

Université de Montréal

**Effets de la stimulation magnétique transcrânienne dans la  
maladie de Parkinson avec déficits cognitifs légers**

par  
Jessica Trung

Département de Neurosciences  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences neurologiques

Août 2015

© Jessica Trung, 2015

## Résumé

Beaucoup de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) peuvent souffrir de troubles cognitifs dès les étapes initiales de la maladie et jusqu'à 80% d'entre eux vont développer une démence. Des altérations fonctionnelles au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), possiblement en relation avec le noyau caudé, seraient à l'origine de certains de ces déficits cognitifs. Des résultats antérieurs de notre groupe ont montré une augmentation de l'activité et de la connectivité dans la boucle cortico-striatale cognitive suite à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) utilisant des paramètres « theta burst » intermittent (iTBS) sur le CPFDL gauche.

Pour cette étude, 24 patients atteints de la MP avec des troubles cognitifs ont été séparés en 2 groupes : le groupe iTBS active (N=15) et le groupe sham (stimulation simulée, N=9). Une batterie neuropsychologique détaillée évaluant cinq domaines cognitifs (attention, fonctions exécutives, langage, mémoire et habiletés visuo-spatiales) a été administrée lors des jours 1, 8, 17 et 37. Le protocole iTBS a été appliqué sur le CPFDL gauche durant les jours 2, 4 et 7. Les scores z ont été calculés pour chaque domaine cognitif et pour la cognition globale.

Les résultats ont montré une augmentation significative de la cognition globale jusqu'à 10 jours suivant l'iTBS active, particulièrement au niveau de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuo-spatiales. Cet effet sur la cognition globale n'est pas répliqué dans le groupe sham. Ces résultats suggèrent donc que l'iTBS peut moduler la performance cognitive chez les patients atteints de MP avec des déficits cognitifs.

**Mots-clés :** Maladie de Parkinson, Déficiets cognitifs, Stimulation magnétique transcrânienne, iTBS

## **Abstract**

Cognitive impairment affects many patients with Parkinson's disease (PD) in the early phase of the disease and up to 80% of them will eventually develop dementia. Many studies suggests that these cognitive deficits are mediated by functional alterations in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), possibly in relation with the caudate nucleus. Previous results from our group showed an increase in activity and connectivity within the cognitive cortico-striatal loop when applying transcranial magnetic stimulation (TMS) using intermittent « theta burst » (iTBS) parameters over left DLPFC.

For this study, 24 idiopathic PD patients with cognitive impairment were recruited and divided into two groups : active iTBS group (N=15) and sham group (simulated stimulation, N=9). Detailed neuropsychological assessment of five cognitive domains (attention, executive functions, language, memory, visuospatial abilities) was performed on day 1, 8, 17 and 37. iTBS protocol over left DLPFC was performed on day 2, 4 and 7. Z scores were calculated for each domain and for the overall cognition performance.

Our results showed a significant increase in overall cognition up to 10 days after receiving active iTBS, improving mainly attention, executive functions and visuospatial abilities. This effect was not replicated in the sham group. Therefore, our results suggest that iTBS can modulate cognitive performance in PD patients with cognitive deficits.

**Keywords** : Parkinson's disease, Cognitive impairment, TMS, iTBS

# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>i</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>ii</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>iii</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>v</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>vi</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>vii</b>
<b>Chapitre 1 : Introduction</b> .....	<b>9</b>
1. Maladie de Parkinson.....	9
1.1 Historique : .....	9
1.2 Physiopathologie de la MP : .....	9
1.3 Épidémiologie : .....	11
1.4 Symptômes : .....	12
1.5 Traitement des symptômes moteurs dans la MP : .....	15
2. Troubles cognitifs dans la MP: .....	16
2.1 Démence : .....	16
2.2 Troubles cognitifs légers (TCL) : .....	16
2.3 Traitements des déficits cognitifs dans la MP : .....	23
3. Stimulation magnétique transcrânienne : .....	24
3.1 Description générale : .....	24
3.2 Paramètres de la SMT: .....	24
3.3 Mécanismes d'action de la SMT: .....	25
3.4 SMTr et la boucle cognitive cortico-striatale : .....	26
3.5 SMTr et la cognition: .....	28
4. Objectifs et Hypothèses .....	29
<b>Méthodologie</b> .....	<b>30</b>
1. Participants:.....	30
2. Design expérimental: .....	31

2.1 Tests neuropsychologiques et cliniques : .....	32
2.2 Stimulation magnétique transcrânienne : .....	33
2.3 Acquisition des images IRM : .....	34
2.4 Analyses statistiques: .....	34
<b>Résultats</b> .....	<b>38</b>
1. Résultats des tests cliniques : .....	38
2. Résultats des tests neuropsychologiques : .....	39
<b>Discussion générale</b> .....	<b>45</b>
1. Effets de l’iTBS active sur la cognition : .....	45
2. Effets de l’iTBS sham sur la cognition : .....	48
3. Effets de l’iTBS sur les autres tests cliniques : .....	49
4. Effets de l’iTBS active vs l’iTBS sham : .....	50
5. Hypothèse générale sur l’effet de l’iTBS ciblant le CPFDL : .....	51
<b>Conclusion</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>Bibliographie</b> .....	<b>i</b>

## Liste des tableaux

-Tableau I : Caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques moyennes de nos 2 groupes de participants à l'état initial pré-stimulation.

-Tableau II : Batterie de tests neuropsychologiques administrée lors de l'étude.

## Liste des figures

-Figure 1 : Activations fronto-striatales chez des patients avec la MP et la MP-TCL lors de la planification d'un changement de règle dans la tâche du Wisconsin (WCST) durant la rétroaction négative.

-Figure 2 : Paramètres de la TBS ainsi que leurs effets sur les potentiels moteurs évoqués (MEP) dans le temps.

-Figure 3 : Activations dans le contraste et dans les analyses de connectivité fonctionnelle entre l'état pré et post-iTBS chez des sujets sains.

-Figure 4 : Schéma simplifié résumant l'ensemble du protocole.

-Figure 5 : Effets du protocole iTBS sur les tests cliniques.

-Figure 6 : Effets du protocole iTBS sur la cognition globale.

-Figure 7 : Effets du protocole iTBS sur les domaines cognitifs.

## Liste des abréviations

- AES – Apathy Evaluation Scale/ Échelle d'évaluation de l'apathie
- ANOVA – Analyse de la variance
- BAI – Inventaire d'anxiété de Beck
- BDI – Inventaire de dépression de Beck
- COMT-I – Inhibiteurs de la catéchol-méthyltransférase
- CPFDL – Cortex préfrontal dorsolatéral
- CPP – Cortex pariétal postérieur
- DD-I – Inhibiteurs de la dopamine décarboxylase
- IRM – Imagerie par résonance magnétique
- iTBS – Stimulation « theta burst » intermittente
- MAO-I – Inhibiteurs de la monoamine oxydase
- MEC – protocole Montréal d'Évaluation de la Communication
- MMSE – Mini-Mental State Examination
- MoCA – Montreal Cognitive Assessment
- MP – Maladie de Parkinson
- PDQ-39 – Parkinson Daily Questionnaire/ Questionnaire sur la qualité de vie des patients avec la maladie de Parkinson (39 items)
- SETS – Stanford Expectations of Treatment Scale/Échelle des attentes envers le traitement de Stanford
- SMT – Stimulation magnétique transcrânienne
- SMT<sub>r</sub> – Stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- SNpc – Substantia nigra pars compacta
- TBS – Stimulation « theta burst »
- TCL – Troubles cognitifs légers
- TCSP – Trouble du comportement en sommeil paradoxal
- TEP – Tomographie par émission de positons
- UPDRS – United Parkinson's Disease Rating Scale

## Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, Dr Oury Monchi, de m'avoir accueilli au sein de son équipe et de m'avoir soutenu tout au long de ma maîtrise, que ce soit par des conseils pratiques, des suggestions statistiques ou des opportunités d'apprentissage.

Je tiens aussi à remercier Dr Alexandru Hanganu pour m'avoir guidé et conseillé à toutes les étapes de ce projet, ainsi que Stevan Jobert pour sa contribution essentielle au niveau des évaluations neuropsychologiques.

Ensuite, je voudrais remercier mon comité de parrainage, Dr Alain Ptito et Dr Pierre Rainville, pour leurs précieux conseils durant les rencontres du comité.

Je souhaiterais également remercier Clotilde Degroot, France Lainé et Imen Ben Hmida pour leur soutien indispensable au niveau du recrutement des participants, Béatriz Meija-Constantin et Guillaume Vallet pour leur expertise en neuropsychologie, Noémie Auclair-Ouellet pour ses commentaires très appréciés sur le mémoire, Helli Raptis pour son aide lors des sessions de stimulation magnétique transcrânienne ainsi que Carollyn Hurst pour son support lors des sessions d'IRM.

Enfin, un énorme merci à ma famille pour leur présence et leur soutien tout au long de mon cheminement.

# Chapitre 1 : Introduction

## 1. Maladie de Parkinson

### 1.1 Historique :

La maladie de Parkinson (MP) a d'abord été décrite dans la publication « *An essay on the shaking palsy* » de James Parkinson en 1817, sous le nom de paralyse agitante. Cet essai illustre les cas de six patients atteints par cette maladie ainsi que leur évolution dans le temps.

Les principaux symptômes répertoriés dans cet écrit étaient majoritairement de type moteur: tremblements involontaires au repos, diminution de la force musculaire, posture repliée vers l'avant, festination (accélération durant la marche), etc (Parkinson, 1817).

Jean-Martin Charcot a été un autre grand contributeur à l'avancée des connaissances dans cette maladie. Charcot a entre autres permis la distinction entre la MP et la sclérose en plaques grâce à une description plus précise des symptômes moteurs, notamment la présence de rigidité et de bradykinésie (Goetz, 2011). Il a d'ailleurs été à l'origine du nom contemporain de la maladie de Parkinson, qu'il a renommé en l'honneur de James Parkinson en 1877 (Lees, 2007).

D'autres chercheurs ont fortement contribué à la compréhension de la physiopathologie de la MP comme Edouard Brissaud, qui a émis l'hypothèse qu'une lésion ischémique au niveau de la substance noire du striatum pourrait être à l'origine de cette maladie (Brissaud, 1895) et Frédéric Lewy, qui est à l'origine de ce que l'on appelle maintenant les corps de Lewy (Lewy, 1912). Cependant, ce n'est que récemment que la communauté scientifique s'est attardée sur les symptômes cognitifs dans la MP, qui étaient jusqu'alors négligés malgré les écrits de Benjamin Ball sur des cas de troubles intellectuels dans cette maladie en 1882 (Ball, 1882).

### 1.2 Physiopathologie de la MP :

La physiopathologie de la MP est encore loin d'être élucidée. Cependant, il a été montré que les symptômes moteurs sont liés à la perte de neurones dopaminergiques dans la substantia

nigra pars compacta (SNpc). Cette diminution neuronale est évaluée à environ 70% lors du diagnostic de la maladie (Goldenberg, 2008). Les neurones dopaminergiques du SNpc sont normalement impliqués dans le circuit nigrostriatal des ganglions de la base, notamment en modulant l'activité motrice grâce à leurs projections au striatum dorsal (noyau caudé, putamen). Bien que la mort neuronale affecte ce circuit dès le début de la MP, elle n'est pas confinée au striatum dorsal. Le circuit méso-cortico-limbique des neurones dopaminergiques, qui est souvent impliqué dans les troubles neuropsychiatriques, est également affecté dans la MP. La partie méso-limbique de ce circuit contient des neurones venant de l'aire tegmentale ventrale (VTA) qui projettent entre autres vers le striatum ventral (nucleus accumbens et tubercule olfactif), l'amygdale et l'hippocampe. Quant à la partie méso-corticale, elle prend aussi son origine au niveau du VTA, mais projette vers des régions corticales comme le cortex préfrontal médian, le cortex cingulé et le cortex périrhinal (Calabresi et al., 2006). Les neurones dopaminergiques de ce circuit méso-cortico-limbique sont aussi dégradés dans la MP mais de façon moindre que ceux du SNpc et sont plutôt affectés vers la fin de la maladie (Dauer & Przedborski, 2003). En fait, certaines études suggèrent que cette perte neuronale du VTA soit en partie causée par la surdose de dopamine du striatum ventral médiée par le traitement dopaminergique dans la MP (Cools, 2006; Gotham et al., 1988). La MP affecte également d'autres régions, comme l'hypothalamus latéral ainsi que la région corticale du gyrus parolfactif (Price et al., 1978).

Plusieurs études ont observé des altérations au niveau des neurones non dopaminergiques dans le cerveau, dont une diminution des neurones cholinergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. Plus précisément, une étude de Politis et ses collègues suggère que la dysfonction sérotoninergique affecte d'abord le noyau caudé, le thalamus, l'hypothalamus et le cortex cingulé antérieur au début de la MP. Les neurones sérotoninergiques du putamen, de l'insula, du cortex cingulé postérieur et du cortex préfrontal deviennent ensuite progressivement atteints. Puis, la neurotransmission sérotoninergique du striatum ventral, du noyau raphé et de l'amygdale deviennent aussi dysfonctionnelles dans les stades plus avancés de la maladie (Politis et al., 2010). Une perte des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert ainsi que du noyau pédonculopontique a également été observée chez les patients avec

la MP (Bohnen & Albin, 2011). Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et des ganglions sympathiques sont aussi réduits dans la MP (Espay et al., 2014).

Par ailleurs, les différents systèmes de neurotransmission touchés dans la MP ont tous un effet modulateur au niveau des ganglions de la base, que ce soit via le circuit moteur, le circuit limbique ou le circuit cognitif (Hornykiewicz, 2013). Il n'est donc pas étonnant que la MP se manifeste de manière si variable au niveau phénotypique.

Plusieurs phénomènes peuvent être à l'origine de la perte neuronale dans la MP. L'un de ces mécanismes est l'accumulation de corps de Lewy dans les neurones. Les corps de Lewy sont formés d'agrégats de protéines insolubles, dont la plus connue est l'alpha-synucléine ( $\alpha$ Syn), qui se déposent dans les neurones. Ces inclusions peuvent être toxiques pour les cellules et ainsi causer leur mort (Davie, 2008). Le mécanisme par lequel les dépôts de corps de Lewy entraînent la mort neuronale reste cependant encore très nébuleux. D'autres phénomènes peuvent aussi causer la perte de neurones comme la disruption des mécanismes protéolytiques (McNaught et al., 2003) et le dysfonctionnement dans les mitochondries (Schapira, 1994). Ces mécanismes sont d'ailleurs touchés par plusieurs mutations présentes dans la MP d'étiologie familiale.

Récemment, plusieurs études ont indiqué que la MP ne se résumait pas seulement à une atteinte dopaminergique dans le cerveau, mais serait plutôt une maladie multi-systémique. En effet, une agrégation d' $\alpha$ Syn a été observée dans des régions hors du cerveau chez les patients avec la MP, comme dans le système nerveux entérique. Ces anomalies de l' $\alpha$ Syn seraient reliées avec certains symptômes non-moteurs présents dans la MP tels que la constipation (Jellinger, 2011).

### **1.3 Épidémiologie :**

La MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, affectant environ 0,5% à 1 % des personnes âgées entre 65 et 69 ans ainsi que 1 à 3% des personnes âgées de plus de 80 ans selon des études sur différentes communautés dans le monde (Tanner & Goldman, 1996).

Aucune cause principale de la MP idiopathique n'a été trouvée jusqu'à présent. Cependant, la génétique semble avoir une influence sur le développement de cette maladie. En effet, de nombreuses études ont observé un lien entre des mutations génétiques et des manifestations familiales de la MP. Parmi ces mutations, on retrouve, entre autres, celles affectant la protéine  $\alpha$ Syn, la protéine Parkin, la kinase PINK1, la protéine LRRK2 et l'enzyme GBA. Ces mutations agissent majoritairement au niveau du métabolisme cellulaire comme dans la régulation des protéines ou dans la fonction mitochondriale (Obeso et al., 2010).

Certains facteurs environnementaux pourraient également affecter le développement de la MP. Par exemple, l'exposition aux pesticides/herbicides (Semchuk et al., 1992) ainsi que des antécédents de trauma crânien sévère (Goldman et al., 2006) semblent être associés avec un plus grand risque de développer la MP tandis que la consommation de café (Ascherio et al., 2001) et le tabagisme (Baron, 1986) semblent diminuer ce risque.

## **1.4 Symptômes :**

### **1.4.1 Symptômes moteurs :**

Les symptômes classiques de cette maladie sont le tremblement au repos, la rigidité, la bradykinésie ainsi que l'instabilité posturale.

Le tremblement au repos est le symptôme le plus commun et affecterait près de 69% des patients dès le début de la MP (Hughes et al., 1993). Ces tremblements ont une fréquence d'environ 4-6 Hz et sont asymétriques dans la MP, contrairement au tremblement essentiel (Jankovic, 2008).

La rigidité se manifeste comme une résistance accrue, typiquement similaire à une roue dentée, tout au long du mouvement passif. Ce symptôme peut affecter plusieurs régions telles que les bras, le cou et les jambes, qui sont les parties les plus souvent vérifiées en clinique.

La bradykinésie est définie comme étant un ralentissement des mouvements, autant dans leur planification, leur initiation que leur exécution. Ce symptôme peut se manifester sous plusieurs formes, comme dans la lenteur à faire des activités quotidiennes (ex : douche,

s'habiller, etc.), la perte d'expression faciale ou la perte des gesticulations spontanées (Jankovic, 2008).

L'instabilité posturale, ou la perte d'équilibre, est une cause fréquente des chutes chez les patients avec la MP et elle se manifeste plutôt dans les stades avancés de la maladie (Williams et al., 2006).

D'autres signes moteurs peuvent également être associés à la MP, dont la micrographie (écriture minuscule), la dysarthrie (désordres d'articulation au niveau de la parole), la posture courbée ou la perte de dextérité manuelle (Jankovic, 2008).

Ces symptômes moteurs sont d'ailleurs à la base du diagnostic clinique de la MP. Plusieurs ensembles de critères ont été élaborés par différents groupes pour diagnostiquer la MP. Les critères du *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* sont souvent utilisés en clinique et impliquent la présence de bradykinésie en plus d'un autre symptôme cardinal parmi les 3 restants, soit le tremblement au repos, la rigidité ou l'instabilité posturale. Trois autres critères permettant d'appuyer le diagnostic de la MP parmi les suivants sont également nécessaires pour poser le diagnostic: début unilatéral de la maladie, tremblement de repos, maladie progressive, asymétrie persistante de la maladie, excellente réponse à la lévodopa (70-100%), chorée induite par la lévodopa (dyskinésie), réponse à la lévodopa durant 5 ans ou plus, évolution clinique durant 10 ans ou plus (Jankovic, 2008). Il faut évidemment aussi exclure les diagnostics différentiels possibles à la MP.

#### 1.4.2 Symptômes non-moteurs :

En plus des manifestations motrices décrites précédemment, les patients avec la MP peuvent aussi avoir d'autres symptômes, que l'on qualifie de « non moteurs ». Ces derniers apparaissent parfois avant les troubles moteurs de la maladie (Chaudhuri et al., 2005) et peuvent être encore plus incapacitants que les symptômes moteurs dans certains cas (Gulati et al., 2004).

Par exemple, les patients avec la MP peuvent être atteints de déficits sensoriels. Le symptôme le plus fréquent dans ce groupe est la diminution de l'odorat, qui est présent chez jusqu'à 90% des patients avec la MP et qui fait partie des symptômes les plus précoces dans

cette maladie. La douleur touche environ 40-50% de patients (Goetz et al., 1986) et la diminution de la vue est également fréquente (Park & Stacy, 2009).

Des troubles autonomiques sont aussi associés à la MP comme la constipation, symptôme très fréquent affectant jusqu'à 60% des patients (Poewe, 2008). Cette manifestation clinique est présente avant les symptômes moteurs selon une étude de Korczyn (Korczyn, 1990). L'hypotension orthostatique et les troubles urogénitaux sont également associés à la MP, surtout dans les stades plus avancés de la maladie (Poewe, 2008).

De plus, entre 60 et 98% des patients avec la MP sont touchés par des troubles du sommeil (Stacy, 2002). Parmi ces désordres du sommeil, on retrouve le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), qui est caractérisé par une absence d'atonie musculaire et donc par la mise en action des rêves ou des cauchemars lors de cette phase du sommeil. Le TCSP se manifeste avant les symptômes moteurs (Schenck et al., 1996) et a été suggéré comme étant un facteur de risque du déclin cognitif (Gagnon et al., 2009). L'insomnie, la somnolence excessive et la fragmentation du sommeil peuvent aussi être associées à l'évolution de la MP (Park & Stacy, 2009).

Certains troubles neuropsychiatriques sont également très fréquents dans la MP. Par exemple, la dépression et l'anxiété affectent jusqu'à 40% des patients avec la MP (Cummings, 1992; Park & Stacy, 2009). Notamment, une étude a rapporté que 70% des patients avec la MP seront affectés par la dépression au moins une fois au cours de la maladie (Mallet & Allart, 2004). Une étude de Hanganu et ses collègues (Hanganu, Degroot, et al., 2014) a d'ailleurs montré une corrélation positive entre des doses élevées de lévodopa et des symptômes dépressifs plus sévères. Quant à la psychose, elle apparaît habituellement environ 10 ans après le diagnostic de la MP et est souvent caractérisée par des hallucinations visuelles, des hallucinations auditives ou des délusions chez ces patients (Fénelon, 2008).

Enfin, des déficits cognitifs sont fréquemment observés aux étapes initiales de la MP, et ils progressent souvent vers une démence aux étapes tardives de la maladie. Ceux-ci affectent aussi grandement la qualité de vie des patients et suscitent de plus en plus d'intérêt dans la communauté scientifique. Le sous-chapitre 2 détaillera cet aspect des troubles cognitifs dans la MP.

### **1.5 Traitement des symptômes moteurs dans la MP :**

Plusieurs médicaments existent pour diminuer les symptômes moteurs à moyen terme dans la MP, dont le plus connu est la lévodopa. La lévodopa tire son utilité du fait qu'elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique avant de se convertir en dopamine dans le système nerveux central, permettant ainsi de pallier la réduction dopaminergique dans la MP. Malheureusement, une utilisation à long terme de la lévodopa par voie orale peut avoir des complications, comme les fluctuations motrices (diminution de la durée de l'effet thérapeutique, dyskinésies, etc.). L'effet thérapeutique de la lévodopa peut être mieux contrôlé lorsqu'elle est associée à des inhibiteurs de la catéchol-méthyltransférase (COMT-I), qui diminuent la dégradation de lévodopa dans la circulation sanguine, ou à des inhibiteurs de la dopamine décarboxylase (DD-I), qui diminuent la conversion de la lévodopa en dopamine dans le sang (Connolly & Lang, 2014). Les agonistes de la dopamine et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO-I), qui permettent tous deux une augmentation de l'activité dopaminergique des neurones, sont aussi utilisés pour traiter les symptômes moteurs de la MP. En effet, les agonistes de la dopamine permettent de simuler l'action de la dopamine endogène en agissant principalement sur les récepteurs D2 post-synaptiques. Contrairement à la lévodopa, ils n'ont pas besoin d'être métabolisés et n'entraînent donc pas la formation de radicaux libres pouvant être toxiques pour les neurones (Brooks, 2000). Les MAO-I, quant à eux, inhibent la dégradation de la dopamine. Les bêta-bloquants, les anticholinergiques, les neuroleptiques et l'amantadine font également partie des thérapies dans la MP, mais leur efficacité à traiter les symptômes semble encore controversée (Connolly & Lang, 2014).

Les traitements des symptômes moteurs de la MP consistent majoritairement en des médicaments administrés par voie orale, mais d'autres types de traitements sont aussi utilisés, surtout dans les stades plus avancés de la MP. Par exemple, l'administration par voie entérale d'un gel de lévodopa serait plus efficace que les traitements par voie orale lorsque les patients avec la MP sont sujets aux fluctuations motrices (Nyholm, 2012). La stimulation cérébrale profonde (DBS) permettrait également d'améliorer les symptômes moteurs ainsi que les fluctuations motrices (Fasano et al., 2012). Cette technique consiste en l'installation d'un générateur qui envoie des impulsions à des contacts d'électrodes implantées dans le cerveau, souvent dans une région des ganglions de la base.

## **2. Troubles cognitifs dans la MP:**

### **2.1 Démence :**

Selon les critères du *Movement Disorder Society Task Force*, la démence parkinsonienne concerne les patients avec la MP et des déficits dans plusieurs domaines cognitifs, démontrant un déclin à un niveau sévère. Les déficits doivent également porter atteinte à la vie quotidienne des patients. Les principaux domaines cognitifs pouvant être affectés dans cette démence sont l'attention, les fonctions exécutives (ex : capacité d'organisation, de planification), les habiletés visuo-spatiales et la mémoire. Le langage semble être relativement préservé, mais des difficultés dans la compréhension ou dans la recherche des mots peuvent être présentes. Des symptômes de type neuropsychiatrique peuvent aussi être observés, dont l'apathie, les changements de personnalité ou d'humeur, des hallucinations, des délusions ainsi que de la somnolence excessive durant la journée (Emre et al., 2007). Les patients atteints par la MP avec démence ont non seulement un taux de survie plus faible que ceux sans démence, mais ils nécessitent également plus de soins de santé de longue durée (Emre, 2003). La prévention de la démence serait donc un élément clé de la survie des patients avec MP (Buter et al., 2008).

### **2.2 Troubles cognitifs légers (TCL) :**

La maladie de Parkinson avec troubles cognitifs légers (MP-TCL) concerne les patients atteints de la MP qui présentent des déficits dans un ou plusieurs domaines cognitifs. Ces déficits ne doivent pas affecter les activités quotidiennes des patients.

Récemment, le *Movement Disorder Society Task Force* a proposé deux catégories de critères spécifiques pour le diagnostic de la MP-TCL. Les critères de niveau 1 consistent en 1) une plainte subjective du déclin cognitif par le patient ou la personne accompagnatrice et 2) l'observation d'une détérioration de la cognition, évaluée par une échelle globale de la cognition validée dans la MP (ex : MoCA [Nasreddine et al., 2005], MMSE [Folstein et al., 1975] ) ou par une évaluation neuropsychologique limitée. Une batterie de tests neuropsychologiques limitée doit évaluer moins de cinq domaines cognitifs ou comporter moins de deux tests par domaine évalué. Des déficits cognitifs dans au moins deux tests neuropsychologiques doivent être

observés pour qu'on considère qu'un patient présente une MP-TCL. Les critères de niveau 2 permettent d'avoir une meilleure sensibilité pour le diagnostic de la MP-TCL et de spécifier le sous-type de déficits cognitifs. Pour ce faire, les patients MP doivent passer une évaluation neuropsychologique détaillée, comprenant au moins deux tests par domaine sur cinq domaines cognitifs, et remplir les conditions suivantes, soit : 1) une évidence objective du déclin cognitif, c'est-à-dire une performance d'au moins une déviation standard sous la moyenne dans au moins deux tests d'un même domaine cognitif ou de domaines différents, 2) une plainte subjective de déclin cognitif formulée par le patient ou la personne accompagnatrice, 3) l'absence de déclin significatif dans les activités quotidiennes (objectivée par le biais des observations du neurologue ou du neuropsychologue) et 4) l'absence de démence telle que montrée par l'évaluation du neuropsychologue (Litvan et al., 2012).

### 2.2.1 Épidémiologie de la MP-TCL :

L'intérêt accru pour la MP-TCL vient entre autres du constat qu'entre 20 et 40% des patients avec la MP sans démence sont atteints de troubles cognitifs légers (Litvan et al., 2012) et que les patients avec la MP-TCL sont plus à risque d'évoluer vers la démence comparativement aux patients avec la MP-nonTCL. En effet, Janvin et ses collègues ont noté une occurrence d'évolution vers la démence de 62% en 4 ans dans la MP-TCL comparativement à 20% dans la MP-nonTCL (Janvin et al., 2006). Ainsi, la prévention de la MP-TCL pourrait également aider à la prévention de la démence chez les patients MP.

### 2.2.2 Sous-types de la MP-TCL :

La MP-TCL peut être divisée en plusieurs sous-types puisqu'elle peut affecter différents types de domaines cognitifs à différents degrés chez différents patients. Bien qu'il semble y avoir un consensus sur le fait que la MP-TCL affecte plus souvent les patients au niveau d'un seul domaine cognitif qu'au niveau de domaines multiples, cela ne semble pas être si clair lorsqu'on s'intéresse aux domaines cognitifs affectés (Jellinger, 2013).

En effet, des études ont rapporté une prévalence plus grande des déficits de la mémoire, suivi des déficits visuo-spatiaux, des déficits dans les fonctions exécutives et dans l'attention, puis enfin des déficits du langage (Aarsland et al., 2010; Sollinger et al., 2010). Cependant, Kim et ses collègues (Kim et al., 2009) ont observé une prévalence de déficits du langage bien plus élevée, qui représenterait, selon leurs données, le 2<sup>e</sup> type de déficits cognitifs le plus prévalent après les déficits de mémoire. De même, une étude de Goldman et ses collègues (Goldman et al., 2012) a rapporté un nombre beaucoup plus élevé de déficits visuo-spatiaux chez des patients avec la MP-TCL, qui serait le domaine cognitif le plus affecté dans leur échantillon de patients. Enfin, l'étude de Kehagia et ses collègues (Kehagia et al., 2013) suggère que les fonctions exécutives seraient le domaine le plus affecté lors du stade initial de la maladie.

Le sous-typage par domaine cognitif de la MP-TCL n'est pas seulement utile pour des fins de classification, mais il pourrait aussi avoir une influence sur l'évolution de la MP-TCL. Par exemple, une étude de Janvin et ses collègues a observé que les patients avec le sous-type de MP-TCL affectant uniquement le domaine de la mémoire étaient plus nombreux à évoluer vers la démence que ceux ayant d'autres sous-types de la MP-TCL. Cependant, comme l'échantillon de patients était peu élevé dans cette étude, il n'était pas possible pour les auteurs de formuler une conclusion au sujet de l'évolution des différents sous-types (Janvin et al., 2006).

### 2.2.3 Physiopathologie de la MP-TCL :

La physiopathologie de la MP-TCL est encore bien loin d'être élucidée. Toutefois, plusieurs études semblent indiquer un effet de la dysrégulation des neurotransmetteurs dans cette maladie. En effet, les régions impliquées dans les fonctions exécutives sont touchées par la perte de neurones dopaminergiques nigrostriataux, qui est présente dès le début de la MP. Entre autres, ce type de fonctions est médié par la boucle cortico-striatale « cognitive », qui suit le trajet suivant : le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le noyau caudé, le globus pallidus interne/la substantia nigra pars reticulata et le thalamus, qui referme la boucle en projetant au CPFDL (Alexander et al., 1986). La mort des neurones dopaminergiques de la SNpc dans la MP affecte surtout la région rostro-caudale au niveau de la tête du noyau caudé, qui est une région fortement connectée avec le CPFDL (Kish et al., 1988). Plusieurs études ont investigué ces deux

régions afin de mieux caractériser leurs contributions dans la cognition. Le CPFDL serait impliqué dans la manipulation active, la surveillance, et l'organisation de la mémoire de travail (Monchi et al., 2001; Owen, 2004), alors que le noyau caudé serait impliqué dans la planification de nouvelles actions générées par soi-même en réponse à un but (Grahn et al., 2008; Monchi et al., 2006). De plus, les recherches de Bohnen et ses collègues indiquent que l'activité d'acétylcholinestérase corticale (un marqueur des connexions cholinergiques corticales) serait corrélée positivement avec la performance cognitive des patients ayant la MP, spécifiquement dans les tests impliquant l'attention et les fonctions exécutives (Bohnen et al., 2006; Bohnen et al., 2012).

Tout comme les mécanismes affectant les neurotransmetteurs, la neuropathologie dans la MP-TCL est extrêmement hétérogène. En effet, plusieurs études ont observé une prédominance de corps de Lewy chez des patients avec la MP-TCL dans le tronc cérébral, dans le tronc cérébral accompagné du système limbique, ou encore dans le néocortex (Adler et al., 2010; Jellinger, 2010). Cependant, ces études n'impliquaient qu'un faible échantillon de patients, et les implications de chacune de ces prédominances restent donc à découvrir (Halliday et al., 2014).

Enfin, plus récemment, l'hypothèse du « Syndrome double » a été proposée pour mieux expliquer les changements cognitifs hétérogènes dans la MP. Selon cette hypothèse, les déficits cognitifs dans la MP pourraient être divisés en deux groupes : 1) les déficits au niveau des fonctions exécutives et de l'attention qui sont causés par la dysrégulation de la dopamine dans les régions fronto-striatales, ainsi que 2) les déficits au niveau des habiletés visuo-spatiales, de la mémoire et de la sémantique qui sont causés par l'accumulation de corps de Lewy et par la dysrégulation cholinergique dans les régions corticales postérieures (Kehagia et al., 2013). Les déficits dopaminergiques fronto-striataux seraient représentatifs du déclin cognitif plus lent dans la MP-TCL alors que les déficits cholinergiques cortico-postérieurs représenteraient le déclin rapide dans la MP au stade de démence (Kehagia et al., 2013). Évidemment, cette séparation en groupes n'est pas toujours aussi claire étant donné l'hétérogénéité présente autant dans les bases neurobiologiques que dans la présentation clinique de la MP-TCL. Cependant, cette hypothèse du « Syndrome double » pourrait permettre de mieux prédire l'évolution de certains groupes de

patients avec la MP-TCL et de mieux ajuster les thérapies en fonction des individus (Kehagia et al., 2013).

#### 2.2.4 Biomarqueurs du déclin cognitif :

Plusieurs études ont été menées sur l'identification de marqueurs du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson. Entre autres, certains groupes se sont intéressés aux marqueurs biologiques. Ainsi, il a été suggéré qu'une diminution de peptides A $\beta$  dans le liquide céphalo-rachidien est associée à un déclin cognitif plus rapide chez les patients avec MP (Siderowf et al., 2010) et est corrélée avec les scores du MoCA ainsi qu'avec la mémoire de reconnaissance (Yarnall et al., 2014). D'autres études ont aussi observé que la diminution du facteur de croissance épidermique (EGF) dans le sang est corrélée proportionnellement à un déclin plus rapide de la cognition chez des patients avec MP (Chen-Plotkin et al., 2011; Pellecchia et al., 2013).

Des marqueurs génétiques ont également été étudiés dans le cadre du déclin cognitif dans la MP. En effet, une étude longitudinale de Morley et ses collègues suggère que la présence de l'allèle e4 au niveau du gène APOE (apolipoprotéine E) est associée à un déclin cognitif plus rapide chez les patients avec la MP (Morley et al., 2012). La variante Val158Met du gène COMT (catéchol-O-méthyltransférase) est aussi liée à une diminution de la performance dans les fonctions exécutives (Williams-Gray et al., 2007). De plus, plusieurs études ont observé des déficits cognitifs plus prononcés lorsque les patients possèdent l'haplotype H1 du gène MAPT (protéine tau associé aux microtubules) dans la MP (Goris et al., 2007; Setó-Salvia et al., 2011). Des études ont également suggéré que les patients atteints de la MP avec des mutations au niveau du gène GBA (glucocérébrosidase) sont plus à risque d'avoir des troubles cognitifs comparativement aux patients sans mutations du GBA (Alcalay et al., 2012; Chahine et al., 2013; Sidransky et al., 2009). Enfin, une étude récente de Habak et ses collègues a suggéré un lien entre la cognition et le gène SLC6A3/DAT1 (transporteur actif de la dopamine), qui code pour une protéine permettant la recapture de la dopamine, chez des patients avec la MP. Effectivement, les porteurs de l'allèle 9R de ce gène performant moins bien que les porteurs de l'allèle 10R lors de l'exécution de tâches impliquant la mémoire de travail, en plus d'exhiber

une activité fronto-striatale réduite durant une tâche de changement de règle impliquant les fonctions exécutives (Habak et al., 2014).

Évidemment, d'autres types de marqueurs potentiels ont aussi été examinés. Parmi ceux-ci, on y retrouve des marqueurs reliés aux troubles de sommeil et aux troubles olfactifs. En effet, Gagnon et ses collègues ont observé une plus grande présence de TCL chez les patients avec TCSP par rapport aux patients sans TCSP, autant chez les sujets avec MP que sans MP. Cela suggère donc que le TCSP pourrait être un facteur de risque du déclin cognitif vers la MP-TCL (Gagnon et al., 2009). De plus, une étude de Baba et ses collègues a indiqué une association entre l'hyposmie (diminution de l'odorat) sévère et des déficits cognitifs plus prononcés dans la MP trois ans plus tard, suggérant que ce trouble olfactif pourrait être utile pour prédire le déclin cognitif dans la MP (Baba et al., 2012).

#### 2.2.5 L'imagerie et la MP-TCL:

L'imagerie du cerveau a souvent été utilisée comme procédure pour étudier la MP-TCL. Elle comprend plusieurs techniques qui ont été utilisées pour trouver des pistes de biomarqueurs associés au déclin cognitif.

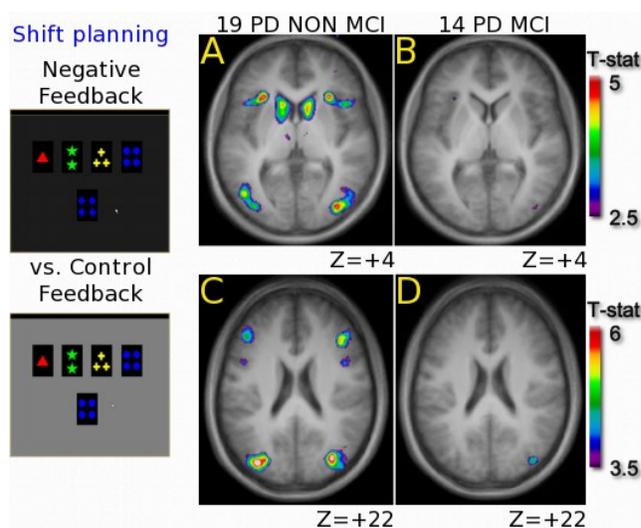
L'une de ces techniques est la tomographie par émission de positons (TEP), qui permet d'estimer le métabolisme cellulaire ou la présence d'une cible moléculaire selon le traceur radioactif utilisé. Ainsi, une étude utilisant la TEP a observé une corrélation entre la recapture du [<sup>18</sup>F]fluorodopa dans le noyau caudé et le cortex frontal, qui reflète la fonction dopaminergique dans ces régions, et la performance cognitive chez des patients avec la MP (Rinne et al., 2000). De plus, Huang et ses collègues ont noté une diminution du métabolisme du glucose dans les régions cérébrales frontales, pariétales et temporales chez les patients avec la MP-TCL comparativement aux patients avec la MP-nonTCL grâce à la TEP associé au [<sup>18</sup>F]fluorodésoxyglucose. Cette réduction métabolique est encore plus prononcée chez les patients avec la MP accompagnée de démence (Huang et al., 2008).

La tomographie d'émission monophotonique, quant à elle, permet de visualiser le flot sanguin dans le cerveau. Nobili et ses collègues ont utilisé cette technique d'imagerie pour montrer une hypoperfusion dans la région pariétale gauche et dans la région temporale-pariétale-

occipitale droite chez les patients avec la MP-TCL par rapport aux patients avec la MP-nonTCL (Nobili et al., 2009).

Pour ce qui est de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), elle permet de visualiser la structure et la morphologie du cerveau. Song et ses collègues ont observé une atrophie de la matière grise dans les régions corticales postérieures chez les patients avec la MP-TCL. Cette atrophie était corrélée avec les déficits cognitifs (Song et al., 2011). Ces résultats ont également été confirmés par une étude longitudinale de Hanganu et ses collègues, dont les résultats indiquent une corrélation entre le déclin cognitif et l'amincissement de la matière grise au niveau de certaines régions corticales (aire motrice supplémentaire, régions temporales, pariétales et occipitales) et sous-corticales (amygdale) chez les patients avec la MP-TCL comparativement aux patients avec la MP-nonTCL (Hanganu, Bedetti, et al., 2014).

Enfin, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique qui permet de détecter indirectement les changements d'activité cérébrale dans les différentes régions du cerveau. Une étude récente de Nagano-Saito et ses collègues a observé une diminution de l'activité dans la boucle cortico-striatale « cognitive », plus précisément dans le CPFDL et le noyau caudé, chez des patients avec la MP-TCL comparativement à des patients avec la MP-nonTCL au même stade de la maladie lors d'une tâche cognitive de changement de règles (Nagano-Saito et al., 2014), (Figure 1).



**Figure 1. Activations fronto-striatales chez des patients avec la MP et la MP-TCL lors de la planification d'un changement de règle dans la tâche du Wisconsin (WCST) durant la rétroaction négative.** Chez les patients avec la MP-TCL, les résultats montrent une activation significative (A) du cortex préfrontal ventrolatéral et du noyau caudé bilatéral et (C) du CPFDL et dans (B, D) aucune de ces régions chez les patients MP-TCL. (Figure tirée de Nagano-Saito et al., *Neurobiology of Aging*, 2014)

### **2.3 Traitements des déficits cognitifs dans la MP :**

Malgré les avancées thérapeutiques dans la prise en charge des symptômes moteurs, peu de thérapies existent actuellement pour traiter les symptômes cognitifs dans la MP. En effet, des études ont indiqué une amélioration chez les patients atteints par la MP avec démence grâce aux inhibiteurs de la cholinestérase, mais cette amélioration se situe surtout au niveau du comportement et de l'humeur (Rolinski et al., 2012). Ainsi, l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase reste encore controversée chez les patients avec la MP-TCL et d'autres types de médicaments ont commencé à être étudiés (Goldman & Holden, 2014). Par exemple, Hanagasi et ses collègues ont montré une augmentation de l'attention chez les patients avec la MP-TCL après l'administration de la rasagiline, un MAO-I (Hanagasi et al., 2011). Par ailleurs, une étude de Weintraub et ses collègues a aussi observé une amélioration de la cognition globale avec l'atomoxetine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Weintraub et al., 2010). Évidemment, des recherches plus poussées sur ces médicaments seront nécessaires avant de pouvoir établir leur efficacité.

Étant donné l'efficacité controversée de la médication actuelle pour traiter les symptômes cognitifs dans la MP-TCL, plusieurs nouvelles avenues de recherche impliquant des thérapies non médicamenteuses sont présentement à l'étude. Parmi ces thérapies, on retrouve entre autres l'entraînement cognitif, les programmes d'exercices physiques, les thérapies avec la musique ainsi que la stimulation cérébrale non invasive (Goldman & Holden, 2014). Cette dernière technique englobe la stimulation magnétique transcrânienne, qui est le sujet du présent mémoire.

### **3. Stimulation magnétique transcrânienne :**

#### **3.1 Description générale :**

D'abord utilisé par Barker et ses collègues en 1985 pour étudier la conduction des nerfs lors des stimulations de la contraction des doigts (Barker et al., 1985), la technique non-invasive de stimulation magnétique transcrânienne (SMT) a beaucoup évolué depuis.

La SMT est basée sur le principe d'induction électromagnétique. Une bobine magnétique est d'abord posée sur le scalp, puis lorsque le stimulateur induit un courant électrique dans la bobine, un champ magnétique perpendiculaire est généré. Ce dernier va induire un champ électrique dans le cerveau, ce qui va entraîner un influx ionique, permettant ainsi la dépolarisation ou l'hyperpolarisation des neurones (Hallett, 2000; Rossi et al., 2009).

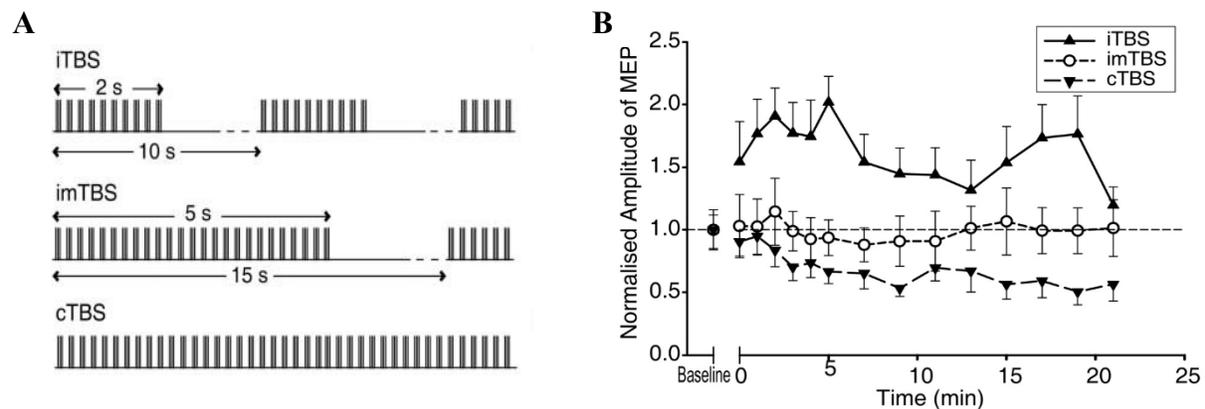
Les bobines magnétiques actuelles permettent de générer un champ magnétique d'environ 1.5-2.0 Tesla et d'induire des courants électriques pouvant atteindre jusqu'à 170 A/ $\mu$ s d'intensité (Thielscher & Kammer, 2002). Elles peuvent aussi avoir plusieurs formes, la plus utilisée étant la bobine en figure de huit qui permet une stimulation plus focale de la région ciblée. Selon l'intensité de stimulation appliquée, la SMT peut activer les neurones corticaux situées jusqu'à 1.5-3.0 cm en dessous du scalp (Rossi et al., 2009).

#### **3.2 Paramètres de la SMT:**

Les paramètres utilisés dans la SMT peuvent varier grandement selon les études. En effet, la bobine magnétique peut administrer des impulsions ponctuelles, des impulsions appariées séparées par un intervalle de temps ou des trains d'impulsions. Les 2 premiers types de SMT sont limités à des effets à court terme, alors que la SMT par trains d'impulsions, communément appelé stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr), permet un effet plus durable (Rossi et al., 2009).

Les protocoles de SMTr conventionnels consistent en des trains de stimulations répétées pouvant avoir un effet inhibiteur avec des fréquences faibles (moins de 1 Hz) ou un effet facilitateur avec des fréquences plus élevées (plus que 1 Hz). Cependant, les effets d'une séance

de SMTr conventionnelle durent habituellement moins de 30 min alors que les nouveaux paramètres de stimulation « theta burst » (TBS) proposés par Huang et ses collègues (Huang et al., 2005) ont une durée d'action de plus de 60 min. Le protocole TBS, consiste en un groupe de trois impulsions à haute fréquence (50 Hz), qui est répété à une fréquence de 5 Hz durant la stimulation. Tout comme la SMTr conventionnelle, la TBS peut être inhibitrice lorsqu'elle est appliquée en continu (cTBS) ou facilitatrice lorsqu'elle est administrée de façon intermittente (iTBS), (Figure 2).



**Figure 2. Paramètres de la TBS ainsi que leurs effets sur les potentiels moteurs évoqués (MEP) dans le temps.** Ce schéma illustre (A) les différents types de paramètres TBS utilisés dans l'étude et (B) les effets de ces différents types de TBS sur les MEP normalisés jusqu'à 20 minutes suivant la stimulation.

(Figure tirée de Huang et al., Neuron, 2005)

### 3.3 Mécanismes d'action de la SMT:

Bien que la SMT soit une technique plutôt récente, plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer son effet (Medina & Túnez, 2013). D'abord, des études ont suggéré une modulation de l'expression de gènes impliqués dans le neurodégénérescence de la maladie d'Alzheimer (Stock et al., 2012) et dans l'expression de certains facteurs de transcription, comme la zif268 (Aydin-Abidin et al., 2008) qui serait impliqué dans la plasticité synaptique (Davis et al., 2003), suivant la SMTr.

Ensuite, cette technique semble aussi induire un effet neuroprotecteur en augmentant le ratio Bcl-2/Bax, qui sont respectivement des facteurs anti-apoptotique et pro-apoptotique (Gao et al., 2010; Yoon et al., 2011). Selon une étude utilisant un modèle de la MP chez des rats, l'effet neuroprotecteur de la SMT pourrait également être médié par une diminution de molécules pro-inflammatoires (Yang et al., 2010).

Plusieurs études ont aussi rapportées une modulation des neurotransmetteurs par la SMT. Plus précisément, la SMTr à haute fréquence stimulerait la libération de dopamine lorsque l'on cible le CPFDL (Strafella et al., 2001) ou le cortex moteur primaire (Ohnishi et al., 2004) chez des sujets sains, et pourrait même améliorer les symptômes cliniques de la MP à court terme (Börnke et al., 2004). La modulation des neurotransmetteurs GABAergiques est également possible avec différents protocoles de SMTr chez les humains (Stagg et al., 2009) et chez les rats (Trippe et al., 2009). Enfin, des études récentes ont suggéré que plusieurs sessions de SMTr à haute fréquence ciblant le cortex préfrontal agissaient sur la neurotransmission sérotoninergique en diminuant les récepteurs sérotoninergiques de l'hippocampe chez les rats (Gur et al., 2004) et chez les patients dépressifs (Baeken et al., 2011).

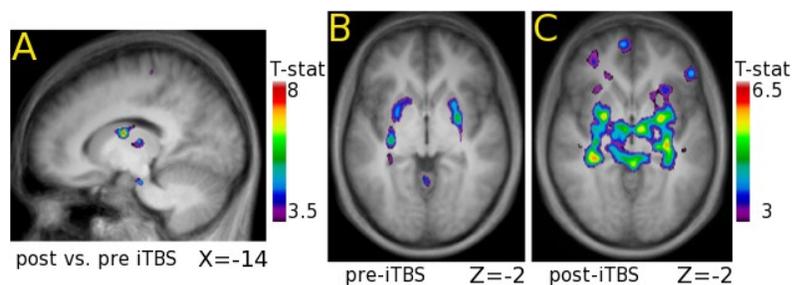
### **3.4 SMTr et la boucle cognitive cortico-striatale :**

Des études antérieures ont suggéré une implication de la boucle cortico-striatale cognitive dans la MP-TCL (Nagano-Saito et al., 2014; Rinne et al., 2000). De même, les groupes utilisant la SMTr se sont aussi intéressés à ce circuit impliquant entre autres le cortex préfrontal, le noyau caudé et le thalamus.

Notamment, Strafella et ses collègues ont noté une plus grande libération de dopamine dans le noyau caudé ipsilatéral après des sessions répétées de SMTr administrées sur le CPFDL gauche chez des sujets sains (Strafella et al., 2001). Cette libération de dopamine ainsi que la performance au *Montreal Card Sorting Task*, une tâche de changement de règles, sont diminuées par la cTBS ciblant le CPFDL gauche chez les sujets sains (Ji H Ko et al., 2008). Ce type de tâche de changement de règles permet d'évaluer certaines composantes des fonctions exécutives et de l'attention (Greve et al., 1996; Nyhus & Barceló, 2009). Cela suggère donc une implication

du noyau caudé ipsilatéral dans ces domaines et la possibilité de moduler cette région de la boucle cortico-striatale cognitive par la TBS.

Par ailleurs, des résultats antérieurs de MacDonald et ses collègues ont aussi montré une augmentation de l'activité du noyau caudé, du thalamus ainsi que du cortex pariétal postérieur après une session d'iTBS ciblant le CPF DL chez des sujets sains au repos. Une plus grande connectivité fonctionnelle du noyau caudé gauche avec les autres régions de la boucle cortico-striatale a également été observée après l'iTBS comparativement à la stimulation sham (simulée) dans cette même étude (MacDonald et al., In preparation), (Figure 3).



**Figure 3. Activations dans le contraste et dans les analyses de connectivité fonctionnelle entre l'état pré et post-iTBS chez des sujets sains.**

Localisation des activations significatives dans (A) le contraste post-iTBS vs état initial pré-iTBS et dans l'analyse de connectivité prenant le noyau caudé gauche comme point d'origine (*seed*) pour (B) la condition initiale pré-iTBS et (C) post-iTBS. (Figure tirée de MacDonald et al., article en préparation)

Puisque ces régions de la boucle cortico-striatale ont justement une activité réduite chez les patients avec la MP-TCL par rapport aux patients avec la MP-nonTCL (Nagano-Saito et al., 2014) et qu'elles sont impliquées dans le traitement cognitif, plus précisément les fonctions exécutives (Ji H Ko et al., 2008; Monchi et al., 2001) et l'attention (Meck & Benson, 2002), il serait intéressant d'investiguer si la SMTr pourrait avoir un effet bénéfique sur la cognition dans ce contexte.

### **3.5 SMTr et la cognition:**

De nombreux groupes ont utilisé la SMTr pour étudier la cognition chez les humains. Plusieurs de ces études ont rapporté une augmentation significative des performances cognitives chez les sujets avec TCL et les patients dépressifs suite à la SMTr du CPFDL (Hausmann et al., 2004; Moser et al., 2002; Rektorova et al., 2005).

Néanmoins, très peu d'études existent dans le contexte de la MP. Sedlackova et ses collègues ont rapporté des résultats peu concluants, mais ils ont utilisé qu'une seule séance de SMTr ciblant le CPFDL sur des sujets avec la MP (Sedláčková et al., 2009)). Boggio et ses collègues ont effectué plusieurs séances de SMTr à haute fréquence (15Hz) sur le CPFDL et ont observé une amélioration significative au niveau des tests cognitifs chez des patients avec la MP atteints de dépression. Cette amélioration était comparable à l'effet de la fluoxétine (Boggio et al., 2005). Une augmentation de la cognition a aussi été rapportée par Epstein et ses collègues (Epstein et al., 2007) après 10 séances de SMTr à haute fréquence (10Hz) au niveau du CPFDL chez les patients avec la MP et la dépression. Cependant, aucune de ces études n'a pris avantage de l'effet prolongé de la TBS (Huang et al., 2005). De plus, aucune des études en SMTr n'a tenu compte de la présence des déficits cognitifs dans la MP.

## **4. Objectifs et Hypothèses**

### **Objectifs :**

La présente étude vise donc à investiguer l'effet de l'iTBS, administrée dans la région du CPFDL gauche, sur le profil cognitif des patients avec la MP associée à des déficits cognitifs. Les sous-objectifs qui sous-tendent le but principal de ce projet sont :

- 1) investiguer si le protocole iTBS a un effet sur la cognition en comparant l'état post-iTBS à l'état de base pré-iTBS
- 2) explorer si le protocole iTBS a un effet sur la cognition comparativement à un protocole placebo (stimulation sham)
- 3) déterminer si l'effet de l'iTBS peut être maintenu jusqu'à un mois après la stimulation

### **Hypothèse :**

Étant donné l'effet activateur de l'iTBS sur les régions de la boucle cortico-striatale, qui ont une activité diminuée dans la MP-TCL, il est possible de s'attendre à ce qu'un protocole iTBS excitateur sur le CPFDL chez des patients avec la MP associée à des troubles cognitifs aura pour effet d'augmenter significativement leurs performances dans certains domaines cognitifs de façon temporaire, particulièrement au niveau des fonctions exécutives et de l'attention.

## Chapitre 2 : Méthodologie

### 1. Participants:

Pour cette étude, 26 sujets atteints de MP avec des troubles cognitifs et prenant leur médication usuelle, ont été recrutés. Deux de ces sujets ont été exclus à cause de leur performance cognitive exceptionnellement élevée dès la première évaluation. Les patients étaient diagnostiqués par un neurologue spécialisé en troubles du mouvement et rencontrent les critères du *UK Brain Bank* pour la MP idiopathique (Hughes et al., 1992). Les plaintes cognitives étaient rapportées par les sujets eux-mêmes. Parmi les 24 sujets restants, 22 d'entre eux étaient considérés comme MP-TCL selon les critères de niveau 1 proposées par le *Movement Disorders Society Task Force* décrits précédemment. Tous les sujets inclus ont préalablement donné leur consentement écrit, qui a été approuvé par le Comité d'Éthique de la Recherche du Réseau de Neuroimagerie du Québec (CÉR-RNQ).

Les 24 sujets retenus ont été séparés en deux groupes, stratifiés de façon équivalente selon l'âge, la durée de la maladie et l'UPDRS : le groupe « iTBS active » (N=15, dont 8 hommes et 7 femmes) et le groupe « sham » (stimulation simulée, N=9, dont 7 hommes et 2 femmes). La cognition n'a cependant pas été contrôlée à l'état initial. La priorité a été accordée au groupe iTBS active lors du recrutement étant donné que la comparaison avec un groupe sham complet n'aurait pas été essentielle dans le cas où l'iTBS active n'entraîne aucun effet sur la cognition, d'où l'inégalité actuelle entre ces groupes. Cependant, d'autres participants sont en cours de recrutement afin d'égaliser les groupes. Les participants n'étaient pas informés au sujet du groupe auquel ils appartenaient. De plus, aucun participant n'avait reçu de la TMS auparavant et ne pouvait donc pas deviner à quel groupe il ou elle appartenait. Aucun effet significatif n'a été observé au niveau des attentes par rapport au protocole iTBS entre les groupes. Pour ce qui est de la médication parkinsonienne, tous les sujets prenaient de la lévodopa et de la DD-I. Les agonistes de la dopamine étaient pris à un ratio de 3/2 (nombre de sujets du groupe iTBS active / nombre de sujets du groupe sham). Les patients prenaient des MAO-I à un ratio de 10/8 et des COMT-I à un ratio de 7/4. L'âge, la durée de la maladie, le nombre d'années d'éducation, la dose équivalente de lévodopa, les scores des tests cliniques et les scores z de l'évaluation

neuropsychologique n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes à l'état initial. Les caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques de ces deux groupes sont illustrées dans le Tableau I.

## 2. Design expérimental:

Chaque patient a été convoqué à 7 reprises. Le 1<sup>er</sup> jour consistait en la passation d'une batterie de tests neuropsychologiques et de tests cliniques (évaluation pré-stimulation). Puis, le patient est revenu les jours 2, 4 et 7 pour recevoir le protocole SMTr. Enfin, la même batterie de tests neuropsychologiques et cliniques a été administrée de nouveau les jours 8, 17 et 37 (évaluation 1, 10 et 30 jours post-stimulation). Des versions alternatives ont été utilisées lors des différentes séances d'évaluation neuropsychologique afin de minimiser les effets d'apprentissage. Évidemment, il est impossible d'éliminer complètement les effets d'apprentissage de cette façon, d'où l'utilisation d'un groupe sham pour fin de comparaison avec le protocole iTBS active. Le schéma ci-joint (Figure 4) illustre le protocole expérimental de cette étude.

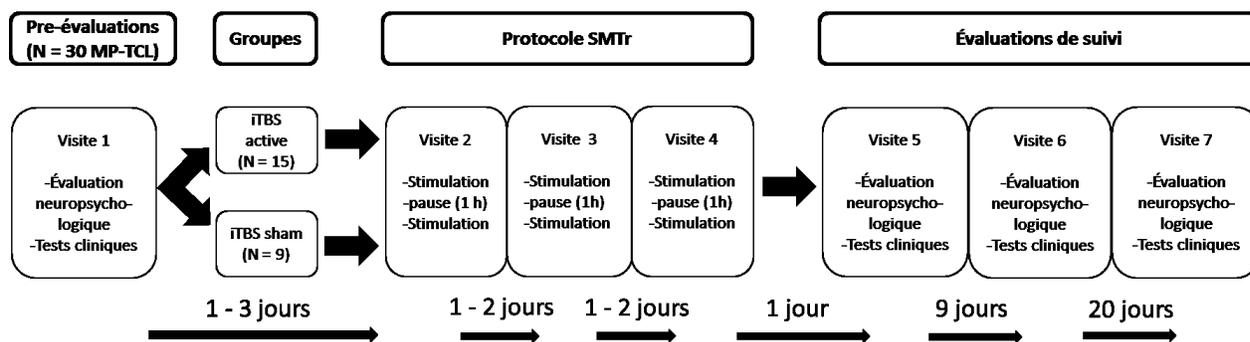


Figure 4. Schéma simplifié résumant l'ensemble du protocole.

## **2.1 Tests neuropsychologiques et cliniques :**

Les tests cliniques comprennent la partie motrice du United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn et al., 1987), le Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck et al., 1988), le Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1996), le Apathy Evaluation Scale (AES; Marin et al., 1991), le Parkinson Daily Questionnaire 39 (PDQ-39; Peto et al., 1995) ainsi que le Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS; Younger et al., 2012) avec des questions ajoutées pour mieux caractériser les symptômes parkinsoniens. Ces questionnaires permettent d'évaluer les changements au niveau de la motricité, de l'anxiété, de la dépression, de l'apathie, de la qualité de vie et des attentes par rapport au protocole iTBS, respectivement. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) a également été utilisé comme critère d'entrée pour notre étude afin de s'assurer que nos sujets aient effectivement des problèmes cognitifs.

Les tests neuropsychologiques qui sont nos variables principales d'intérêts, ciblent cinq domaines cognitifs. Pour évaluer les fonctions exécutives, la partie B du Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1985), le test de Stroop Interférence (Golden & Freshwater, 1998), le test de Brixton (Burgess & Shallice, 1997) et le sous-test orthographique de la Fluence Verbale (Verbal Fluency orthographic subtest) du protocole d'Évaluation de la Communication de Montréal (Montreal Evaluation of Communication/MEC; Joannette et al., 2004) ont été utilisés. Pour évaluer l'attention et la mémoire de travail, le Digit Span Test (Wechsler, 1997), le Digit Symbol Test (Wechsler, 1997), la partie A du Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1985) et le test de Stroop Couleur et Mots (Golden & Freshwater, 1998) ont été administrés. Pour évaluer l'apprentissage verbal et la mémoire, le Rey Auditory Verbal Learning Test (Schmidt, 1996) et la figure complexe de Rey-Osterrieth rappel immédiat (Osterrieth, 1944) ont été utilisés. Pour évaluer le langage, le Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983), le sous-test sémantique de la Fluence Verbale du MEC ainsi que le sous-test sans contraintes de la Fluence Verbale du MEC (Joannette et al., 2004) ont été administrés. Enfin, pour l'évaluation des habiletés visuo-spatiales, le Hooper Visual Organization Test (Hooper, 1958), le sous-test de l'horloge du MoCA selon les scores de Rouleau et ses collègues (Rouleau et al., 1996) ainsi que le test de la copie de la figure complexe de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944) ont été utilisés.

Le Tableau II donne un résumé des domaines cognitifs ainsi que les références d'origine des tests cliniques et neuropsychologiques utilisés dans le cadre de cette étude.

## **2.2 Stimulation magnétique transcrânienne :**

Le protocole de stimulation magnétique transcrânienne utilisé dans cette étude consiste en 3 visites non-consécutives à un intervalle de 1 à 2 jours par visite. Deux sessions d'iTBS sont administrées lors de chaque visite, séparées par une pause d'une heure. En effet, plusieurs études ont suggéré que de multiples sessions de TBS sont nécessaires pour induire un effet thérapeutique dans un contexte hors MP (Munneke et al., 2013; Valero-Cabré et al., 2008). Plus précisément, une seule session de rTMS ou de TBS induirait des effets à court-terme plus faibles que lors de sessions répétées. Ce phénomène semble également être appliqué au niveau des effets portant sur les fonctions cognitives (Cheng et al., 2016).

Les paramètres d'iTBS dans notre protocole sont ceux décrits par Huang et ses collègues (Huang et al., 2005). Plus précisément, trois impulsions à haute fréquence (50 Hz) sont répétées à une fréquence de 5 Hz durant un train de deux secondes. Ce train d'impulsions de deux secondes est répété toutes les 10 secondes pour un total de 600 impulsions. Ces paramètres de stimulation facilitent la transmission synaptique des neurones et ont donc un effet excitateur (Huang et al., 2005).

Durant chaque session d'iTBS, le seuil moteur actif (AMT) a d'abord été déterminé en utilisant une bobine Magstim en figure-de-huit avec refroidissement à air associée à un stimulateur Magstim Super Rapid2 (Magstim, UK). Des impulsions singulières de SMT ont été envoyées au niveau du cortex moteur primaire gauche et l'intensité de ces impulsions a été variée pendant que le sujet tenait faiblement une gomme à effacer entre son pouce et son index, contractant ainsi son 1<sup>er</sup> muscle interosseux dorsal de la main (IOD). Les critères utilisés pour déterminer l'AMT sont : 1) l'observation de contractions du 1<sup>er</sup> IOD dans la main droite du sujet au moins 5 fois sur 10 stimulations consécutives et 2) des stimulations à moindre intensité n'arrivent pas à causer ces contractions de manière consistante (MacDonald & Paus, 2003). Comme plusieurs études antérieures ciblant le CPFDL (Boggio et al., 2005; Epstein et al., 2007), l'intensité utilisée dans notre protocole de stimulation est 80% de l'AMT.

Le CPFDL gauche a été localisé grâce à des images IRM anatomiques pour chacun des participants. Comme dans une étude précédente (MacDonald et al., In preparation), l'IRM

anatomique a été transformé dans un espace stéréotaxique MNI standardisé afin de déterminer la localisation du CPFDL gauche en utilisant les mêmes coordonnées que cette étude, soit ( $x = -48$ ;  $y = 36$ ;  $z = 26$ ). Ces coordonnées ont été utilisées comme cible étant donné que des études antérieures ont rapporté une activation conjointe du CPFDL avec le noyau caudé lors d'une tâche de changement de règle chez des sujets sains (Monchi et al., 2001). De plus, l'iTBS administrée sur cette cible a montré une augmentation de l'activité ainsi que de la connectivité dans la boucle cortico-striatale (MacDonald et al., In preparation).

La bobine magnétique a ensuite été placée sur le scalp du participant, juste au-dessus des coordonnées du CPFDL gauche, grâce à un système stéréotaxique sans cadre muni d'un détecteur optique à infrarouge (Brainsight 1.7, Rogue Research, Canada). La bobine magnétique a été orientée dans une position antéropostérieure et perpendiculaire à la région du scalp ciblée afin d'induire des courants électriques dans la direction antéropostérieure. Les procédures pour le groupe sham sont semblables à celles du groupe actif, à l'exception de la bobine magnétique. Une bobine sham Magstim, ayant une apparence identique et produisant des stimuli auditifs comparable à la bobine magnétique normale, a été utilisée dans le cas du groupe sham.

### **2.3 Acquisition des images IRM :**

Les images IRM anatomiques des participants ont été acquises grâce à un scanner Siemens Tim Trio 3.0 T (Erlangen, Allemagne) situé à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. Une séquence 3D T1 d'écho de gradient ultra-rapide avec préparation de l'aimantation (MPRAGE) a été utilisée pour l'acquisition des images IRM (TR, 2300 msec; TE, 2.91 msec; TI, 900 msec; angle de bascule, 9°; 160 tranches; champ de vision, 256x240 mm; résolution, 256x240; taille du voxel, 1x1x1 mm; bobine à 12 canaux).

### **2.4 Analyses statistiques:**

Les données des tests neuropsychologiques ont été converties en scores z (Score z = (score de l'individu auquel on soustrait la moyenne de la sous-population de cet individu)/écart-

type de la sous-population auquel appartient cet individu) afin de permettre le regroupement de ces tests en scores  $z$  composites par domaine cognitif (attention, fonctions exécutives, langage, mémoire et habiletés visuo-spatiales). Un score de cognition globale a également été calculé en prenant la moyenne de l'ensemble de ces scores  $z$  composites.

Des ANOVA à mesures répétées ont été exécutées par le logiciel d'analyses statistiques SPSS 22.0, avec comme facteurs le Temps (pré, post-1 jour, post-10 jours et post-30 jours) et le Groupe (groupe iTBS active vs sham). Les variables dépendantes de ces analyses sont constituées des scores des différents tests neuropsychologiques et cliniques ainsi que de leur scores composites par domaine cognitif. Des tests de  $t$  pour échantillons appariés ont aussi été utilisés pour analyser deux à deux les résultats des différents niveaux de facteurs lorsque l'ANOVA rapporte un effet principal significatif ( $p < 0.05$ ). Ces effets simples sont rapportés avec un  $p$  corrigé avec la méthode de Bonferroni ainsi qu'un  $p$  non corrigé afin d'illustrer les tendances de variations. Les tests de Friedman et de Mann-Whitney ont été utilisés comme tests non paramétriques lorsque les données ne suivaient pas la distribution normale.

**Tableau I.** Caractéristiques démographiques, cliniques et neuropsychologiques moyennes de nos 2 groupes de participants à l'état initial pré-stimulation.

Caractéristiques	iTBS active (N = 15)	iTBS sham (N = 9)	p value
Age	72.0 ± 9.3	66.4 ± 9.0	0.165
Durée en années de la maladie	11.0 ± 6.8	7.0 ± 3.2	0.067
Nombre d'années d'éducation	15.7 ± 4.5	15.7 ± 3.4	0.970
Dose équivalente de lévodopa	931 mg ± 572	1161 mg ± 763	0.456
MoCA	24.9 ± 2.4	24.8 ± 2.8	0.887
UPDRS moteur (pré)	34.5 ± 15.3	31.3 ± 14.2	0.623
BDI (pré)	11.3 ± 4.2	13.8 ± 6.1	0.257
BAI (pré)	14.5 ± 6.4	9.2 ± 6.5	0.071
AES (pré)	5.3 ± 3.6	6.6 ± 4.2	0.458
PDQ-39 (pré)	25.4 ± 10.1	32.4 ± 10.7	0.160
Attentes* : pré	4.3 ± 0.83	4.6 ± 0.89	0.565
post-1 jour	4.6 ± 0.66	4.6 ± 0.93	0.898
post-10 jours	4.3 ± 1.49	4.3 ± 1.02	0.987
post-30 jours	4.5 ± 1.16	4.1 ± 1.00	0.337
Cognition globale (pré, score z)	-0.40 ± 0.50	-0.29 ± 0.64	0.555
Attention (pré, score z)	-0.16 ± 0.43	0.20 ± 0.64	0.116
Fonctions exécutives (pré, score z)	-1.01 ± 0.98	-1.10 ± 1.21	0.858
Mémoire (pré, score z)	-0.24 ± 0.76	-0.28 ± 0.84	0.912
Langage (pré, score z)	-0.85 ± 0.66	-0.63 ± 0.53	0.387
Habilités visuo-spatiales (pré, score z)	0.12 ± 0.85	0.35 ± 0.90	0.535

Les valeurs présentées sont sous le format : moyenne de groupe ± SD.

Légende : MoCA, Montreal Cognitive Assessment; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory; AES, Apathy Evaluation Scale; PDQ-39, Parkinson's Daily Questionnaire-39 items

\*Les scores moyens du questionnaire sur les attentes (SETS) ont été rapportés pour toutes les évaluations.

**Tableau II.** Batterie de tests neuropsychologiques administrée lors de l'étude. Les différents tests sont regroupés en fonction du domaine cognitif évalué et associés à leurs références d'origine.

Domaine cognitif	Tests neuropsychologiques	Références
Fonctions exécutives	Trail Making Part B Stroop Interférence Brixton Fluence Verbale: critère orthographique du MEC	Reitan & Wolfson, 1985 Golden & Freshwater, 1998 Burgess & Shallice, 1997 Joanette et al., 2004
Attention et mémoire de travail	Digit Span Digit Symbol Trail Making Part A Stroop Couleur et Mots	Welchsler, 1997 Welchsler, 1997 Reitan & Wolfson, 1985 Golden & Freshwater, 1998
Mémoire et apprentissage verbal	Rey Auditory Verbal Learning Test Figure complexe de Rey-Osterrieth, rappel immédiat	Schmidt, 1996 Osterrieth, 1944
Langage	Boston Naming Test Fluence Verbale: critère sémantique du MEC Fluence Verbale: critère sans contraintes du MEC	Kaplan et al., 1983 Joanette et al., 2004 Joanette et al., 2004
Habilités visuo-spatiales	Hooper Visual Organization Sous-test de l'horloge du MoCA (scores de Rouleau et al.) Figure complexe de Rey-Osterrieth, copie de la figure	Hooper, 1958 Nasreddine et al., 2005 Rouleau et al., 1996 Osterrieth, 1944

## Chapitre 3 : Résultats

De manière générale, nos résultats ont montré une amélioration significative de la cognition globale maintenue jusqu'à 10 jours suivant l'iTBS active par rapport à l'état initial. Cette amélioration est principalement médiée par l'augmentation de la performance dans les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuo-spatiales. Une amélioration transitoire des symptômes dépressifs a aussi été notée 1 jour après la stimulation réelle. Ces effets bénéfiques n'ont pas été répliqués par les résultats préliminaires du groupe sham, à l'exception d'une amélioration des fonctions exécutives entre l'évaluation post-10 jours et l'état pré-stimulation.

### 1. Résultats des tests cliniques :

L'ANOVA à mesures répétées de la performance du BDI a montré un effet principal significatif du Temps ( $F(3,66) = 2.836, p = 0.045$ ). L'effet du Groupe ( $F(1,22) = 0.784, p = 0.386$ ) et l'interaction entre ces facteurs ( $F(3,66) = 1.820, p = 0.152$ ) étaient tous deux non significatifs. Les symptômes dépressifs, mesurés par le questionnaire du BDI, ont été significativement réduits ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) dans le groupe iTBS active lors de la comparaison par tests de t pour échantillons appariés. Les scores moyens du BDI se sont améliorés de  $11.333 \pm 1.285$  entre l'état pré-stimulation à  $8.733 \pm 1.428$  et l'évaluation 1 jour après la stimulation. Une tendance de diminution ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) a aussi été observée dans le groupe sham, les scores moyens passant de  $13.778 \pm 1.659$  lors de l'évaluation initiale à  $10.556 \pm 2.241$  lors de l'évaluation post-stimulation après 30 jours (Figure 5A).

Pour l'anxiété, qui est évaluée par le questionnaire du BAI, une interaction entre le Temps et le Groupe ( $F(3,66) = 3.157, p = 0.030$ ) a été observée. Des comparaisons par tests de t pour échantillons appariés à chacun des niveaux de ces facteurs ont indiqué une tendance d'augmentation ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) des scores du BAI pour le groupe sham aux temps 2 et 3 (1 et 10 jours suivant le protocole iTBS simulé) comparativement à l'évaluation pré-stimulation. Les scores moyens du BAI sont passés de  $9.222 \pm 2.145$  (pré) à  $15.000 \pm 2.835$  (post-1 jour) et  $14.444 \pm 3.125$  (post-10 jours). Cette détérioration au niveau des symptômes d'anxiété est

devenue non significative après la correction de Bonferroni. Aucune différence n'a été notée chez le groupe iTBS active (Figure 5B).

Aucune différence significative n'a été rapporté au niveau de l'apathie évaluée par les scores du AES (Temps :  $F(2.280,50.159) = 0.505$ ,  $p = 0.630$ ; Groupe :  $F(1,22) = 0.451$ ,  $p = 0.509$ ); Interaction :  $F(2.280,50.159) = 0.868$ ,  $p = 0.439$ ) et des symptômes moteurs de la MP mesurée par l'UPDRS moteur (Temps :  $F(2.562,56.372) = 0.763$ ,  $p = 0.501$ ; Groupe :  $F(1,22) = 0.005$ ,  $p = 0.947$ ); Interaction :  $F(2.562,56.372) = 1.354$ ,  $p = 0.267$ ), (Figure 5C,E).

Les données des scores du PDQ-39, qui est un questionnaire évaluant la qualité de vie dans la MP, ne suivaient pas l'hypothèse de la normalité. Elles ont donc été analysés avec le test de Friedman pour le facteur intra-sujet Temps, qui n'a rapporté aucun effet significatif dans le groupe sham ( $\chi^2(2) = 0.200$ ,  $p = 0.978$ ) ou le groupe iTBS active ( $\chi^2(2) = 7.473$ ,  $p = 0.058$ ). Le test de Mann-Whitney n'a indiqué aucune différence significative pour le facteur inter-sujet Groupe dans les évaluations post-stimulation (Post-1 jour :  $U = 35.000$ ,  $Z = -1.102$ ,  $p$  (bilatérale) = 0.271; Post-10 jours :  $U = 34.000$ ,  $Z = -1.178$ ,  $p$  (bilatérale) = 0.239; Post-30 jours :  $U = 40.000$ ,  $Z = -0.722$ ,  $p$  (bilatérale) = 0.470), (Figure 5D).

## 2. Résultats des tests neuropsychologiques :

Pour ces qui est des tests neuropsychologiques, la cognition globale, qui est calculée en moyennant les scores z composites des cinq domaines cognitifs évalués, a d'abord été analysée par des ANOVA à mesures répétées. Un effet principal significatif du Temps ( $F(3,66) = 3.740$ ,  $p = 0.015$ ) a été noté, alors que les effets du Groupe ( $F(1,22) = 0.008$ ,  $p = 0.931$ ) et de l'interaction entre ces 2 facteurs ( $F(3,66) = 0.825$ ,  $p = 0.485$ ) n'étaient pas significatifs. La performance cognitive globale a augmenté de façon significative ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) chez le groupe iTBS active 1 jour et 10 jours suivant l'iTBS active par rapport au niveau de base pré-stimulation. Plus précisément, les scores z moyens de la cognition globale sont passés de  $-0.431 \pm 0.142$  (pré) à  $-0.238 \pm 0.147$  (post-1 jour) et  $-0.212 \pm 0.153$  (post-10 jours). Une tendance d'amélioration ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) a aussi été observée 30 jours après la stimulation réelle, les scores z moyens atteignant  $-0.155 \pm 0.167$  durant cette évaluation.

Aucune différence significative de la cognition globale n'a été rapportée pour le groupe sham (Figure 6).

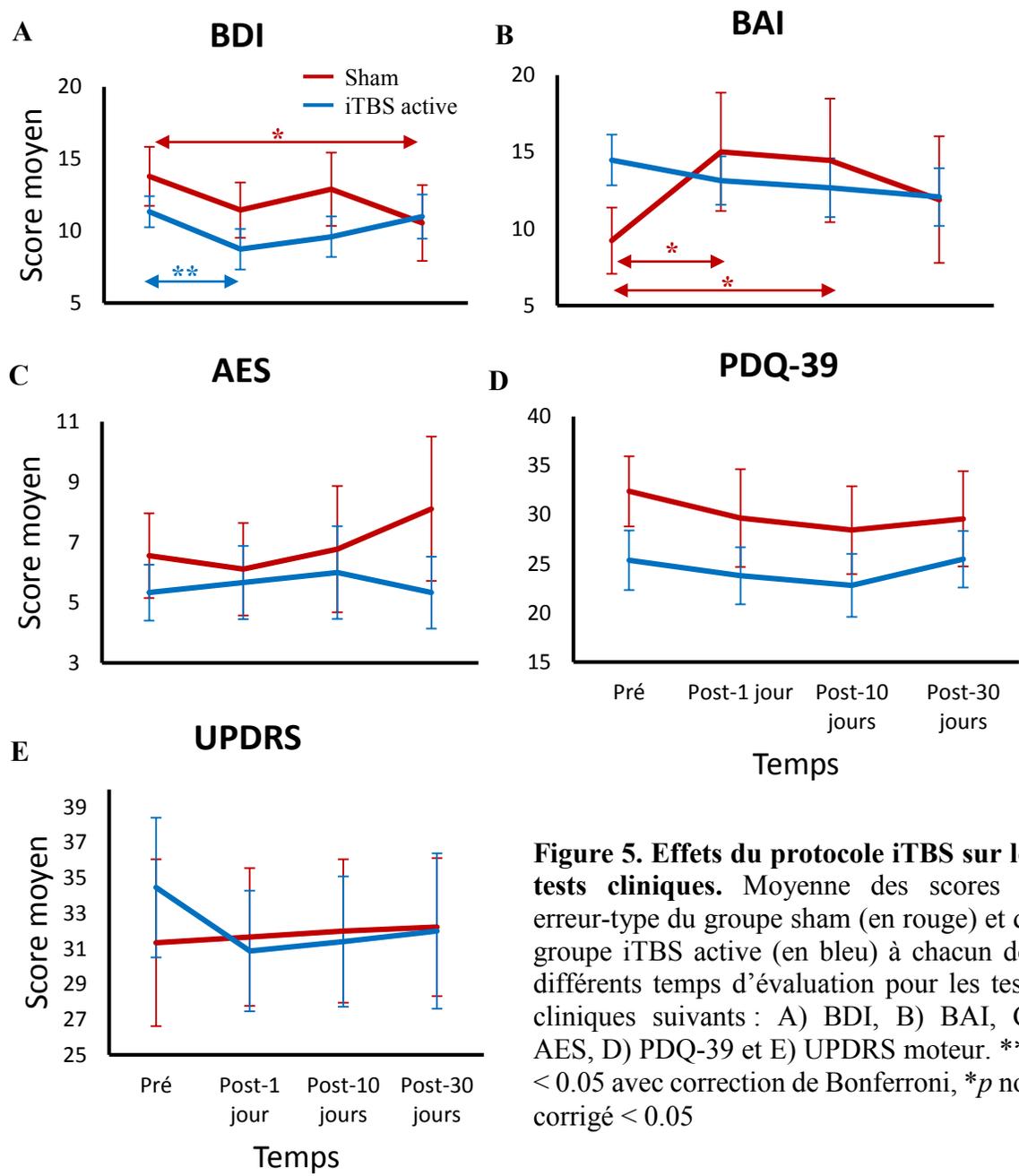
Les scores *z* composites par domaine cognitif ont également été analysés afin d'investiguer les domaines les plus affectés par le protocole iTBS. Pour le domaine de l'attention, l'interaction entre le Temps et le Groupe était significative ( $F(3,66) = 2.781, p = 0.048$ ). Lorsque chacun des niveaux de facteurs étaient comparés entre eux, le groupe iTBS active a montré une augmentation significative ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) de la performance dans les tests de l'attention durant les évaluations ayant lieu 1 et 30 jours après l'iTBS active comparativement à l'état pré-stimulation. Notamment, les scores *z* composites moyens du groupe iTBS active ont évolué de  $-0.160 \pm 0.134$  (pré) à  $0.266 \pm 0.149$  (post-1 jour) et  $0.277 \pm 0.163$  (post-30 jours). Une tendance d'amélioration ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) a également été noté pour l'évaluation ayant lieu 10 jours suivant la stimulation réelle, le score *z* moyen atteignant  $0.241 \pm 0.162$  à ce temps. Aucune différence significative n'a été rapportée pour les scores de l'attention dans le groupe sham (Figure 7A).

Les analyses sur le domaine des fonctions exécutives, utilisant la correction de Greenhouse-Geisser, ont indiqué un effet principal significatif du Temps ( $F(1,858,40.881) = 5.873, p = 0.007$ ). Ni l'effet du Groupe ( $F(1,22) = 0.012, p = 0.915$ ), ni l'interaction entre ces deux facteurs ( $F(1,858,40.881) = 0.190, p = 0.812$ ) n'étaient significatif. Plus précisément, le domaine des fonctions exécutives a montré une augmentation significative ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) de la performance jusqu'à 10 jours post-stimulation par rapport à la performance de base dans le groupe iTBS active. Les scores *z* composites moyens de ce domaine ont augmenté de  $-1.015 \pm 0.275$  (pré) à  $-0.611 \pm 0.256$  (post-1 jour) et  $-0.595 \pm 0.242$  (post-10 jours). Une tendance d'augmentation ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) a été notée pour l'évaluation post-30 jours, atteignant  $-0.556 \pm 0.298$  chez les sujets ayant reçu la stimulation réelle. Le groupe sham a également indiqué une amélioration significative ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) dans ce domaine après 10 jours. Les scores *z* moyens des fonctions exécutives chez les sujets ayant reçu l'iTBS sham sont passés de  $-1.096 \pm 0.355$  (pré) à  $-0.577 \pm 0.312$  (post-10 jours). Aussi, les scores *z* moyens de l'évaluation post-30 jours ont présenté une tendance d'amélioration ( $p$  non corrigé  $< 0.05$ ) et sont passés à  $-0.522 \pm 0.384$  (Figure 7B).

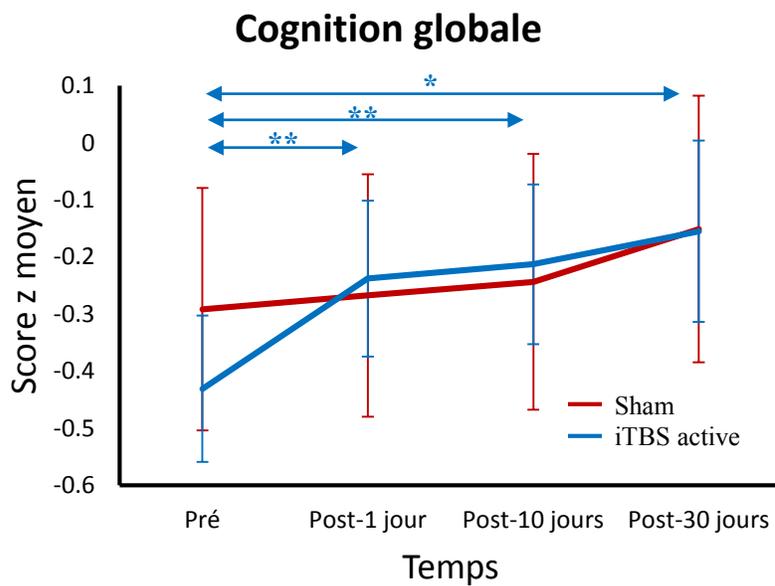
Les données du domaine cognitif du langage ne suivaient pas une distribution normale et des tests non paramétriques ont été utilisés pour l'analyse. Aucun effet significatif du facteur Temps n'a été rapporté par le test de Friedman pour le groupe sham ( $\chi^2(2) = 1.933, p = 0.586$ ) ou pour le groupe iTBS active ( $\chi^2(2) = 2.040, p = 0.564$ ). Le facteur Groupe n'a pas montré de différence significative au niveau du langage durant les évaluations post-stimulation (Post-1 jour :  $U = 52.500, Z = -0.895, p$  (bilatérale) = 0.371; Post-10 jours :  $U = 59.500, Z = -0.477, p$  (bilatérale) = 0.633; Post-30 jours :  $U = 64.000, Z = -0.209, p$  (bilatérale) = 0.835) avec le test de Mann-Whitney (Figure 7C).

Pour ce qui est du domaine de la mémoire, l'ANOVA à mesures répétées a indiqué une différence significative du facteur Temps ( $F(3,66) = 2.772, p = 0.048$ ). Le facteur Groupe ( $F(1,22) = 0.034, p = 0.856$ ) et l'interaction ( $F(3,66) = 0.134, p = 0.939$ ) entre facteurs n'ont pas montré d'effets significatifs. Seule une tendance de diminution de la performance dans les tests de mémoire ayant lieu 1 jour ( $p$  non corrigé < 0.05) suivant l'iTBS active a été observée lors de la comparaison par rapport à l'évaluation pré-stimulation. Notamment, les scores z moyens sont descendus de  $-0.244 \pm 0.203$  (pré) à  $-0.731 \pm 0.258$  (post-1 jour) chez le groupe iTBS active. Cette détérioration de la mémoire n'était pas significative avec l'ajustement de Bonferroni. Les analyses du groupe sham n'ont indiqué aucun effet simple significatif (Figure 7D).

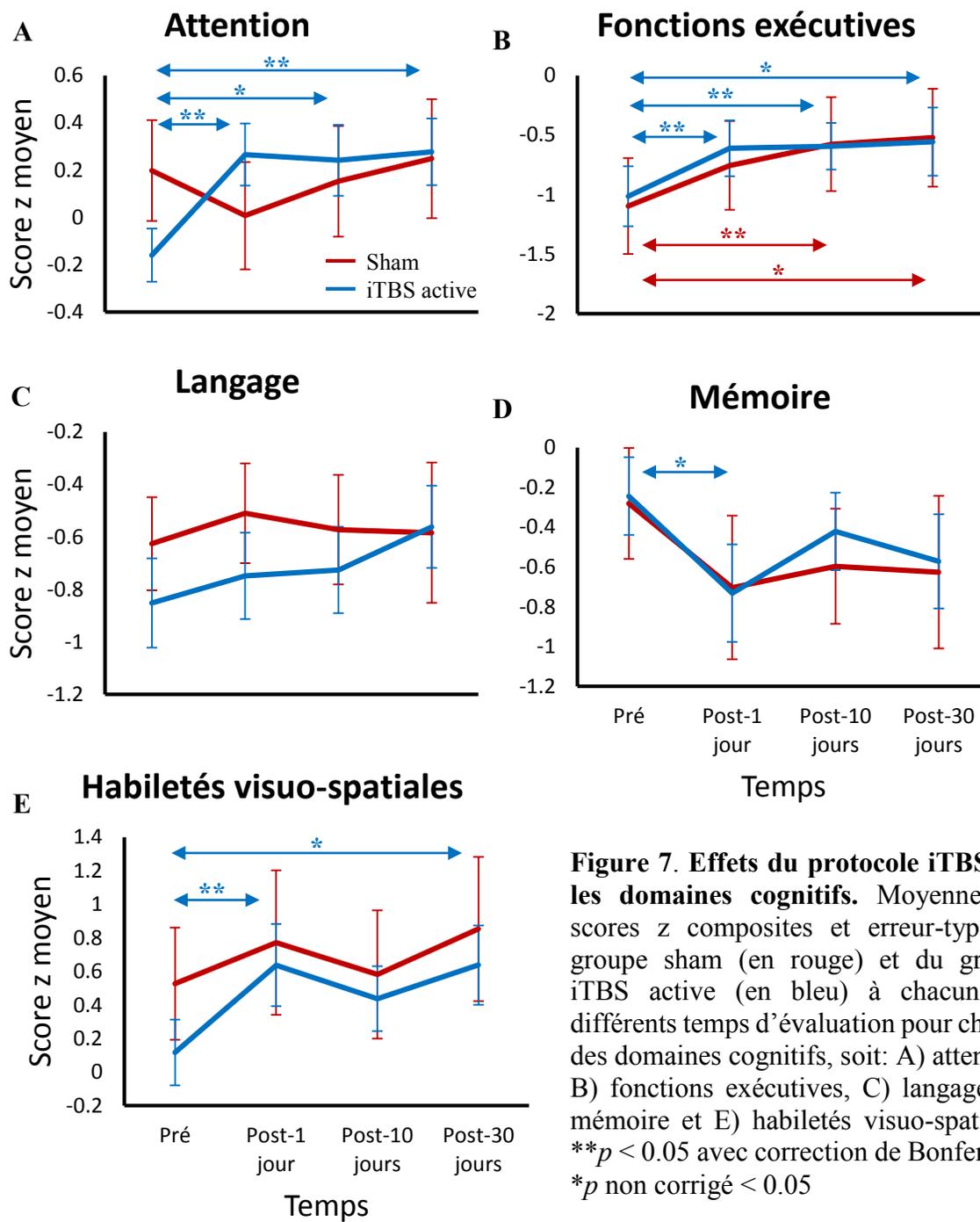
Au niveau des habiletés visuo-spatiales, un effet principal significatif du Temps ( $F(3,66) = 4.659, p = 0.005$ ) a été noté, alors qu'aucun effet significatif du Groupe ( $F(1,22) = 0.047, p = 0.830$ ) et de l'interaction entre facteurs ( $F(3,66) = 0.445, p = 0.721$ ) n'a été rapporté. La performance du domaine des habiletés visuo-spatiales a été améliorée de façon significative ( $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni) lors de l'évaluation post-stimulation ayant lieu 1 jour après l'iTBS active comparativement à l'état pré-stimulation. Plus précisément, les scores z moyens de ce domaine ont augmenté de  $0.117 \pm 0.224$  (pré) à  $0.637 \pm 0.178$  (post-1 jour) dans le groupe iTBS active. Une tendance d'augmentation ( $p$  non corrigé < 0.05) a également été observée 30 jours suivant la stimulation réelle, les scores z moyens atteignant  $0.638 \pm 0.195$ . Aucune différence significative n'a été observée dans ce domaine pour le groupe sham (Figure 7E).



**Figure 5. Effets du protocole iTBS sur les tests cliniques.** Moyenne des scores et erreur-type du groupe sham (en rouge) et du groupe iTBS active (en bleu) à chacun des différents temps d'évaluation pour les tests cliniques suivants : A) BDI, B) BAI, C) AES, D) PDQ-39 et E) UPDRS moteur. \*\* $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni, \* $p$  non corrigé  $< 0.05$



**Figure 6. Effets du protocole iTBS sur la cognition globale.** Moyenne des scores z et erreur-type du groupe sham (en rouge) et du groupe iTBS active (en bleu) à chacun des différents temps d'évaluation pour chacun la cognition globale. \*\* $p < 0.05$  avec correction de Bonferroni, \* $p$  non corrigé  $< 0.05$



**Figure 7. Effets du protocole iTBS sur les domaines cognitifs.** Moyenne des scores z composites et erreur-type du groupe sham (en rouge) et du groupe iTBS active (en bleu) à chacun des différents temps d'évaluation pour chacun des domaines cognitifs, soit: A) attention, B) fonctions exécutives, C) langage, D) mémoire et E) habiletés visuo-spatiales. **\*\* $p < 0.05$**  avec correction de Bonferroni, **\* $p$  non corrigé  $< 0.05$**

## **Chapitre 4 : Discussion générale**

Le but premier de notre étude était d'investiguer l'effet de l'iTBS ciblant le CPFDL gauche sur la cognition chez les personnes atteintes de la MP avec des déficits cognitifs. Nous voulions également déterminer si ces effets pouvaient être maintenus jusqu'à 1 mois suivant le protocole, ainsi qu'explorer les effets cliniques de notre protocole sur les deux groupes. Enfin, le dernier objectif était d'explorer les effets de l'iTBS active versus sham. Globalement, ces objectifs visaient à contribuer à l'exploration du potentiel thérapeutique d'un protocole d'iTBS sur la cognition.

### **1. Effets de l'iTBS active sur la cognition :**

Notre résultat principal est l'augmentation significative de la performance au niveau de la cognition globale, qui est maintenu jusqu'à 10 jours suivant l'iTBS active sur le CPFDL. De plus, une tendance d'amélioration est toujours observable jusqu'à 30 jours plus tard. Cet effet touche plus précisément les domaines cognitifs de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuo-spatiales, ce qui est cohérent avec plusieurs études antérieures investiguant les effets de la SMTr à haute fréquence dans la MP avec dépression.

En effet, Boggio et ses collègues avaient observé une amélioration dans la performance du test de Stroop (Couleur et Interférence), du test de Wisconsin (erreurs de persévérance) et du test de Hooper, qui requièrent l'utilisation des fonctions exécutives, de l'attention et des habiletés visuo-spatiales respectivement, après 10 séances de SMTr à 15 Hz administrées en 2 semaines chez les personnes avec la MP associée à la dépression (Boggio et al., 2005). Cette amélioration cognitive a d'ailleurs été maintenue plusieurs semaines après le protocole, soit jusqu'à 2 semaines suivant la SMTr pour le test de Stroop et jusqu'à 8 semaines pour le test de Hooper. L'amélioration du test de Wisconsin était seulement observable lors des mesures de la 8<sup>e</sup> semaine.

Une étude d'Epstein et ses collègues avait également rapporté une meilleure performance des sujets avec la MP associée à la dépression après 20 séances de SMTr à 10 Hz étalées sur 10 jours ouvrables consécutifs (Epstein et al., 2007). Les sujets ont augmenté leur score global dans l'échelle de mesure de la démence (Dementia Rating Scale) ainsi que dans les sous-scores de la conceptualisation, qui nécessitent l'utilisation de ces mêmes domaines cognitifs, et de la mémoire, deux semaines après le protocole. Nos résultats, soit une amélioration des performances cognitives observable jusqu'à 10 jours suivant l'iTBS et même une tendance similaire jusqu'à 30 jours plus tard, appuient cette idée du maintien à moyen terme des améliorations dans les tests cognitifs après la SMTr.

Bien sûr, le but premier des groupes de Boggio et de Epstein était d'étudier les effets de la SMTr sur l'humeur dépressive, et sur l'état général des patients, respectivement. Ainsi, ils n'évaluaient la cognition que de manière très vague, soit en utilisant des tests cognitifs rapides comme le MMSE et le Dementia Rating Scale, ou encore ils n'évaluaient que certains domaines cognitifs, notamment les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention. Ils n'étaient donc pas en mesure d'obtenir une vue d'ensemble des changements au niveau des différents domaines cognitifs principaux, contrairement à notre étude qui comporte une batterie neuropsychologique détaillée sur cinq domaines. Une autre différence importante avec notre projet est le fait que ces deux études visaient des patients atteints de la MP avec dépression alors que nos sujets sont des patients avec la MP associée à des troubles cognitifs. En effet, Troster et ses collègues avaient rapporté un impact négatif de la dépression sur la cognition, ce qui fait en sorte que l'amélioration cognitive rapportée dans les études de Boggio et de Epstein aurait pu être médiée par une rémission de l'état dépressif (Troster et al., 1995). Enfin, notre protocole utilise les paramètres iTBS, qui offrent un effet prolongé de la stimulation comparativement au protocole SMTr conventionnel de ces deux études antérieures.

Bien que notre protocole iTBS ait eu un effet positif dans les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuo-spatiales, il n'a pas généré ce même bénéfice pour les domaines de la mémoire et du langage. Cette absence d'amélioration de la mémoire peut être expliquée par plusieurs facteurs. D'abord, nos participants sont principalement des personnes présentant des atteintes légères au niveau cognitif et des études ont justement montré

que les déficits cognitifs aux stades initiaux de la MP sont souvent des troubles exécutifs (Kehagia et al., 2013; Lees & Smith, 1983). Cette observation est également visible dans notre échantillon, nos sujets étant trois fois plus atteints dans les fonctions exécutives que dans la mémoire lors de l'évaluation pré-stimulation. De manière générale, les domaines cognitifs les plus déficitaires ont plus de chances de montrer une amélioration visible alors que les domaines les moins touchés ont moins de chances d'avoir un bénéfice observable lors d'un protocole, ce qui semble effectivement être le cas dans notre étude avec l'augmentation des fonctions exécutives et l'absence d'effet positif dans la mémoire suivant l'iTBS active. Enfin, la mémoire implique principalement le lobe temporal médian (Squire & Zola-Morgan, 1991), une région qui n'a pas été activée suite à l'iTBS ciblant le CPFDL dans l'étude de MacDonald et ses collègues (MacDonald et al., In preparation).

Pour ce qui est du langage, l'absence d'effet suivant l'iTBS active peut être expliquée par l'implication de plusieurs régions corticales différentes dans ce domaine. En effet, bien que la partie exécutive du langage soit influencée par le cortex frontal gauche, dont l'aire de Broca et le CPFDL, la compréhension du langage est plutôt associée aux régions temporo-pariétales gauche du cerveau comme l'aire de Wernicke (Binder et al., 1997). Comme notre étude évalue plusieurs domaines cognitifs différents, le sous-test à forte composante exécutive de la Fluence Verbale (critère orthographique), a été calculé dans le domaine des fonctions exécutives (Meinzer et al., 2009). Ainsi, les tests calculés pour le langage évaluent plutôt les régions temporo-pariétales associées à ce domaine, qui n'ont pas montré d'activation significative suivant le protocole iTBS sur le CPFDL (MacDonald et al., In preparation).

Par ailleurs, la présence d'une grande variance due à notre échantillon limité pourrait également contribuer à masquer certains effets de l'iTBS. De plus, notre protocole iTBS était fondé sur des études investiguant les fonctions exécutives, ce qui fait en sorte qu'il était plutôt adapté pour ce type de déficits. Il n'est donc pas étonnant qu'une amélioration soit effectivement observée dans ce domaine après l'iTBS active.

Les améliorations cognitives de la SMTr ne sont pas seulement limitées à la MP. En effet, des patients atteints de maladies cérébrovasculaires associées à des déficits exécutifs légers ont amélioré leur performance des fonctions exécutives, particulièrement dans le test de Stroop

(Interférence) après une séance de SMTr ciblant le CPF DL gauche comparativement à celle visant le cortex moteur (Rektorova et al., 2005). Tout comme notre étude, les résultats de ce groupe supportent l'effet positif de la SMTr sur les fonctions exécutives chez des sujets ayant des troubles cognitifs légers. Toutefois, ce groupe n'a utilisé qu'une seule session de SMTr dans leur protocole et n'a pas investigué le maintien de cette augmentation cognitive, ce qui est différent de notre étude. Ainsi, la présence d'effet bénéfique au niveau des domaines de l'attention et des habiletés visuo-spatiales suite à notre protocole iTBS, qui n'a pas été observé par le groupe de Rektorova et ses collègues, suggère un effet facilitateur des sessions cumulées de SMTr sur les performances cognitives.

Pour ce qui est de la tendance de détérioration de la mémoire restreinte à l'évaluation post-1 jour suivant la stimulation réelle observée dans notre étude, des résultats similaires ont également été rapportés précédemment. Notamment, une étude de Rami et ses collègues a noté une diminution significative de la performance au niveau de la mémoire épisodique verbale après une session de SMTr à haute fréquence ciblant le CPF DL chez des sujets sains (Rami et al., 2003). Nos résultats pourraient être expliqués par l'effet modulateur de la SMTr sur la mémoire épisodique (Sandrini et al., 2003), possiblement causé par les connexions du CPF DL avec les régions temporales médiales du cerveau qui sont impliquées dans cette fonction cognitive (Simons & Spiers, 2003). Cependant, la nature de cet effet de la TMS sur la mémoire reste encore très controversée. En effet, certaines études ont indiqué une absence de changement au niveau de la mémoire de reconnaissance après une session d'iTBS ciblant le CPF DL (Turriziani et al., 2012) ou encore une augmentation significative de la mémoire après la SMTr visant cette même région (Epstein et al., 2007). Des recherches plus poussées seront donc nécessaires pour clarifier ce phénomène.

## **2. Effets de l'iTBS sham sur la cognition :**

Selon nos résultats préliminaires du groupe sham, seule une amélioration significative de la performance dans le domaine des fonctions exécutives a été observée lors de l'évaluation ayant lieu 10 jours après le protocole. Plusieurs points peuvent expliquer ce résultat. D'abord,

les tests neuropsychologiques sont assujettis au phénomène d'apprentissage étant donné qu'ils ont été répétés 4 fois au cours du mois. Des versions alternatives des tests ont cependant été utilisées lorsque possible pour minimiser cet effet. Bien sûr, l'utilisation de formes alternatives n'enraye pas totalement les effets d'apprentissage. En effet, Beglinger et ses collègues (Beglinger et al., 2005) ont montré la présence d'effets d'apprentissage même avec l'utilisation de versions alternatives, notamment au niveau de l'attention et des fonctions exécutives (e.g. Paced Auditory Serial Addition Task [PASAT], Stroop Interférence). Il serait donc possible que l'amélioration des fonctions exécutives soit en partie médiée par le phénomène d'apprentissage. De plus, la SMTr sham peut également moduler l'activité de la boucle cortico-striatale cognitive. En effet, une étude de Strafella et ses collègues a montré que la SMTr sham induit une réduction bilatérale du potentiel de liaison du 11C-raclopride dans le striatum ainsi que le thalamus chez des patients avec la MP en utilisant la TEP, ce qui suggère qu'il y aurait une plus grande relâche de dopamine dans ces régions (Strafella et al., 2006). Cette augmentation de l'activité dopaminergique peut être médiée par les attentes des participants à recevoir un bénéfice clinique (De la Fuente-Fernández et al., 2001) ainsi que par la faible stimulation électrique générée par bobine sham (Mennemeier et al., 2009).

### **3. Effets de l'iTBS sur les autres tests cliniques :**

En ce qui a trait aux effets sur les tests cliniques, une amélioration significative dans les scores du BDI a été notée après l'iTBS active seulement. Ceci est conforme à nos attentes étant donné que de nombreuses études ont rapportées une amélioration des symptômes dépressifs chez les patients avec la MP (Epstein et al., 2007; Fregni et al., 2004) et les sujets sans MP (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996) après un protocole de SMTr visant le CPFDL. Par ailleurs, cette technique est actuellement utilisée comme traitement thérapeutique pour la dépression réfractaire à la médication. L'effet bénéfique sur les scores de dépression dans notre étude est seulement présent 1 jour après la stimulation et ne semble pas être maintenue lors des évaluations ultérieures, contrairement aux études précédentes dont l'effet est maintenu pendant 6 à 8 semaines. Par contre, les participants dans ces études étaient tous atteints de dépression,

ce qui n'est pas le cas de notre échantillon et pourrait expliquer cette différence au niveau du maintien des effets anti-dépressifs de la SMTr.

Comme pour les études de Boggio et de Epstein, il est aussi possible que l'amélioration cognitive dans notre étude soit associée à l'amélioration des symptômes dépressifs. Toutefois, les effets anti-dépressifs dans notre étude durent seulement 1 jour suite au protocole iTBS alors que les effets cognitifs durent jusqu'à 10 jours suivant la stimulation, avec une tendance qui se maintient jusqu'à 1 mois plus tard. Ainsi, bien que la diminution des symptômes dépressifs puisse expliquer une partie des effets cognitifs de l'iTBS, elle ne peut pas justifier la totalité de l'augmentation cognitive par elle-même. De plus, le niveau des symptômes dépressifs est beaucoup plus faible dans notre étude étant donné que notre échantillon est composé de patients avec la MP associée à des déficits cognitifs et ne sont donc pas considérés comme dépressifs, contrairement à l'étude de Troster et ses collègues (Troster et al., 1995) ayant montré un impact négatif sur la cognition chez des patients atteints de la MP avec dépression comparativement à ceux sans dépression.

Une tendance d'augmentation de l'anxiété a aussi été observé dans notre étude jusqu'à 10 jours suivant l'iTBS sham. Ce résultat est plutôt étonnant étant donné que le groupe de Epstein et ses collègues avait rapporté une diminution de l'anxiété suite à la SMTr (Epstein et al., 2007). Toutefois, l'échantillon du groupe sham était particulièrement limité, entraînant ainsi une grande variance dans notre échantillon, ce qui pourrait être à l'origine de cette tendance.

#### **4. Effets de l'iTBS active vs l'iTBS sham :**

Une possible explication à l'absence de différence significative entre les fonctions cognitives et les tests cliniques de nos deux groupes est la taille de notre échantillon. En effet, notre échantillon de participants était plutôt modeste, ce qui entraîne donc une grande variabilité dans nos groupes et pourrait également contribuer à cette absence de différence significative lors de la comparaison iTBS active versus sham. Évidemment, il est également possible que certains effets puissent être au contraire masqués par la faible taille du groupe sham en

particulier. De nouveaux participants seront recrutés ultérieurement afin de pallier cette faiblesse du projet, notamment en égalisant les groupes. Aussi, l'iTBS sham peut activer des régions cérébrales à cause de la faible stimulation électrique induite, ce qui pourrait réduire la différence avec l'iTBS active. Enfin, un grand effet des attentes des sujets à un bénéfice clinique de notre protocole iTBS aurait également pu expliquer ce résultat. Plus précisément, cet effet placebo pouvant être présent dans le groupe sham autant que dans le groupe iTBS active, peut entraîner une relâche de dopamine dans le striatum (De la Fuente-Fernández et al., 2001), ce qui est un effet similaire à l'iTBS, et aurait donc pu être à l'origine de l'amélioration cognitive observée dans notre étude. Cependant, les scores du SETS se situaient plutôt au milieu de l'échelle (score entre 4 et 5 sur un score total de 7) dans les 2 groupes et ne variaient pas significativement lors des différentes évaluations post-stimulation, ce qui rend cette explication moins probable.

## **5. Hypothèse générale sur l'effet de l'iTBS ciblant le CPFDL :**

Parmi toutes ses connexions avec différentes régions du cerveau, le CPFDL semble avoir une connexion fonctionnelle préférentielle avec le noyau caudé. En effet, la plus grande activation significative observée suite à une session d'iTBS ciblant le CPFDL gauche lors d'une étude d'IRMf au repos chez des sujets sains se situe au niveau du noyau caudé (MacDonald et al., In preparation). Cette région du striatum est évidemment impliquée dans la boucle cortico-striatale cognitive, qui a été décrite comme étant un circuit provenant du cortex préfrontal dorsal et projetant vers le noyau caudé, pour ensuite enchaîner vers le globus pallidus interne, qui lui-même projette vers le thalamus (Alexander et al., 1986). Enfin, le thalamus va refermer la boucle en envoyant des projections vers le CPFDL. Parmi ces régions, le globus pallidus interne et le thalamus ont aussi augmenté leur activité de façon significative en plus du noyau caudé. Comme décrit précédemment, d'autres études ont aussi rapportées l'augmentation de l'activité et de la libération de dopamine dans la boucle cortico-striatale cognitive suivant l'administration de la SMTr ciblant le CPFDL (Ji Hyun Ko et al., 2008; Strafella et al., 2006) ainsi que la contribution de cette boucle dans les fonctions exécutives (Ji H Ko et al., 2008; Monchi et al., 2001) et l'attention (Meck & Benson, 2002). Entre autres, le noyau caudé est impliqué dans la

planification d'une nouvelle action lors d'une tâche de changement de règles, qui reflète une composante des fonctions exécutives (Monchi et al., 2006). De plus, cette région cortico-striatale montre une activité réduite chez les patients avec la MP-TCL comparativement aux patients MP-nonTCL, suggérant ainsi la présence d'un lien entre cette boucle et la cognition dans la MP (Nagano-Saito et al., 2014). Les résultats de notre étude supportent aussi l'association du protocole iTBS ciblant le CPFDL avec une amélioration de la cognition globale ainsi que des fonctions exécutives et de l'attention. Le recrutement de nouveaux participants, particulièrement dans le groupe sham, sera bien sûr nécessaire pour valider nos résultats. Une hypothèse possible serait que l'iTBS ciblant le CPFDL puisse faciliter l'activation de la boucle cortico-striatale, ce qui compenserait en partie pour les déficits exécutifs et attentionnels présents chez les patients avec la MP associée à des déficits cognitifs. D'ailleurs, 14 de nos 15 participants du groupe iTBS active sont considérés MP-TCL selon les critères du *Movement Disorders Society Task Force*.

De plus, une augmentation de l'activité du cortex pariétal postérieur (CPP) a aussi été rapportée à l'IRMf après une session d'iTBS ciblant le CPFDL (MacDonald et al., In preparation). Cette région est non seulement impliquée dans la planification d'une nouvelle action comme le noyau caudé (Sohn et al., 2000), mais aussi dans l'attention visuelle (Buschman & Miller, 2007) et la représentation spatiale (Andersen et al., 1997). En effet, le CPP reçoit entre autres des projections venant du système visuel et permet l'intégration de ces signaux visuels avec des signaux provenant de multiples systèmes sensoriels, tels que le système auditif, vestibulaire et somato-sensoriel (Andersen et al., 1997). Cette intégration d'information permet ainsi la localisation de divers stimuli par rapport à l'environnement, ce qui est une composante des habiletés visuo-spatiales. Une hypothèse serait donc que l'iTBS du CPFDL puisse moduler l'activité du CPP et influencerait ainsi l'attention visuelle et la représentation spatiale, effet qui serait reflété dans l'amélioration de la performance au niveau des habiletés visuo-spatiales.

## Conclusion

L'objectif de notre étude était d'explorer si l'iTBS ciblant le CPFDL pouvait influencer la cognition chez des patients atteints de MP avec des déficits cognitifs. Nos résultats suggèrent que le protocole iTBS active est associé avec une amélioration de la performance cognitive globale, particulièrement dans les domaines de l'attention, des fonctions exécutives et des habiletés visuo-spatiales. Cette amélioration semble maintenue jusqu'à 10 jours suivant la stimulation, avec une tendance qui reste observable après 30 jours. Cette augmentation de la cognition globale n'est pas observée dans nos résultats préliminaires du groupe sham, malgré qu'il semble y avoir un effet bénéfique transitoire dans les fonctions exécutives 1 jour après la stimulation simulée. Toutefois, le faible nombre de sujets dans le groupe sham ne nous permet pas de conclure définitivement que l'iTBS sham n'est pas efficace pour augmenter les performances cognitives, ce qui limite notre compréhension des effets de l'iTBS qui sous-tendent l'amélioration cognitive.

Cette étude permet d'explorer les effets d'un protocole iTBS sur la cognition dans la MP associée à des troubles cognitifs. Nos résultats fournissent des données sur la possibilité d'améliorer la performance cognitive chez cette population avec déficits cognitifs en utilisant l'iTBS, ce qui pourrait être utile dans la course au ralentissement du déclin cognitif vers une possible démence des patients atteints de la MP-TCL. En effet, avec des études plus approfondies, le protocole iTBS pourrait peut-être devenir un outil thérapeutique servant à diminuer les déficits cognitifs dans la MP. Toutefois, nos résultats doivent être considérés préliminaires à la lumière de différentes considérations méthodologiques.

Plusieurs faiblesses sont présentes dans cette étude. D'abord, la taille de notre échantillon est plutôt modeste, ce qui rend nos résultats moins représentatifs de la population. Les différents profils cognitifs des participants dès l'état initial, notamment le domaine cognitif le plus affecté, n'ont pas été pris en compte dans notre étude étant donné le nombre déjà limité de participants. De plus, l'assignation des groupes n'a pas été faite de manière aléatoire, ce qui explique le nombre de participants inégal de nos groupes. Il y aurait aussi pu y avoir un biais de sélection à cause de cette absence de randomisation, mais il n'y avait aucune différence significative entre les caractéristiques démographiques initiales entre les deux groupes.

Les perspectives futures de cette étude sont nombreuses. À court terme, nous voudrions recruter plus de participants afin d'égaliser les groupes et exécuter d'autres types d'analyses qui pourraient nous permettre de mieux caractériser la cognition globale, comme l'analyse factorielle et la pondération des domaines cognitifs. Par ailleurs, la taille d'effet caractérisant l'augmentation cognitive globale, soit l'éta-carré partiel  $\eta_p^2 = 0.145$ , nous révèle que la taille de l'échantillon minimal permettant d'observer un effet cognitif bénéfique dans notre étude est estimé à six participants. Toutefois, selon nos résultats préliminaires du groupe contrôle (sham), la taille d'effet de la différence entre groupes au niveau de la cognition globale est négligeable, ce qui implique que l'intervention est possiblement inefficace, ou que la cognition globale n'est pas suffisamment sensible aux bénéfices escomptés. Par ailleurs, l'effet au niveau du domaine de l'attention est potentiellement intéressant. Notamment, le *d* de Cohen caractérisant la taille d'effet de la différence intergroupe ayant lieu 1 jour après l'iTBS est de 0.430, ce qui correspond à une taille d'échantillon minimal de 172 participants (i.e. 86 par groupe) pour atteindre le critère standard de significativité ( $p < 0.05$ ). À plus long terme, il pourrait être pertinent de faire une étude randomisée avec un échantillon plus grand, afin d'investiguer l'impact du protocole iTBS sur les domaines spécifiques de la cognition ainsi que sur les circuits neuronaux grâce à l'analyse d'acquisitions par IRMf avant et après la stimulation. Il pourrait aussi être avantageux de combiner le protocole iTBS à un autre type de thérapie visant à augmenter la cognition, comme les programmes d'exercices physiques, l'entraînement cognitif ou les thérapies par la musique, afin de déterminer s'il serait possible de potentialiser les bénéfices cognitifs avec ces combinaisons.

## Bibliographie

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Allcock, L. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062-1069.
- Adler, C. H., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., Shill, H. A., Connor, D. J., Sue, L., . . . Beach, T. G. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta neuropathologica*, *120*(6), 827-828.
- Alcalay, R., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M.-X., Rosado, L., Reilly, M. O., . . . Kisselev, S. (2012). Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD The CORE-PD study. *Neurology*, *78*(18), 1434-1440.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, *9*(1), 357-381.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., & Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annual review of neuroscience*, *20*(1), 303-330.
- Ascherio, A., Zhang, S. M., Hernán, M. A., Kawachi, I., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Willett, W. C. (2001). Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*, *50*(1), 56-63.
- Aydin-Abidin, S., Trippe, J., Funke, K., Eysel, U. T., & Benali, A. (2008). High-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Experimental brain research*, *188*(2), 249-261.
- Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S., . . . Suzuki, K. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*, *135*(1), 161-169.
- Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., Van Hove, C., Mertens, J., Dobbeleir, A., . . . Goethals, I. (2011). The impact of HF-rTMS treatment on serotonin 2A receptors in unipolar melancholic depression. *Brain stimulation*, *4*(2), 104-111.
- Ball, B. (1882). De l'insanité dans la paralysie agitante. *Encéphale*, *2*, 22-32.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, *325*(8437), 1106-1107.
- Baron, J. A. (1986). Cigarette smoking and Parkinson's disease. *Neurology*, *36*(11), 1490-1490.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, *56*(6), 893.
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, *67*(3), 588-597.

- Beglinger, L. J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D. A., Crawford, J., . . . Siemers, E. R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(4), 517-529.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience*, *17*(1), 353-362.
- Boggio, P. S., Fregni, F., Berman, F., Mansur, C. G., Rosa, M., Rumi, D. O., . . . Araujo Silva, M. T. (2005). Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Movement Disorders*, *20*(9), 1178-1184. doi: 10.1002/mds.20508
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behavioural brain research*, *221*(2), 564-573.
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Hendrickson, R., Ivancov, L. S., Lopresti, B. J., Constantine, G. M., . . . DeKosky, S. T. (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology*, *253*(2), 242-247.
- Bohnen, N. I., Müller, M. L., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. R., Gilman, S., . . . Frey, K. A. (2012). Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(8), 1609-1617.
- Börnke, C., Schulte, T., Przuntek, H., & Müller, T. (2004). *Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease*: Springer.
- Brissaud, É. (1895). *Leçons sur les maladies nerveuses: Salpêtrière, 1893-1894* (Vol. 1): G. Masson.
- Brooks, D. (2000). Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *68*(6), 685-689.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The hayling and brixton tests.
- Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *science*, *315*(5820), 1860-1862.
- Buter, T. C., van den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, *70*(13), 1017-1022. doi: 10.1212/01.wnl.0000306632.43729.24
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *The Lancet Neurology*, *5*(11), 974-983.
- Chahine, L. M., Qiang, J., Ashbridge, E., Minger, J., Yearout, D., Horn, S., . . . Van Deerlin, V. M. (2013). Clinical and biochemical differences in patients having Parkinson disease with vs without GBA mutations. *JAMA neurology*, *70*(7), 852-858.
- Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current neurology and neuroscience reports*, *5*(4), 275-283.
- Chen-Plotkin, A. S., Hu, W. T., Siderowf, A., Weintraub, D., Goldmann Gross, R., Hurtig, H. I., . . . Clark, C. M. (2011). Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Ann Neurol*, *69*(4), 655-663.
- Cheng, C.-M., Juan, C.-H., Chen, M.-H., Chang, C.-F., Lu, H. J., Su, T.-P., . . . Li, C.-T. (2016). Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of

- medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 66, 35-40.
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 311(16), 1670-1683.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1-23.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*.
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909.
- Davie, C. A. (2008). A review of Parkinson's disease. *British medical bulletin*, 86(1), 109-127.
- Davis, S., Bozon, B., & Laroche, S. (2003). How necessary is the activation of the immediate early gene zif268 in synaptic plasticity and learning? *Behavioural brain research*, 142(1), 17-30.
- De la Fuente-Fernández, R., Ruth, T. J., Sossi, V., Schulzer, M., Calne, D. B., & Stoessl, A. J. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *science*, 293(5532), 1164-1166.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., . . . Gauthier, S. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Epstein, C. M., Evatt, M. L., Funk, A., Girard-Siqueira, L., Lupei, N., Slaughter, L., . . . DeLong, M. R. (2007). An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2189-2194.
- Espay, A. J., LeWitt, P. A., & Kaufmann, H. (2014). Norepinephrine deficiency in Parkinson's disease: The case for noradrenergic enhancement. *Movement Disorders*, 29(14), 1710-1719.
- Fahn, S., Elton, R., & Committee, U. D. (1987). In: Fahn S., Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. *Recent Developments in Parkinson's disease*, 2, 153-164.
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*, 11(5), 429-442.
- Fénelon, G. (2008). Psychosis in Parkinson's disease: phenomenology, frequency, risk factors, and current understanding of pathophysiological mechanisms. *CNS spectrums*, 13(S4), 18-25.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fregni, F., Santos, C., Myczkowski, M., Rigolino, R., Gallucci-Neto, J., Barbosa, E., . . . Marcolin, M. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(8), 1171-1174.

- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *66*(1), 39-47.
- Gao, F., Wang, S., Guo, Y., Wang, J., Lou, M., Wu, J., . . . Zhang, H. (2010). Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *37*(5), 954-961.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., . . . Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, *6*(14), 1853-1856.
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *1*(1), a008862.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., Wilson, R. S., & Garron, D. C. (1986). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *1*(1), 45-49.
- Golden, C., & Freshwater, S. (1998). Stroop Colour and Word Test Adult version—a manual for clinical and experimental uses. *Stoelting Co.*
- Goldenberg, M. M. (2008). Medical management of Parkinson's disease. *Pharmacy and Therapeutics*, *33*(10), 590.
- Goldman, J. G., & Holden, S. (2014). Treatment of Psychosis and Dementia in Parkinson's Disease. *Current treatment options in neurology*, *16*(3), 1-18.
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(9), 1129-1136.
- Goldman, S. M., Tanner, C. M., Oakes, D., Bhudhikanok, G. S., Gupta, A., & Langston, J. W. (2006). Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol*, *60*(1), 65-72.
- Goris, A., Williams-Gray, C. H., Clark, G. R., Foltynie, T., Lewis, S. J., Brown, J., . . . Burn, D. J. (2007). Tau and  $\alpha$ -synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *62*(2), 145-153.
- Gotham, A., Brown, R., & Marsden, C. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, *111*(2), 299-321.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in neurobiology*, *86*(3), 141-155.
- Greve, K. W., Williams, M. C., Haas, W. G., Littell, R. R., & Reinoso, C. (1996). The role of attention in Wisconsin Card Sorting Test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *11*(3), 215-222.
- Gulati, A., Alison, F., Frauke, S., Linda, K., Chris, C., & Chaudhuri, K. (2004). *A clinical observational study of the pattern and occurrence of non-motor symptoms in Parkinson's disease ranging from early to advanced disease*. Paper presented at the Movement Disorders.
- Gur, E., Lerer, B., Van de Kar, L. D., & Newman, M. E. (2004). Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT 1A receptors in rat hypothalamus. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *7*(03), 335-340.
- Habak, C., Noreau, A., Nagano-Saito, A., Mejía-Constain, B., Degroot, C., Strafella, A. P., . . . Monchi, O. (2014). Dopamine transporter SLC6A3 genotype affects cortico-striatal activity of set-shifts in Parkinson's disease. *Brain*, *137*(11), 3025-3035.

- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150.
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(5), 634-650.
- Hanagasi, H. A., Gurvit, H., Unsalan, P., Horozoglu, H., Tuncer, N., Feyzioglu, A., . . . Sahin, H. A. (2011). The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Movement Disorders*, 26(10), 1851-1858.
- Hanganu, A., Bedetti, C., Degroot, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A.-L., Soland, V., . . . Belleville, S. (2014). Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain*, 137(4), 1120-1129.
- Hanganu, A., Degroot, C., Monchi, O., Bedetti, C., Mejia-Constain, B., Lafontaine, A.-L., . . . Bruneau, M.-A. (2014). Influence of depressive symptoms on dopaminergic treatment of Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 5.
- Hausmann, A., Pascual-Leone, A., Kemmler, G., Rupp, C. I., Lechner-Schoner, T., Kramer-Reinstadler, K., . . . Weiss, E. M. (2004). No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry*, 65(6), 772-782.
- Hooper, H. (1958). The Hooper visual orientation test. Manual: Los Angeles: Western Psychological Services.
- Hornykiewicz, O. (2013). Brain neurotransmitter changes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 41-58.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 70(16 Part 2), 1470-1477.
- Huang, Y.-Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*, 50(2), 140-148.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, 21(9), 1343-1349. doi: 10.1002/mds.20974
- Jellinger, K. A. (2010). Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta neuropathologica*, 120(6), 829-830.
- Jellinger, K. A. (2011). Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 310(1), 107-111.
- Jellinger, K. A. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. *Journal of neural transmission*, 120(1), 157-167.

- Joanette, Y., Ska, B., & Côté, H. (2004). Protocole Montréal d'évaluation de la communication (MEC). *Ortho Edition, Isbergues, France*.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). The Boston naming test, 2nd. *Philadelphia: Lea & Febiger*.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases, 11*(2), 79-92.
- Kim, J. W., Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, S. Y., & Jo, H. Y. (2009). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia: subtypes and influences of age. *Journal of Clinical Neurology, 5*(3), 133-138.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine, 318*(14), 876-880.
- Ko, J. H., Monchi, O., Ptito, A., Bloomfield, P., Houle, S., & Strafella, A. P. (2008). Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task—a TMS-[11C] raclopride PET study. *European Journal of Neuroscience, 28*(10), 2147-2155.
- Ko, J. H., Monchi, O., Ptito, A., Petrides, M., & Strafella, A. P. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex affects performance of the Wisconsin card sorting task during provision of feedback. *Journal of Biomedical Imaging, 2008*, 2.
- Korczyn, A. D. (1990). Autonomic nervous system disturbances in Parkinson's disease. *Advances in neurology, 53*, 463-468.
- Lees, A., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain, 106*(2), 257-270.
- Lees, A. J. (2007). Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord, 22 Suppl 17*, S327-334. doi: 10.1002/mds.21684
- Lewy, F. (1912). Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie. *Handbuch der neurologie, 3*(part 2), 920-933.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders, 27*(3), 349-356. doi: 10.1002/mds.24893
- MacDonald, P., Nagano-Saito, A., MacDonald, A., Martinu, K., Tamjeedi, R., & O., M. (In preparation). Preferential functional connections from dorsolateral prefrontal cortex to caudate nucleus and thalamus observed with TBS-fMRI combination.
- MacDonald, P. A., & Paus, T. (2003). The role of parietal cortex in awareness of self-generated movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Cerebral Cortex, 13*(9), 962-967.
- Mallet, L., & Allart, E. (2004). Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson. *Pharmactuel, 37*(2), 83-89.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research, 38*(2), 143-162.
- McNaught, K. S. P., Belizaire, R., Isacson, O., Jenner, P., & Olanow, C. W. (2003). Altered proteasomal function in sporadic Parkinson's disease. *Experimental neurology, 179*(1), 38-46.

- Meck, W. H., & Benson, A. M. (2002). Dissecting the brain's internal clock: how frontal–striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain and cognition*, *48*(1), 195-211.
- Medina, F. J., & Túnéz, I. (2013). Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Reviews in the neurosciences*, *24*(5), 507-525.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(10), 2007-2018.
- Mennemeier, M. S., Triggs, W. J., Chelette, K. C., Woods, A., Kimbrell, T. A., & Dornhoffer, J. L. (2009). Sham transcranial magnetic stimulation using electrical stimulation of the scalp. *Brain stimulation*, *2*(3), 168-173.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, *21*(19), 7733-7741.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*, *59*(2), 257-264.
- Morley, J. F., Xie, S. X., Hurtig, H. I., Stern, M. B., Colcher, A., Horn, S., . . . Chen-Plotkin, A. S. (2012). Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*(4), 512-518.
- Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, F., Paradiso, S., Benjamin, M. L., & Robinson, R. G. (2002). Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *58*(8), 1288-1290.
- Munneke, M. A., Rongen, J. J., Overeem, S., Schelhaas, H. J., Zwarts, M. J., & Stegeman, D. F. (2013). Cumulative effect of 5 daily sessions of theta burst stimulation on corticospinal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve*, *48*(5), 733-738.
- Nagano-Saito, A., Habak, C., Mejía-Constaín, B., Degroot, C., Monetta, L., Jubault, T., . . . Soland, V. (2014). Effect of mild cognitive impairment on the patterns of neural activity in early Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, *35*(1), 223-231.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Nobili, F., Abbruzzese, G., Morbelli, S., Marchese, R., Girtler, N., Dessi, B., . . . Sambuceti, G. (2009). Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study. *Movement Disorders*, *24*(3), 414-421.
- Nyholm, D. (2012). Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism & related disorders*, *18*(8), 916-929.
- Nyhus, E., & Barceló, F. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain and cognition*, *71*(3), 437-451.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., Marin, C., Kordower, J. H., Rodriguez, M., . . . Halliday, G. (2010). Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature medicine*, *16*(6), 653-661.
- Ohnishi, T., Hayashi, T., Okabe, S., Nonaka, I., Matsuda, H., Iida, H., . . . Ogawa, M. (2004). Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation

- over the primary motor cortex: an [11C] raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biological psychiatry*, 55(5), 484-489.
- Osterrieth, P. (1944). The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Arch Psychol*, 30, 206-356.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 10(6), 525-537.
- Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 256(3), 293-298.
- Parkinson, J. (1817). The shaking palsy. *Sherwood, Neely and Jones, London*.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*, 348(9022), 233-237.
- Pellecchia, M. T., Santangelo, G., Picillo, M., Pivonello, R., Longo, K., Pivonello, C., . . . Moccia, M. (2013). Serum epidermal growth factor predicts cognitive functions in early, drug-naive Parkinson's disease patients. *Journal of neurology*, 260(2), 438-444.
- Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., & Greenhall, R. (1995). The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research*, 4(3), 241-248.
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15(s1), 14-20.
- Politis, M., Wu, K., Loane, C., Kiferle, L., Molloy, S., Brooks, D. J., & Piccini, P. (2010). Staging of serotonergic dysfunction in Parkinson's disease: an in vivo 11 C-DASB PET study. *Neurobiology of disease*, 40(1), 216-221.
- Price, K., Farley, I., & Hornykiewicz, O. (1978). Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. *Advances in biochemical psychopharmacology*, 19, 293.
- Rami, L., Gironell, A., Kulisevsky, J., Garcia-Sánchez, C., Berthier, M., & Estevez-Gonzalez, A. (2003). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1877-1883.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation*: Neuropsychology Press Tucson, AZ.
- Rektorova, I., Megova, S., Bares, M., & Rektor, I. (2005). Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *Journal of the neurological sciences*, 229, 157-161.
- Rinne, J. O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M., & Solin, O. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease:[18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of neurology*, 57(4), 470-475.
- Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., & McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane Library*.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Group, S. o. T. C. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic

- stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008-2039.
- Rouleau, I., Salmon, D. P., & Butters, N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and cognition*, 31(1), 17-34.
- Sandrini, M., Cappa, S. F., Rossi, S., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2003). The role of prefrontal cortex in verbal episodic memory: rTMS evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(6), 855-861.
- Schapira, A. (1994). Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease—a critical appraisal. *Movement Disorders*, 9(2), 125-138.
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*. Western Psychological Services Los Angeles.
- Sedláčková, S., Rektorová, I., Srovnalová, H., & Rektor, I. (2009). Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 116(9), 1093-1101.
- Semchuk, K. M., Love, E. J., & Lee, R. G. (1992). Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 42(7), 1328-1328.
- Setó-Salvia, N., Clarimón, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Combarros, O., . . . Marquié, M. (2011). Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Archives of neurology*, 68(3), 359-364.
- Siderowf, A., Xie, S., Hurtig, H., Weintraub, D., Duda, J., Chen-Plotkin, A., . . . Clark, C. (2010). CSF amyloid  $\beta$  1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*, 75(12), 1055-1061.
- Sidransky, E., Nalls, M. A., Aasly, J. O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E. R., . . . Brice, A. (2009). Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 361(17), 1651-1661.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- Sohn, M.-H., Ursu, S., Anderson, J. R., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). The role of prefrontal cortex and posterior parietal cortex in task switching. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(24), 13448-13453.
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(3), 177-180. doi: S1353-8020(09)00274-0 [pii] 10.1016/j.parkreldis.2009.11.002
- Song, S. K., Lee, J. E., Park, H. J., Sohn, Y. H., Lee, J. D., & Lee, P. H. (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders*, 26(2), 289-296.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *science*, 253(5026), 1380-1386.
- Stacy, M. (2002). Sleep disorders in Parkinson's disease. *Drugs & aging*, 19(10), 733-739.

- Stagg, C. J., Wylezinska, M., Matthews, P. M., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J. C., & Bestmann, S. (2009). Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Journal of neurophysiology*, *101*(6), 2872-2877.
- Stock, M., Kirchner, B., Waibler, D., Cowley, D., Pfaffl, M., & Kuehn, R. (2012). Effect of magnetic stimulation on the gene expression profile of in vitro cultured neural cells. *Neuroscience letters*, *526*(2), 122-127.
- Strafella, A. P., Ko, J. H., & Monchi, O. (2006). Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage*, *31*(4), 1666-1672.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, *21*(15), Rc157.
- Tanner, C. M., & Goldman, S. M. (1996). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic clinics*, *14*(2), 317-335. doi: 10.1016/S0733-8619(05)70259-0
- Thielscher, A., & Kammer, T. (2002). Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. *Neuroimage*, *17*(3), 1117-1130.
- Trippe, J., Mix, A., Aydin-Abidin, S., Funke, K., & Benali, A. (2009). Theta burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Experimental brain research*, *199*(3-4), 411-421.
- Troster, A., Paolo, A., Lyons, K., Glatt, S., Hubble, J., & Koller, W. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease A pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*(4), 672-676.
- Turriziani, P., Smirni, D., Zappalà, G., Mangano, G. R., Oliveri, M., & Cipolotti, L. (2012). Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Frontiers in human neuroscience*, *6*.
- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., & Rushmore, R. J. (2008). Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions. *European Journal of Neuroscience*, *27*(3), 765-774.
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: Wechsler adult intelligence scale*: Psychological Corporation San Antonio.
- Weintraub, D., Mavandadi, S., Mamikonyan, E., Siderowf, A., Duda, J., Hurtig, H., . . . Ten Have, T. (2010). Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(5), 448-455.
- Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2007). Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience*, *27*(18), 4832-4838.
- Williams, D., Watt, H., & Lees, A. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(4), 468-473.
- Yang, X., Song, L., & Liu, Z. (2010). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on a model rat of Parkinson's disease. *Neuroreport*, *21*(4), 268-272.

- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., . . . Rowe, J. B. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease The ICICLE-PD Study. *Neurology*, *82*(4), 308-316.
- Yoon, K. J., Lee, Y.-T., & Han, T. R. (2011). Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis? *Experimental brain research*, *214*(4), 549-556.
- Younger, J., Gandhi, V., Hubbard, E., & Mackey, S. (2012). Development of the Stanford Expectations of Treatment Scale (SETS): a tool for measuring patient outcome expectancy in clinical trials. *Clinical trials (London, England)*, *9*(6), 767.