> Activation corticale liée au mouvement dans les formes familiales de la **maladie de Parkinson** par analyse des désynchronisations et synchronisations des rythmes électroencéphalographiques

A. Delval *(service de neurologie, hôpital Roger-Salengro, Lille)*

Ce travail a été réalisé sous la direction du Pr Defebvre au sein de l'EA 2683 (Lille).

La maladie de Parkinson (MP) résulte d'une interaction complexe entre facteurs environnementaux et facteurs génétiques prédisposant à la maladie ou directement responsables de son développement *(1)*. En effet, une agrégation familiale (une forme familiale étant définie par au moins deux parents de premier degré présentant la maladie) est retrouvée dans 4,9 % à 25,4 % des cas.

Il n'existe que des données très parcellaires sur l'identification par des critères cliniques de la phase "présymptomatique" de la maladie, c'est-à-dire avant l'apparition des signes moteurs cardinaux (dépression, diminution de l'olfaction ?). L'évaluation des fonctions cognitives chez des sujets asymptomatiques dans le cadre de formes familiales de la maladie a clairement montré son intérêt *(2)*, détectant des anomalies des fonctions exécutives à un stade présymptomatique. L'imagerie fonctionnelle par TEP permet également d'identifier des sujets asymptomatiques susceptibles de développer la maladie en recherchant des anomalies de fonctionnement de la boucle nigrostriée dans des familles sans mutation identifiée *(3)* ou avec mutation du gène de l'α-synucléine SNCA *(4)* ou parkine *(5)*. Des anomalies de l'olfaction ont été détectées chez des parents, enfants ou frères et sœurs de sujets parkinsoniens *(6)*. Compte tenu de ces données, nous souhaitions étudier l'intérêt de l'analyse de l'activation corticale liée au mouvement chez des sujets présymptomatiques. En effet, aucune étude fondée sur une analyse neurophysiologique du mouvement n'a, à ce jour, été réalisée dans les formes familiales de la maladie.

L'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) durant une tâche motrice apporte des informations sur les modifications de l'activité corticale oscillatoire qui est liée aux boucles cortico-sous-corticales. Les techniques d'étude des désynchronisations et des synchronisations des rythmes EEG liées à l'événement (DLE et SLE) permettent d'analyser de manière sensible l'activation corticale en rapport avec le mouvement chez des sujets parkinsoniens *(7)*. Ainsi, chez les patients atteints de MP, la durée de la DLE du rythme μ survenant avant le mouvement volontaire est plus courte que chez les sujets normaux. La DLE μ lors d'un mouvement autocommandé du côté akinétique apparaît avec retard au niveau du cortex moteur controlatéral au mouvement par rapport à un sujet sain *(7, 8)*, et ce dès le début de la maladie *(9)*. La latence de désynchronisation est encore plus tardive dans les formes évoluées de la maladie que dans les stades précoces *(10)*.

Par ailleurs, la SLE β, qui apparaît au niveau des régions centrales controlatérales au mouvement suite à ce dernier, est diminuée chez les patients parkinsoniens *(11)*.

Sujets et méthodes

Nous avons donc enregistré 10 patients parkinsoniens, à jeun de traitement, réalisant un mouvement autocommandé du poignet (groupe MP), 10 parents de premier degré de sujets parkinsoniens appartenant à une forme familiale de la maladie (groupe R) et 10 témoins (T), afin de déterminer s'il existait ou non un profil particulier de l'activation corticale liée au mouvement chez les parents de premier degré. Nous avons réalisé une étude complémentaire chez 3 sujets asymptomatiques appartenant à une famille où une triplication du gène de l'α-synucléine avait été identifiée (famille P59). Ces sujets ont bénéficié d'une évaluation du fonctionnement nigrostrié par un SPECT au [^{123}I] FP-CIT (DaTSCAN®).



Résultats

DLE μ dans la région centrale controlatérale au mouvement

Une différence significative existait entre les 3 groupes (ANOVA sur rangs) en ce qui concerne le début de la désynchronisation du rythme μ précédant le mouvement, débutant – 0,51 ± 0,36 secondes avant le mouvement pour le groupe MP, – 1,00 ± 0,58 secondes pour le groupe R et – 2,00 ± 0,50 secondes pour le groupe T ($F = 17,9$; $p < 0,0001$), avec des différences significatives entre chacun des groupes. De même, la durée de la DLE μ différait dans les 3 groupes ($F = 8,09$; $p < 0,01$), durant 2,10 ± 0,41 secondes chez les parkinsoniens, 2,36 ± 0,75 secondes dans le groupe R et 3,70 ± 0,93 secondes chez les témoins.

SLE β dans la région centrale controlatérale au mouvement

L'amplitude maximale du pic β post-mouvement de la SLE β était de 102 ± 56 % pour le groupe MP, de 167 ± 86 % pour le groupe R et de 190 ± 51 % pour le groupe T, sans toutefois qu'il y ait de différence significative sur le plan statistique entre les groupes R et T.

Famille P59

Pour un des sujets (présence d'une mutation SNCA), on notait une latence de la DLE du rythme μ retardée, commençant quasiment au début du mouvement (– 0,7 secondes). Comparativement à ce sujet, les deux autres (absence de mutation) présentaient une latence de la DLE μ proche de celle des témoins (respectivement – 2 secondes et – 1,7 secondes avant le mouvement).

La débit-métrie cérébrale avec comme marqueur le [^{123}I] FP-CIT retrouvait des anomalies de marquage au niveau du putamen droit, témoignant d'une anomalie du fonctionnement nigrostrié chez le sujet avec mutation SNCA. Elle était considérée comme normale chez les 2 autres.

Discussion

DLE μ chez les sujets à risque de développer la MP

Certains parents de premier degré de sujets présentaient un retard de la latence de DLE μ, ce qui est habituellement observé chez les sujets parkinsoniens. La désynchronisation du rythme μ précédant un mouvement reflète l'activité corticale en rapport avec la phase de programmation motrice *(12)*. Ce retard de latence observé dans la MP est directement corrélé au degré d'akinésie mesuré par l'UPDRS moteur *(10)* et augmente en fonction du stade évolutif de la maladie *(13)*. On peut émettre l'hypothèse que certains parents de premier degré présentent un déficit dopaminergique responsable de l'altération de ces boucles cortico-sous-corticales. La seconde partie de notre étude apporte des arguments en faveur de cette hypothèse : des 3 sujets de la famille P59, un seul ayant une mutation de SNCA présentait à la fois un fonctionnement dopaminergique anormal (DaTSCAN®) et un retard de l'activation corticale en rapport avec le mouvement. D'autres études fondées sur une étude en TEP sont en faveur de cette hypothèse de dysfonctionnement dopaminergique précoce *(3-5)*.

SLE β chez les sujets à risque de développer la MP

On retrouvait un gradient décroissant de la valeur de l'amplitude de la SLE β entre les groupes témoin, "à risque" et

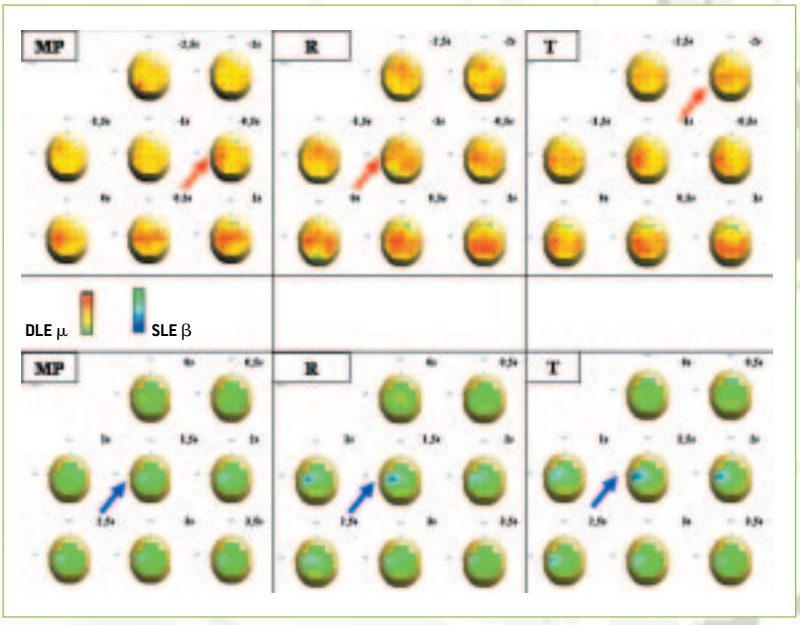


*Figure. **Cartographie de scalp représentant la DLE μ (couleurs chaudes) avant le mouvement et la SLE β (couleur froides) après le mouvement de flexion du poignet (cartographies de scalp). Noter la latence retardée de la DLE μ dans le groupe R ainsi que l'amplitude moins importante de la SLE β par rapport aux témoins.***

parkinsonien. La phase postmouvement se caractérise par la survenue d'une synchronisation du rythme β sur la région centrale controlatérale au mouvement. Celle-ci semble liée à la désactivation corticale ou *idling (14)* et au traitement des informations somesthésiques liées au mouvement *(15)*. La SLE β peut en effet être enregistrée après le début d'un mouvement prolongé alors que le mouvement se poursuit *(16)*. Le défaut de l'intégration sensorielle qui existe dans la MP pourrait expliquer cette atténuation de la SLE β. L'amplitude de cette synchronisation β est en effet diminuée chez le sujet parkinsonien peu évolué *(9)*, traité *(11)* et très évolué *(17)*.

Conclusion

L'étude des DLE/SLE dans les formes familiales de MP a permis de mettre en évidence des anomalies de l'activation corticale chez des sujets asymptomatiques susceptibles de développer la maladie. Cela démontre que les anomalies du fonctionnement nigrostrié mises en évidence par l'imagerie fonctionnelle ont un retentissement sur l'activation des aires motrices en rapport avec la réalisation d'un mouvement. La détection à des stades très précoces de la maladie prend tout son intérêt à l'heure du développement de thérapeutiques à visée neuroprotectrice, l'apparition des signes cliniques moteurs de la maladie étant retardée par rapport au début du processus pathologique. On ne peut, dans l'état actuel des choses, fonder un diagnostic sur cette méthode, mais elle vient compléter, par son approche différente directement centrée sur la physiologie du mouvement, les données de la génétique, de l'imagerie fonctionnelle et de la neuropsychologie.

Références bibliographiques

1. *Ben-Shlomo Y. How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:4-16.*

2. *Dujardin K, Duhamel A, Becquet E et al. Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:323-8.*

3. *Piccini P, Morrish PK, Turjanski N et al. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: a clinical and 18F-dopa positron emission tomography study. Ann Neurol 1997;41:222-9.*

4. *Pal PK, Wszolek ZK, Uitti R et al. Positron emission tomography of dopamine pathways in familial Parkinsonian syndromes. Parkinsonism Relat Disord 2001; 8:51-6.*

5. *Hilker R, Klein C, Ghaemi M et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. Ann Neurol 2001;49:367-76.*

6. *Berendse HW, Booij J, Francot CM et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. Ann Neurol 2001;50:34-41.*

7. *Defebvre L, Bourriez JL, Destée A, Guieu JD. Movement-related desynchronization pattern preceding voluntary movement in untreated Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:307-12.*

8. *Magnani G, Cursi M, Leocani L et al. Event-related desynchronization to contingent negative variation and self-paced movement paradigms in Parkinson's disease. Mov Disord 1998;13:653-60.*

9. *Labyt E, Devos D, Bourriez JL et al. Motor preparation is more impaired in Parkinson's disease when sensorimotor integration is involved. Clin Neurophysiol 2003; 114:2423-33.*

10. *Devos D, Labyt E, Derambure P et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. Brain 2004;127:408-19.*

11. *Pfurtscheller G, Pichler-Zalaudek K, Ortmayr B, Diez J, Reisecker F. Post-movement beta synchronization in patients with Parkinson's disease. J Clin Neurophysiol 1998;15: 243-50.*

12. *Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989;72:250-8.*

13. *Defebvre L, Derambure P, Bourriez JL, Destée A, Guieu JD. Désynchronisation liée à l'événement et maladie de Parkinson. Intérêt dans l'analyse de la phase de préparation du mouvement. Neurophysiol Clin 1999;29:71-89.*

14. *Pfurtscheller G, Stancák Jr A, Neuper C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? Electroenceph clin Neurophysiol 1996;98:281-93.*

15. *Cassim F, Monaca C, Szurhaj W et al. Does post movement beta synchronization reflect an "idling" motor cortex? Neuroreport 2001;12:3859-63.*

16. *Cassim F, Szurhaj W, Sediri H et al. Brief and sustained movements: differences in event-related (de)synchronization (ERD/ERS) patterns. Clin Neurophysiol 2000;111:2032-9.*

17. *Devos D, Labyt E, Cassim F et al. Subthalamic stimulation influences postmovement cortical somatosensory processing in Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2003;18:1884-8.*

Imprimé en France - Point 44 - 94500 Champigny-sur-Marne - Dépôt légal : à parution. © février 1997 - EDIMARK SAS
Les articles publiés dans *La Lettre du Neurologue Actualités* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Prix de thèse 2005 en Neurologie

Vous êtes interne en médecine
Vous soutenez une thèse en neurologie en 2005
Alors participez dès maintenant au prix de thèse 2005

Les JNLF 2005 de Marseille auront été l'occasion de la remise du prix de thèse créé en partenariat par le supplément *Actualités* de *La Lettre du Neurologue* et les laboratoires Schering à trois internes en neurologie. Ce prix récompensait une thèse de médecine soutenue par un interne durant l'année 2004 et portant sur un thème de neurologie. Ce prix s'inscrit dans la politique éditoriale des *Actualités*, dont un des objectifs est de faire connaître au plus grand nombre les acteurs de la neurologie française. Les internes qui soutiennent leur thèse en font partie, comme en témoigne la qualité des travaux qui nous ont été soumis et qui ont été récompensés.

Ce prix s'inscrit également dans la politique des laboratoires Schering, qui ont une longue tradition de soutien auprès des étudiants en médecine, et nous les remercions de leur implication dans ce projet. Le succès du prix 2004 nous invite à recommencer cette année. Nous convions donc tous les internes en médecine devant soutenir une thèse en neurologie avant le 30 novembre 2005 à participer à ce prix.

Olivier Heinzlef

Conditions de participation

- Soutenir une thèse de neurologie en 2005

Attribution

- Les dossiers seront examinés par un jury scientifique constitué d'experts neurologues

Dotation

- Premier prix : 3 815 €
- Deuxième et troisième prix : 1 525 €

Dossier de candidature

- Nom et adresse personnelle
- CV et publications
- Résumé de la thèse en 4 exemplaires
- Thèse en 2 exemplaires
- Attestation administrative de la date de soutenance

En pratique

- **Date limite d'envoi du dossier de candidature : 30 novembre 2005**
- Dossier de candidature à adresser au Dr Olivier Heinzlef, Service de Neurologie, Hôpital de Poissy, 10, rue du Champ Gaillard, BP 3082, 78303 Poissy
  Tél. : 01 39 27 41 81/85
  Fax : 01 39 27 41 89
  E-mail : oheinzlef@chi-poissy-st-germain.fr

Les prix de thèse seront remis aux 3 lauréats lors des JNLF 2006

la lettre du neurologue & ACTUALITÉS

SCHERING
making medicine work

VIVACTIS MEDIA