Basal Ganglia Mediate the Interplay between Reactive and Proactive Control of Response through Both Motor Inhibition and Sensory Modulation. *Brain Sciences*, *11*(5), 560. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050560>
- Criaud, M., Poisson, A., Thobois, S., Metereau, E., Redouté, J., Ibarrola, D., Baraduc, P., Broussolle, E., Strafella, A. P., Ballanger, B., & Boulinguez, P. (2016). Slowness in Movement Initiation is Associated with Proactive Inhibitory Network Dysfunction in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(2), 433-440. <https://doi.org/10.3233/JPD-150750>
- Criaud, M., Wardak, C., Ben Hamed, S., Ballanger, B., & Boulinguez, P. (2012). Proactive Inhibitory Control of Response as the Default State of Executive Control. *Frontiers in Psychology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00059>
- Culham, J. C., & Valyear, K. F. (2006). Human parietal cortex in action. *Current Opinion in Neurobiology*, *16*(2), 205-212. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.005>
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969). Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*, *12*(2), 246-269. <https://doi.org/10.1044/jshr.1202.246>
- Davis, H., Davis, P. A., Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1937). Changes in Human Brain Potentials During the Onset of Sleep. *Science*, *86*(2237), 448-450. <https://doi.org/10.1126/science.86.2237.448>

- De Blasio, F. M., & Barry, R. J. (2013). Prestimulus delta and theta determinants of ERP responses in the Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.09.016>
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., & Arnulf, I. (2008). Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(5), 254-266. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0775>
- De Pretto, M., Mouthon, M., Debove, I., Pollo, C., Schüpbach, M., Spierer, L., & Accolla, E. A. (2021). Proactive inhibition is not modified by deep brain stimulation for Parkinson's disease : An electrical neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, 42(12), 3934-3949. <https://doi.org/10.1002/hbm.25530>
- Deffains, M., & Bergman, H. (2019). Parkinsonism-related β oscillations in the primate basal ganglia networks – Recent advances and clinical implications. *Parkinsonism & Related Disorders*, 59, 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.015>
- del Campo-Vera, R. M., Tang, A. M., Gogia, A. S., Chen, K.-H., Sebastian, R., Gilbert, Z. D., Nune, G., Liu, C. Y., Kellis, S., & Lee, B. (2022). Neuromodulation in Beta-Band Power Between Movement Execution and Inhibition in the Human Hippocampus. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 25(2), 232-244. <https://doi.org/10.1111/ner.13486>
- de Lima-Pardini, A. C., Coelho, D. B., Nucci, M. P., Boffino, C. C., Batista, A. X., de Azevedo Neto, R. M., Silva-Batista, C., Barbosa, E. R., Cohen, R. G., Horak, F. B., Teixeira, L. A., & Amaro Jr, E. (2020). Brain networks associated with anticipatory postural adjustments in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102461. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102461>
- DeLong, M. R., & Georgopoulos, A. P. (1981). Motor Functions of the Basal Ganglia. In R. Terjung (Éd.), *Comprehensive Physiology* (1^{re} éd., p. 1017-1061). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010221>
- DeLong, R., Crutcher, D., & Georgopoulos, P. (1983). BETWEEN MOVEMENT AND SINGLE CELL IN THE SUBSTANTIA NIGRA OF THE BEHAVING. *The Journal of Neuroscience*, 3(8).
- Delval, A., Braquet, A., Dirhoussi, N., Bayot, M., Derambure, P., Defebvre, L., Tard, C., & Dujardin, K. (2018). Motor Preparation of Step Initiation : Error-related Cortical Oscillations. *Neuroscience*, 393, 12-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.046>
- Delval, A., Rambour, M., Tard, C., Dujardin, K., Devos, D., Bleuse, S., Defebvre, L., & Moreau, C. (2016). Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease : A prospective study: Freezing/Festination In PD. *Movement Disorders*, 31(12), 1837-1845. <https://doi.org/10.1002/mds.26762>

- Desmurget, M., Richard, N., Beuriat, P.-A., Szathmari, A., Mottolese, C., Duhamel, J.-R., & Sirigu, A. (2018). Selective Inhibition of Volitional Hand Movements after Stimulation of the Dorsoposterior Parietal Cortex in Humans. *Current Biology*, 28(20), 3303-3309.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.08.027>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Dippel, G., Chmielewski, W., Mückschel, M., & Beste, C. (2016). Response mode-dependent differences in neurofunctional networks during response inhibition: An EEG-beamforming study. *Brain Structure and Function*, 221(8), 4091-4101. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1148-y>
- Donkers, F. C. L., & van Boxtel, G. J. M. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and Cognition*, 56(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.04.005>
- Dou, W., Morrow, A., Iemi, L., & Samaha, J. (2022). Pre-stimulus alpha-band phase gates early visual cortex responses. *NeuroImage*, 253, 119060. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119060>
- Drago, V., Foster, P. S., Skidmore, F. M., Kluger, B., Antonello, D., & Heilman, K. M. (2008). Attentional Grasp in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21(3), 138. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181864a35>
- Duque, J., & Ivry, R. B. (2009). Role of Corticospinal Suppression during Motor Preparation. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2013-2024. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn230>
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E., & Ivry, R. B. (2012). Dissociating the Role of Prefrontal and Premotor Cortices in Controlling Inhibitory Mechanisms during Motor Preparation. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 806-816. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012>
- Duque, J., Lew, D., Mazzocchio, R., Olivier, E., & Ivry, R. B. (2010). Evidence for Two Concurrent Inhibitory Mechanisms during Response Preparation. *Journal of Neuroscience*, 30(10), 3793-3802. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5722-09.2010>
- Eckert, M. A., Menon, V., Walczak, A., Ahlstrom, J., Denslow, S., Horwitz, A., & Dubno, J. R. (2009). At the heart of the ventral attention system: The right anterior insula. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2530-2541. <https://doi.org/10.1002/hbm.20688>
- Ehinger, B., Fischer, P., Gert, A., Kaufhold, L., Weber, F., Pipa, G., & König, P. (2014). Kinesthetic and vestibular information modulate alpha activity during spatial navigation: A mobile EEG study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00071>

- Eimer, M. (1995). Stimulus-Response Compatibility and Automatic Response Activation : Evidence From Psychophysiological Studies. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performances*, 21(4), 837. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.21.4.837>
- Eimer, M., & Schlaghecken, F. (2003). Response facilitation and inhibition in subliminal priming. *Biological Psychology*, 64(1-2), 7-26. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(03\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(03)00100-5)
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—Signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Fakhar, K., Dixit, S., Hadaeghi, F., Kording, K. P., & Hilgetag, C. C. (2023). *When Neural Activity Fails to Reveal Causal Contributions* (p. 2023.06.06.543895). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.06.06.543895>
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999a). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, 101(2-3), 267-291. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(99\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(99)00008-6)
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999b). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, 101(2-3), 267-291. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(99\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(99)00008-6)
- Falkenstein, M., Koshlykova, N. A., Kiroj, V. N., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1995). Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(1), 36-43. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00182-K](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00182-K)
- Feingold, J., Gibson, D. J., DePasquale, B., & Graybiel, A. M. (2015). Bursts of beta oscillation differentiate postperformance activity in the striatum and motor cortex of monkeys performing movement tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13687-13692. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517629112>
- Ferraye, M. U., Debû, B., Fraix, V., Xie-Brustolin, J., Chabardès, S., Krack, P., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2008). Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology*, 70(16 Part 2), 1431-1437. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310416.90757.85>
- Ferrier, D. (1876). Cerebral and cranial topography. In *The functions of the brain* (p. 296-314). G P Putnam's Sons. <https://doi.org/10.1037/12860-013>
- Filali, M., Hutchison, W. D., Palter, V. N., Lozano, A. M., & Dostrovsky, J. O. (2004). Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental Brain Research*, 156(3), 274-281. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1784-y>

- Fischer, P., Chen, C. C., Chang, Y.-J., Yeh, C.-H., Pogosyan, A., Herz, D. M., Cheeran, B., Green, A. L., Aziz, T. Z., Hyam, J., Little, S., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Hasegawa, H., Samuel, M., Ashkan, K., Brown, P., & Tan, H. (2018). Alternating Modulation of Subthalamic Nucleus Beta Oscillations during Stepping. *Journal of Neuroscience*, *38*(22), 5111-5121. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3596-17.2018>
- Fling, B. W., Cohen, R. G., Mancini, M., Carpenter, S. D., Fair, D. A., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2014). Functional Reorganization of the Locomotor Network in Parkinson Patients with Freezing of Gait. *PLOS ONE*, *9*(6), e100291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100291>
- Foffani, G., Bianchi, A. M., Baselli, G., & Priori, A. (2005). Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *The Journal of Physiology*, *568*(2), 699-711. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.089722>
- Folstein, J. R., Van Petten, C., & Rose, S. A. (2008). Novelty and conflict in the categorization of complex stimuli. *Psychophysiology*, *45*(3), 467-479. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00628.x>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fontaine, D., & Duffau, H. (2002). *Somatotopy of the Supplementary Motor Area : Evidence from Correlation of the Extent of Surgical Resection with the Clinical Patterns of Deficit*. *50*(2).
- Forstmann, B. U., Dutilh, G., Brown, S., Neumann, J., von Cramon, D. Y., Ridderinkhof, K. R., & Wagenmakers, E.-J. (2008). Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(45), 17538-17542. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805903105>
- François, C., Yelnik, J., Percheron, G., & Fénelon, G. (1994). Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Experimental Brain Research*, *102*(2), 305-318. <https://doi.org/10.1007/BF00227517>
- Frank, M. J. (2005). Dynamic Dopamine Modulation in the Basal Ganglia: A Neurocomputational Account of Cognitive Deficits in Medicated and Nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(1), 51-72. <https://doi.org/10.1162/0898929052880093>
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold Your Horses : Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, *318*(5854), 1309-1312. <https://doi.org/10.1126/science.1146157>

- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'Reilly, R. C. (2004). By Carrot or by Stick : Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940-1943. <https://doi.org/10.1126/science.1102941>
- Friedman, D., Cycowicz, Y. M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3 : An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *25*(4), 355-373. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00019-7](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00019-7)
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention. *Science*, *291*(5508), 1560-1563. <https://doi.org/10.1126/science.1055465>
- Fritsch, G., & Hitzig, E. (2009). Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & Behavior*, *15*(2), 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.001>
- Gaenslen, A., & Berg, D. (2010). Early Diagnosis of Parkinson's Disease. In D. Berg & U. Walter (Éds.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 90, p. 81-92). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(10\)90006-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(10)90006-8)
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of Parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, *119*(7), 1459-1474. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.017>
- Gantchev, N., Viallet, F., Aurenty, R., & Massion, J. (1996). Impairment of posturo-kinetic coordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *101*(2), 110-120. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(95\)00253-H](https://doi.org/10.1016/0924-980X(95)00253-H)
- Garavan, H., Ross, T. J., Kaufman, J., & Stein, E. A. (2003). A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage*, *20*(2), 1132-1139. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00334-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00334-3)
- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A. P., & Stein, E. A. (2002). Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior : Inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage*, *17*, 1820-1829.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control : An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*, 8301-8306. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>
- Garcia-Ruiz, P. J., Castrillo, J. C. M., Alonso-Canovas, A., Barcenas, A. H., Vela, L., Alonso, P. S., Mata, M., Gonzalez, N. O., & Fernandez, I. M. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy : A multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(8), 840-844. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306787>

- Gavazzi, G., Giovannelli, F., Currò, T., Mascalchi, M., & Viggiano, M. P. (2021). Contiguity of proactive and reactive inhibitory brain areas : A cognitive model based on ALE meta-analyses. *Brain Imaging and Behavior*, 15(4), 2199-2214. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00369-5>
- Gavazzi, G., Lenge, M., Bartolini, E., Bianchi, A., Agovi, H., Mugnai, F., Guerrini, R., Giordano, F., Viggiano, M. P., & Mascalchi, M. (2019). Left inferior frontal cortex can compensate the inhibitory functions of right inferior frontal cortex and pre-supplementary motor area. *Journal of Neuropsychology*, 13(3), 503-508. <https://doi.org/10.1111/jnp.12170>
- Gaymard, B., Pierrot-Deseilligny, C., & Rivaud, S. (1990). Impairment of sequences of memory-guided saccades after supplementary motor area lesions. *Annals of Neurology*, 28(5), 622-626. <https://doi.org/10.1002/ana.410280504>
- Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2006). The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1), 173-176. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.015>
- Giladi, N., McMahon, D., Przedborski, S., Flaster, E., Guillory, S., Kostic, V., & Fahn, S. (1992). Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*, 42(2), 333-333. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.2.333>
- Giladi, N., Shabtai, H., Rozenberg, E., & Shabtai, E. (2001). Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 7(2), 135-138. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00030-4)
- Gilat, M., Bell, P. T., Ehgoetz Martens, K. A., Georgiades, M. J., Hall, J. M., Walton, C. C., Lewis, S. J. G., & Shine, J. M. (2017). Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico-striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 152, 207-220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.073>
- Gilbertson, T., Lalo, E., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., & Brown, P. (2005). Existing Motor State Is Favored at the Expense of New Movement during 13-35 Hz Oscillatory Synchrony in the Human Corticospinal System | Journal of Neuroscience. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7771-7779. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1762-05.2005>
- Goetz, C. G. (2011). The History of Parkinson's Disease : Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*., 1(1), a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M. B., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., ... LaPelle, N. (2019). *The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

- Goldberg, J. H., Farries, M. A., & Fee, M. S. (2013). Basal ganglia output to the thalamus : Still a paradox. *Trends in Neurosciences*, 36(12), 695-705. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.09.001>
- Goldstein, A., Spencer, K. M., & Donchin, E. (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and Novelty P3. *Psychophysiology*, 39(6), 781-790. <https://doi.org/10.1017/S004857720201048X>
- Gramann, K., Gwin, J. T., Bigdely-Shamlo, N., Ferris, D. P., & Makeig, S. (2010). Visual evoked responses during standing and walking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 202. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00202>
- Gramann, K., Gwin, J. T., Ferris, D. P., Oie, K., Jung, T.-P., Lin, C.-T., Liao, L.-D., & Makeig, S. (2011). Cognition in action : Imaging brain/body dynamics in mobile humans. *Reviews in the Neurosciences*, 22(6). <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.047>
- Gray, C. M., & Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(5), 1698-1702.
- Gruzelier, J., Egner, T., & Vernon, D. (2006). Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. In C. Neuper & W. Klimesch (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 159, p. 421-431). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59027-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59027-2)
- Gulberti, A., Hamel, W., Buhmann, C., Boelmans, K., Zittel, S., Gerloff, C., Westphal, M., Engel, A. K., Schneider, T. R., & Moll, C. K. E. (2015). Subthalamic deep brain stimulation improves auditory sensory gating deficit in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 126(3), 565-574. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.046>
- Guo, Z., Chen, R., Liu, X., Zhao, G., Zheng, Y., Gong, M., & Zhang, J. (2018). The impairing effects of mental fatigue on response inhibition : An ERP study. *PLOS ONE*, 13(6), e0198206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198206>
- Gwin, J. T., & Ferris, D. P. (2012). An EEG-based study of discrete isometric and isotonic human lower limb muscle contractions. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-9-35>
- Gwin, J. T., Gramann, K., Makeig, S., & Ferris, D. P. (2010). Removal of Movement Artifact From High-Density EEG Recorded During Walking and Running. *Journal of Neurophysiology*, 103(6), 3526-3534. <https://doi.org/10.1152/jn.00105.2010>
- Gwin, J. T., Gramann, K., Makeig, S., & Ferris, D. P. (2011). Electro cortical activity is coupled to gait cycle phase during treadmill walking. *NeuroImage*, 54(2), 1289-1296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.066>

- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J. G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E., & Horstink, M. W. I. M. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), 819-824. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>
- Haber, S. N., & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network : The role of the thalamus. *Brain Research Bulletin*, 78(2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.013>
- Hadj-Idris, F. (2021). *Activité neuronale du globus pallidus et du noyau subthalamique pendant l'inhibition motrice (Thèse de doctorat)* [Neurosciences [q-bio.NC], Sorbonne Université]. <https://theses.hal.science/tel-03793344>
- Haegens, S., Händel, B. F., & Jensen, O. (2011). Top-Down Controlled Alpha Band Activity in Somatosensory Areas Determines Behavioral Performance in a Discrimination Task. *Journal of Neuroscience*, 31(14), 5197-5204. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5199-10.2011>
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease : Networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>
- Händel, B. F., Haarmeier, T., & Jensen, O. (2011). Alpha Oscillations Correlate with the Successful Inhibition of Unattended Stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2494-2502. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21557>
- Hanes, K. R., Andrewes, D. G., & Pantelis, C. (1995). Cognitive flexibility and complex integration in Parkinson's disease, Huntington's disease, and Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(6), 545-553. <https://doi.org/10.1017/S1355617700000679>
- Hanslmayr, S., Gross, J., Klimesch, W., & Shapiro, K. L. (2011). The role of alpha oscillations in temporal attention. *Brain Research Reviews*, 67(1), 331-343. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2011.04.002>
- Hanslmayr, S., Pastötter, B., Bäuml, K.-H., Gruber, S., Wimber, M., & Klimesch, W. (2008). The Electrophysiological Dynamics of Interference during the Stroop Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(2), 215-225. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20020>
- Hari, R., & Puce, A. (2017). *MEG-EEG Primer*. Oxford University Press.
- Hausdorff, J. M., Peng, C. K., Ladin, Z., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1995). Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *Journal of Applied Physiology*, 78(1), 349-358. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.78.1.349>

- Hausdorff, J. M., Purdon, P. L., Peng, C. K., Ladin, Z., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1996). Fractal dynamics of human gait : Stability of long-range correlations in stride interval fluctuations. *Journal of Applied Physiology*, *80*(5), 1448-1457. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.5.1448>
- He, S. Q., Dum, R. P., & Strick, P. L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe : Motor areas on the medial surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience*, *15*(5), 3284-3306. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-03284.1995>
- Hegerl, U., & Juckel, G. (1993). Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission : A new hypothesis. *Biological Psychiatry*, *33*(3), 173-187. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90137-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90137-3)
- Heilbronn, M., Scholten, M., Schlenstedt, C., Mancini, M., Schöllmann, A., Cebi, I., Pötter-Nerger, M., Gharabaghi, A., & Weiss, D. (2019). Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, *66*, 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.023>
- Hell, F., Taylor, P. C. J., Mehrkens, J. H., & Bötzel, K. (2018). Subthalamic stimulation, oscillatory activity and connectivity reveal functional role of STN and network mechanisms during decision making under conflict. *NeuroImage*, *171*, 222-233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.001>
- Henriksson, M., & Hirschfeld, H. (2005). Physically active older adults display alterations in gait initiation. *Gait & Posture*, *21*(3), 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2004.03.001>
- Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., & Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *52*(3), 276-284. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>
- Herrero, M.-T., Barcia, C., & Navarro, J. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, *18*(8), 386-404. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0604-1>
- Herweg, N. A., Solomon, E. A., & Kahana, M. J. (2020). Theta Oscillations in Human Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(3), 208-227. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006>
- Hikosaka, O., & Isoda, M. (2010). Switching from automatic to controlled behavior : Cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(4), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.006>

- Hillyard, S. A. (1969). Relationships between the contingent negative variation (CNV) and reaction time. *Physiology & Behavior*, 4(3), 351-357. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90188-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90188-7)
- Hirsch, E., Graybiel, A. M., & Agid, Y. (1988). Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease | *Nature*. *Nature*, 334, 345-348. <https://doi.org/doi.org/10.1038/334345a0>
- Hirschmann, J., Özkurt, T. E., Butz, M., Homburger, M., Elben, S., Hartmann, C. J., Vesper, J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2013). Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 68, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.036>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-427. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
- Holgado, A. J. N., Terry, J. R., & Bogacz, R. (2010). Conditions for the Generation of Beta Oscillations in the Subthalamic Nucleus–Globus Pallidus Network. *Journal of Neuroscience*, 30(37), 12340-12352. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0817-10.2010>
- 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(2), 201-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Hummel, F. C., Andres, F., Altermüller, E., Dichgans, J., & Gerloff, C. (2002). Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain | *Brain* | Oxford Academic. *Brain*, 125(2). <https://doi.org/doi.org/10.1093/brain/awf030>
- Hummel, F., Saur, R., Lasogga, S., Plewnia, C., Erb, M., Wildgruber, D., Grodd, W., & Gerloff, C. (2004). To act or not to act. Neural correlates of executive control of learned motor behavior. *NeuroImage*, 23(4), 1391-1401. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.070>
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 217-233. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001>
- Iannaccone, R., Hauser, T. U., Staempfli, P., Walitza, S., Brandeis, D., & Brem, S. (2015). Conflict monitoring and error processing: New insights from simultaneous EEG–fMRI. *NeuroImage*, 105, 395-407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.028>
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nn1830>

- Isomura, Y., Harukuni, R., Takekawa, T., Aizawa, H., & Fukai, T. (2009). Microcircuitry coordination of cortical motor information in self-initiation of voluntary movements. *Nature Neuroscience*, *12*(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nn.2431>
- Jaeger, D., & Kita, H. (2011). Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience*, *198*, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.050>
- Jaffard, M., Benraiss, A., Longcamp, M., Velay, J.-L., & Boulinguez, P. (2007). Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Research*, *1179*, 106-118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.032>
- Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J.-L., Anton, J.-L., Roth, M., Nazarian, B., & Boulinguez, P. (2008). Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage*, *42*(3), 1196-1206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.041>
- Jahanshahi, M. (2013). Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00118>
- Jahanshahi, M., Ardouin, C. M. A., Brown, R. G., Rothwell, J. C., Obeso, J., Albanese, A., Rodriguez-Oroz, M. C., Moro, E., Benabid, A. L., Pollak, P., & Limousin-Dowsey, P. (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, *123*(6), 1142-1154. <https://doi.org/10.1093/brain/123.6.1142>
- Jahanshahi, M., Jenkins, I. H., Brown, R. G., Marsden, C. D., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1995). Self-initiated versus externally triggered movements: I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*, *118*(4), 913-933. <https://doi.org/10.1093/brain/118.4.913>
- Jahfari, S., Stinear, C. M., Claffey, M., Verbruggen, F., & Aron, A. R. (2010). Responding with Restraint: What Are the Neurocognitive Mechanisms? *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1479-1492. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21307>
- Jahn, K., Deutschländer, A., Stephan, T., Kalla, R., Hüfner, K., Wagner, J., Strupp, M., & Brandt, T. (2008). Chapter 4.20—Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. In C. Kennard & R. J. Leigh (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 171, p. 353-362). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00652-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00652-3)
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., Shoulson, I., Stern, M., Tanner, C., Weiner, W., & Parkinson Study Group. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology*, *40*(10), 1529-1529. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>

- Jankovic, J., & Tintner, R. (2001). Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, 8(2), 109-121. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00025-6)
- Janssens, C., De Loof, E., Boehler, C. N., Pourtois, G., & Verguts, T. (2018). Occipital alpha power reveals fast attentional inhibition of incongruent distractors. *Psychophysiology*, 55(3), e13011. <https://doi.org/10.1111/psyp.13011>
- Jasper, H. H. (1938). ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHY: III. NORMAL DIFFERENTIATION OF OCCIPITAL AND PRECENTRAL REGIONS IN MAN. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 39(1), 96. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1938.02270010106010>
- Jasper, H. H., & Andrews, H. L. (1936). Human Brain Rhythms: I. Recording Techniques and Preliminary Results. *The Journal of General Psychology*, 14(1), 98-126. <https://doi.org/10.1080/00221309.1936.9713141>
- Jasper, H., & Penfield, W. (1949). Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Archiv Fr Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 183(1-2), 163-174. <https://doi.org/10.1007/BF01062488>
- Javed, N., & Cascella, M. (2023). Neuroanatomy, Globus Pallidus. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557755/>
- Jech, R., Růžička, E., Urgošík, D., Serranová, T., Volfová, M., Nováková, O., Roth, J., Dušek, P., & Mečíř, P. (2006). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus affects resting EEG and visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117(5), 1017-1028. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.009>
- Jenkinson, N., Nandi, D., Muthusamy, K., Ray, N. J., Gregory, R., Stein, J. F., & Aziz, T. Z. (2009). Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculo-pontine nucleus. *Movement Disorders*, 24(3), 319-328. <https://doi.org/10.1002/mds.22189>
- Jian, Y., Winter, D., Ishac, M., & Gilchrist, L. (1993). Trajectory of the body COG and COP during initiation and termination of gait. *Gait & Posture*, 1(1), 9-22. [https://doi.org/10.1016/0966-6362\(93\)90038-3](https://doi.org/10.1016/0966-6362(93)90038-3)
- Johannes, S., Münte, T. F., Heinze, H. J., & Mangun, G. R. (1995). Luminance and spatial attention effects on early visual processing. *Cognitive Brain Research*, 2(3), 189-205. [https://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0926-6410(95)90008-X)
- Jucaite, A. (2002). Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions. *Medicina*, 38(4), 357-362.
- Judah, M. R., Grant, D. M., Mills, A. C., & Lechner, W. V. (2013). The neural correlates of impaired attentional control in social anxiety: An ERP study of inhibition and shifting. *Emotion*, 13(6), 1096-1106. <https://doi.org/10.1037/a0033531>

- Juurmaa, K., Palomäki, J., & Cowley, B. U. (2020). *Strength of attention-sampling parietal EEG theta rhythm is linked to impaired inhibition in adult ADHD* [Preprint]. *Psychiatry and Clinical Psychology*. <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20120964>
- Kab, S., Spinosi, J., Chaperon, L., Dugravot, A., Singh-Manoux, A., Moisan, F., & Elbaz, A. (2017). Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *European Journal of Epidemiology*, 32(3), 203-216. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0229-z>
- Kaiser, J., Iliopoulos, P., Steinmassl, K., & Schütz-Bosbach, S. (2022). Preparing for Success : Neural Frontal Theta and Posterior Alpha Dynamics during Action Preparation Predict Flexible Resolution of Cognitive Conflicts. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 34(6), 1070-1089. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01846
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). The Mini Mental State (MMS) : French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie*, 13, 209-236.
- Kalinderi, K., Fidani, L., Katsarou, Z., & Bostantjopoulou, S. (2011). Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Practice*, 65(12), 1289-1294. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02793.x>
- Karachi, C., François, C., Parain, K., Bardinet, E., Tandé, D., Hirsch, E., & Yelnik, J. (2002). Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *Journal of Comparative Neurology*, 450(2), 122-134. <https://doi.org/10.1002/cne.10312>
- Katchen, M., & Duvoisin, R. C. (1986). Parkinsonism following dystonia in three patients. *Movement Disorders*, 1(2), 151-157. <https://doi.org/10.1002/mds.870010210>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)
- Keuken, M., Uylings, H., Geyer, S., Schäfer, A., Turner, R., & Forstmann, B. (2012). Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Frontiers in Neuroanatomy*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2012.00014>
- Khanna, P., & Carmena, J. M. (2015). Neural oscillations : Beta band activity across motor networks. *Current Opinion in Neurobiology*, 32, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.11.010>

- Kieffaber, P. D., Hershaw, J., Sredl, J., & West, R. (2016). Electrophysiological correlates of error initiation and response correction. *NeuroImage*, *128*, 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.046>
- Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A., & Riehle, A. (2013). The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental Neurology*, *245*, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.014>
- Kilner, J. M., Baker, S. N., Salenius, S., Jousmäki, V., Hari, R., & Lemon, R. N. (1999). Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *The Journal of Physiology*, *516*(2), 559-570. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0559v.x>
- Kita, H., Nambu, A., Kaneda, K., Tachibana, Y., & Takada, M. (2004). Role of Ionotropic Glutamatergic and GABAergic Inputs on the Firing Activity of Neurons in the External Pallidum in Awake Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *92*(5), 3069-3084. <https://doi.org/10.1152/jn.00346.2004>
- Klimesch, W., Hanslmayr, S., Sauseng, P., Gruber, W. R., & Doppelmayr, M. (2007). P1 and Traveling Alpha Waves: Evidence for Evoked Oscillations. *Journal of Neurophysiology*, *97*(2), 1311-1318. <https://doi.org/10.1152/jn.00876.2006>
- Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S., Gruber, W., & Freunberger, R. (2007). Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *31*(7), 1003-1016. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.03.005>
- Klimesch, W., Vogt, F., & Doppelmayr, M. (1999). Interindividual differences in alpha and theta power reflect memory performance. *Intelligence*, *27*(4), 347-362. [https://doi.org/10.1016/S0160-2896\(99\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S0160-2896(99)00027-6)
- Kolomiets, B. P., Deniau, J. M., Maily, P., Ménétreay, A., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (2001). Segregation and Convergence of Information Flow through the Cortico-Subthalamic Pathways. *Journal of Neuroscience*, *21*(15), 5764-5772. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-15-05764.2001>
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2003). Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *349*(20), 1925-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275>
- Krämer, U. M., Knight, R. T., & Münte, T. F. (2011). Electrophysiological Evidence for Different Inhibitory Mechanisms When Stopping or Changing a Planned Response. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(9), 2481-2493. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21573>

- Krasich, K., Simmons, C., O'Neill, K., Giattino, C. M., De Brigard, F., Sinnott-Armstrong, W., Mudrik, L., & Woldorff, M. G. (2022). Prestimulus oscillatory brain activity interacts with evoked recurrent processing to facilitate conscious visual perception. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25720-2>
- Kravitz, A. V., & Kreitzer, A. C. (2012). Striatal Mechanisms Underlying Movement, Reinforcement, and Punishment. *Physiology*, 27(3), 167-177. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2012>
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease : Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26(13), 2305-2315. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
- Kühn, A. A., Kempf, F., Brücke, C., Doyle, L. G., Martinez-Torres, I., Pogosyan, A., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Hariz, M. I., Vandenberghe, W., Nuttin, B., & Brown, P. (2008). High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory β Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. *Journal of Neuroscience*, 28(24), 6165-6173. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008>
- Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.-H., & Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215(2), 380-387. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.008>
- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G., Yarrow, K., & Brown, P. (2004a). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127(4), 735-746. <https://doi.org/10.1093/brain/awh106>
- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G., Yarrow, K., & Brown, P. (2004b). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127(4), 735-746. <https://doi.org/10.1093/brain/awh106>
- Kühn, S., Haggard, P., & Brass, M. (2009). Intentional inhibition : How the "veto-area" exerts control. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2834-2843. <https://doi.org/10.1002/hbm.20711>
- Kultas-Ilinsky, K., Sivan-Loukianova, E., & Ilinsky, I. A. (2003). Reevaluation of the primary motor cortex connections with the thalamus in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 457(2), 133-158. <https://doi.org/10.1002/cne.10539>
- Kuypers, H. G. J. M. (2007). Some Aspects of the Organization of the Output of the Motor Cortex. In G. Bock, M. O'Connor, & J. Marsh (Éds.), *Novartis Foundation Symposia* (p. 63-82). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470513545.ch5>

- Kwan, H. C., MacKay, W. A., Murphy, J. T., & Wong, Y. C. (1978). Spatial organization of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. *Journal of Neurophysiology*, *41*(5), 1120-1131. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.5.1120>
- Lajoie, A. C., Lafontaine, A.-L., & Kaminska, M. (2021). The Spectrum of Sleep Disorders in Parkinson Disease. *Chest*, *159*(2), 818-827. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.099>
- Lajoie, Y., Teasdale, N., Bard, C., & Fleury, M. (1993). Attentional demands for static and dynamic equilibrium. *Experimental Brain Research*, *97*(1), 139-144. <https://doi.org/10.1007/BF00228824>
- Landfield, P. W., McGaugh, J. L., & Tusa, R. J. (1972). Theta Rhythm : A Temporal Correlate of Memory Storage Processes in the Rat. *Science*, *175*(4017), 87-89. <https://doi.org/10.1126/science.175.4017.87>
- Lee, W. A. (1980). Anticipatory Control of Postural and Task Muscles During Rapid Arm Flexion. *Journal of Motor Behavior*, *12*(3), 185-196. <https://doi.org/10.1080/00222895.1980.10735219>
- Lega, B. C., Jacobs, J., & Kahana, M. (2012). Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, *22*(4), 748-761. <https://doi.org/10.1002/hipo.20937>
- Leis, B. C., Rand, M. K., Van Gemmert, A. W. A., Longstaff, M. G., Lou, J. S., & Stelmach, G. E. (2005). Movement precues in planning and execution of aiming movements in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, *194*(2), 393-409. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.014>
- Lemon, R. N. (2008). Descending Pathways in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*, *31*(1), 195-218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Levy, B. J., & Wagner, A. D. (2011). Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex : Reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1224*(1), 40-62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x>
- LeWitt, P. A. (2008). Levodopa for the Treatment of Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *359*(23), 2468-2476. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0800326>
- Leyton, A. S. F., & Sherrington, C. S. (1917). Observations on the Excitable Cortex of the Chimpanzee, Orang-Utan, and Gorilla. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, *11*(2), 135-222. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1917.sp000240>
- Li, K. Z. H., Lindenberger, U., Freund, A. M., & Baltes, P. B. (2001). Walking While Memorizing : Age-Related Differences in Compensatory Behavior. *Psychological Science*, *12*(3), 230-237. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00341>

- Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Human Brain Mapping, 12*(2), 100-109. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200102\)12:2<100::AID-HBM1007>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200102)12:2<100::AID-HBM1007>3.0.CO;2-6)
- Lim, S., & Evans, A. H. (2011). Pain and Paresthesia in Parkinson's Disease. In C. W. Olanow, F. Stocchi, & A. E. Lang (Éds.), *Parkinson's Disease* (1^{re} éd., p. 315-332). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781444397970.ch29>
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J. E., & Benabid, A.-L. (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Movement Disorders, 10*(5), 672-674. <https://doi.org/10.1002/mds.870100523>
- Lin, C.-C., Creath, R. A., & Rogers, M. W. (2016). Variability of anticipatory postural adjustments during gait initiation in individuals with Parkinson's disease. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT, 40*(1), 40-46. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000112>
- Lindholm, E., & Koriath, J. J. (1985). Analysis of multiple event related potential components in a tone discrimination task. *International Journal of Psychophysiology, 3*(2), 121-129. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(85\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0167-8760(85)90032-7)
- Little, S., & Brown, P. (2014). The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 20*, S44-S48. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70013-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70013-0)
- Litvak, V., Jha, A., Eusebio, A., Oostenveld, R., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Hariz, M. I., Friston, K., & Brown, P. (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain, 134*(2), 359-374. <https://doi.org/10.1093/brain/awq332>
- Liu, B., & Dluzen, D. E. (2007). Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration : Animal models and clinical reports of Parkinson's disease. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 34*(7), 555-565. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04616.x>
- Liu, W., McIntire, K., Kim, S. H., Zhang, J., Dascalos, S., Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2006). Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Gait & Posture, 23*(4), 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.06.012>
- Liu, Z.-X., Woltering, S., & Lewis, M. D. (2014). Developmental change in EEG theta activity in the medial prefrontal cortex during response control. *NeuroImage, 85*, 873-887. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.054>
- Lofredi, R., Auernig, G. C., Irmen, F., Nieweler, J., Neumann, W.-J., Horn, A., Schneider, G.-H., & Kühn, A. A. (2021). Subthalamic stimulation impairs stopping of ongoing movements. *Brain, 144*(1), 44-52. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa341>

- López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J. A., Artieda, J., & Alegre, M. (2010). Coupling between Beta and High-Frequency Activity in the Human Subthalamic Nucleus May Be a Pathophysiological Mechanism in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, *30*(19), 6667-6677. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5459-09.2010>
- Majid, D. S. A., Cai, W., Corey-Bloom, J., & Aron, A. R. (2013). Proactive Selective Response Suppression Is Implemented via the Basal Ganglia. *Journal of Neuroscience*, *33*(33), 13259-13269. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5651-12.2013>
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., Montcel, S. T. D., Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., ... Pelissolo, A. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, *359*(20), 2121-2134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514>
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., & Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(25), 10661-10666. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104>
- Mallet, N., Pogosyan, A., Sharott, A., Csicsvari, J., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008). Disrupted Dopamine Transmission and the Emergence of Exaggerated Beta Oscillations in Subthalamic Nucleus and Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*, *28*(18), 4795-4806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0123-08.2008>
- Manyam, B. V. (1990). Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda” : Ancient Indian medical treatise. *Movement Disorders*, *5*(1), 47-48. <https://doi.org/10.1002/mds.870050112>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, *164*(1), 177-190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Marlin, A., Mochizuki, G., Staines, W. R., & McIlroy, W. E. (2014). Localizing evoked cortical activity associated with balance reactions : Does the anterior cingulate play a role? *Journal of Neurophysiology*, *111*, 2634-2643. <https://doi.org/10.1152/jn.00511.2013>
- Marras, C., & Lang, A. (2013). Parkinson's disease subtypes : Lost in translation? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(4), 409-415. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>
- Marsili, L., Agostino, R., Bologna, M., Belvisi, D., Palma, A., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2014). Bradykinesia of posed smiling and voluntary movement of the lower face in

- Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.01.013>
- Martin, K., Blizzard, L., Garry, M., Thomson, R., McGinley, J., & Srikanth, V. (2011). Gait initiation in older people—Time to first lateral movement may be the measure of choice. *Gait & Posture*, 34(3), 374-378. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.06.004>
- Masdeu, J. C., Alampur, U., Cavaliere, R., & Tavoulareas, G. (1994). Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Annals of Neurology*, 35(5), 619-621. <https://doi.org/10.1002/ana.410350517>
- McMackin, R., Dukic, S., Costello, E., Pinto-Grau, M., Keenan, O., Fasano, A., Buxo, T., Heverin, M., Reilly, R., Pender, N., Hardiman, O., & Nasseroleslami, B. (2021). Sustained attention to response task-related beta oscillations relate to performance and provide a functional biomarker in ALS. *Journal of Neural Engineering*, 18(2), 026006. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abd829>
- McVey, M. A., Stylianou, A. P., Luchies, C. W., Lyons, K. E., Pahwa, R., Jernigan, S., & Mahnken, J. D. (2009). Early biomechanical markers of postural instability in Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 30(4), 538-542. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.08.232>
- Melzer, I., & Oddsson, L. I. E. (2004). The Effect of a Cognitive Task on Voluntary Step Execution in Healthy Elderly and Young Individuals. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(8), 1255-1262. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52353.x>
- Mermillod, M., Vermeulen, N., Droit-Volet, S., Jalenques, I., Durif, F., & Niedenthal, P. (2011). Embodying Emotional Disorders : New Hypotheses about Possible Emotional Consequences of Motor Disorders in Parkinson's Disease and Tourette's Syndrome. *International Scholarly Research Notices*, 2011, e306918. <https://doi.org/10.5402/2011/306918>
- Messel, M. S., Raud, L., Hoff, P. K., Stubberud, J., & Huster, R. J. (2021). Frontal-midline theta reflects different mechanisms associated with proactive and reactive control of inhibition. *NeuroImage*, 241, 118400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118400>
- Michail, G., Toran Jenner, L., & Keil, J. (2022). Prestimulus alpha power but not phase influences visual discrimination of long-duration visual stimuli. *European Journal of Neuroscience*, 55(11-12), 3141-3153. <https://doi.org/10.1111/ejn.15169>
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2002). Basal-ganglia 'Projections' to the Prefrontal Cortex of the Primate. *Cerebral Cortex*, 12(9), 926-935. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.9.926>

- Mierau, A., Hülzdünker, T., & Strüder, H. K. (2015). Changes in cortical activity associated with adaptive behavior during repeated balance perturbation of unpredictable timing. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2015.00272>
- Migliorini, R., Moore, E. M., Glass, L., Infante, M. A., Tapert, S. F., Jones, K. L., Mattson, S. N., & Riley, E. P. (2015). Anterior cingulate cortex surface area relates to behavioral inhibition in adolescents with and without heavy prenatal alcohol exposure. *Behavioural Brain Research*, 292, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.037>
- Mikuni, N., Ohara, S., Ikeda, A., Hayashi, N., Nishida, N., Taki, J., Enatsu, R., Matsumoto, R., Shibasaki, H., & Hashimoto, N. (2006). Evidence for a wide distribution of negative motor areas in the perirolandic cortex. *Clinical Neurophysiology*, 117(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.08.021>
- Mink, J. W., & Thach, W. T. (1993). Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 3(6), 950-957. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(93\)90167-W](https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90167-W)
- Mirabella, G., Iaconelli, S., Modugno, N., Giannini, G., Lena, F., & Cantore, G. (2013). Stimulation of Subthalamic Nuclei Restores a Near Normal Planning Strategy in Parkinson's Patients. *PLOS ONE*, 8(5), e62793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062793>
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189-225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 411-431. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>
- Mitz, A. R., & Wise, S. P. (1987). The somatotopic organization of the supplementary motor area: Intracortical microstimulation mapping. *Journal of Neuroscience*, 7(4), 1010-1021. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-04-01010.1987>
- Mizusawa, H., Jono, Y., Iwata, Y., Kinoshita, A., & Hiraoka, K. (2017). Processes of anticipatory postural adjustment and step movement of gait initiation. *Human Movement Science*, 52, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2017.01.003>
- Mochizuki, G., Boe, S. G., Marlin, A., & McIlroy, W. E. (2017). Performance of a concurrent cognitive task modifies pre- and post-perturbation-evoked cortical activity. *Neuroscience*, 348, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.014>

- Monakow, K. H., Akert, K., & Künzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*, 33(3), 395-403. <https://doi.org/10.1007/BF00235561>
- Montgomery, S. M., Sirota, A., & Buzsáki, G. (2008). Theta and Gamma Coordination of Hippocampal Networks during Waking and Rapid Eye Movement Sleep. *Journal of Neuroscience*, 28(26), 6731-6741. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1227-08.2008>
- Moreau, C., Defebvre, L., Destée, A., Bleuse, S., Clement, F., Blatt, J. L., Krystkowiak, P., & Devos, D. (2008). STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 71(2), 80-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303972.16279.46>
- Moreira-Neto, A., Ugrinowitsch, C., Coelho, D. B., de Lima-Pardini, A. C., Barbosa, E. R., Teixeira, L. A., Amaro, E., Horak, F. B., Mancini, M., Nucci, M. P., & Silva-Batista, C. (2022). Freezing of gait, gait initiation, and gait automaticity share a similar neural substrate in Parkinson's disease. *Human Movement Science*, 86, 103018. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2022.103018>
- Mori, F., Okada, K., Nomura, T., & Kobayashi, Y. (2016). The Pedunculopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2016.00109>
- Morris, R., Lord, S., Lawson, R. A., Coleman, S., Galna, B., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Burn, D. J., & Rochester, L. (2017). Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(12), 1656-1662. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx071>
- Morrow, A., Elias, M., & Samaha, J. (2023). Evaluating the Evidence for the Functional Inhibition Account of Alpha-band Oscillations during Preparatory Attention. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1-17. https://doi.org/10.1162/jocn_a_02009
- Mosher, C. P., Mamelak, A. N., Malekmohammadi, M., Pouratian, N., & Rutishauser, U. (2021). Distinct roles of dorsal and ventral subthalamic neurons in action selection and cancellation. *Neuron*, 109(5), 869-881.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.12.025>
- Müller, V., Anokhin, A. P., & Lindenberger, U. (2017). Genetic influences on phase synchrony of brain oscillations supporting response inhibition. *International Journal of Psychophysiology*, 115, 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.06.001>
- Muniz, A. M. S., Nadal, J., Lyons, K. E., Pahwa, R., & Liu, W. (2012). Long-term evaluation of gait initiation in six Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic stimulation. *Gait & Posture*, 35(3), 452-457. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.006>

- Muñoz-Vigueras, N., Prados-Román, E., Valenza, M. C., Granados-Santiago, M., Cabrera-Martos, I., Rodríguez-Torres, J., & Torres-Sánchez, I. (2021). Speech and language therapy treatment on hypokinetic dysarthria in Parkinson disease : Systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 35(5), 639-655. <https://doi.org/10.1177/0269215520976267>
- Munro-Davies, L., JL, W., Aziz, T., & Stein, J. (2000). The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 129, 511-517. <https://doi.org/10.1007/s002210050921>
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12), 5670-5674. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5670>
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1996). Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys : Synchronization of local field potentials and relation to behavior. *Journal of Neurophysiology*, 76(6), 3949-3967. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.76.6.3949>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Nadeau, S. E. (2007). Gait Apraxia : Further Clues to Localization. *European Neurology*, 58(3), 142-145. <https://doi.org/10.1159/000104714>
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. In *Progress in Brain Research* (Vol. 143, p. 461-466). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43043-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4)
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., & Hasegawa, N. (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 289-300. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.289>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the corticoÁ/subthalamoÁ/pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neuroscience Research*.
- Narme, P., Bonnet, A.-M., Dubois, B., & Chaby, L. (2011). Understanding facial emotion perception in Parkinson’s disease : The role of configural processing. *Neuropsychologia*, 49(12), 3295-3302. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.002>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA :

- A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2019). « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : A brief screening tool for mild cognitive impairment »: Corrigendum. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(9), 1991-1991. <https://doi.org/10.1111/jgs.15925>
- Neuper, C., & Pfurtscheller, G. (1996). Post-movement synchronization of beta rhythms in the EEG over the cortical foot area in man. *Neuroscience Letters*, 216(1), 17-20. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12991-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12991-8)
- Nieuwboer, A., & Giladi, N. (2013). Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease : Models of an episodic phenomenon. *Movement Disorders*, 28(11), 1509-1519. <https://doi.org/10.1002/mds.25683>
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus—Norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131(4), 510-532. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.510>
- Nocera, J. R., Roemmich, R., Elrod, J., Altmann, L. J. P., & Hass, C. J. (2013). Effects of cognitive task on gait initiation in Parkinson disease : Evidence of motor prioritization? *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, 50(5), 699. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2012.06.0114>
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain : The neurophysics of EEG* (Second edition). Oxford University Press.
- Obeso, I., Robles, N., Muñoz-Marrón, E., & Redolar-Ripoll, D. (2013). Dissociating the Role of the pre-SMA in Response Inhibition and Switching : A Combined Online and Offline TMS Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00150>
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, M., Álvarez, L., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.-C., Macías, R., Obeso, J. A., & Jahanshahi, M. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371-384. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2736-6>
- Obeso, I., Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2011). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 213(4), 435-445. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2793-x>

- Ojeda, A., Bigdely-Shamlo, N., & Makeig, S. (2014). MoBILAB : An open source toolbox for analysis and visualization of mobile brain/body imaging data. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00121>
- Olson, L., Seiger, Å., & Fuxe, K. (1972). Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation : Highly fluorescent islands in developing and adult rats. *Brain Research*, 44(1), 283-288. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90385-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90385-X)
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip : Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1:1-1:9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 254-258. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90105-J](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90105-J)
- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, 20(1), 91-127. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-C](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-C)
- Parent, M., & Parent, A. (2006). Single-axon tracing study of corticostriatal projections arising from primary motor cortex in primates. *Journal of Comparative Neurology*, 496(2), 202-213. <https://doi.org/10.1002/cne.20925>
- Parkinson, J. (1817). An Essay on the Shaking Palsy. *Sherwood, Neely, and Jones*. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Pellegrini, C., Antonioli, L., Colucci, R., Ballabeni, V., Barocelli, E., Bernardini, N., Blandizzi, C., & Fornai, M. (2015). Gastric motor dysfunctions in Parkinson's disease : Current pre-clinical evidence. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(12), 1407-1414. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.011>
- Péninou, G., & Colné, P. (2018). *La posture debout : Biomécanique fonctionnelle, de l'analyse au diagnostic*. Elsevier-Masson.
- Penney, J. B., & Young, A. B. (1983). Speculations on the Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 6(1), 73-94. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.06.030183.000445>
- Perfetti, B., Moisello, C., Lanzafame, S., Varanese, S., Landsness, E., Onofrj, M., Rocco, A. D., Tononi, G., & Ghilardi, M. F. (2010). Attention modulation regulates both motor and non-motor performance : A high-density EEG study in Parkinson's disease. *Archives italiennes de biologie*, 148(3), 279-288.

- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., & Andersen, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 5(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/nn890>
- Petruo, V. A., & Beste, C. (2021). Task Switching and the Role of Motor Reprogramming in Parietal Structures. *Neuroscience*, 461, 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.030>
- Pfefferbaum, A., Ford, J., Johnson, R., Wenegrat, B., & Kopell, B. S. (1983). Manipulation of P3 latency: Speed vs. accuracy instructions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(2), 188-197. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90187-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90187-6)
- Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J., & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(5), 423-434. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91017-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91017-X)
- Pfurtscheller, G. (1992). Event-related synchronization (ERS): An electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(1), 62-69. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90133-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90133-3)
- Pfurtscheller, G., Graimann, B., Huggins, J. E., Levine, S. P., & Schuh, L. A. (2003). Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clinical Neurophysiology*, 114(7), 1226-1236. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00067-1)
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842-1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G., Stancák, A., & Neuper, Ch. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band — an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2), 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(96\)00066-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00066-9)
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation. *Cerebral Cortex*, 6(3), 342-353. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.342>
- Pinson, H., Van Lerbeirghe, J., Vanhauwaert, D., Van Damme, O., Hallaert, G., & Kalala, J.-P. (2022). The supplementary motor area syndrome: A neurosurgical review. *Neurosurgical Review*, 45(1), 81-90. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01566-6>
- Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A., & Brown, P. (2009). Boosting Cortical Activity at Beta-Band Frequencies Slows Movement in Humans. *Current Biology*, 19(19), 1637-1641. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>

- Polich, J. (2007). Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M., & Perret, J. (1993). [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue neurologique*, 149(3), 175-176.
- Pötter-Nerger, M., & Volkmann, J. (2013). Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(11), 1609-1615. <https://doi.org/10.1002/mds.25677>
- Presacco, A., Forrester, L. W., & Contreras-Vidal, J. L. (2012). Decoding Intra-Limb and Inter-Limb Kinematics During Treadmill Walking From Scalp Electroencephalographic (EEG) Signals. *Ieee Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(2), 212-219. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2188304>
- Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A. M., Pellegrini, M., Locatelli, M., Moxon, K. A., & Villani, R. M. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 189(2), 369-379. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.001>
- Purcell, N. L., Goldman, J. G., Ouyang, B., Liu, Y., Bernard, B., & O'Keefe, J. A. (2020). The effects of dual-task cognitive interference on gait and turning in Huntington's disease. *PLOS ONE*, 15(1), e0226827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226827>
- Quant, S., Adkin, A. L., Staines, W. R., & McIlroy, W. E. (2004). Cortical activation following a balance disturbance. *Experimental Brain Research*, 155(3), 393-400. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1744-6>
- Raffegeau, T. E., Krehbiel, L. M., Kang, N., Thijs, F. J., Altmann, L. J. P., Cauraugh, J. H., & Hass, C. J. (2019). A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking. *Parkinsonism & Related Disorders*, 62, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.012>
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., Madsen, J. R., & Lisman, J. E. (2001). Gating of Human Theta Oscillations by a Working Memory Task. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3175-3183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03175.2001>
- Ray, N. J., Brittain, J.-S., Holland, P., Joundi, R. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Jenkinson, N. (2012). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: Evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *NeuroImage*, 60(1), 271-278. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.035>

- Reddi, B. A. J., & Carpenter, R. H. S. (2000). The influence of urgency on decision time. *Nature Neuroscience*, 3, 827-830. <https://doi.org/10.1038/77739>
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(2), 183-189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- Renault, B., Ragot, R., Lesevre, N., & Remond, A. (1982). Onset and Offset of Brain Events as Indices of Mental Chronometry. *Science*, 215(4538), 1413-1415. <https://doi.org/10.1126/science.7063853>
- Richard, A., Van Hamme, A., Drevelle, X., Golmard, J.-L., Meunier, S., & Welter, M.-L. (2017). Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience*, 358, 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.047>
- Rihs, T. A., Michel, C. M., & Thut, G. (2007). Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by α -band EEG synchronization. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 603-610. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05278.x>
- Ritter, W., Vaughan, H. G., & Costa, L. D. (1968). Orienting and habituation to auditory stimuli: A study of short terms changes in average evoked responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 25(6), 550-556. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(68\)90234-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(68)90234-4)
- Rocchi, L., Carlson-Kuhta, P., Chiari, L., Burchiel, K. J., Hogarth, P., & Horak, F. B. (2012). Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: Laboratory investigation. *Journal of Neurosurgery*, 117(6), 1141-1149. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS112006>
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., & Burn, D. (2014). The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*, 265, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.041>
- Rodriguez, E., George, N., Lachaux, J.-P., Martinerie, J., Renault, B., & Varela, F. J. (1999). Perception's shadow: Long-distance synchronization of human brain activity. *Nature*, 397(6718), Article 6718. <https://doi.org/10.1038/17120>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 8(12), 1128-1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Rogers, M. W., Kukulka, C. G., Brunt, D., Cain, T. D., & Hanke, T. A. (2001). The influence of stimulus cue on the initiation of stepping in young and older adults. *Archives of*

- Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(5), 619-624.
<https://doi.org/10.1053/apmr.2001.20833>
- Romei, V., Brodbeck, V., Michel, C., Amedi, A., Pascual-Leone, A., & Thut, G. (2008). Spontaneous Fluctuations in Posterior α -Band EEG Activity Reflect Variability in Excitability of Human Visual Areas. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 18(9), 2010-2018. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm229>
- Rosenbaum, D., Mama, Y., & Algom, D. (2017). Stand by Your Stroop : Standing Up Enhances Selective Attention and Cognitive Control. *Psychological Science*, 28(12), 1864-1867. <https://doi.org/10.1177/0956797617721270>
- Rosin, R., Topka, H., & Dichgans, J. (1997). Gait initiation in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 12(5), 682-690. <https://doi.org/10.1002/mds.870120509>
- Roth, W. T., Krainz, P. L., Ford, J. M., Tinklenberg, J. R., Rothbart, R. M., & Kopell, B. S. (1976). Parameters of temporal recovery of the human auditory evoked potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 40(6), 623-632. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(76\)90137-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(76)90137-1)
- Rubia, K., Overmeyer, S., Russel, T., Brammer, M., Bullmore, E. T., Sharma, T., Williams, S. C. R., Simmons, A., Andrew, C., & Taylor, E. (2000). Where do we inhibit? A cross-task conjunction-analysis approach. *NeuroImage*, 11(5), S53. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(00\)90987-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(00)90987-X)
- Sánchez-Carmona, A. J., Santaniello, G., Capilla, A., Hinojosa, J. A., & Albert, J. (2019). Oscillatory brain mechanisms supporting response cancellation in selective stopping strategies. *NeuroImage*, 197, 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.066>
- Saunders-Pullman, R., Gordon-Elliott, J., Parides, M., Fahn, S., Saunders, H. R., & Bressman, S. (1999). The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology*, 52(7), 1417-1417. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1417>
- Sauseng, P., & Klimesch, W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(5), 1001-1013. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.014>
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47(1), 284-288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.021>
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gruber, W. R., Hanslmayr, S., Freunberger, R., & Doppelmayr, M. (2007). Are event-related potential components generated by phase resetting of brain

- oscillations? A critical discussion. *Neuroscience*, 146(4), 1435-1444. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.03.014>
- Schaefer, S., Krampe, R. Th., Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (2008). Age differences between children and young adults in the dynamics of dual-task prioritization : Body (balance) versus mind (memory). *Developmental Psychology*, 44, 747-757. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.3.747>
- Schell, G., & Strick, P. (1984). The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *The Journal of Neuroscience*, 4(2), 539-560. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-02-00539.1984>
- Scherder, E., Scherder, R., Verburch, L., Königs, M., Blom, M., Kramer, A. F., & Eggermont, L. (2014). Executive Functions of Sedentary Elderly May Benefit from Walking : A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(8), 782-791. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.12.026>
- Schlenstedt, C., Shalash, A., Muthuraman, M., Falk, D., Witt, K., & Deuschl, G. (2017). Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 24(1), 18-26. <https://doi.org/10.1111/ene.13167>
- Schmiedt, C., Meistrowitz, A., Schwendemann, G., Herrmann, M., & Basar-Eroglu, C. (2005). Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 388(3), 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.049>
- Schnitzler, A., Kessler, K. R., & Benecke, R. (1996). Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Experimental brain research*, 112, 381-391.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, 31(1), 65-73. <https://doi.org/10.1017/S0033291799003141>
- Schucht, P., Moritz-Gasser, S., Herbet, G., Raabe, A., & Duffau, H. (2013). Subcortical electrostimulation to identify network subserving motor control. *Human Brain Mapping*, 34, 3023-3030. <https://doi.org/10.1002/hbm.22122>
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 191-197. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80007-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80007-4)
- Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1-27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>

- Seager, M. A., Johnson, L. D., Chabot, E. S., Asaka, Y., & Berry, S. D. (2002). Oscillatory brain states and learning: Impact of hippocampal theta-contingent training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(3), 1616-1620. <https://doi.org/10.1073/pnas.032662099>
- Seeber, M., Scherer, R., Wagner, J., Solis-Escalante, T., & Müller-Putz, G. R. (2015). High and low gamma EEG oscillations in central sensorimotor areas are conversely modulated during the human gait cycle. *NeuroImage*, 112, 318-326. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.045>
- Seer, C., Sidlauskaite, J., Lange, F., Rodríguez-Nieto, G., & Swinnen, S. P. (2021). Cognition and action : A latent variable approach to study contributions of executive functions to motor control in older adults. *Aging (Albany NY)*, 13(12), 15942-15963. <https://doi.org/10.18632/aging.203239>
- Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1985). Longitudinal Topography and Interdigitation of Corticostriatal Projections in the Rhesus Monkey. *The Journal of Neuroscience*, 5(3).
- Shibasaki, H., & Hallett, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2341-2356. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.025>
- Shima, K., & Tanji, J. (1998). Both Supplementary and Presupplementary Motor Areas Are Crucial for the Temporal Organization of Multiple Movements. *Journal of Neurophysiology*, 80(6), 3247-3260. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.6.3247>
- Shine, J. M., Matar, E., Ward, P. B., Bolitho, S. J., Gilat, M., Pearson, M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. *Brain*, 136(4), 1204-1215. <https://doi.org/10.1093/brain/awt049>
- Sibley, D. R., Monsma, F. J., & Shen, Y. (1993). Molecular Neurobiology of Dopaminergic Receptors. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 35, p. 391-415). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60573-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60573-5)
- Siddiqui, M. F., Rast, S., Lynn, M. J., Auchus, A. P., & Pfeiffer, R. F. (2002). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease : A comprehensive symptom survey. *Parkinsonism & Related Disorders*, 8(4), 277-284. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(01\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(01)00052-9)
- Simon, J. R. (1990). The Effects of an Irrelevant Directional CUE on Human Information Processing. In *Advances in Psychology* (Vol. 65, p. 31-86). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)61218-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)61218-2)
- Simson, R., Vaughan, H. G., & Ritter, W. (1977). The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/NoGo tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43(6), 864-875. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90009-8)

- Singer, W. (1993). Synchronization of Cortical Activity and its Putative Role in Information Processing and Learning. *Annual Review of Physiology*, 55(1), 349-374. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.002025>
- Skaggs, E. B. (1929). The major descriptive categories of inhibition in psychology. *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 24(3), 310-317. <https://doi.org/10.1037/h0073411>
- Skodda, S., & Schlegel, U. (2008). Speech rate and rhythm in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 985-992. <https://doi.org/10.1002/mds.21996>
- Smith, J. L., Jamadar, S., Provost, A. L., & Michie, P. T. (2013). Motor and non-motor inhibition in the Go/NoGo task: An ERP and fMRI study. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.07.185>
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2008). Movement-related potentials in the Go/NoGo task: The P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 704-714. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.042>
- Smith, J. L., Smith, E. A., Provost, A. L., & Heathcote, A. (2010). Sequence effects support the conflict theory of N2 and P3 in the Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 75(3), 217-226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.11.002>
- Smith, Y., Shink, E., & Sidibe, M. (1998). Neuronal Circuitry and Synaptic Connectivity of the Basal Ganglia. *Neurosurgery Clinics of North America*, 9(2), 203-222. [https://doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30260-2](https://doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30260-2)
- Snider, S. R., Fahn, S., Isgreen, W. P., & Cote, L. J. (1976). Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 26(5), 423-423. <https://doi.org/10.1212/WNL.26.5.423>
- Sokołowska, N., Sokołowski, R., Mazur, E., Podhorecka, M., Polak-Szabela, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria Polska*, 50, 1039-1052. <https://doi.org/10.12740/PP/45368>
- Song, Y., Li, S., Li, X., Chen, X., Wei, Z., Liu, Q., & Cheng, Y. (2020). The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00157>
- Sosnik, R., Danziger-Schragenheim, S., Possti, D., Fahoum, F., Giladi, N., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Maidan, I. (2021). Impaired Inhibitory Control During Walking in Parkinson's Disease Patients: An EEG Study. *Journal of Parkinson's Disease*, 1-14. <https://doi.org/10.3233/JPD-212776>

- Sosnik, R., Danziger-Schragenheim, S., Possti, D., Fahoum, F., Giladi, N., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Maidan, I. (2022). Impaired Inhibitory Control During Walking in Parkinson's Disease Patients : An EEG Study. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(1), 243-256. <https://doi.org/10.3233/JPD-212776>
- Sparto, P. J., Fuhrman, S. I., Redfern, M. S., Jennings, J. R., Perera, S., Nebes, R. D., & Furman, J. M. (2013). Postural adjustment errors reveal deficits in inhibition during lateral step initiation in older adults. *Journal of Neurophysiology*, *109*(2), 415-428. <https://doi.org/10.1152/jn.00682.2012>
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Desloovere, K., Vandenberghe, W., Kerckhofs, E., & Nieuwboer, A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease : The impact of dual-tasking and turning. *Movement Disorders*, *25*(15), 2563-2570. <https://doi.org/10.1002/mds.23327>
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M.-Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*(6645), Article 6645. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *38*, 387:401.
- Stancák, A., & Pfurtscheller, G. (1995). Desynchronization and recovery of β rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man. *Neuroscience Letters*, *196*(1), 21-24. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11827-J](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11827-J)
- Stegemöller, E. L., Wilson, J. P., Hazamy, A., Shelley, M. C., Okun, M. S., Altmann, L. J. P., & Hass, C. J. (2014). Associations Between Cognitive and Gait Performance During Single- and Dual-Task Walking in People With Parkinson Disease. *Physical Therapy*, *94*(6), 757-766. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130251>
- Steigerwald, F., Pötter, M., Herzog, J., Pinsker, M., Kopper, F., Mehdorn, H., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2008). Neuronal Activity of the Human Subthalamic Nucleus in the Parkinsonian and Nonparkinsonian State. *Journal of Neurophysiology*, *100*, 2515-2524. <https://doi.org/10.1152/jn.90574.2008>
- Stuhr, C., Hughes, C. M. L., & Stöckel, T. (2020). The Role of Executive Functions for Motor Performance in Preschool Children as Compared to Young Adults. *Frontiers in Psychology*, *11*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.01552>
- Sumner, P., Nachev, P., Morris, P., Peters, A. M., Jackson, S. R., Kennard, C., & Husain, M. (2007). Human Medial Frontal Cortex Mediates Unconscious Inhibition of Voluntary Action. *Neuron*, *54*(5), 697-711. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.016>

- Sure, M., Vesper, J., Schnitzler, A., & Florin, E. (2022). Cortical network formation based on subthalamic beta bursts in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 263, 119619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119619>
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). *Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty*. <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>
- Swann, N. C., Cai, W., Conner, C. R., Pieters, T. A., Claffey, M. P., George, J. S., Aron, A. R., & Tandon, N. (2012). Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action : Electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage*, 59(3), 2860-2870. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.049>
- Swann, N., Poizner, H., Houser, M., Gould, S., Greenhouse, I., Cai, W., Strunk, J., George, J., & Aron, A. R. (2011). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Alters the Cortical Profile of Response Inhibition in the Beta Frequency Band : A Scalp EEG Study in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 31(15), 5721-5729. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6135-10.2011>
- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T. M., McEvoy, L. K., Dreyer, S., DiSano, M., & Aron, A. R. (2009). Intracranial EEG Reveals a Time- and Frequency-Specific Role for the Right Inferior Frontal Gyrus and Primary Motor Cortex in Stopping Initiated Responses. *The Journal of Neuroscience*, 29(40), 12675-12685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3359-09.2009>
- Swerdloff, M. M., & Hargrove, L. J. (2023). Dry EEG measurement of P3 to evaluate cognitive load during sitting, standing, and walking. *PLOS ONE*, 18(7), e0287885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287885>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, 9, 102. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Takakusaki, K. (2013). Neurophysiology of gait : From the spinal cord to the frontal lobe. *Movement Disorders*, 28(11), 1483-1491. <https://doi.org/10.1002/mds.25669>
- Takakusaki, K., Takahashi, M., Obara, K., & Chiba, R. (2017). Neural substrates involved in the control of posture. *Advanced Robotics*, 31(1-2), 2-23. <https://doi.org/10.1080/01691864.2016.1252690>
- Tallon, C., Bertrand, O., Bouchet, P., & Pernier, J. (1995). Gamma-range Activity Evoked by Coherent Visual Stimuli in Humans. *European Journal of Neuroscience*, 7(6), 1285-1291. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01118.x>
- Tard, C., Dujardin, K., Bourriez, J.-L., Derambure, P., Defebvre, L., & Delval, A. (2013). Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments

- during step initiation. *Neuroscience*, 247, 25-34.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.015>
- Tard, C., Dujardin, K., Girard, A., Debaughrien, M., Derambure, P., Defebvre, L., & Delval, A. (2016). How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait initiation? *Experimental Brain Research*, 234(1), 39-50.
<https://doi.org/10.1007/s00221-015-4436-0>
- Tautvydaitė, D., Mares, I., Rahman, Md. S., Burra, N., & Senju, A. (2022). Effect of perceived eye gaze on the N170 component – A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104913. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104913>
- Taylor, K. S., Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2009). Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2731-2745. <https://doi.org/10.1002/hbm.20705>
- Temel, Y., Blokland, A., Ackermans, L., Boon, P., van Kranen-Mastenbroek, V. H. J. M., Beuls, E. A. M., Spincemaille, G. H., & Visser-Vandewalle, V. (2006). Differential effects of subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease on reaction time performance. *Experimental Brain Research*, 169(3), 389-399.
<https://doi.org/10.1007/s00221-005-0151-6>
- Temiz, G. (2022). *Organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique chez l'Homme : Étude en tractographie in vivo chez le sujet sain, le patient parkinsonien et atteint de la maladie de Gilles de la Tourette* [Neurosciences]. Sorbonne Université.
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurology*, 71(4), 499-504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
- Thibault, R. T., Lifshitz, M., Jones, J. M., & Raz, A. (2014). Posture alters human resting-state. *Cortex*, 58, 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.014>
- Thomas, D. P., & Whitney, R. J. (1959). Postural movements during normal standing in Man. *Journal of Anatomy*, 93(Pt 4), 524-539.
- Thut, G., & Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS–EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 182-189.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Little, S., Beudel, M., Herz, D. M., Tan, H., & Brown, P. (2017). The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain*, 140(4), 1053-1067. <https://doi.org/10.1093/brain/awx010>
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Tan, H., Herz, D. M., Kühn, A. A., & Brown, P. (2017). Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain*, 140(11), 2968-2981. <https://doi.org/10.1093/brain/awx252>

- Toledo, J. B., López-Azcárate, J., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Valencia, M., Artieda, J., Obeso, J., Alegre, M., & Rodriguez-Oroz, M. (2014). High beta activity in the subthalamic nucleus and freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *64*, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.12.005>
- Tomer, R., Fisher, T., Giladi, N., & Aharon-Peretz, J. (2002). Dissociation Between Spontaneous and Reactive Flexibility in Early Parkinson's Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *15*(2), 106.
- Tonner, P. H., & Bein, B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: Median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *20*(1), 147-159. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.08.008>
- Torrecillos, F., Tinkhauser, G., Fischer, P., Green, A. L., Aziz, T. Z., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Ashkan, K., Brown, P., & Tan, H. (2018). Modulation of Beta Bursts in the Subthalamic Nucleus Predicts Motor Performance. *Journal of Neuroscience*, *38*(41), 8905-8917. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1314-18.2018>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: Dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, *33*(4), 826.e1-826.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.005>
- Twomey, D. M., Murphy, P. R., Kelly, S. P., & O'Connell, R. G. (2015). The classic P300 encodes a build-to-threshold decision variable. *European Journal of Neuroscience*, *42*(1), 1636-1643. <https://doi.org/10.1111/ejn.12936>
- Uemura, K., Yamada, M., Nagai, K., Tateuchi, H., Mori, S., Tanaka, B., & Ichihashi, N. (2012). Effects of dual-task switch exercise on gait and gait initiation performance in older adults: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *54*(2), e167-e171. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.01.002>
- Usami, K., Matsumoto, R., Kunieda, T., Shimotake, A., Matsuhashi, M., Miyamoto, S., Fukuyama, H., Takahashi, R., & Ikeda, A. (2013). Pre-SMA actively engages in conflict processing in human: A combined study of epicortical ERPs and direct cortical stimulation. *Neuropsychologia*, *51*(5), 1011-1017. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.002>
- Vahid, A., Mückschel, M., Neuhaus, A., Stock, A.-K., & Beste, C. (2018). Machine learning provides novel neurophysiological features that predict performance to inhibit automated responses. *Scientific Reports*, *8*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34727-7>
- Valkovič, P., Krafczyk, S., Šaling, M., Benetin, J., & Bötzel, K. (2006). Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(1), 59-65. <https://doi.org/10.1002/mds.20679>

- Vallabhajosula, S., Haq, I. U., Hwynn, N., Oyama, G., Okun, M., Tillman, M. D., & Hass, C. J. (2015). Low-frequency Versus High-frequency Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Postural Control and Gait in Parkinson's Disease : A Quantitative Study. *Brain Stimulation*, 8(1), 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.011>
- Van Belle, J., Vink, M., Durston, S., & Zandbelt, B. B. (2014). Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, 103, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.014>
- van Gerven, M., & Jensen, O. (2009). Attention modulations of posterior alpha as a control signal for two-dimensional brain-computer interfaces. *Journal of Neuroscience Methods*, 179(1), 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.01.016>
- van Veen, V., Cohen, J. D., Botvinick, M. M., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2001). Anterior Cingulate Cortex, Conflict Monitoring, and Levels of Processing. *NeuroImage*, 14(6), 1302-1308. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0923>
- van Wijk, B. C. M., Beudel, M., Jha, A., Oswal, A., Foltynie, T., Hariz, M. I., Limousin, P., Zrinzo, L., Aziz, T. Z., Green, A. L., Brown, P., & Litvak, V. (2016). Subthalamic nucleus phase-amplitude coupling correlates with motor impairment in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 127(4), 2010-2019. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.01.015>
- Varghese, J. P., Marlin, A., Beyer, K., Staines, W. R., Mochizuki, G., & McIlroy, W. E. (2014). Frequency characteristics of cortical activity associated with perturbations to upright stability. *Neuroscience Letters*, 578, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.017>
- Varghese, J. P., Merino, D. M., Beyer, K. B., & McIlroy, W. E. (2016). Cortical control of anticipatory postural adjustments prior to stepping. *Neuroscience*, 313, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.032>
- Varghese, J. P., Staines, W. R., & McIlroy, W. E. (2019). Activity in Functional Cortical Networks Temporally Associated with Postural Instability. *Neuroscience*, 401, 43-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.008>
- Varriale, P., Collomb-Clerc, A., Van Hamme, A., Perrochon, A., Kemoun, G., Sorrentino, G., George, N., Lau, B., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2018). Decreasing subthalamic deep brain stimulation frequency reverses cognitive interference during gait initiation in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 129(11), 2482-2491. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.07.013>
- Vaugoyeau, M., Viel, S., Assaiante, C., Amblard, B., & Azulay, J. P. (2007). Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 146(2), 852-863. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.01.052>

- Veen, V. van, & Carter, C. S. (2002). The Timing of Action-Monitoring Processes in the Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(4), 593-602. <https://doi.org/10.1162/08989290260045837>
- Velu, P., & de Sa, V. (2013). Single-trial classification of gait and point movement preparation from human EEG. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2013.00084>
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. M., & Van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(11), 1182-1187. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.112367>
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(11), 418-424. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.07.005>
- Vergani, F., Lacerda, L., Martino, J., Attems, J., Morris, C., Mitchell, P., Schotten, M. T. de, & Dell'Acqua, F. (2014). White matter connections of the supplementary motor area in humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(12), 1377-1385. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307492>
- Verleden, S., Vingerhoets, G., & Santens, P. (2007). Heterogeneity of Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: A Cohort Study. *European Neurology*, *58*(1), 34-40. <https://doi.org/10.1159/000102164>
- Verleger, R. (2020). Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes : Review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b. *Psychophysiology*, *57*(7), e13542. <https://doi.org/10.1111/psyp.13542>
- Verleger, R., Baur, N., Metzner, M. F., & Śmigasiwicz, K. (2014). The hard oddball : Effects of difficult response selection on stimulus-related P3 and on response-related negative potentials. *Psychophysiology*, *51*(11), 1089-1100. <https://doi.org/10.1111/psyp.12262>
- Viallet, F., Massion, J., Massarino, R., & Khalil, R. (1992). Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task : Putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. *Experimental Brain Research*, *88*(3), 674-684. <https://doi.org/10.1007/BF00228197>
- Vink, M., Kaldewaij, R., Zandbelt, B. B., Pas, P., & du Plessis, S. (2015). The role of stop-signal probability and expectation in proactive inhibition. *European Journal of Neuroscience*, *41*(8), 1086-1094. <https://doi.org/10.1111/ejn.12879>
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, *37*(2), 190-203. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720190>

- Vriend, C., Gerrits, N. J. H. M., Berendse, H. W., Veltman, D. J., van den Heuvel, O. A., & van der Werf, Y. D. (2015). Failure of stop and go in de novo Parkinson's disease—A functional magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, *36*(1), 470-475. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.031>
- Wagner, J., Makeig, S., Gola, M., Neuper, C., & Müller-Putz, G. (2016). Distinct β Band Oscillatory Networks Subserving Motor and Cognitive Control during Gait Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, *36*(7), 2212-2226. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3543-15.2016>
- Walsh, K., & Bennett, G. (2001). Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate Medical Journal*, *77*(904), 89-93. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.904.89>
- Walter, W. G. (1936). THE LOCATION OF CEREBRAL TUMOURS BY ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHY. *The Lancet*, *228*(5893), 305-308. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05173-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05173-X)
- Wang, L., Zheng, J., Huang, S., & Sun, H. (2015). P300 and decision making under risk and ambiguity. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2015*, 1:1. <https://doi.org/10.1155/2015/108417>
- Wardak, C., Ramanoël, S., Guipponi, O., Boulinguez, P., & Ben Hamed, S. B. (2012). Proactive inhibitory control varies with task context. *European Journal of Neuroscience*, *36*(11), 3568-3579. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08264.x>
- Weinberg, H., Grey Walter, W., & Crow, H. J. (1970). Intracerebral events in humans related to real and imaginary stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *29*(1), 1-9. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(70\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(70)90074-X)
- Weinberger, M., Mahant, N., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Moro, E., Hodaie, M., Lang, A. E., & Dostrovsky, J. O. (2006). Beta Oscillatory Activity in the Subthalamic Nucleus and Its Relation to Dopaminergic Response in Parkinson's Disease. *Journal of Neurophysiology*, *96*, 3248-3256. <https://doi.org/doi.org/10.1152/jn.00697.2006>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for Impaired Encoding and Retrieval Memory Profiles in Parkinson Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(4), 195.
- Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract : Evolution, development, and human disorders. *Developmental Neurobiology*, *77*(7), 810-829. <https://doi.org/10.1002/dneu.22455>
- Welter, M. L., Houeto, J. L., Tezenas Du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, *125*(3), 575-583. <https://doi.org/10.1093/brain/awf050>

- Welter, M.-L., Do, M. C., Chastan, N., Torny, F., Bloch, F., Tézenas du Montcel, S., & Agid, Y. (2007). Control of vertical components of gait during initiation of walking in normal adults and patients with progressive supranuclear palsy. *Gait & Posture*, 26(3), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.10.005>
- Welter, M.-L., Schupbach, M., Czernecki, V., Karachi, C., Fernandez-Vidal, S., Golmard, J.-L., Serra, G., Navarro, S., Welaratne, A., Hartmann, A., Mesnage, V., Pineau, F., Cornu, P., Pidoux, B., Worbe, Y., Zikos, P., Grabli, D., Galanaud, D., Bonnet, A.-M., ... Agid, Y. (2014). Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 82(15), 1352-1361. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000315>
- Wessel, J., & Anderson, M. (2023). *Neural Mechanisms of Domain-general Inhibitory Control*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/vrkyd>
- Wessel, J. R. (2012). Error awareness and the error-related negativity: Evaluating the first decade of evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2012.00088>
- Wingeier, B., Tchong, T., Koop, M. M., Hill, B. C., Heit, G., & Bronte-Stewart, H. M. (2006). Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 197(1), 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.09.016>
- Witt, K., Pulkowski, U., Herzog, J., Lorenz, D., Hamel, W., Deuschl, G., & Krack, P. (2004). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 61(5), 697-700. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.697>
- Wood, A., Rychlowska, M., Korb, S., & Niedenthal, P. (2016). Fashioning the Face: Sensorimotor Simulation Contributes to Facial Expression Recognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(3), 227-240. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.12.010>
- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait: A review of an emerging area of research. *Gait & Posture*, 16(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(01\)00156-4](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(01)00156-4)
- Wu, H.-M., Hsiao, F.-J., Chen, R.-S., Shan, D.-E., Hsu, W.-Y., Chiang, M.-C., & Lin, Y.-Y. (2019a). Attenuated NoGo-related beta desynchronisation and synchronisation in Parkinson's disease revealed by magnetoencephalographic recording. *Scientific Reports*, 9(1), 7235. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43762-x>
- Wu, H.-M., Hsiao, F.-J., Chen, R.-S., Shan, D.-E., Hsu, W.-Y., Chiang, M.-C., & Lin, Y.-Y. (2019b). Attenuated NoGo-related beta desynchronisation and synchronisation in Parkinson's disease revealed by magnetoencephalographic recording. *Scientific Reports*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43762-x>

- Xiao, Q., Chen, S., & Le, W. (2014). Hyposmia : A possible biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(1), 134-140. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1390-3>
- Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., & Chen, H. (2010). Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 75(4), 341-348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ea1597>
- Yamashita, T., & Katoh, R. (1976). Moving pattern of point of application of vertical resultant force during level walking. *Journal of Biomechanics*, 9(2), 93-99. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(76\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0021-9290(76)90128-7)
- Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*, 17(S3), S15-S21. <https://doi.org/10.1002/mds.10138>
- Yelnik, J., Francis, C., Percheron, G., & Tandéa, D. (1991). Morphological taxonomy of the neurons of the primate striatum. *Journal of Comparative Neurology*, 313(2), 273-294. <https://doi.org/10.1002/cne.903130207>
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
- Yu, Y., Sanabria, D. E., Wang, J., Hendrix, C. M., Zhang, J., Nebeck, S. D., Amundson, A. M., Busby, Z. B., Bauer, D. L., Johnson, M. D., Johnson, L. A., & Vitek, J. L. (2021). Parkinsonism Alters Beta Burst Dynamics across the Basal Ganglia–Motor Cortical Network. *Journal of Neuroscience*, 41(10), 2274-2286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1591-20.2021>
- Zaepffel, M., Trachel, R., Kilavik, B. E., & Brochier, T. (2013). Modulations of EEG Beta Power during Planning and Execution of Grasping Movements. *PLOS ONE*, 8(3), e60060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060060>
- Zagha, E., Ge, X., & McCormick, D. A. (2015). Competing Neural Ensembles in Motor Cortex Gate Goal-Directed Motor Output. *Neuron*, 88(3), 565-577. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.044>
- Zesiewicz, T. A. (2019). Parkinson Disease: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 896-918. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000764>
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S. L., & Ding, M. (2008). Response preparation and inhibition : The role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*, 156(1), 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.06.061>
- Zhang, Z. (2019). Spectral and Time-Frequency Analysis. In L. Hu & Z. Zhang (Éds.), *EEG Signal Processing and Feature Extraction* (p. 89-116). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9113-2_6

Zhang, Z.-X., Dong, Z.-H., & Roman, G. C. (2006). Early Descriptions of Parkinson Disease in Ancient China. *Arch. Neurol.*, 63, 782-784.
<https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.782>