

# Maladie de Parkinson et impulsivité, quand les régions sous-corticales prennent le contrôle des décisions

C. Atkinson-Clement<sup>1,2</sup>, E. Cavazzini<sup>3</sup>, S. Pinto<sup>1,2</sup>, A. Eusebio<sup>3,4</sup>

**1** Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire Parole et Langage, UMR 7309, Aix-En-Provence, France.

**2** Aix-Marseille Université, CNRS, Brain and Language Research Institute, France.

**3** Aix-Marseille Université, CNRS, Institut de Neurosciences de la Timone, UMR 7289, Marseille, France.

**4** APHM, CHU Timone, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, 13385 Marseille Cedex 05, France

Pour toutes correspondances : cyril.atkinson-clement@lpl-aix.fr

## Résumé

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative connue pour sa symptomatologie motrice (*i.e.* akinésie, rigidité, tremblement). De nombreux traitements permettent aujourd'hui de réduire drastiquement les impacts moteurs de la maladie (Lévodopa et stimulation cérébrale profonde en particulier). Cependant, ces mêmes traitements peuvent induire des effets secondaires, dont certains vont affecter la sphère cognitive en altérant la prise de décision. Comment ces traitements modulent-ils des comportements si complexes, et comment leurs effets secondaires font avancer la recherche fondamentale ?

## Introduction

La maladie de Parkinson (MP) atteint principalement le système dopaminergique lié au fonctionnement des ganglions de la base. Sa symptomatologie motrice est la première cible des traitements existants. Ainsi, la majeure partie des patients bénéficient de traitements pharmacologiques (Lévodopa en particulier) visant à combler le manque en dopamine. Ces traitements vont toutefois induire des effets secondaires tant sur les plans moteurs (dyskinésies) que comportementaux (addictions, troubles du contrôle des impulsions). Ainsi, une part croissante de patients peut bénéficier de la stimulation cérébrale profonde (SCP), permettant de réduire les doses de Lévodopa. Cependant, cette approche thérapeutique induit également des altérations des prises de décisions, pouvant se manifester par des comportements impulsifs.

## Dopamine et impulsivité

La dopamine est notamment reconnue pour son rôle modulateur dans la motricité au travers du fonctionnement des structures sous-corticales. Toutefois, elle est aussi impliquée dans d'autres voies de régulation (*i.e.* voie cortico-frontale et méso-cortico-limbique) relativement épargnées par

la dégénérescence neuronale. De ce fait, l'apport médicamenteux, bien que bénéfique à la régulation motrice, peut engendrer une « hyperdopaminergie » de ces autres voies. Généralement, ces symptômes se manifestent par des troubles du contrôle des impulsions qui concernent environ 6 à 14 % des sujets atteints de la MP (Ardouin *et al.* 2009 ; Zhang *et al.* 2014). Ces comportements sont caractérisés par leur nature répétitive et irrépressible induisant pour la personne et/ou son entourage des conséquences délétères. Expérimentalement, ces comportements sont particulièrement observables dans des tâches de prise de décision comprenant une ambiguïté (*e.g.* Iowa Gambling Task de Bechara *et al.*, 1994) ou une prise de risque (*e.g.* Game of Dice Task de Brand *et al.*, 2005). Bien que le rôle exact de la dopamine sur les comportements motivés fasse encore l'objet de débats, il est reconnu qu'elle est un déterminant des comportements d'impulsivité observés dans la MP.

## Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique et impulsivité

La SCP représente depuis les années 80' un nouvel espoir thérapeutique (Benabid *et al.* 1987) qui n'est toutefois envisageable que pour certains patients (Pollak, 2013). Cette opération consiste à implanter

des électrodes de stimulation au niveau d'une structure cible afin d'agir sur les manifestations, notamment motrices, de la maladie. Bien qu'il existe différentes possibilités, c'est principalement le noyau subthalamique (NST) qui est ciblé. En effet, la stimulation de cette structure agit sur une large part des signes moteurs de la maladie et permet de réduire drastiquement l'administration de Lévodopa, ce qui devrait aussi permettre de modérer les effets d'hyperdopaminergie (Limousin *et al.* 1998 ; Krack *et al.* 1998 ; Berney et Vingerhoets, 2004).

Or, l'influence de ce type de traitement sur les comportements des individus est controversée. En effet, certaines études dont celles de Witjas *et al.* (2005), Ardoin *et al.* (2006), Bandini *et al.* (2007), Knobel *et al.* (2008 ; cité par Broen *et al.* 2011) et Eusebio *et al.* (2013) suggèrent que les troubles impulsifs sont particulièrement réduits suite à l'opération. En revanche, Houeto *et al.* (2002) Smeding *et al.* (2007) et Hålbjerg *et al.* (2009) suggèrent l'apparition ou l'aggravation de ces troubles, et cela en dépit de la réduction médicamenteuse.

Cependant, quelles que soient leurs conclusions, ces études suggèrent l'implication du NST dans les manifestations comportementales, rôle notamment mis en avant dans le modèle computationnel de Frank (2006).

### **Le noyau subthalamique comme inhibiteur réactif – Hold your Horses**

Le NST a longtemps été considéré à travers son action de régulation motrice. Or, les travaux anatomo-physiologiques et en imagerie cérébrale suggèrent que le NST, divisé en plusieurs parties (Keuken *et al.* 2012) est interconnecté avec un ensemble de structures (notamment frontales, Nambu *et al.* 2002) et serait impliqué dans de nombreuses fonctions non motrices dont le contrôle des impulsions (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2011).

Ainsi, le modèle computationnel de Frank (Frank, 2006, 2007) postule que le NST aurait un rôle d'intégration et de contrôle dans l'exécution d'une réponse. Chronologiquement, lorsque le système serait dans une situation nécessitant de sélectionner une réponse parmi plusieurs (faire un choix), le NST enverrait un signal de « NoGo » général donnant au système le temps de sélectionner la réponse

optimale et d'inhiber les réponses non sélectionnées. Ce contrôle serait spécifique aux situations de conflit décisionnel complexe, permettant de réagir à un stimulus lorsque celui-ci est perçu. Il s'agirait donc d'une inhibition réactive, dépendante de la complexité de la décision à prendre.

Cependant, de nouvelles investigations ont permis de mettre en avant que ce rôle du NST ne serait pas spécifique aux situations de prise de décision complexes, mais pourrait jouer un rôle de « NoGo » permanent (*i.e.* inhibition proactive ; Ballanger *et al.* 2009).

### **Le noyau subthalamique comme inhibiteur proactif – Release your Horses**

Le modèle *Release your horses* fait référence à un autre type de contrôle inhibiteur (Ballanger *et al.* 2009). Celui-ci représente un contrôle proactif, permettant de réguler les actions motrices et/ou cognitives avant même la perception d'un stimulus. Contrairement à l'hypothèse *Hold your horses*, le NST aurait ici un rôle d'inhibiteur permanent. Ce n'est que lorsqu'un signal pertinent apparaîtrait que le NST induirait une libération de la commande motrice et permettrait l'action. De plus, ce nouveau modèle impliquerait d'autres structures cérébrales que celles qui sont impliquées dans le modèle réactif (Jaffard *et al.* 2008)

Ainsi, les deux modèles se distinguent d'une part par leur temporalité d'action, l'un postulant une inhibition réactive déclenchée par la perception d'un stimulus, l'autre une inhibition proactive mise en place avant l'apparition d'un stimulus, et d'autre part par les structures cérébrales impliquées (Ballanger *et al.* 2009).

Quelle que soit leur conception, ces deux modèles considèrent le NST comme étant une structure clé dans les processus de prise de décision, mais également dans toute situation nécessitant une réponse motrice et/ou cognitive. De ce fait, en modifiant l'activité du NST via la SCP, ces signaux inhibiteurs se trouvent altérés, voire supprimés, ce qui pourrait rendre compte des modifications comportementales des sujets ayant été opérés, interprété en termes de troubles impulsifs (Frank *et al.*, 2007 ; Cavanagh *et al.* 2011 ; Coulthard *et al.* 2012).

## Conclusion

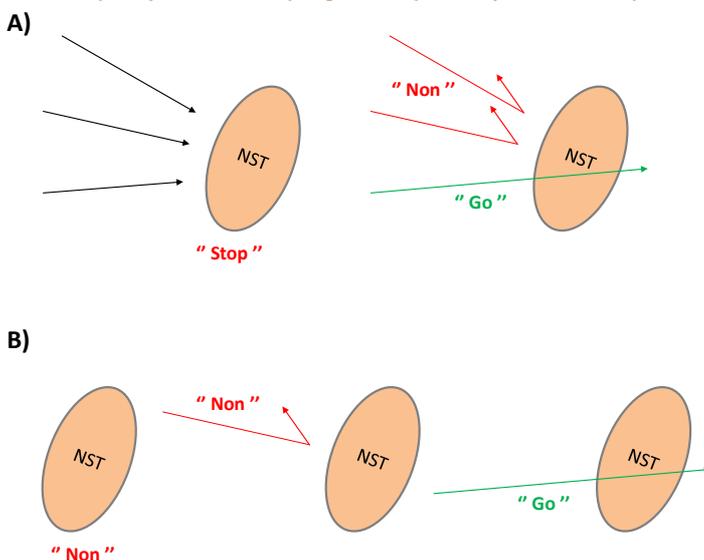
Ainsi, l'hypothèse *Hold your horses* postule que le NST bloquerait toutes les commandes motrices et/ou cognitives pour laisser le temps au système de sélectionner la plus pertinente. Il s'agit donc d'une inhibition réactive, dépendante des stimuli reçus (cf. **Figure 1A**).

À l'inverse, l'hypothèse *Release your horses* suppose que le NST agirait comme inhibiteur permanent, proactif. Cette inhibition serait levée uniquement lorsqu'un signal pertinent serait reçu, laissant la commande s'effectuer (cf. **Figure 1B**).

Toutefois, une récente étude postule un nouveau rôle pour le NST (Zenon *et al.*, 2016). Ce dernier n'aurait ici plus un rôle d'inhibiteur, mais serait directement impliqué dans l'évaluation et la sélection de l'action.

De fait, ces modèles devraient permettre de mieux comprendre le rôle du NST, cible majeure de la SCP, et éventuellement permettre à terme de mieux contrôler ses effets secondaires.

**Figure 1 : Schémas simplifiés illustrant les modèles réactif (*Hold your horses*, A) et proactif (*Release your horses*, B).**



## Bibliographie

Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P.M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., Krack, P. (2009). **Évaluation des troubles comportementaux hyper-et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson.** *Revue Neurologique*, 165 (11), 845-56.

Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., Pelissolo, A., Moro, E., Lhommée, E., Lang, A.E., Agid, Y., Benabid, A.L., Pollak, P., Mallet, L., Krack, P. (2006). **Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation.** *Movement Disorders*, 21 (11), 1941-6.

Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E., Strafella, A.P. (2009). **Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses.** *Annals of Neurology*, 66 (6), 817-24.

Bandini, F., Primavera, A., Pizzorno, M., Cocito, L. (2007). **Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease.** *Parkinsonism & Related Disorders*, 13 (6), 369-71.

Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W. (1994). **Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex.** *Cognition*, 50 (1), 7-15.

Benabid, A.M., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., de Rougemont, J. (1987). **Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactoc surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease.** *Appl Neurophysiol*, 50 (1-6), 344-6.

Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., Markowitsch, H.J. (2005). **Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions.** *Neuropsychology*, 19 (3), 267-77.

Broen, M., Duits, A., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., Winogrodzka, A. (2011). **Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review.** *Parkinsonism & Related Disorders*, 17 (6), 413-7.

Cavanagh, J.F., Wiecki, T.V., Cohen, M.X., Figueroa, C.M., Samanta, J., Sherman, S.J., Frank, M.J. (2011). **Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold.** *Nature Neuroscience*, 14 (11), 1462-7.

CHUV, L. (2004). **Stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson: effets moteurs et comportementaux.** *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 155 (8), 399-406.

- Coulthard, E.J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L.K., Murphy, G., Keeley, S., Whone, A.L. (2012). **Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making.** *Brain*, 135 (pt 12), 3721-34.
- Eusebio, A., Witjas, T., Cohen, J., Fluchère, F., Jouve, E., Régis, J., Azulay, J.P. (2013). **Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84 (8), 868-74.
- Frank, M.J. (2006). **Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making.** *Neural Networks*, 19 (8), 1120-36.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., Sherman, S.J. (2007). **Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism.** *Science*, 318 (5854), 1309-12.
- Hälbig, T.D., Tse, W., Frisina, P.G., Baker, B.R., Hollander, E., Shapiro, H., Tagliati, M., Koller, W.C., Olanow, C.W. (2009). **Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease.** *European Journal of Neurology*, 16 (4), 493-7.
- Houeto, J.L., Mesnage, V., Mallet, L., Pillon, B., Gargiulo, M., Du Moncel, S.T., Bonnet, A.M., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., Agid, Y. (2002). **Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72 (6), 701-7.
- Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J.L., Anton, J.L., Roth, M., Nazarian, B., Boulinguez, P. (2008). **Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI.** *Neuroimage*, 42 (3), 1196-206.
- Keuken, M.C., Uylings, H.B., Geyer, S., Schäfer, A., Turner, R., Forstmann, B.U. (2012). **Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus.** *Front Neuroanat*, 6, 14.
- Knobel, D., Aybek, S., Pollo, C., Vingerhoets, F.J., Berney, A. (2008). **Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report.** *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21 (3), 187-9.
- Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Xie, J., Benazzouz, A., Benabid, A.L. (1998). **Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease.** *Brain*, 121 (3), 451-7.
- Lim, S.Y., O'Sullivan, S.S., Kotschet, K., Gallagher, D.A., Lacey, C., Lawrence, A.D., Lees, A.J., O'Sullivan, D.J., Peppard, R.F., Rodrigues, J.P., Schrag, A., Silberstein, P., Tisch, S., Evans, A.H. (2009). **Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease.** *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (9), 1148-52.
- 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), 1105-11.
- Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M. (2002). **Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway.** *Neuroscience Research*, 43 (2), 111-7.
- Pollak, P., (2013). **Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection.** *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 97-103.
- Rodriguez-Oroz, M.C., López-Azcárate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., Guridi, J., Artieda, J., Obeso, J.A. (2010). **Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease.** *Brain*, 134 (Pt 1), 36-49.
- Smeding, H.M.M., Goudriaan, A.E., Foncke, E.M.J., Schuurman, P.R., Speelman, J.D., Schmand, B. (2007). **Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78 (5), 517-9.
- Witjas, T., Baunez, C., Henry, J.M., Delfini, M., Régis, J., Cherif, A.A., Peragut, J.C., Azulay, J.P. (2005). **Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation.** *Movement Disorders*, 20 (8), 1052-5.
- Zénon, A., Duclos, Y., Carron, R., Witjas, T., Baunez, C., Régis, J., Azulay, J.P., Brown, P., Eusebio, A. (2016). **The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making.** *Brain*, 139 (6), 1630-43.
- Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., Yang, J., Huang, J., Xiong, N., Wang, T. (2014). **Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease.** *Front Aging Neurosci*, 6 (6), 318.