

UNIVERSITE TOULOUSE III
Faculté de Médecine Toulouse Rangueil
Institut de Formation en Psychomotricité



Les effets des traitements sur l'apprentissage procédural dans la Maladie de Parkinson

Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de
Psychomotricienne

GUTIERREZ Aurélie

Juin 2015

LEXIQUE

AMS : Aire Motrice Supplémentaire

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

GB : Ganglions de la base

GPE : Globus Pallidus Externe

GPI : Globus Pallidus Interne

Med OFF : le patient est à jeun de tout traitement dopaminergique

Med ON : présence d'une dose de charge de L-Dopa

MP : Maladie de Parkinson

NGC : Noyaux Gris Centraux

NST : Noyau Sous-Thalamique

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

SRTT : Abréviation anglaise qui signifie Serial Reaction Time Test

Stim OFF : stimulation arrêtée

Stim ON : stimulation en marche

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Partie Théorique	3
I – L'apprentissage procédural :.....	4
1. Définition et concept :.....	4
2. Le paradigme des temps de réaction sériels :.....	5
3. Les supports neuro-anatomiques :.....	7
II – L'apprentissage procédural et la Maladie de Parkinson :.....	10
1. Généralités :.....	10
2. Des études très disparates :.....	10
3. Facteurs pouvant influencer l'apprentissage moteur procédural :.....	11
3.1 La sévérité de la Maladie de Parkinson :.....	11
3.2 L'aspect moteur :.....	11
4. Apprentissage moteur possible mais plus lent :.....	12
III – Les effets des stratégies thérapeutiques sur l'apprentissage procédural :.....	15
1. La L-Dopa :.....	15
1.1 Quelle est l'action de la L-dopa sur l'apprentissage procédural ?.....	16
2. La stimulation cérébrale profonde (SCP):.....	17
2.1 Les critères de sélections des patients :.....	18
2.2 La procédure chirurgicale :.....	19
2.3 Les bénéfices et les effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique :.....	20
2.3.1 Les bénéfices :.....	20
2.3.2 Les effets indésirables :.....	20
2.4 La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est-elle bénéfique pour la mise en place de l'apprentissage procédurale ?.....	20
Partie Pratique	22
1. Population :.....	23
2. Matériel :.....	24
3. Expérimentation :.....	24
3.1 Tâche :.....	24
3.2 Procédure :.....	26
4. Données :.....	28

5. Hypothèses :	29
6. Analyses statistiques :	29
7. Résultats :	30
7.1 Résultats pour la tâche d'apprentissage :	30
8. Discussion :	31
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	34
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXE 1 : UPDRS partie 3 : examen moteur.....	44
ANNEXE 2 : Questionnaire pdq-39.....	45
ANNEXE 3 : Document utilisé pour la passation de la tâche.....	50

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est la 2^{ème} maladie neuro-dégénérative la plus fréquente derrière la maladie d'Alzheimer. Elle est définie par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, en 2000, comme étant « une affection dégénérative d'étiologie inconnue touchant initialement les neurones dopaminergiques du locus Niger ». La Maladie de Parkinson affecte les noyaux gris centraux jouant un rôle important dans le contrôle central des mouvements. Ils sont constitués du striatum (comprenant le noyau caudé et le putamen), du pallidum (constitué du globus pallidus interne et externe), le noyau sous-thalamique et le locus Niger (intégrant la substance noire pars compacta et pars reticulata).

Sa prévalence pour les pays européens est de 65,5 à 12 500 cas pour 100 000 habitants. En France, la prévalence atteindrait 1,9 % des personnes de plus de 65 ans et cette prévalence tend à augmenter avec l'âge (Defebvre et al., 2011). Son incidence est de 263,4 nouveaux cas pour 100 000 habitants (Perez et al., 2010).

La maladie de Parkinson se caractérise cliniquement par une triade symptomatique associant la bradykinésie, la rigidité et les tremblements de repos. Le diagnostic est fait devant la présence de deux éléments de cette triade clinique se présentant de manière asymétrique, l'absence de signes atypiques et une réponse marquée à la L-dopa (ANAES, 2000). D'autres troubles non-moteurs viennent s'ajouter à la triade symptomatique comme les troubles du sommeil, les troubles mnésiques, les troubles dysexécutifs, les troubles visuo-spatiaux, les troubles sensoriels, la dépression, l'anxiété, la démence, etc..., venant perturber encore plus la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson.

Les signes moteurs de la maladie de Parkinson résultent de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. La cause est encore inconnue mais de nombreuses hypothèses sont faites sur des liens multifactoriels existant entre les facteurs de risque environnementaux (Lai et al., 2002 ; Baldi et al., 2003), les facteurs génétiques et les différentes potentialités de chacun.

Plusieurs travaux ont montré les bénéfices de la réhabilitation sur les symptômes moteurs des patients parkinsoniens (Goodwin., 2008) et plus particulièrement au travers de techniques telles que le Tai Chi ou la danse (Li et al., 2012 ; Hackney et al., 2007). Les noyaux gris centraux étant impliqués dans les apprentissages moteurs (Sarazin., 2002 ;

Doyon., 2009 ; Meier., 2013), il est surprenant que les patients, qui présentent une lésion neurodégénérative de ces noyaux, soient capables de réaliser les apprentissages nécessaires à la pratique de ces techniques. La mise en place d'un apprentissage moteur est-il possible chez ces patients (Nieuwboer., 2009) ? A quel moment est-il le plus judicieux de proposer ce type d'apprentissage ? Quels sont les effets des traitements et de la stimulation cérébrale profonde (SCP) sur l'apprentissage ? L'objectif de ce mémoire est donc d'examiner les effets du traitement médicamenteux et de la SCP sur les capacités d'apprentissage moteur procédural des patients atteints de la Maladie de Parkinson.

Pour tenter de répondre à ces interrogations, nous allons dans une première partie théorique définir la notion d'apprentissage procédural, nous ferons un point sur les données de la littérature concernant l'apprentissage procédural chez les patients parkinsoniens, puis nous observerons les effets de la médication et de la SCP sur l'apprentissage procédural chez les patients parkinsoniens. Dans une deuxième partie pratique, l'expérimentation sera présentée accompagnée de ses résultats et de sa discussion.

Partie

Théorique

I – L'apprentissage procédural :

1. Définition et concept :

Les études en neuropsychologie ont permis de distinguer deux types d'apprentissages : l'un basé sur des processus déclaratifs, l'autre sur des processus non déclaratifs. Pour ce dernier, on parle également d'apprentissage procédural. Cet apprentissage se met en place sans que la personne ait une intention ou une envie d'apprendre, on parle d'un apprentissage implicite (Gramble et al., 2014 ; Reber et al., 1989).

L'apprentissage procédural peut être défini comme « la capacité d'apprendre des relations entre différents événements qui se produisent dans le temps de façon séquentielle. L'individu acquiert progressivement une aptitude motrice ou cognitive grâce à l'exposition répétée d'une activité » (Cohen et Squire., 1980).

Les acquisitions d'habiletés cognitives ou motrices se manifestent par une diminution significative du temps de réaction, les réponses sont données de façon plus rapide grâce à l'exposition répétée d'une tâche. Elles se traduisent également par une plus grande précision des réponses car le nombre d'erreurs diminue au cours des essais (Taylor., 1988 ; Muslimovic., 2007). Ces résultats traduisent la mise en place d'un apprentissage procédural. Ce type d'apprentissage apparaît lorsque l'habileté motrice ou cognitive est répétée. L'individu s'entraîne à développer un savoir-faire et grâce à la répétition la performance est alors possible. Le processus d'apprentissage suit plusieurs étapes. Tout d'abord, le début de l'apprentissage se fait de manière très rapide. L'activité s'améliore vite, dès le premier entraînement. Deuxièmement, une étape plus lente apparaît afin que de nouvelles acquisitions se mettent en place. Troisièmement, la consolidation est permise seulement après une période de latence où aucune activité n'est réalisée. Quatrièmement, l'automatisation de l'activité s'organise permettant au sujet d'utiliser de faibles ressources attentionnelles pour faire cette tâche. Cinquièmement, c'est l'étape de maintien, l'habileté motrice peut être facilement exécutée après une longue période de non utilisation (Doyon., 1997 ; Willinham., 1998) . La personne n'a pas conscience qu'elle apprend (Nissen et Bullemer., 1997). Mais si elle en prend conscience cela peut être un désavantage en termes de performance car l'apprentissage sera moins efficace. Cette détérioration est majorée si la tâche demande une certaine vitesse d'exécution. L'explicite perturbe l'apprentissage (Curran et Keele., 1993).

Ces acquisitions s'évaluent par l'intermédiaire de « tâches où le souvenir s'exprime implicitement par des changements de performances consécutifs à une expérience préalable ». Cette capacité permet à l'être humain d'être sensible aux régularités qui sont présentes dans son environnement et ainsi de pouvoir s'y adapter lorsqu'il y a des modifications à adopter. Ce type d'apprentissage se retrouve dans de nombreux comportements de la vie quotidienne comme la marche (Abbruzzese., 2009) ou encore la compréhension et l'interprétation des communications non verbales (Lieberman., 2000). L'apprentissage procédural est le socle des gestes que l'on a l'habitude de faire. Ils s'apprennent progressivement par l'intermédiaire de la pratique et des interactions avec l'environnement (Doyon., 2003). Une fois qu'une activité est automatisée comme par exemple le fait de conduire une voiture, la séquence des gestes moteurs est intégrée dans la mémoire à long terme pour devenir un souvenir. La ressource attentionnelle pour conduire devient moins importante, l'individu est en mesure d'allouer une partie de son attention pour discuter avec un passager, alors que cela est difficilement possible en début d'apprentissage.

Le paradigme de temps de réaction sériels est l'outil le plus utilisé pour étudier l'apprentissage procédural.

2. Le paradigme des temps de réaction sériels :

L'apprentissage procédural est évalué par l'intermédiaire de la tâche de temps de réaction sériels, appelée aussi tâche de SRTT (abréviation anglaise qui signifie, Serial Reaction Time Test (Nissen et Bullemer., 1987)). La personne est assise devant un écran d'ordinateur sur lequel apparaissent 4 carrés. Elle dispose également d'un clavier comportant 4 touches où chacune d'elle correspond à un des carrés présents sur l'écran. La personne a pour consigne d'appuyer le plus rapidement possible sur la touche correspondante lorsque le stimulus visuel apparaît (Dujardin et al., 2007). Comme présenter sur la figure 1, lorsque le rond apparaît dans le premier carré, le sujet doit presser avec son doigt sur la première touche de son clavier. Ensuite un autre stimulus apparaît, le rond se trouve maintenant à l'intérieur du troisième carré, le sujet doit alors appuyer sur la troisième touche du clavier et ainsi de suite.

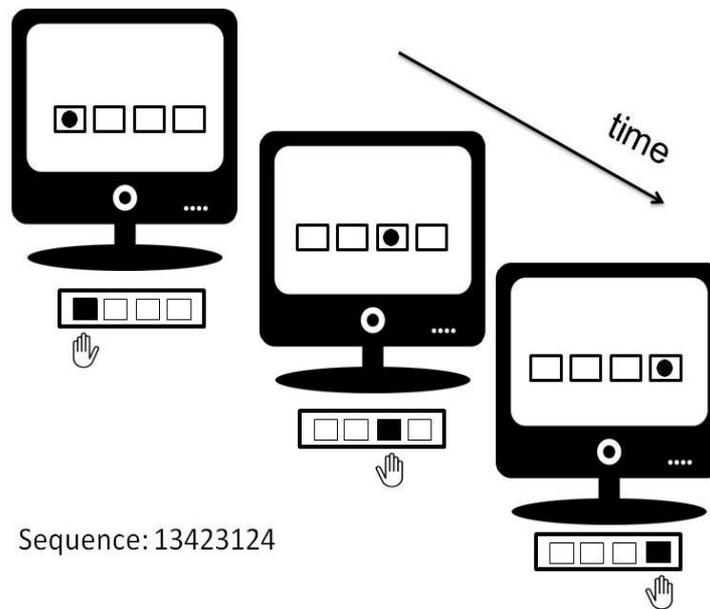


Figure 1 : Présentation de la tâche de SRTT (Nissen, Bullemer, 1987).

A l'insu du participant, l'enchaînement de la présentation des stimuli suit une séquence qui est continuellement répétée oscillant entre 8 et 12 éléments (Siegert., 2006). La tâche est constituée de plusieurs blocs, chacun étant composé de 100 essais pour lesquels on mesure le temps de réaction et le nombre d'erreurs. De façon générale, les 4 premiers blocs suivent une séquence qui a été établie, par conséquent le participant est face à une séquence qui se répète dans le temps (cf. figure 2). Un 5^{ème} bloc est administré où le participant est cette fois-ci face à une séquence qui est aléatoire, enfin un 6^{ème} bloc est présenté où le participant retrouve la même séquence qui a été administrée dans les premiers blocs. L'apprentissage procédural se manifeste par une diminution progressive du temps de réaction et du nombre d'erreurs dans 4 premiers blocs, une augmentation du temps de réaction et du nombre d'erreurs au cours du 5^{ème} bloc et à nouveau une amélioration des résultats lors du 6^{ème} bloc (figure 2) (Dujardin et al., 2007).

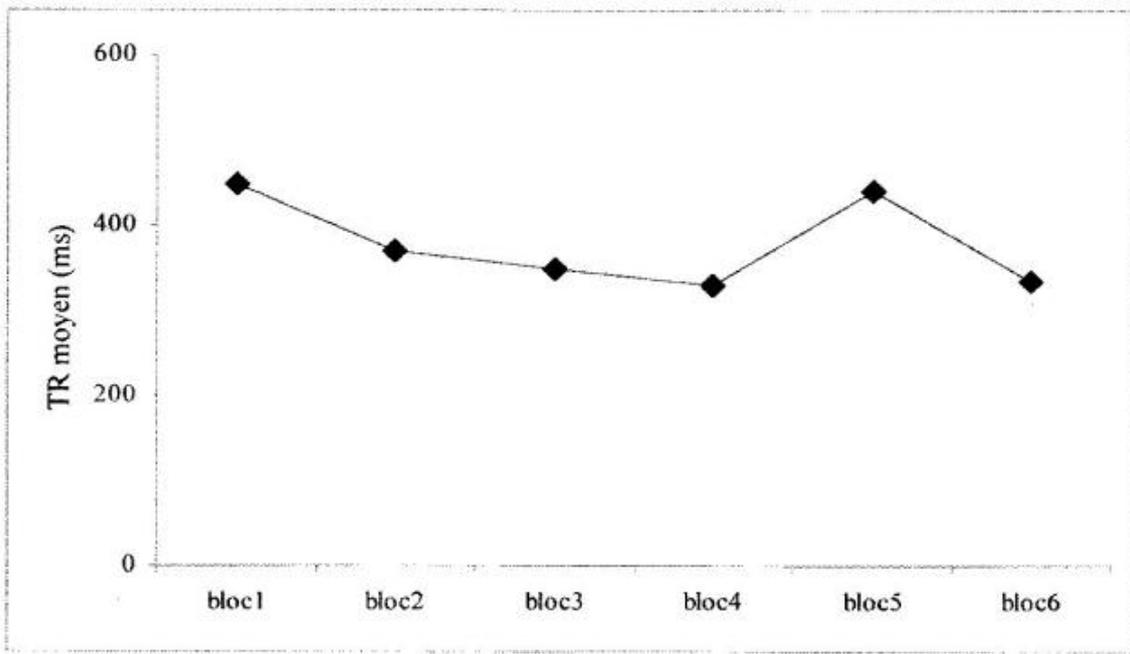


Figure 2 : Evolution des performances dans une tâche de SRTT, synonyme d'un apprentissage procédural (Dujardin et al ;, 2007).

3. Les supports neuro-anatomiques :

De nombreuses structures sont impliquées dans l'acquisition et la rétention des comportements moteurs : les noyaux gris centraux et en particulier le striatum, le cervelet et les régions motrices corticales du lobe frontal. L'altération de l'apprentissage procédural est observée chez des patients présentant une maladie de Parkinson mais également chez des patients avec un dysfonctionnement cérébelleux ou cortico-frontal (comme dans la maladie de Huntington où il existe une atteinte des noyaux gris centraux et du cortex frontal) illustrant bien leurs implications dans ce comportement (Pascual-Leone et al, 1993). Les études en neuroimagerie ont également pu confirmer le rôle de ces structures dans des tâches d'apprentissage moteur. Ainsi Jenkins et al. (1994) montrent l'implication des structures corticales citées ci-dessus lors de l'apprentissage de séquence de tapping sur un clavier d'ordinateur chez des participants sains.

Doyon et al (2003) mettent en évidence des représentations qui se divisent en 2 catégories : la première mesure l'acquisition d'un mouvement lors d'un comportement bien exécuté (apprentissage d'une séquence motrice) tandis que la deuxième évalue la capacité à s'adapter face aux changements environnementaux (adaptation visuo-motrice).

Ces catégories forment 2 circuits distincts : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale et la boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale (Doyon, 2003).

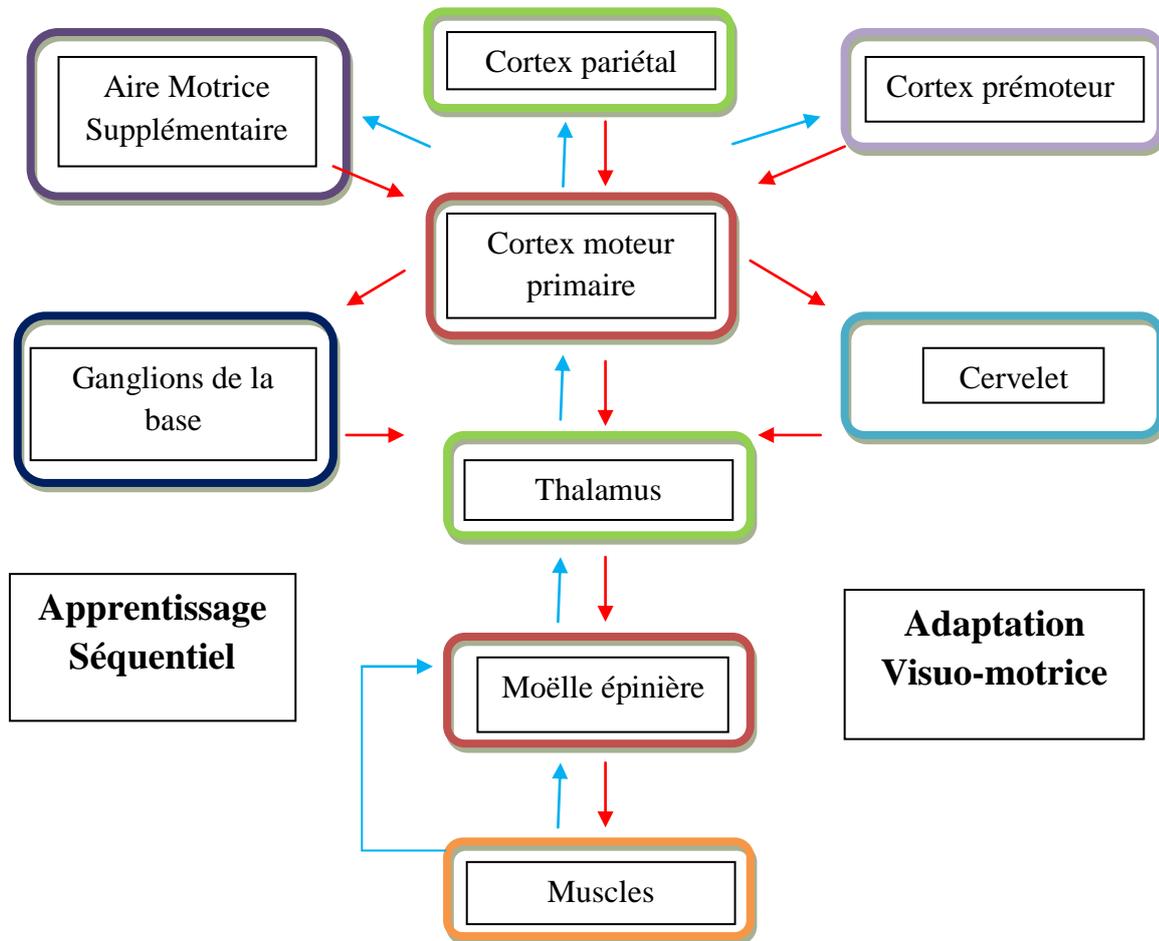


Figure 3 : Les principales structures corticales et sous-corticales impliquées dans l'apprentissage moteur (Doyon et al., 2003).

Le cervelet gère la capacité d'adaptation visuo-motrice alors que le striatum intervient plus tôt dans l'apprentissage d'une séquence motrice. En effet, lorsqu'on demande à des femmes expertes dans le tricotage d'apprendre une nouvelle technique, le putamen, le globus pallidus, le cervelet et les régions motrices sont largement activés (Doyon et al., 2005). En comparaison, lorsque ces femmes utilisent une technique qu'elles ont automatisé, le cortex pariétal droit, l'aire motrice supplémentaires (AMS), le putamen et le globus pallidus sont activés. Le cervelet serait donc impliqué en début d'apprentissage alors que le striatum interviendrait en fin de pratique afin de stocker durablement la séquence des mouvements bien appris (Grafton et al., 1994). Cependant, dans l'étude de Bouras et Doyon (Doyon et al.,

2005), les participants sont face à une tâche de poursuite de cible jusqu'à automatiser avec 21 jours de pratique en moyenne. Grâce à cette étude, on peut observer que l'exécution automatisée d'une tâche d'adaptation visuo-motrice produit à long terme des changements au niveau de la plasticité cérébrale dans la boucle cortico-cérébelleuse. De plus, lorsque l'apprentissage est précoce, l'activation se concentre essentiellement sur les zones motrices et le putamen alors qu'après la formation l'activation du cervelet et du cortex pariétal est plus importante. Pour cette tâche, l'activation du cervelet et des régions corticales sont suffisantes pour l'automatisation. L'étude de Gamble (2014) cherche à savoir si les patients atteints de la Maladie de Parkinson sont capables d'apprendre une séquence motrice implicite par rapport à un groupe de sujets contrôles. Il utilise une tâche dérivée de la tâche de temps de réaction sériels (SRTT) qui se présente sous la forme de 3 sessions de 10 blocs de 50 essais. Les résultats montrent que les patients sont capables d'acquiescer une perception implicite de la séquence mais l'apprentissage se dégrade dans la seconde moitié de la tâche car le striatum est plus sollicité. Par conséquent, ces 2 types d'apprentissages utilisent les boucles cortico-striatale et cortico-cérébelleuse en fonction des processus cognitifs qui sont sollicités par la tâche.

Le modèle de Doyon (Doyon et al., 2003) démontre l'existence d'une double dissociation fonctionnelle entre le striatum et le cervelet. La boucle cortico-striato-thalamo-corticale est responsable de l'apprentissage procédural d'une séquence motrice comme dans les tâches de SRTT (Penhune, 2002) et la boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale gère l'adaptation visuo-motrice (Floyer-Lea, 2005) c'est-à-dire la capacité à s'adapter à un changement dans l'environnement, par exemple pour atteindre une cible avec le bras, le sujet doit adapter son position en fonction de la trajectoire de la cible. Ces propos sont illustrés chez les patients atteints d'une lésion au niveau des ganglions de la base (GB) et du cervelet. Par exemple, les patients parkinsoniens ont des difficultés pour mettre en place l'apprentissage d'une séquence motrice alors que les adaptations visuo-motrices sont possibles. La boucle cortico-striato-thalamo-corticale est atteinte dans la MP. Alors que chez les patients cérébelleux, la mise en place d'un apprentissage procédural est possible et l'adaptation visuo-motrice est déficitaire. La boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale est donc atteinte dans le syndrome cérébelleux.

L'apprentissage procédural est-il vraiment altéré dans la Maladie de Parkinson ?

II – L'apprentissage procédural et la Maladie de Parkinson :

1. Généralités :

Comme nous venons de le voir précédemment, la boucle cortico-striato-thalamo-corticale dirige les apprentissages procéduraux alors que la boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale s'occupe plus particulièrement des adaptations visuo-motrices. La Maladie de Parkinson est caractérisée par une atteinte du striatum. Ainsi, d'après le modèle de Doyon et al., 2003, les patients parkinsoniens présentant une lésion de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale auraient des difficultés à mettre en place un apprentissage de séquences motrices. Dans cette partie, nous nous intéresserons essentiellement aux études s'étant intéressées à ce modèle.

2. Des études très disparates :

Les études n'ont pas trouvé de consensus pour dire si l'apprentissage procédural est altéré ou non dans la MP. Certaines études affirment que l'acquisition d'une séquence motrice implicite est altérée chez les patients atteints de la MP (Jackson et al., 1995 ; Helmuth et al., 2000 ; Shin et al., 2003 ; Deroost et al., 2006 ; Wilkinson et al., 2009). En effet, Wilkinson et al (2009) étudient chez 13 patients parkinsoniens et 15 sujets contrôles la mise en place de l'apprentissage d'une séquence implicite à travers une tâche de SRTT de 12 éléments. Ils montrent que l'apprentissage est nettement diminué chez les patients parkinsoniens. Ces résultats vont dans le sens de la méta-analyse de Siegert (2006) qui affirme que l'apprentissage implicite est altéré chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets contrôles.

D'autres études montrent que les déficits sont mineurs dans l'apprentissage spécifique d'une séquence (Pascual-Leone et al., 1993 ; Sommer et al., 1999 ; Seidler et al., 2007 ; Stephan et al., 2011).

Enfin certaines études montrent que l'apprentissage d'une séquence spécifique est préservé chez les patients parkinsoniens se manifestant par une amélioration du temps de réaction au

fur et à mesure de l'avancée dans la tâche de SRTT (Exner et al., 2002 ; Werheid et al., 2003 ; Smith et al., 2001 ; Kelly et al., 2004).

Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette disparité de résultats retrouvée dans ces différentes études.

3. Facteurs pouvant influencer l'apprentissage moteur procédural :

3.1 La sévérité de la Maladie de Parkinson :

Les performances diminuent quand la maladie atteint un stade sévère. Les études de Doyon et al., 1997 ; Muslimovic et al., 2007 et Stephan et al., 2011 montrent un lien de causalité entre la sévérité de la Maladie de Parkinson et la difficulté de mise en place de l'apprentissage procédural. Les patients ayant un score élevé à l'échelle Hoehn et Yahr et à l'UPDRS 3 (échelle d'évaluation motrice de la Maladie de Parkinson cf. annexe 1) montrent une altération de l'apprentissage. Les performances d'apprentissage moteur procédural semblent donc diminuer quand la maladie atteint un stade sévère. Cependant, les études de Smith et al., 2001 et Westwater et al., 1998 qui évaluent l'apprentissage procédural chez les patients parkinsoniens avec une version orale de la tâche de SRTT ne retrouvent pas d'association entre la sévérité de la maladie et les performances d'apprentissage. Cette association pourrait donc être expliquée par un biais moteur, comme par exemple plus la maladie étant sévère et plus les patients auraient des difficultés motrices à réaliser la tâche.

3.2 L'aspect moteur :

Nous cherchons à savoir, ici, si la composante motrice présente dans les tâches expérimentales peut jouer un rôle délétère dans la mise en place de l'apprentissage procédural.

L'étude de Dominey et al., 1997 utilise une tâche de SRTT basée sur le transfert analogique d'un apprentissage chez des patients parkinsoniens. Les résultats montrent que les patients sont aussi performants que les sujets contrôles pour apprendre implicitement une règle et la transférer à différentes situations. Néanmoins leurs performances sont inférieures quand les patients ne reçoivent pas de feedback sur leurs erreurs. Par conséquent, la capacité d'apprendre des informations implicites sont conservées mais ils éprouvent des difficultés à tenir compte spontanément de leurs erreurs.

L'étude de Peigneux et al., 1999 montre que les patients parkinsoniens ont les mêmes performances que les sujets témoins dans une tâche où les participants apprennent des règles grammaticales. Dans cette tâche, l'aspect moteur et le striatum ne sont pas sollicités.

Enfin l'étude de Seidler et al., 2007 sollicite des patients parkinsoniens pour effectuer une tâche de SRTT. Les résultats montrent que l'application des performances en gestes moteurs perturbe la mise en place de l'apprentissage implicite. Mais les temps de réactions restent équivalents tout au long de l'épreuve, seul le nombre d'erreurs diminue. Les sujets parkinsoniens sont quand même capables d'intérioriser la séquence implicite.

L'étude de Gamble et al. (2014), démontre que les patients parkinsoniens sont en difficulté face à une tâche dérivée de l'épreuve de SRTT en comparaison à des sujets âgés en bonne santé. Lors de cette tâche, les participants sont face à 3 éléments qui se présentent successivement. Les 2 premiers éléments sont des indices et le 3^{ème} doit être donné par les sujets. Les difficultés d'apprentissages des patients peuvent provenir des symptômes moteurs engendrés par la MP. En effet, les aptitudes motrices de ces patients peuvent affecter leurs capacités à apprendre ou à exprimer l'apprentissage d'une séquence motrice implicite. Comme la réponse dans cette tâche est motrice, les patients accordent beaucoup d'attention à la composante motrice par conséquent le temps de réaction augmente ainsi que le nombre d'erreurs. Par conséquent, les déficits d'apprentissage procédural peuvent dépendre des difficultés de séquençage moteur.

Selon ces auteurs, la mise en place d'un apprentissage procédural serait possible chez les patients parkinsoniens mais il serait de meilleure qualité lorsqu'on diminue ou supprime l'aspect moteur.

4. Apprentissage moteur possible mais plus lent :

L'étude de Wu et al 2005 a pour objectif d'étudier les mécanismes neurologiques impliqués dans l'automatisation des mouvements chez les patients parkinsoniens. 12 patients parkinsoniens et 14 sujets contrôles ont participé à cette étude. La tâche consistait à apprendre une séquence motrice simple de 4 éléments et une séquence motrice complexe de 12 éléments. Dans un même temps, les sujets étaient en situation de double-tâche car ils devaient compter le nombre de A, G, L, O présentés sur l'écran. Les sujets ont bénéficié d'un temps de familiarisation pour les 2 conditions. 3 types de mesures ont été relevés, tout d'abord le pourcentage d'erreur sur chaque séquence avant et après la pratique, le temps de pratique et

enfin l'observation des images de l'IRM fonctionnelle. Les résultats montrent de façon générale que les patients parkinsoniens font plus d'erreurs pour la séquence complexe, mais ils améliorent leur performance entre le début et la fin de la pratique. Par conséquent les patients auraient besoin de plus de temps pour mémoriser la séquence mais cet apprentissage serait possible. Cette idée rejoint celle de Taylor et al 1988. Les images d'IRM fonctionnelle mettent en évidence une sur-activation du cervelet, de l'aire prémotrice, du cortex pariétal, du précuneus et du cortex préfrontal pour compenser le dysfonctionnement des GB. En conclusion, le dysfonctionnement des GB pourrait être compensé par l'augmentation de la quantité de pratique pour améliorer l'apprentissage moteur et par l'intervention de la boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale.

L'étude de Muslimovic et al. (2007) met en évidence que les patients parkinsoniens et les sujets témoins ont une diminution du temps de réaction dans les blocs où la séquence se répète. Cette diminution est plus importante pour les sujets contrôles. La tâche utilisée est une tâche de SRTT avec 4 lumières et 4 touches. Les participants devaient utiliser les index et les majeurs des 2 mains pour répondre à la présentation du stimulus. Dans le dernier bloc où la séquence est aléatoire, le temps de réaction augmente pour les 2 groupes mais cette augmentation est plus marquée chez les sujets contrôles. Ces résultats indiquent que les patients parkinsoniens sont moins efficaces que les sujets contrôles dans la mise en place d'un apprentissage implicite d'une séquence motrice. Muslimovic parle plutôt d'une atténuation des performances. Ces résultats sont en accord avec les études de Pascual-Leone et al. (1993), et Stephan et al. (2011). Muslimovic constate que les difficultés d'apprentissages seraient beaucoup plus marquées avec l'avancée de la MP indépendamment de la dysfonction cognitive ou de la médication dopaminergique.

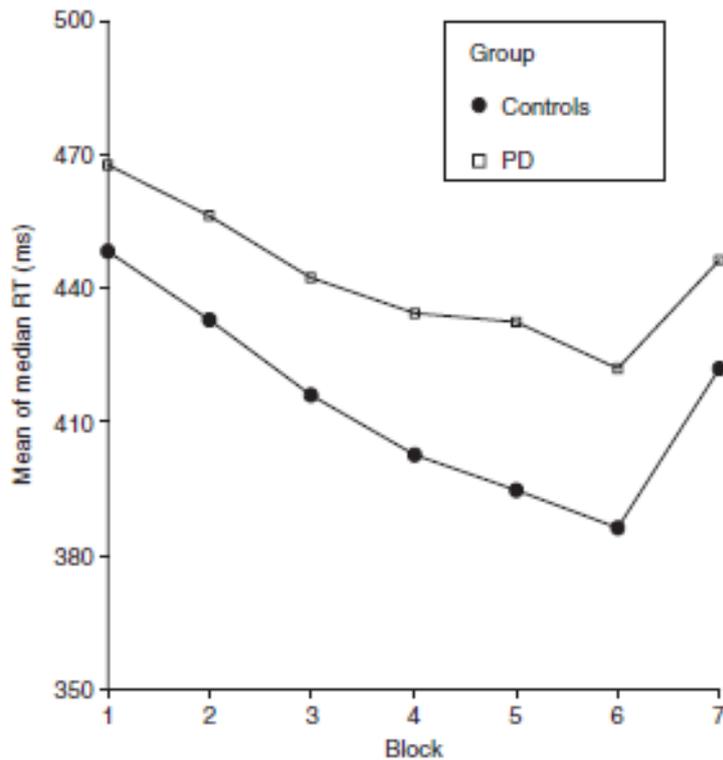


Figure 4 : Les résultats d'une tâche de SRTT chez des patients parkinsoniens et des sujets contrôles (Muslimovic, 2007).

Pour conclure, nous pouvons dire que l'existence des difficultés d'apprentissage procédural dans la MP reste très controversée. Il semble que plusieurs facteurs peuvent l'influencer :

- La nature de la tâche utilisée, selon si elle fait appel à la composante motrice ou verbale de la réponse ;
- La complexité de la tâche ;
- La sévérité de la maladie.

La sévérité des symptômes moteurs pourrait donc affecter la mise en place de l'apprentissage procédural.

Nous pouvons alors nous demander si les stratégies thérapeutiques influencent la mise en place de l'apprentissage procédural chez les patients parkinsoniens ?

III – Les effets des stratégies thérapeutiques sur l'apprentissage procédural :

1. La L-Dopa :

Le traitement médical essaie de compenser le déficit dopaminergique au niveau du striatum. Cette stratégie thérapeutique n'est pas curative, elle est symptomatique. Dans cette partie, nous parlerons uniquement de la L-Dopa car c'est le médicament le plus utilisé mais il existe bien d'autres traitements médicaux.

La L-Dopa aussi appelée la lévodopa est un précurseur de la dopamine. Elle est utilisée car elle a la possibilité de passer la barrière hémato-encéphalique. Elle est toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. Dans le tube digestif, elle est transformée en dopamine ainsi que dans le métabolisme intracérébral. Il existe différentes formes de lévodopa qui sont les suivantes :

- La forme standard (Modopar® et Sinémet®) est rapidement absorbée. Sa concentration maximale dans le sang se fait entre 30 et 120 minutes. Elle est contre-indiquée chez les patients dans les cas d'infarctus du myocarde, de mélanome et des psychoses graves. Elle présente quelques effets indésirables. Au niveau périphérique, on retrouve des troubles du système digestif (nausées et vomissements) et des troubles du système cardiovasculaire (hypertension orthostatique et tachycardie). Et au niveau central, il peut y avoir la présence de troubles du système mésocorticolimbique (états confusionnels et hallucinations) et de troubles du système nigro-strié (fluctuations motrices et dyskinésies).

- La forme à libération prolongé (Modopar LP® et Sinémet LP®) comme son nom l'indique maintient des taux de concentration de dopamine plus durables.

- La forme dispersible (Modopar® dispersible) est souvent prescrite chez les patients ayant des troubles de la déglutition et des phénomènes de blocage.

- La forme en gel (Duodopa®) est administrée par la voie intestinale grâce à une gastrostomie. Elle est utilisée dans les MP très évoluées avec des fluctuations motrices.

La L-Dopa agit de façon efficace sur la symptomatologie parkinsonienne (tremblement au repos, rigidité et akinésie). Elle est toutefois moins efficace sur les troubles axiaux et posturaux (Vanderheyden et al., 2010).

1.1 Quelle est l'action de la L-dopa sur l'apprentissage procédural ?

Des tâches de SRTT ont été administrées chez des patients parkinsoniens avec (condition Med ON) et sans (condition Med OFF) traitement (Muslimovic et al., 2007 ; Wilkinson et al., 2009 ; Seilder et al., 2007). Les résultats de chaque étude montrent un déficit d'apprentissage de la séquence motrice pour les patients en condition Med ON comparé à la condition Med OFF.

D'après Kwak et al., 2010, la médication contrarie l'exécution des fonctions motrices et cognitives (Cools et al., 2001 ; Duthoo et al., 2013). Ces effets ont conduit à la formulation d'une hypothèse de surdosage en dopamine présente au niveau du striatum. Le striatum est constitué de 2 parties, une partie antéro-ventrale (impliquée dans les processus cognitifs et émotionnels) et une partie postéro-dorsale (impliquée dans les processus moteurs). Dans la MP, la dénervation dopaminergique est plus importante au niveau de la voie postéro-dorsale. Le traitement administré vise à restaurer une activité motrice satisfaisante et est donc adaptée au déficit dopaminergique de la voie postéro-dorsale. Ainsi, il pourrait exister un surdosage en dopamine au niveau de la voie antéro-ventrale altérant les processus cognitifs et émotionnels (Kwak et al., 2010 et 2013). De plus, les premières phases de la tâche de SRTT mettent en jeu la voie antéro-ventrale du striatum (Doyon et al., 2003) alors que dans les dernières phases, les participants exécutent la tâche de façon plus automatique, impliquant la voie postéro-dorsale du striatum. Les traitements médicamenteux pourraient donc altérer précocement l'apprentissage d'une séquence motrice par le surdosage en dopamine au niveau de la voie antéro-ventrale (Ruitenberg et al., 2015).

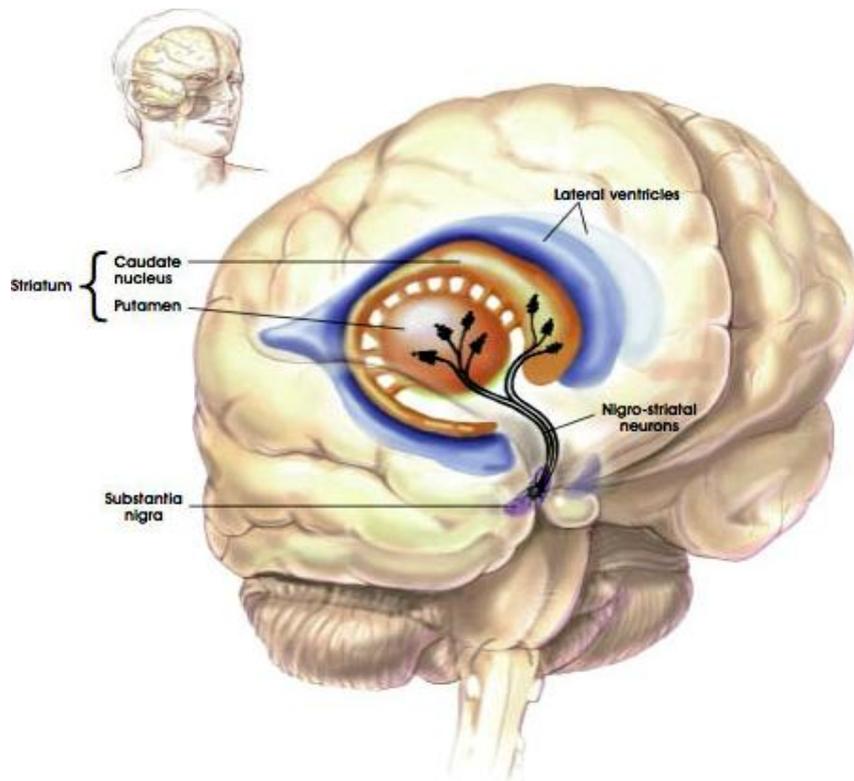


Figure 5 : Positionnement du striatum dans le cerveau humain (Roberton et al., 2013)

Muslimovic et al., 2007 constatent que les performances des patients sans médication sont quasiment identiques à celles des sujets contrôles, alors que les patients sous médication ont des performances plus dégradées. L'utilisation de la médication pourrait affecter négativement l'apprentissage procédural (Pascual-Leone et al., 1993).

Toutefois certains auteurs nuancent ces propos. Shiner et al., 2012 affirment que la médication ne dégrade pas l'apprentissage sauf s'il y a un effet de surdosage de la voie antéro-ventrale. Et Ruitenbergh et al., 2011 montrent même que la médication a un effet positif sur la mise en place de l'apprentissage verbal.

2. La stimulation cérébrale profonde (SCP):

Devant les effets indésirables qu'entraînent les traitements dopaminergiques (dyskinésie et fluctuations motrices), les traitements chirurgicaux attirent de plus en plus l'attention depuis la fin des années 1980. Ce regain d'intérêt est encouragé par l'avancée des connaissances sur le fonctionnement des GB, les progrès de la neuroimagerie et les techniques de chirurgie. Ces avancées scientifiques et technologiques permettent à la stimulation cérébrale profonde de se développer. Trois localisations cérébrales ont progressivement été

mises en lumière dans le traitement des mouvements anormaux, il s'agit du globus pallidus postéro-ventral, du noyau ventral intermédiaire du thalamus et du noyau sous-thalamique (NST). Nous nous concentrerons sur cette dernière cible car elle est la cible thérapeutique la plus utilisée dans la Maladie de Parkinson. L'utilisation d'un traitement neurochirurgical concerne un petit nombre de patients parkinsoniens répondant à des critères de sélection pré-établis.

2.1 Les critères de sélections des patients :

Le traitement neurochirurgical de la Maladie de Parkinson concerne seulement 5 à 10% des patients avec une MP invalidante (Defebvre et al., 2011).

Les recommandations ANAES de la conférence de consensus « Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques », mars 2000 établit des critères de sélection dans le but de savoir si le patient est apte à supporter l'intervention neurochirurgicale sur le plan physique, émotionnel et comportemental et d'optimiser les bénéfices cliniques.

Voici les différents critères :

- Maladie de Parkinson Idiopathique évoluant depuis plus de 5 ans afin de limiter le risque de mauvais diagnostic ;
- Patients chez lesquels un grand tremblement non contrôlé par le traitement représente l'essentiel de la symptomatologie ;
- Patients présentant des fluctuations motrices majeures avec des blocages prolongés et des dyskinésies sévères (formes évoluées : stades III et IV de Hoehn et Yahr) ;
- Persistance d'une bonne sensibilité à la L-Dopa (un critère essentiel), tremblement excepté ;
- Absence de déficit cognitif et/ou de troubles psychiatriques et de pathologies associées (l'âge en soi n'est pas un critère discriminant).

Les patients doivent se trouver dans un état de santé satisfaisant. Plus les patients sont jeunes et plus le facteur prédictif d'amélioration motrice est élevé limitant ainsi les complications post-opératoires. Les interventions neurochirurgicales ne se font pas au-delà de 70 ans. Il faut prendre en compte les attentes des patients et de leur famille, il faut également les informer du déroulement de l'intervention, des risques potentiels et des conditions de suivi.

2.2 La procédure chirurgicale :

La technique de stimulation à haute fréquence consiste à implanter une micro électrode au niveau du NST de manière bilatérale. L'intervention se fait sous anesthésie générale. Le patient est sevré de son traitement antiparkinsonien, cela permet d'évaluer immédiatement l'efficacité clinique de la SCP et voir s'il y a la présence de signes indésirables. Dans un autre temps opératoire, une fois que l'électrode est fixée dans la zone cérébrale cible, elle est reliée par le biais d'un câble sous-cutané à un neurostimulateur introduit généralement dans la région sous-clavière. La mise en route de la SCP se fait par l'intermédiaire d'une console de programmation. Cette dernière permet de choisir l'intensité, la largeur d'impulsion électrique et la fréquence de stimulation. Les paramètres de stimulation et le traitement médicamenteux seront adaptés de façon progressive durant la première année post-opératoire.

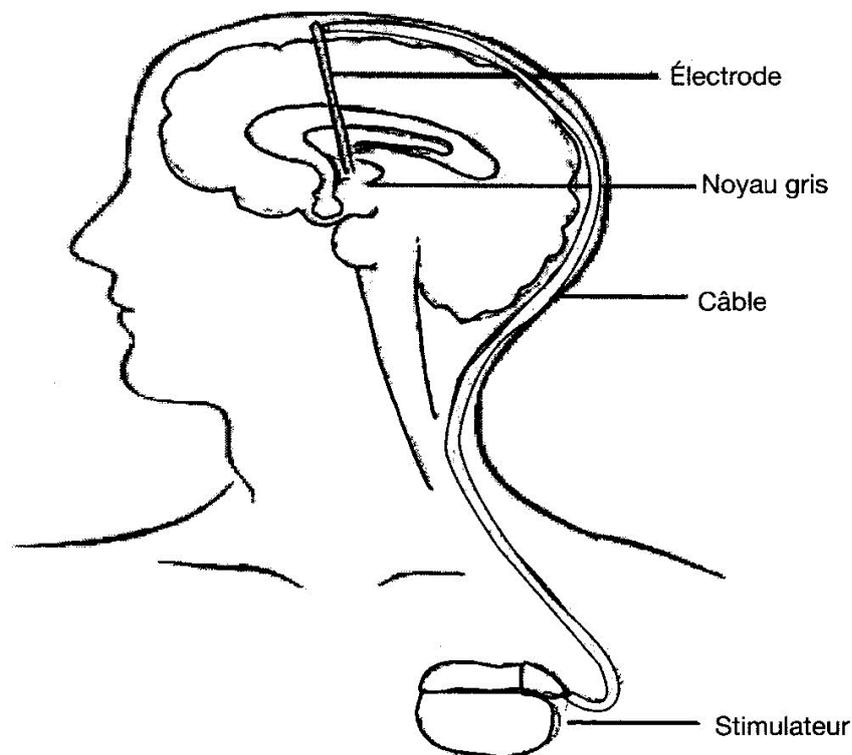


Figure 6 : Illustration de la stimulation cérébrale profonde (Zagnoli et al., 2006) :

2.3 Les bénéfices et les effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique :

2.3.1 Les bénéfices :

La SCP du NST améliore le score moteur de l'échelle UPDRS (cf. annexe 1) d'environ 60% en dehors de toute médication (Benabid et al, 2009) permettant une réduction des doses de L-Dopa d'environ 50% et une régression des dyskinésies de l'ordre de 76% (Defebvre et al., 2011). Ainsi, la symptomatologie de la MP est améliorée de façon significative. Les activités de la vie quotidienne sont également améliorées entre 20 et 58% selon les études (Kumar et al, 1998 ; Limousin et al, 1998).

2.3.2 Les effets indésirables :

La stimulation a haute fréquence peut entraîner quelques complications dues à la technique chirurgicale et/ou à la stimulation elle-même (Bejjani et al, 1999).

L'intervention neurochirurgicale peut être responsable d'un hématome intracérébral.

Les problèmes liés au matériel implanté peuvent être des complications infectieuses (dans 2% des cas), des déplacements de l'électrode et des dysfonctionnements du neurostimulateur.

Il existe également des complications liées à la stimulation elle-même : troubles de l'humeur, apathie, dysarthrie, prise de poids (Czernecki et al, 2008).

2.4 La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique est-elle bénéfique pour la mise en place de l'apprentissage procédurale ?

Les patients atteints de la MP ont une activité neuronale plus élevée en ce qui concerne le métabolisme du noyau sous-thalamique et du cortex moteur (Huang et al., 2007). La SCP du noyau sous-thalamique permet de réguler cette hyperactivité. Parallèlement à ce retour à la norme, le fonctionnement moteur semble s'améliorer (Mure et al., 2012).

L'étude de Mollion et al., 2011 a pour objectif d'étudier l'effet de la SCP du noyau sous-thalamique chez des patients opérés en condition de stimulation allumée (Stim ON) et de stimulation éteinte (Stim OFF) versus des sujets contrôles sur une tâche d'adaptation visuo-motrice simple et sur plusieurs tâches cognitives. La tâche motrice consiste à associer un stimulus visuel à une réponse motrice. Les tâches cognitives évaluent la mémoire de travail visuelle sur les aspects spatiaux et non spatiaux. Les résultats montrent que les patients en condition Stim ON ont de meilleurs résultats dans la tâche motrice qu'en condition Stim OFF,

les performances en condition Stim ON se rapprochant de celles des sujets contrôles. Dans les tâches cognitives les patients en condition Stim ON ont également une amélioration de leurs performances en comparaison à la condition Stim OFF mais leurs résultats sont toutefois altérés vis-à-vis des sujets contrôles. La SCP du noyau sous-thalamique semble donc permettre une amélioration des performances visuo-motrices et cognitives même si cette amélioration se trouve être partielle pour les tâches plutôt basées sur l'aspect cognitif.

Partie

Pratique

1. Population :

6 participants se sont portés volontaires pour réaliser cette étude. Nous avons inclus de manière prospective tous les patients ayant bénéficié d'une SCP des noyaux sous-thalamiques (NST) durant l'année précédant, qui étaient hospitalisés pendant au moins 2 jours au sein du service neurologie de l'hôpital Pierre-Paul Riquet (Purpan) sous la direction du Dr Courbon-Brefel et du Dr Dupouy Julia, ayant accepté de participer à cette étude et qui correspondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Diagnostic de la maladie de Parkinson établi par le médecin référent (Dr Courbon-Brefel et Dr Dupouy Julia) du service épilepsie, cognition et mouvements anormaux B8 de l'hôpital Pierre-Paul Riquet (Purpan).
- Age : les participants devaient avoir entre 50 et 70 ans (moyenne = 64,16 ; DS = 6,46).
- Absence de troubles cognitifs (déterminé par le MMSE >24, Folstein et Mc Hugh, 1975) et sensoriels (vue et audition corrigées).
- Dominance latérale à l'origine à droite (déterminée par le questionnaire d'Oldfield, 1971, Cf. Annexe 3).
- Non musicien ou sans pratique musicale depuis 2 ans.

Les différents tests ont été réalisés durant les conditions d'hospitalisations post-opératoires habituelles à 3 mois, 6 mois et 1 an (service de neurologie B8). Le but de celles-ci étant d'adapter au mieux le traitement médicamenteux et la SCP des patients afin de réduire voir éliminer les effets indésirables présents.

Patient	Age (année)	Durée de la maladie (année)	UPDRS partie 3		Stade Hoehn et Yahr		MMSE /30	L-Dopa (mg/jour)	Côté le plus affecté
			OFF	ON	OFF	ON			
1	58 ans	15 ans	36	4	2	1	30	100mg/4	Droit
2	68 ans	17 ans	36	12	2,5	1	27	100mg/3	Bilatéral
3	56 ans	15 ans	30	5	2,5	1	30	125mg/3	Droit
4	62 ans	10 ans	20	7	2	0	26	100mg/4	Dyskinésies
5	72 ans	13 ans	24	5	2,5	1	29	100mg/3	Gauche
6	69 ans	12 ans	24	7	2	1	29	100mg/4	Droit

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des 6 patients (4 femmes et 2 hommes).

La participation était volontaire, aucune rémunération n'a été attribuée.

2. Matériel :

Nous avons utilisé un ordinateur portable avec un écran de 15 pouces, équipé du logiciel Présentation version 0.81 (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA) permettant d'envoyer des consignes et des stimuli visuels et d'enregistrer les réponses des patients. Les réponses étaient recueillies à l'aide d'un clavier connecté au portable via un port USB et dont les touches D, F, G, H étaient marquées de pastilles jaunes.

3. Expérimentation :

3.1 Tâche :

La tâche est une tâche de temps de réaction sériel (SRTT) qui consiste à répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'un stimulus lumineux avec le doigt correspondant. Les stimuli sont 4 carrés présentés horizontalement sur l'écran (Figure 7). Chaque carré correspond à une touche. Le carré 1 correspondant à la touche D, le carré 2 correspond à la touche F, le carré 3 correspond à la touche G et le carré 4 correspond à la touche H. Toutes les touches environnantes ont été enlevées et sur chacune des touches une pastille jaune a été collée dessus afin de faciliter la reconnaissance et d'aider la compréhension de la tâche. A chaque fois que le carré change de couleur et qu'il devient jaune, le sujet doit appuyer sur la

touche correspondante. Il doit aller le plus vite possible et en essayant de faire le moins d'erreur possible. La main utilisée est la moins la moins affectée (cf. annexe 3).

La présentation des stimuli suit une séquence de 10 éléments qui se répète dans les 5 premiers blocs et dans le 6^{ème} et dernier bloc une nouvelle séquence aléatoire est présentée. Cette séquence aléatoire est une sorte de témoin qui permet de dire si oui ou non l'apprentissage s'est véritablement mis en place.

Quatre conditions ont été testées.

Lors du premier jour, 2 tâches différentes de temps de réactions sériels ont été proposées à chaque participant :

⇒ **Pour la condition 1 : Stim OFF / Med OFF** = la SCP est arrêtée et le patient est à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h ;

⇒ **Pour la condition 2 : Stim OFF / Med ON** = la SCP est arrêtée après ingestion d'une dose de charge de L-Dopa (150% de la dose habituelle).

Lors du deuxième jour, 2 autres tâches différentes ont été présentées :

⇒ **Pour la condition 3 : Stim ON / Med OFF** = la SCP est en marche et le patient est à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h ;

⇒ **Pour la condition 4 : Stim ON / Med ON** = la SCP est en marche après ingestion d'une dose une charge de L-Dopa (150% de la dose habituelle).

Chaque tâche est composée de 6 blocs, chacun étant composé de 50 essais.

La présentation des 5 blocs permet au participant d'apprendre implicitement la séquence qui se répète. Cet apprentissage se manifeste par une diminution du temps de réaction et du nombre d'erreur apparaît au fil du temps. Mais lorsqu'on administre le 6^{ème} bloc avec la nouvelle séquence aléatoire, le temps de réaction et le nombre d'erreur augmentent. Plus cette augmentation est importante et plus cela signifie qu'un apprentissage procédural s'est bien mis en place tout au long de la tâche.

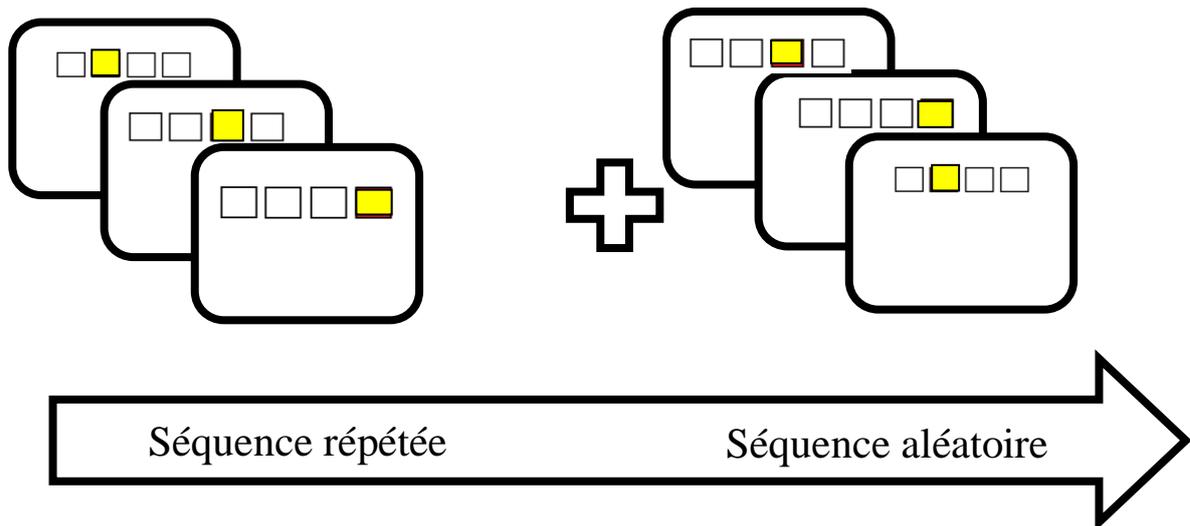


Figure 7 : Schéma représentant l'apprentissage d'une séquence qui se répète (10 essais × 5 blocs) et la proposition d'une nouvelle séquence.

3.2 Procédure :

Tout d'abord, une évaluation cognitive et psychomotrice est proposée.

Une batterie de tests a été administrée à l'ensemble des participants dans la condition 4 Stim ON / Med ON afin d'évaluer plusieurs domaines.

- Le **MMSE** (Meyer et al., 2001) évalue le fonctionnement cognitif global. Il comporte différents items qui permettent d'apprécier l'orientation, la mémoire à court terme, l'attention et le calcul mental, le langage et les praxies visuo-constructives.

- Le **Tinetti** (Tinetti ME et al., 1995) évalue l'équilibre statique et dynamique des participants dans diverses situations de la vie quotidienne. En fonction du score global, un risque de chute est établi. Un score inférieur à 20 correspond à un risque de chute très élevé. Un score compris entre 20 et 23 points signifie un risque de chute élevé. Un score compris entre 24 et 27 représente un risque de chute peu élevé et un score à 28 est un score normal.

- La **Batterie Rapide d'Evaluation Frontale** (Slachevsky et al., 2004) a été utilisée afin de voir si les participants avaient des dysfonctionnements frontaux associés à la MP. Elle est composée de 6 items avec les épreuves de similitudes, de fluidité lexicale, de séquences motrices, de consignes contradictoires, de Go-No Go et de comportement de préhension.

- Les **cubes de Corsi** (Hessels et al., 2000) mesure la mémoire de travail visuo-spatiale. Cette épreuve consiste à reproduire, dans le même ordre ou en sens inverse, une séquence de mouvement de pointages de différents cubes montrée au préalable par l'expérimentateur.
- La **figure de Rey A** (Mesmin et al., 1996), test de copie et de reproduction de mémoire d'une figure complexe. Elle évalue les capacités visuo-constructives, visuo-spatiales et de planification.
- Le **test de Stroop** (Albaret et Migliore., 1999) évalue l'attention sélective et l'inhibition d'une réponse automatique au dernier item.
- Le **D2** (Brickenkamp et al., 1998) mesure l'attention sélective et l'attention visuelle concentrée, le sujet doit barrer tous les "d" possédant 2 barres" qu'il voit.
- Le **Questionnaire de latéralité d'Oldfield** (Oldfield., 1971) permet d'établir le pourcentage de préférence latérale. Il présente des activités de la vie quotidienne comme l'écriture, l'utilisation d'une brosse à dents (cf. annexe 3). Chaque participants doit répondre spontanément aux questions : « Quelle main préférez vous utiliser ? Utilisez-vous parfois l'autre main ? ».
- **L'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) partie 3** correspond à la partie motrice d'une échelle d'évaluation globale, développée spécifiquement pour la Maladie de Parkinson Idiopathique, la plus couramment utilisée dans le monde (Fahn et al., 1987). Cette partie permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte motrice des participants. Elle côtée sur 108 et plus le score est élevé, plus l'atteinte motrice est sévère(cf. annexe 1). Cette échelle a été administrée dans chaque condition afin d'observer la sensibilité du traitement médicamenteux et de la SCP.
- Le **PDQ 39** (cf. annexe 2) est un questionnaire de qualité de vie spécifique à la maladie de Parkinson. Cette auto-évaluation aborde les 8 aspects suivants : mobilité, soutien social, activité de la vie quotidienne, troubles cognitifs, bien être affectif, communications, gêne psychologique et inconfort physique. Plus le score est élevé, moins la qualité de vie est bonne.

Ces tests et ces questionnaires ont été administrés pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'ensemble des tests ont été réalisés dans le but de connaître le fonctionnement cognitif et psychomoteur des participants. Le MMSE a été utilisé pour exclure de l'étude les participants ayant un score au MMSE >24 car ce résultat est synonyme de troubles cognitifs. Nous envisageons de faire des corrélations entre les résultats des tests et l'apprentissage afin de voir si les résultats des tests psychomoteurs et cognitifs sont un bon indicatif de la capacité à

apprendre une nouvelle habileté. Il est important d'avoir un niveau d'attention suffisant pour apprendre (mesuré avec le D2 et le Stroop). L'empan mnésique visuo-spatial est également à connaître afin de voir si le participant est capable de retenir des informations en mémoire pendant un bref instant (cubes de Corsi).

Ensuite, la tâche expérimentale est proposée. Une vigilance particulière a été portée sur l'installation du participant. L'index, le majeur, l'annulaire et l'auriculaire de la main la moins affectée devaient rester positionnés sur les touches, l'avant-bras en appui sur la table et les pieds positionnés à plat et en parallèle afin de standardiser la position des participants. Pour chaque condition, une séquence différente a été proposée. L'ordre des 4 tâches de SRTT a été randomisé entre les participants.

4. Données :

Nous avons recueilli les données correspondantes aux moments d'apparition des stimuli et aux moments d'appui sur les touches, pour chaque participant et pour chaque essai des 6 blocs. A partir de ces données, nous avons calculé 4 indices qui sont les suivants :

- **Le nombre d'erreurs** : cette donnée correspond à la frappe d'une touche ne correspondant pas au stimulus présenté à l'écran (exemple : si le premier carré s'allume en jaune, le sujet doit appuyer sur la touche D, on compte une erreur s'il appui sur une autre touche).

- **Le temps de réaction** : c'est le temps qui sépare l'apparition du stimulus sur l'écran et la frappe de la touche. Il est exprimé en milliseconde.

- **L'écart-type des temps de réaction** permet de quantifier leurs dispersions à l'intérieur d'un bloc.

- **Le nombre de tapes supplémentaires**. Cet indice a été mis en place car certains participants ont tendance à appuyer sur plusieurs touches en même temps lorsqu'il donne leur réponse. Plus cet indice est élevé et plus le participant est en difficulté dans le déliement digital.

5. Hypothèses :

L'apprentissage procédural est plus ou moins altéré en fonction des 4 conditions.

En accord avec la littérature présentée dans le cadre théorique, nous émettons l'hypothèse générale selon laquelle l'apprentissage (testé par la différence de performance entre le dernier bloc de la séquence répétée et le bloc de la séquence aléatoire) devait être meilleur dans la condition 3 Stim ON / Med OFF (la SCP est en marche et le participant est à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h), puis il devrait se dégrader dans la condition 4 Stim ON / Med ON (la SCP est en marche après ingestion d'une dose de charge de L-Dopa), puis encore plus dans la condition 1 Stim OFF / Med OFF (la SCP est arrêtée et le participant est à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h) et enfin dans la condition 2 Stim OFF / Med ON (la SCP est arrêtée après ingestion d'une dose de charge de L-Dopa).

6. Analyses statistiques :

Nous avons réalisé des t-tests pour comparer, dans chaque condition, Bloc 1 vs Bloc 5 d'une part (pour tester l'apprentissage général) et Bloc 5 vs Bloc 6 d'autre part (pour tester l'apprentissage spécifique de la séquence) de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

Nous souhaitons savoir de quelle manière les fonctions cognitives et psychomotrices évaluées pouvaient être impliquées dans notre tâche. Nous avons donc utilisé la moyenne des scores d'erreur et la moyenne des temps de réaction pour l'ensemble des conditions, afin de voir s'il existait une corrélation entre les données comportementales de notre tâche et les résultats aux différents tests psychomoteurs. Nous avons effectué des corrélations de Pearson entre le nombre moyen d'erreur dans les 4 conditions, le temps de réaction moyen dans les 4 conditions et les scores obtenus à l'ensemble des tests cognitifs et psychomoteurs.

7. Résultats :

7.1 Résultats pour la tâche d'apprentissage :

Les t-tests montrent une différence significative entre le bloc 5 et le bloc 6 pour la condition Stim ON / Med OFF seulement et pour le temps de réaction seulement ($t(6)=4,75$; $p=0,0051$). (cf. figure 7). Aucune différence significative n'a été trouvée pour le nombre d'erreur, l'écart-type du temps de réaction et le nombre de tapes supplémentaires.

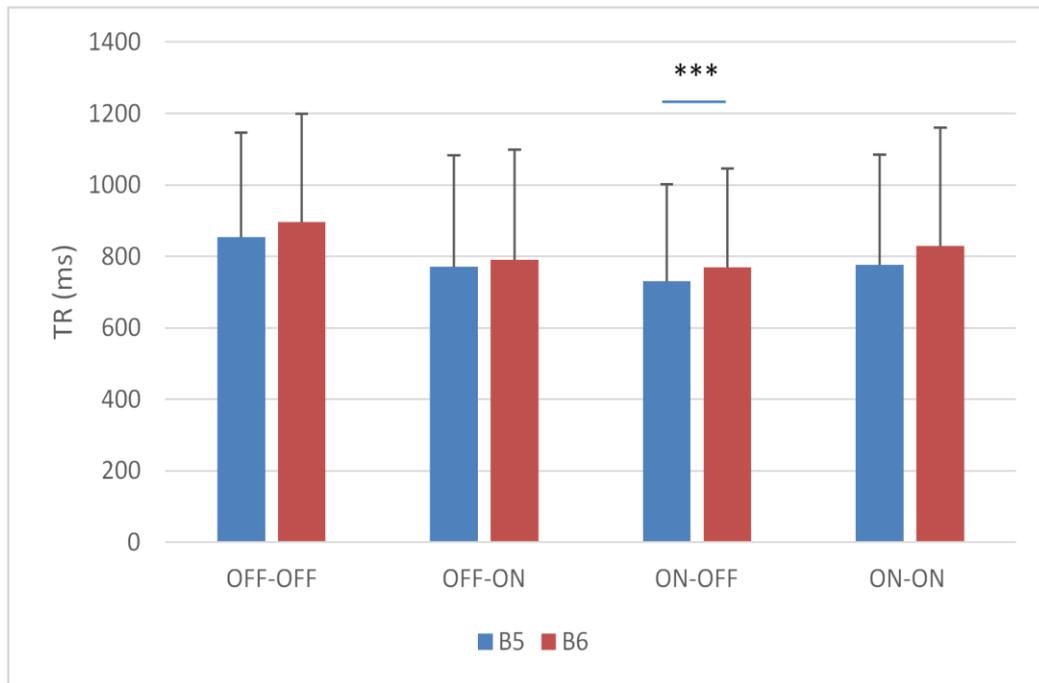


Figure 8 : Temps de réaction au bloc 5 (bleu) et au bloc 6 pour les conditions Stim OFF / Med OFF, Stim OFF / Med ON, Stim ON / Med OFF et Stim ON / Med ON. Les barres d'erreur représentent l'écart-type (variabilité interindividuelle).

7.2 Corrélations :

Nous retrouvons une corrélation entre le nombre moyen d'erreur de la tâche et F correspondant au score d'erreur dans le test d'attention sélective du D2 ($r = 0,95$; $p = 0,003$). Ce résultat se retrouve dans le graphique suivant. En revanche, on ne retrouve aucune corrélation entre les scores de la tâche et les scores obtenus à chacun des tests.

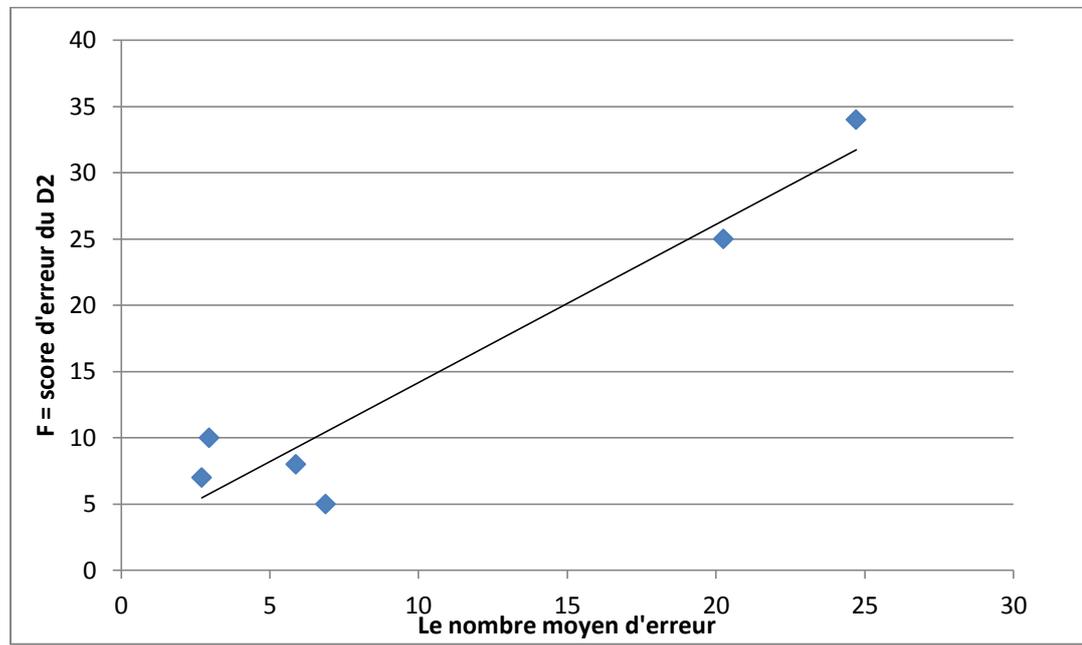


Figure 9 : Corrélation entre le nombre moyen d'erreur de la tâche de SRTT dans les 4 conditions et F.

8. Discussion :

L'objectif de cette étude était de comparer les effets des traitements médicamenteux et/ou de la stimulation cérébrale profonde sur l'apprentissage procédural chez 6 patients atteints de la Maladie de Parkinson dans 4 conditions (Stim OFF / Med OFF ; Stim OFF / Med ON ; Stim ON / Med OFF ; Stim ON / Med ON).

Nous ne retrouvons pas d'apprentissage général (Bloc 1 versus Bloc 5). Ce résultat va dans le sens des études de Siegert et al., 2006, Wilkinson et al., 2009 et Deroost et al., 2006. Il n'y a pas d'apprentissage procédural qui se met en place lors d'une tâche de SRTT chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson. On sait que les noyaux gris centraux sont impliqués dans l'apprentissage implicite d'une séquence motrice (Doyon et al., 2009 ; Meier et al., 2013). La présence des lésions neurodégénératives au niveau de ces noyaux entrave

l'installation de cet apprentissage. Les patients parkinsoniens éprouvent également des difficultés pour apprendre des informations d'ordre temporel (Jackson et al., 1995) et les gestes moteurs de la tâche peuvent également perturber la mise en place de l'apprentissage implicite. Ces différents éléments peuvent expliquer le fait que l'apprentissage général soit déficitaire chez les patients parkinsoniens.

Nous retrouvons en revanche un apprentissage spécifique (Bloc 5 versus Bloc 6) en condition Stim ON / Med ON, c'est-à-dire que les patients ont la SCP en marche mais ils sont à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12 heures. Les participants sont capables de d'acquérir une connaissance implicite d'une séquence motrice mais le déficit dopaminergique des noyaux gris centraux nuit à l'apprentissage général (Gamble et al., 2014). Ce résultat vient confirmer notre hypothèse de départ selon laquelle il semblerait que la médication joue un rôle délétère sur l'apprentissage. Nous savons que la L-Dopa améliore les symptômes moteurs (Guilardi et al., 2007) mais lorsque les patients ont une posologie trop importante l'apprentissage est dégradé (Stephan et al., 2011). Il en est de même lorsqu'il y a un surdosage de la voie antéro-ventrale du striatum. Cette structure est moins touchée par la dénervation dopaminergique et lorsqu'elle est suractivée par la médication, elle altère l'apprentissage (Kwak et al., 2010). Ces éléments théoriques illustrent ce qui se produit lorsque les patients reçoivent une dose de 150% de la posologie habituelle. Ce protocole est utilisé dans le service de neurologie pour optimiser l'amélioration des symptômes moteurs mais ce surdosage dégrade la mise en place de l'apprentissage procédural chez les patients parkinsoniens. La Stimulation Cérébrale Profonde a donc un effet positif sur les symptômes moteurs, elle est également capable d'améliorer l'apprentissage (Mure et al., 2012). Il n'y a donc pas d'effet synergique entre la médication et la SCP (McNeely et al., 2013).

Grâce aux tests cognitifs et psychomoteurs qui ont été réalisés nous avons pu établir des corrélations notamment entre les tests et la tâche de SRTT.

- On retrouve une corrélation entre le score moyen d'erreur de la tâche dans les 4 conditions et le score d'erreur du D2 (F).

Cette corrélation suggère l'implication de l'attention dans l'apprentissage procédural. Les travaux de Fitts (1954) montrent en effet une forte implication des processus attentionnels dans la première phase de l'acquisition d'une procédure motrice. Une atteinte de l'attention est rapportée dans la maladie de Parkinson (Wright et al., 1990), elle pourrait alors en partie expliquer le défaut d'apprentissage procédural.

De plus, les patients atteints de la Maladie de Parkinson peuvent avoir des temps de recherches visuelles inférieurs aux sujets contrôles dégradant ainsi l'apprentissage (Buhmann et al., 2015 ; Grafton et al., 1994). Ces éléments peuvent être des pistes justifiant la dégradation de l'apprentissage procédural chez des patients atteints de la Maladie de Parkinson.

On ne retrouve aucune corrélation entre les autres scores de la tâche et les autres tests psychomoteurs et cognitifs sûrement car ces derniers font appel à des mécanismes totalement indépendants de la tâche.

Ces données ne peuvent pas être généralisées car seulement 6 patients ont participé à cette étude. Les patients présentent également une grande variabilité en ce qui concerne leur profession, leur âge, la durée de la présence de la Maladie de Parkinson et le stade de la maladie. 3 patients n'ont pas pu faire partie de l'échantillon car ils présentaient soit une psychose dopaminergique, soit un blocage moteur très important empêchant la réalisation de la tâche ou des troubles cognitifs trop importants.

L'absence d'apprentissage général peut être le résultat d'une tâche unimanuelle trop complexe pour les patients parkinsoniens impliquant un taux d'anticipation trop important. Le nombre d'élément est peut être trop élevé sachant qu'une séquence est composée de 10 stimuli. Il serait peut être intéressant de réduire la séquence à 8 stimuli.

Il serait peut être intéressant de rendre la tâche explicite en expliquant dans les consignes de départ qu'une séquence de stimuli se répète pendant plusieurs essais et que le but est d'automatiser cette séquence. L'utilisation du soliloque dans cette tâche pourrait être une technique de compensation aidant la mémorisation. Ces idées sont des perspectives qui pourraient être utilisées dans d'autres travaux.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous pouvons donc conclure d'après ces données qui restent des résultats préliminaires que l'apprentissage procédural général est altéré chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson. Les patients n'ont pas démontré d'amélioration significative de la performance entre le premier et le dernier bloc de pratique de la séquence qui se répète, et cela quelque soit le type de condition. Néanmoins, l'augmentation significative du temps de réaction suite à l'introduction de la séquence aléatoire après le dernier bloc de pratique de la séquence répétée témoigne d'une forme d'apprentissage spécifique de la séquence répétée. Ce résultat n'est retrouvé que dans la condition Stim ON / Med OFF (Feigin al., 2003).

Il semble donc plus judicieux de proposer une prise en charge psychomotrice lorsque les patients ont la stimulation allumée et la médication se trouvant en fin de dose afin de ne pas nuire à la rééducation. Les techniques comme que le Tai Chi ou la danse (Li et al., 2012 ; Hackney et al., 2007) ont des effets bénéfiques sur les symptômes moteurs des patients parkinsoniens (Goodwin, 2008). D'après nos résultats, l'apprentissage procédural ne semble pas contribuer à cette amélioration motrice. L'utilisation de stratégies de repérage intrinsèque telles que l'auto-instruction verbale ou la visualisation mentale et l'utilisation de techniques d'indication externe comme le métronome ou les repères visuels sont des médiations qui peuvent aider la réalisation d'activités motrices.

Dans une perspective plus large, il serait peut être intéressant de proposer une nouvelle tâche de SRTT motrice aux patients parkinsoniens en utilisant les stratégies de compensations précédentes afin de voir si l'apprentissage procédural peut tout de même se mettre en place. Il serait également intéressant de comparer les résultats des patients à un groupe de sujets âgés de la même tranche d'âge. Le but de cette comparaison permettrait de savoir si l'apprentissage procédural peut se mettre en place chez des sujets âgés sains.

BIBLIOGRAPHIE

Abbruzzese G., Trompetto C., Marinelli L. (2009). The rationale for motor learning in Parkinson's disease. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 45, 209–214.

Albaret, J. M., & Migliore, L. (1999). Manuel du test de Stroop (8-15 ans). *Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.*

Baldi, I., Cantagrel, A., Lebailly, P., Tison, F. C. O., Dubroca, B. E. N. E. D., Chrysostome, V., ... & Brochard, P. (2002). Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology*, 22(5), 305-310.

Bejjani, B. P., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, A. M., Dormont, D., ... & Agid, Y. (1999). Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New England Journal of Medicine*, 340(19), 1476-1480.

Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 8(1), 67-81.

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.

Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (1998). *The d2 test of attention*. Hogrefe & Huber Pub.

Buhmann, C., Kraft, S., Hinkelmann, K., Krause, S., Gerloff, C., & Zangemeister, W. H. (2015). Visual Attention and Saccadic Oculomotor Control in Parkinson's Disease. *European Neurology*, 73(5-6), 283-293.

Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.

Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex*, 11, 1136–1143.

- Curran, T., & Keele, S. W. (1993). Attentional and nonattentional forms of sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *19*(1), 189.
- Czernecki, V., Schüpbach, M., Yaici, S., Lévy, R., Bardinet, E., Yelnik, J., ... & Agid, Y. (2008). Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Movement Disorders*, *23*(7), 964-969.
- Defebvre, L., Vérin, M (livre). La Maladie de Parkinson, Ed Elsevier Masson, 2011, 229p.
- Defer, G. L., Widner, H., Marié, R. M., Rémy, P., & Levivier, M. (1999). Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, *14*(4), 572-584.
- Dejean, C., Gross, C. E., Bioulac, B., & Boraud, T. (2008). Dynamic changes in the cortex-basal ganglia network after dopamine depletion in the rat. *Journal of neurophysiology*, *100*(1), 385-396.
- Deroost N, Kerckhofs E, Coene M, Wijnants G, Soetens E (2006) Learning sequence movements in a homogenous sample of patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 44: 1653–1662.
- Dominey, P. F., Ventre-Dominey, J., Broussolle, E., & Jeannerod, M. (1997). Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: Evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia*, *35*(1), 1-9.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*, *199*(1), 61-75.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bédard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain and cognition*, *34*(2), 218-245.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*(3), 252-262.
- Dujardin, K., Defebvre, L. (Livre), Neuropsychologie de la Maladie de Parkinson et des syndromes apparentés, Ed Elsevier Masson, 2007, 165p.

- Duthoo, W., Braem, S., Houtman, F., Schoupe, N., Santens, P., & Notebaert, W. (2013). Dopaminergic medication counteracts conflict adaptation in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology, 27*, 556-561.
- Exner C, Koschack J, Irle E (2002) The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: Evidence from focal basal ganglia lesions. *Learn Mem 9*: 376–386.
- Fahn S, Elton R, members of the UPDRS Developmental Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds) Recent developments in Parkinson's disease. *Florham Park, NJ*, pp 153–163
- Fédération Française de Neurologie, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. La maladie de Parkinson: critères diagnostiques et thérapeutiques. Conférence de consensus. Paris France, 3 mars 2000.
- Feigin, A., Ghilardi, M. F., Carbon, M., Edwards, C., Fukuda, M., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2003). Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology, 60*(11), 1744-1749.
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P. M. (2005). Distinguishable brain activation networks for short-and long-term motor skill learning. *Journal of neurophysiology, 94*(1), 512-518.
- Fitts, P. M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *Journal of experimental psychology, 47*(6), 381.
- Gamble, K. R., Cummings Jr, T. J., Lo, S. E., Ghosh, P. T., Howard Jr, J. H., & Howard, D. V. (2014). Implicit sequence learning in people with Parkinson's disease. *Frontiers in human neuroscience, 8*.
- Ghilardi, M. F., Feigin, A. S., Battaglia, F., Silvestri, G., Mattis, P., Eidelberg, D., & Di Rocco, A. (2007). L-Dopa infusion does not improve explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders, 13*(3), 146-151.
- Goodwin, V. A., Richards, S. H., Taylor, R. S., Taylor, A. H., & Campbell, J. L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders, 23*(5), 631-640.

- Grafton, S., Woods, R. P., & Tyszka, M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human Brain Mapping, 1*(3), 221-234.
- Hackney, M. E., Kantorovich, S., Levin, R., & Earhart, G. M. (2007). Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *Journal of Neurologic Physical Therapy, 31*(4), 173-179.
- Helmuth LL, Mayr U, Daum I (2000) Sequence learning in Parkinson's disease: A comparison of spatial-attention and number-response sequences. *Neuropsychologia 38*: 1443–1451.
- Huang, C., Tang, C., Feigin, A., Lesser, M., Ma, Y., Pourfar, M., ... & Eidelberg, D. (2007). Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain, 130*(7), 1834-1846.
- Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia, 33*(5), 577-593.
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience, 14*(6), 3775-3790.
- Kelly SW, Jahanshahi M, Dirnberger G (2004) Learning of ambiguous versus hybrid sequences by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia 42*: 1350–1357.
- Kessels, R. P., Van Zandvoort, M. J., Postma, A., Kappelle, L. J., & De Haan, E. H. (2000). The Corsi block-tapping task: standardization and normative data. *Applied neuropsychology, 7*(4), 252-258.
- Kumar, R., Lozano, A. M., Kim, Y. J., Hutchison, W. D., Sime, E., Halket, E., & Lang, A. E. (1998). Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology, 51*(3), 850-855.
- Kwak, Y., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2013). Striatal denervation pattern predicts levodopa effects on sequence learning in Parkinson's disease. *Journal of motor behavior, 45*(5), 423-429.

- Kwak, Y., Müller, M. L., Bohnen, N. I., Dayalu, P., & Seidler, R. D. (2010). Effect of dopaminergic medications on the time course of explicit motor sequence learning in Parkinson's disease. *Journal of neurophysiology*, *103*(2), 942-949.
- Lai, B. C. L., Marion, S. A., Teschke, K., & Tsui, J. K. C. (2002). Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *8*(5), 297-309.
- Li, F., Harmer, P., Fitzgerald, K., Eckstrom, E., Stock, R., Galver, J., Maddalozzo G. & Batya, S. S. (2012). Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *366*(6), 511-519.
- Lieberman M. D. (2000). Intuition: a social cognitive neuroscience approach. *Psychol. Bull.* *126*, 109–137 10.1037/0033-2909.126.1.109.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1105-1111.
- McNeely, M. E., & Earhart, G. M. (2013). Medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation similarly improve balance and complex gait in Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(1), 86-91.
- Meier, B., Weiermann, B., Gutbrod, K., Stephan, M. A., Cock, J., Müri, R. M., & Kaelin-Lang, A. (2013). Implicit task sequence learning in patients with Parkinson's disease, frontal lesions and amnesia: The critical role of fronto–striatal loops. *Neuropsychologia*, *51*(14), 3014-3024
- Mesmin, C., Wallon, P., Amara, M., & Baldy, R. (1996). Analyse automatique d'un test psychologique: La figure de Rey, approche préliminaire. *Psychologie & éducation*, (26), 59-79.
- Meyer, G. J., Finn, S. E., Eyde, L. D., Kay, G. G., Moreland, K. L., Dies, R. R., ... & Reed, G. M. (2001). Psychological testing and psychological assessment: A review of evidence and issues. *American psychologist*, *56*(2), 128.

- Mollion, H., Dominey, P. F., Broussolle, E., & Ventre-Dominey, J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation selectively improves motor and visual memory performance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(11), 2019-2025.
- Mure, H., Tang, C. C., Argyelan, M., Ghilardi, M. F., Kaplitt, M. G., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2012). Improved sequence learning with subthalamic nucleus deep brain stimulation: evidence for treatment-specific network modulation. *The Journal of Neuroscience*, 32(8), 2804-2813.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130(11), 2887-2897.
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856-869.
- Nieuwboer, A., Rochester, L., Müncks, L., & Swinnen, S. P. (2009). Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism & related disorders*, 15, S53-S58.
- Nissen MJ, Bullemer P (1987): Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cogn Psych* 19:1–32.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of neurology*, 34(4), 594-602.
- Peigneux P., Meulemans, T., Van der Linden, M., Salmon, E., & Petit, H. (1999). Exploration of implicit artificial grammar learning in Parkinson's disease. *Acta neurologica belgica*, 99(2).
- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *The Journal of neuroscience*, 22(4), 1397-1406.
- Perez, F., Helmer, C., Dartigues, J. F., Auriacombe, S., & Tison, F. (2010). A 15-year population-based cohort study of the incidence of Parkinson's disease and dementia with

- Lewy bodies in an elderly French cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(7), 742-746.
- Reber A. S. (1989). Implicit learning and tacit knowledge. *J. Exp. Psychol. Gen.* 118, 219–235 10.1037/0096-3445.118.3.219.
- Robertson, V. H., Evans, A. E., Harrison, D. J., Precious, S. V., Dunnett, S. B., Kelly, C. M., & Rosser, A. E. (2013). Is the adult mouse striatum a hostile host for neural transplant survival?. *Neuroreport*, 24(18), 1010.
- Ruitenbergh, M. F., Duthoo, W., Santens, P., Notebaert, W., & Abrahamse, E. L. (2015). Sequential movement skill in Parkinson's disease: A state-of-the-art. *Cortex*.
- Saint-Cyr, J. A., TAYLOR, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111(4), 941-960.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., & Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(2), 265-273.
- Seidler RD, Tuite P, Ashe J (2007) Selective impairments in implicit learning in Parkinson's disease. *Brain Res* 1137: 104–110.
- Shin JC, Ivry RB (2003) Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions. *J Cogn Neurosci* 15: 1232–1243.
- Shiner, T., Seymour, B., Wunderlich, K., Hill, C., Bhatia, K. P., Dayan, P., & Dolan, R. J. (2012). Dopamine and performance in a reinforcement learning task: evidence from Parkinson's disease. *Brain*, 135(6), 1871-1883.
- Siegert, R. J., Taylor, K. D., Weatherall, M., & Abernethy, D. A. (2006). Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*, 20(4), 490.
- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(7), 1104-1107.

- Smith JG, Siegert RJ, McDowall J, Abernethy D (2001) Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 45: 378–391.
- Sommer M, Grafman J, Clark K, Hallett M (1999) Learning in Parkinson's disease: Eye blink conditioning, declarative learning and procedural learning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 27–34.
- Stephan MA, Meier B, Zaugg SW (2011) Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain Cogn* 75: 135– 140.
- Tinetti, M. E., Inouye, S. K., Gill, T. M., & Doucette, J. T. (1995). Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence: unifying the approach to geriatric syndromes. *Jama*, 273(17), 1348-1353.
- Vanderheyden J.E., Bouilliez, D.J., (livre). Traiter le parkinson, Ed De Boeck, 2010, 458p.
- Werheid K, Zysset S, Müller A, Reuter M, von Cramon DY (2003) Rule learning in a serial reaction time task: An fMRI study on patients with early Parkinson's disease. *Cognitive Brain Res* 16: 273–284.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S., & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: Evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 413-418.
- Wilkinson L, Khan Z, Jahanshahi M (2009) The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: Evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47: 2564–2573.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological review*, 105(3), 558.
- Wright, M. J., Burns, R. J., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, 28(2), 151-159.
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 128(10), 2250-2259.

Zagnoli, F., Rouhart, F (livre). Maladie de Parkinson, Ed Doin, Collection conduites, 2006, 209p.

ANNEXE 1 : UPDRS partie 3 : examen moteur

1. Parole.
2. Expression faciale.
3. Tremblement de repos.
4. Tremblement d'action ou tremblement postural des mains.
5. Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations, avec un sujet relâché en position assise, ne pas tenir compte de la roue dentée).
6. Tapotement des doigts (le sujet fait des mouvements rapides et de grande amplitude du pouce sur l'index de chaque main séparément).
7. Mouvements des mains (le sujet ouvre et ferme les mains avec la main la plus grande amplitude possible, chaque main séparément).
8. Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément).
9. Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied, l'amplitude doit être d'environ 7,5cm).
10. Se lever d'une chaise (le sujet assis essaie de se lever d'une chaise, les bras pliés sur la poitrine).
11. Posture.
12. Stabilité posturale (réponse à un déplacement postural soudain, produit par une poussée sur les épaules alors que le sujet est debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés ; le patient doit être prévenu).
13. Démarche
14. Bradikynésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général).

Evaluation des participants en condition où la SCP est arrêtée et à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h (Stim OFF/Med OFF) ; où la SCP est arrêtée après ingestion d'une dose de charge de L-Dopa (Stim OFF/Med ON) ; où la SCP est en marche et le participant est à jeun de tout traitement dopaminergique depuis 12h (Stim ON/Med OFF) ; et où la SCP est en marche après ingestion d'une dose de charge de L-Dopa (Stim ON / Med ON).

ANNEXE 2 : Questionnaire pdq-39

Questionnaire à remplir par le patient

Date : |_|_| |_|_| |_|_|

A cause de votre maladie de Parkinson, combien de fois avez-vous vécu l'une des situations suivantes, au cours du MOIS PRÉCÉDENT ?

Veillez cocher une case pour chaque réponse : Jamais, Rarement, Parfois, Souvent, Toujours ou totalement incapable.

1. Avez-vous eu des difficultés dans la pratique de vos loisirs ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

2. Avez-vous eu des difficultés à vous occuper de votre maison, par exemple : bricolage, ménage, cuisine ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

3. Avez-vous eu des difficultés à porter des sacs de provisions ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

4. Avez-vous eu des problèmes pour faire 1 km à pied ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

5. Avez-vous eu des problèmes pour faire 100 m à pied ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

6. Avez-vous eu des problèmes à vous déplacer chez vous, aussi aisément que vous l'auriez souhaité ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

7. Avez-vous eu des difficultés à vous déplacer dans les lieux publics ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

8. Avez-vous eu besoin de quelqu'un pour vous accompagner lors de vos sorties ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

9. Avez-vous eu peur ou vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) à l'idée de tomber en public ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

10. Avez-vous été confiné(e) chez vous plus que vous ne l'auriez souhaité ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

11. Avez-vous eu des difficultés pour vous laver ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

12. Avez-vous eu des difficultés pour vous habiller ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

13. Avez-vous eu des problèmes pour boutonner vos vêtements ou pour lacer vos chaussures ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

14. Avez-vous eu des problèmes pour écrire lisiblement ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

15. Avez-vous des difficultés pour couper la nourriture ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

16. Avez-vous eu des difficultés pour tenir un verre sans le renverser ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

17. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

18. Vous êtes-vous senti(e) isolé(e) et seul(e) ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

19. Vous êtes-vous senti(e) au bord des larmes ou avez-vous pleuré ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

20. Avez-vous ressenti de la colère ou de l'amertume ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

21. Vous êtes-vous senti(e) anxieux(se) ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

22. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) pour votre avenir ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

23. Avez-vous ressenti le besoin de dissimuler aux autres votre maladie de Parkinson ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

24. Avez-vous évité des situations où vous deviez manger ou boire en public ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

25. Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) en public à cause de votre maladie de Parkinson ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

26. Vous êtes-vous senti(e) inquiet(e) des réactions des autres à votre égard ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

27. Avez-vous eu des problèmes dans vos relations avec vos proches ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

28. Avez-vous manqué du soutien, dont vous aviez besoin, de la part de votre époux(se) ou conjoint(e) ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

29. Avez-vous manqué du soutien dont vous aviez besoin, de la part de votre famille ou de vos amis proches ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

30. Vous êtes-vous endormi(e) dans la journée de façon inattendue ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

31. Avez-vous eu des problèmes de concentration, par exemple en lisant ou en regardant la télévision ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

32. Avez-vous senti que votre mémoire était mauvaise ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

33. Avez-vous fait de mauvais rêves, ou eu des hallucinations ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

34. Avez-vous eu des difficultés pour parler ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

35. Vous êtes-vous senti(e) incapable de communiquer normalement avec les autres ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

36. Vous êtes-vous senti(e) ignoré(e) par les autres ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

37. Avez-vous eu des crampes ou des spasmes musculaires douloureux ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

38. Avez-vous eu mal ou avez-vous eu des douleurs dans les articulations ou dans le corps ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

39. Avez-vous eu la sensation désagréable de chaud ou de froid ?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>				

Mobilité : questions 1 à 10 ; Soutien social : questions 27 à 39 ; Activité de la vie quotidienne : questions 11 à 16 ; Troubles cognitifs : questions 30 à 33 ; Bien être affectif : questions 17 à 22 ; Communications : questions 34 à 36 ; Gêne psychologique : questions 23 à 26 ; Inconfort physique : questions 37 à 39

ANNEXE 3 : Document utilisé pour la passation de la tâche

FICHE PARTICIPANT : *Sujet n° :* *Date :*

Date de naissance :

- Date du diagnostic :
- Côté le plus atteint :
- Date stimulation cérébrale :
- Niveau d'études (profession) :

- Stades (Hoen et Yahr) :
- MMSE :
- UPDRS :
- TMT(posologie) :

- Avez-vous pratiqué une activité sportive durant plus de **2 ans** et avec une fréquence de **2 fois** par semaine au moins ? Oui Non

Si oui, quelle(s) activité(s) ? Danse ? Tai Chi ?

Avez-vous pratiquez une activité musicale ?

- **Questionnaire de préférence manuelle.** Veuillez indiquer la main que vous préférez utiliser pour les activités proposées. Si vous n'avez pas de préférence particulière cochez « Peu importe ».

POUR :	Quelle main préférez-vous utiliser ?			Utilisez-vous parfois l'autre main ?	
	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Ecrire	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dessiner	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Lancer	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Utiliser des ciseaux	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Utiliser une brosse à dents	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Utiliser un couteau (sans la fourchette)	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Utiliser une cuillère	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Utiliser un balai (main en haut)	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Craquer une allumette	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Ouvrir une boîte (couvercle)	G <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	Peu importe <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

FICHE PASSATION DE LA TACHE :

Phase 1 : tâche n°..... (contrebalancer l'ordre des tâches) = condition : OFF/OFF

Bloc	1	2	3	4	5	6
Observations						

Phase 2 : tâche n°..... (contrebalancer l'ordre des tâches) = condition : OFF/ON

Bloc	1	2	3	4	5	6
Observations						

Phase 3 : tâche n°..... (contrebalancer l'ordre des tâches) = condition : ON/OFF

Bloc	1	2	3	4	5	6
Observations						

Phase 4 : tâche n°..... (contrebalancer l'ordre des tâches) = condition : ON/ON

Bloc	1	2	3	4	5	6
Observations						

Consigne :

4 carrés gris sont représentés sur l'écran. Chaque carré correspond à une touche. Par exemple le carré 1 correspondant à la touche D et ainsi de suite, le carré 2 correspond à la touche F... A chaque fois que le carré change de couleur et qu'il devient jaune, vous devez appuyer sur la touche correspondante.

⇒ Vous devez aller le plus vite possible et sans vous trompez.

Placer vos doigts sur les touches D (index main gauche), F (majeur main gauche), G (index main droite), H (majeur main droite).

Remarques générales pendant la manip :

Questionnaire Post-manip :

- Donnez-moi vos impressions :

Long ?

Ennuyeux ?

(A quel moment ?)

- Avez-vous remarqué quelques choses des différentes de séquences ?
- Etiez-vous capable de prédire où le signal allait arriver ?
- Impression d'automatisation ? Etiez-vous capable de penser à autre chose ?

Ce mémoire a été supervisé
par Jessica Tallet et Elodie Martin

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Jessica Tallet', enclosed within a light blue rectangular box.A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Elodie Martin', written in a cursive style.

Résumé

Mots clés : Maladie de Parkinson _ Apprentissage procédural _ Traitement médicamenteux _ Stimulation cérébrale profonde _ Tâche de temps de réaction sériel _ Données préliminaires

Ce mémoire est une réflexion autour de la mise en place d'un apprentissage moteur dans la Maladie de Parkinson. Plusieurs travaux ont montré les bénéfices de la réhabilitation sur les symptômes moteurs des patients parkinsoniens (Goodwin, 2008) et plus particulièrement au travers de techniques telles que le Tai Chi ou la danse (Li et al., 2012 ; Hackney et al., 2007). Les noyaux gris centraux étant impliqués dans les apprentissages moteurs (Doyon 2009 ; Meier 2013), il est surprenant que les patients, qui présentent une lésion neurodégénérative de ces noyaux, soient capables de réaliser les apprentissages nécessaires à la pratique de ces techniques. Cette étude vise à tester les effets des traitements médicamenteux et/ou de la stimulation cérébrale profonde (SCP) sur l'apprentissage procédural.

Abstract

Keywords : Parkinson's disease _ Procedural Learning _ Drug treatment _ Deep brain stimulation _ Time task of serial reaction _ Preliminary data

This memory is a reflection on the installation of a motor learning in Parkinson's disease. Several studies have mounted the benefits of rehabilitation on the motor symptoms of PD patients (Goodwin, 2008) and especially through techniques such as Tai Chi or dance (Li et al, 2012;.. Hackney et al, 2007). The basal ganglia are involved in the learning motors (Doyon 2009; Meier 2013), it is surprising that patients who have a degenerative lesion of these nuclei are able to achieve the learning outcomes required to practice these techniques. This study aims to test the effects of drug treatments and deep brain stimulation (DBS) on procedural learning.