



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Imagerie multimodale du *freezing* de la marche dans la maladie de Parkinson par
TEP au ¹⁸FDG et IRM non conventionnelle

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 2012
Par Céline Tard

Jury

Président : Monsieur le Professeur Destée
Assesseurs : Monsieur le Professeur Derambure
Monsieur le Professeur Defebvre
Madame le Docteur Delmaire
Madame le Docteur Le Jeune

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Moreau

AUTEUR : Nom : Tard

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 4 Juillet 2012

Titre de la Thèse : Imagerie multimodale du *freezing* de la marche dans la maladie de Parkinson par TEP au ¹⁸FDG et IRM non conventionnelle

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES neurologie

Mots-clés : maladie de Parkinson, freezing de la marche, tomographie par émission de positons, imagerie par résonance magnétique

Contexte : l'évolution de la maladie de Parkinson est émaillée de troubles de la marche dont le *freezing* de la marche. Il s'agit d'une incapacité à marcher, brutale et brève, peu sensible aux traitements, altérant la qualité de vie des patients. Sa physiopathologie est encore mal connue. L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence son pattern métabolique. L'objectif secondaire était d'étudier les connectivités anatomique et fonctionnelle des régions impliquées d'un point de vue métabolique dans la marche.

Méthode : deux groupes de patients ont été constitués, appariés en âge, sévérité de la maladie et efficacité cognitive globale : 15 patients avec et 9 sans *freezing*. Ils réalisaient une épreuve de marche standardisée visant à déclencher des épisodes de *freezing*, durant les 30 minutes qui précédaient l'acquisition d'une TEP cérébrale au ¹⁸FDG. Dans un second temps, les patients bénéficiaient d'une IRM cérébrale de diffusion et d'une IRM fonctionnelle de repos.

Résultats : trois régions étaient hypométaboliques lors de la marche chez les patients avec *freezing* par rapport aux patients sans *freezing* : le cortex prémoteur droit, le cortex visuel secondaire et le cortex orbitofrontal droit. Il existait une corrélation entre l'hypométabolisme du cortex orbitofrontal droit et le temps de *freezing* pendant l'épreuve. Les connectivités anatomique et fonctionnelle à partir du cortex prémoteur droit étaient comparables entre les deux groupes. Pour le réseau de repos sensorimoteur, il existait même une augmentation de la force de connectivité chez les patients *freezers* par rapport aux non *freezers*.

Conclusion : le pattern métabolique locomoteur était différent chez les patients selon qu'ils présentaient ou non un *freezing* de la marche. Le pattern métabolique du *freezing* était cortical. L'activation du cortex prémoteur chez les patients non *freezers* pourrait refléter la mise en jeu du réseau pariéto-préfrontal utile lors de l'indication externe de la marche. Ce mécanisme compensateur serait défaillant lors du *freezing* expliquant l'hypoactivation de cette région chez les patients *freezers*. Néanmoins, les *freezers* ne présentaient pas d'atrophie corticale, et d'un point de vue anatomique et fonctionnel au repos, le réseau pariéto-préfrontal semblait préservé. La persistance de ce réseau chez les *freezers* malgré son hypométabolisme lors de la marche laisse espérer l'efficacité potentielle de techniques de rééducation visant à stimuler ce réseau.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Destée

Assesseurs : Monsieur le Professeur Derambure, Monsieur le Professeur Defebvre, Madame le Docteur Delmaire, Madame le Docteur Le Jeune, Madame le Docteur Moreau (directrice de thèse)

Imagerie multimodale du *freezing* de la marche dans la maladie de Parkinson par TEP au ¹⁸FDG et IRM non conventionnelle

Contexte : l'évolution de la maladie de Parkinson est émaillée de troubles de la marche dont le *freezing* de la marche. Il s'agit d'une incapacité à marcher, brutale et brève, peu sensible aux traitements, altérant la qualité de vie des patients. Sa physiopathologie est encore mal connue. L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence son pattern métabolique. L'objectif secondaire était d'étudier les connectivités anatomique et fonctionnelle des régions impliquées d'un point de vue métabolique dans la marche.

Méthode : deux groupes de patients ont été constitués, appariés en âge, sévérité de la maladie et efficacité cognitive globale : 15 patients avec et 9 sans *freezing*. Ils réalisaient une épreuve de marche standardisée visant à déclencher des épisodes de *freezing*, durant les 30 minutes qui précédaient l'acquisition d'une TEP cérébrale au ¹⁸FDG. Dans un second temps, les patients bénéficiaient d'une IRM cérébrale de diffusion et d'une IRM fonctionnelle de repos.

Résultats : trois régions étaient hypométaboliques lors de la marche chez les patients avec *freezing* par rapport aux patients sans *freezing* : le cortex prémoteur droit, le cortex visuel secondaire et le cortex orbitofrontal droit. Il existait une corrélation entre l'hypométabolisme du cortex orbitofrontal droit et le temps de *freezing* pendant l'épreuve. Les connectivités anatomique et fonctionnelle à partir du cortex prémoteur droit étaient comparables entre les deux groupes. Pour le réseau de repos sensori-moteur, il existait même une augmentation de la force de connectivité chez les patients *freezers* par rapport aux non *freezers*.

Conclusion : le pattern métabolique locomoteur était différent chez les patients selon qu'ils présentaient ou non un *freezing* de la marche. Le pattern métabolique du *freezing* était cortical. L'activation du cortex prémoteur chez les patients non *freezers* pourrait refléter la mise en jeu du réseau pariéto-préfrontal utile lors de l'indication externe de la marche. Ce mécanisme compensateur serait défaillant lors du *freezing* expliquant l'hypoactivation de cette région chez les patients *freezers*. Néanmoins, les *freezers* ne présentaient pas d'atrophie corticale, et d'un point de vue anatomique et fonctionnel au repos, le réseau pariéto-préfrontal semblait préservé. La persistance de ce réseau chez les *freezers* malgré son hypométabolisme lors de la marche laisse espérer l'efficacité potentielle de techniques de rééducation visant à stimuler ce réseau.

Sommaire

Liste des abréviations.....	10
INTRODUCTION.....	11
1. Rationnel scientifique.....	12
1.1. Réseau locomoteur normal.....	12
1.2. Modifications du réseau locomoteur lors de perturbations.....	13
1.3. Modifications de la marche dans la MP.....	14
1.4. FOG : rappel sur les hypothèses physiopathologiques actuelles, structures anatomiques supposées et études d'imagerie.....	17
1.5. Imagerie du FOG.....	26
2. Principes des techniques d'imagerie.....	28
2.1. Tomographie par émission de positons (TEP).....	28
2.2. IRM de diffusion.....	29
2.3. IRM fonctionnelle (IRMf).....	30
3. Objectifs et hypothèses.....	31
3.1. Etat d'activation : apport de la TEP.....	31
3.2. Connectivités anatomique et fonctionnelle : apport de l'IRM.....	32
3.3. Critères d'évaluation.....	33
METHODE.....	35
1. Patients.....	35
2. Procédure.....	38
3. Matériel.....	38
3.1. Acquisition des données de médecine nucléaire.....	38
3.2. Traitement des données de médecine nucléaire.....	39
3.3. Acquisition des données de résonance magnétique.....	41
3.4. Traitement des données de résonance magnétique.....	41
4. Analyse statistique.....	44
4.1. Données cliniques.....	44
4.2. Données d'imagerie TEP.....	44
4.3. Données d'imagerie IRM.....	45
RESULTATS.....	46
1. Caractéristiques cliniques des groupes.....	46
2. Résultats de la TEP.....	48
2.1. Analyse d'activation du métabolisme lors de la marche.....	48
2.2. Analyse comparative des patterns d'activation par la marche.....	50
2.3. Analyse de corrélation.....	56
3. Résultats de la connectivité anatomique.....	58
3.1. Tractographie à partir de la ROI-TEP.....	58
3.2. Mesure de la FA.....	58
4. Résultats de la connectivité fonctionnelle de repos.....	58
4.1. Analyse de la connectivité du cortex pré-moteur dorsal.....	58
4.2. Analyse du réseau de repos sensorimoteur.....	60
5. Mesure de l'épaisseur corticale.....	63
DISCUSSION.....	64
1. Cortex prémoteur.....	67
2. Cortex visuel associatif.....	68
3. Cortex orbitofrontal.....	70
4. Rôle du NPP.....	73
5. Apport de l'IRM.....	75

5.1. Connectivité fonctionnelle	75
5.2. Connectivité anatomique et mesure de l'épaisseur corticale	76
6. Limites de notre étude	77
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	79
REFERENCES.....	82
ABSTRACT	92
ANNEXES.....	93

Liste des abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire

BA : aire de Brodmann

BOLD : *Blood Oxygenation Level Dependent*

DRS : *Dementia Rating Scale*

FOG : *Freezing of gait* : enrayage cinétique

FOG-Q : *Freezing of gait-Questionnaire*

GPI : *Globus pallidus* interne

GSM : générateurs spinaux de la marche

LARS : *Lille Apathy Rating Scale*

LEDD : *Levodopa Equivalent Dose Daily* : dose en équivalent lévodopa quotidien

M1 : cortex moteur primaire

MADRS : *Montgomery et Asberg Depression Rating Scale*

MMSE : *Mini Mental State Examination*

MNI : *Montreal Neurological Institute*

MP : maladie de Parkinson

NEDICA : *network detection using ICA*

NPP : noyau pédonculo-pontin

NGC : noyaux gris centraux

PM : cortex pré-moteur dorsal

PPC : cortex pariétal postérieur

RLD : région locomotrice diencéphalique

RLM : région locomotrice mésencéphalique

ROI : *region of interest*

SPM : *Statistical Parametric Mapping*

UPDRS : *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

INTRODUCTION

La Maladie de Parkinson (MP) est une maladie neuro-dégénérative qui touche les neurones de la *pars compacta* du *locus niger*, à l'origine de la voie dopaminergique nigro-striée. Elle est fréquente, avec une prévalence est de 2 pour 1 000 dans la population générale, s'élevant à 2 % chez les plus de 65 ans. Elle débute en moyenne entre 55 et 65 ans, discrètement plus fréquente chez les hommes : sex ratio de 1 à 1,5 selon les études (1,2). Les signes cliniques sont moteurs au premier plan: akinésie, rigidité, tremblement de repos et troubles de la marche. La marche est typiquement ralentie, à petits pas, avec une augmentation de la phase de double appui et un défaut de ballant du bras (3). On observe un enrayage cinétique à la marche dans 52 % des cas à 8 ans (4). Cet enrayage cinétique est aussi appelé "*freezing of gait*" (FOG), en lien avec les symptômes: « comme si les pieds étaient gelés ». Giladi (5) a défini le FOG en 2008 comme une absence ou une réduction marquée de l'avancée du pas en dépit de l'intention de marcher. Nutt *et al.* (6) ont regroupé dans une revue récente du FOG ses caractéristiques : (i) le pied ne décolle pas du sol ou à peine; (ii) un tremblement des jambes survient, dont la fréquence varie de 3 à 8 Hz ; (iii) une augmentation de la cadence avec une diminution de la longueur du pas précède souvent le FOG (iv) une sensation subjective d'avoir les pieds collés au sol accompagne le FOG ; (v) il peut être déclenché par des stimuli variés; (vi) il peut être asymétrique, affectant uniquement un pied ou être déclenché par les tours dans une seule direction.

Le FOG est un problème majeur car il altère la qualité de vie des patients (7,8), est un facteur de risque de chute (9–11) et les traitements médicamenteux (12–15) ou non médicamenteux (16–19) sont souvent mis en échec .

1. Rationnel scientifique

La physiopathologie du FOG est encore mal connue, plusieurs hypothèses ont été avancées. Une meilleure connaissance des structures cérébrales impliquées pourrait aider à la compréhension de ce phénomène paroxystique. Avant de présenter notre étude, il convient de rappeler le rôle de différentes structures cérébrales impliquées dans la marche normale puis pathologique, qu'il s'agisse de la sélection du programme locomoteur ou de son exécution.

1.1. Réseau locomoteur normal

Le réseau locomoteur se divise en plusieurs niveaux : supra-spinal et spinal (20,21). La marche automatique est sous-corticale comme dans le modèle du chat spinal (22), capable de se redresser et d'avoir des réflexes statiques ou du chat décortiqué, capable de réflexes dynamiques. Les générateurs de marche sont en effet médullaires (GSM : générateurs spinaux de la marche), intégrant des afférences sensitives et soumis à une régulation par des afférences du tronc cérébral. Ainsi a lieu la **synergie locomotrice basique**, par une activation séquentielle des motoneurones et groupes musculaires qui prennent part au mouvement.

Néanmoins, en amont, le programme locomoteur est soumis à une inhibition au niveau des régions locomotrices mésencéphalique (RLM) et diencephalique (RLD) de telles sorte que, chez les tétrapodes, la stimulation à intensités croissantes de la RLM/RLD provoque le pas, le trot et le galop (23). Cette inhibition peut également être levée par les noyaux gris centraux (NGC) qui permettent la sélection du programme moteur de marche. Lorsque la marche est volontaire et non plus automatique, les structures corticales et sous-corticales du réseau exécutif sont également mises en jeu pour la programmation locomotrice.

Par ailleurs, d'autres afférences sont utiles à la marche élaborée : vestibulaires pour un meilleur contrôle postural, et visuelles nécessaires pour déterminer la direction de la marche (cortex visuel primaire et colliculi supérieurs puis voie réticulo-spinale).

Enfin, le cervelet joue un rôle dans la coordination motrice : en intégrant à la fois les informations sensibles proprioceptives (mouvement réellement exécuté) et le rétrocontrôle interne issu des GSM (mouvement recherché), il permet la comparaison de ces deux afférences pour optimiser le programme moteur avec deux sorties : sur les GSM pour adapter au mieux le programme moteur sélectionné (modulation des « *limb controllers* ») et supra-spinal pour réévaluer la sélection du programme moteur (23).

Le réseau locomoteur supra-spinal inclut donc le cortex frontal, les NGC, le tronc cérébral (RLM) et le cervelet (24). Nous nous intéresserons dans cette étude uniquement au contrôle supra-spinal de la marche.

1.2. Modifications du réseau locomoteur lors de perturbations

Lorsque des afférences visuelles ou proprioceptives imposent une adaptation du programme locomoteur basique, d'autres structures interviennent, soit le cortex moteur primaire (M1) via le tractus pyramidal cortico-spinal soit les motrices associatives via le cortex pré-moteur dorsal (PM).

Par exemple, les ajustements posturaux réactionnels ont été étudiés chez le chat par des enregistrements intracérébraux des neurones du tractus pyramidal (25,26). Dans les expériences menées, un chat devait marcher sur une échelle horizontale. Lorsqu'un des barreaux était mal fixé, les auteurs observaient une augmentation d'activité de certains neurones du tractus pyramidal avec une réponse de courte latence (20 msec), suggérant qu'une **population de neurones pyramidaux** est impliquée dans la **correction de la marche selon les afférences sensibles**. De manière analogue, il a été retrouvé une modification du pattern d'activation des neurones du tractus pyramidal en cas de majoration de la masse du chat et donc de modification du programme moteur (27). Une modulation du programme

locomoteur directement par activation de certains neurones pyramidaux est également observée lors de la présentation d'obstacles ou de l'indication de la longueur de pas, les signaux visuels modifiant donc l'activité des neurones du tractus pyramidal (28), avec des résultats équivalents chez le singe lors de mouvements des membres supérieurs guidés par des indices visuels (29). Ainsi, la **voie cortico-spinale est mise en jeu lors de mouvements plus complexes, lorsqu'il faut modifier le mouvement basique habituel**, en fonction des afférences visuelles ou proprioceptives. On retrouve ici le **rôle correcteur** du niveau supra-spinal, après intégration des différentes informations sensorielles.

1.3. Modifications de la marche dans la MP

De la même manière dans la MP, il existe une perturbation du programme locomoteur, cette fois non plus à cause d'afférences externes (visuelles ou proprioceptives) mais par une modification pathologique de ce programme. En effet, la marche du patient parkinsonien est modifiée : ralentie, à petits pas, avec une augmentation de la phase de double appui et un défaut de ballant du bras, entraînant donc une **modification du pattern basique locomoteur**. L'atteinte des NGC est responsable d'un **défaut de signalisation interne de régulation de la longueur du pas**. Celle-ci est donc diminuée dans la MP, expliquant l'hypokinésie de la marche (3). Ce défaut de régulation automatique de la longueur du pas peut néanmoins être **amélioré par des indices visuels** ou par des mécanismes attentionnels (représentation mentale d'une longueur de pas suffisante) (30). Par ailleurs, les signaux externes peuvent moduler d'autres paramètres spatio-temporels de la marche : les patients restent capables d'accélérer leur vitesse de marche grâce à une augmentation de la cadence (3).

Le bénéfice des signaux externes sur la marche dans la MP est en faveur de l'utilisation d'un réseau locomoteur différent, qui intègre les signaux sensoriels. Ce réseau compensateur semble utiliser le cortex prémoteur (PM) qui intervient grâce notamment aux

projections cérébelleuses. La mise en jeu du PM permettrait de contrebalancer le dysfonctionnement du réseau impliquant l'AMS et les NGC. En effet, dans une tâche motrice de mouvements alternatifs des doigts, une TEP à l'eau marquée retrouvait différents patterns entre patients MP et contrôles avec chez les patients une hypoactivation des aires préfrontales et fronto-mésiales mais une hyperactivation du cortex pariétal inférieur (BA 40) controlatéral à la tâche ainsi que de PM controlatéral, suggérant dans la MP un **switch des circuits moteurs préférentiels du circuit moteur striato-mésial au profit d'un circuit pariéto-préfrontal** (31,32).

Plusieurs études font du cortex PM une structure-clé du guidage du mouvement par les informations sensorielles. Dans leur revue, Wise *et al.* (33) explorent les interactions du PM avec le cortex pariétal postérieur (PPC), grâce aux études notamment sur le guidage moteur grâce aux indices visuels.

Figure 1 schématise ce **réseau cortico-cortical pariéto-frontal**. Le PM intègre les **différentes informations**, proprioceptives et visuelles, **confrontant respectivement la posture du sujet à la localisation de la cible** visuelle pour affiner la sélection du programme moteur : direction, vitesse d'exécution, coordination des différents groupes musculaires. Le **cervelet** est un relais accessoire de ce circuit : d'une part, le PPC a également des projections cérébelleuses et d'autre part PM reçoit des afférences des noyaux cérébelleux profonds (34). Le cervelet peut ainsi répercuter directement les informations spatiales sur la coordination des groupes musculaires (35).

Ensuite, le PM envoie des afférences à M1, au tronc cérébral (noyaux du pont (36,37)) et à la moelle pour l'exécution du mouvement et la coordination des muscles axiaux et proximaux.

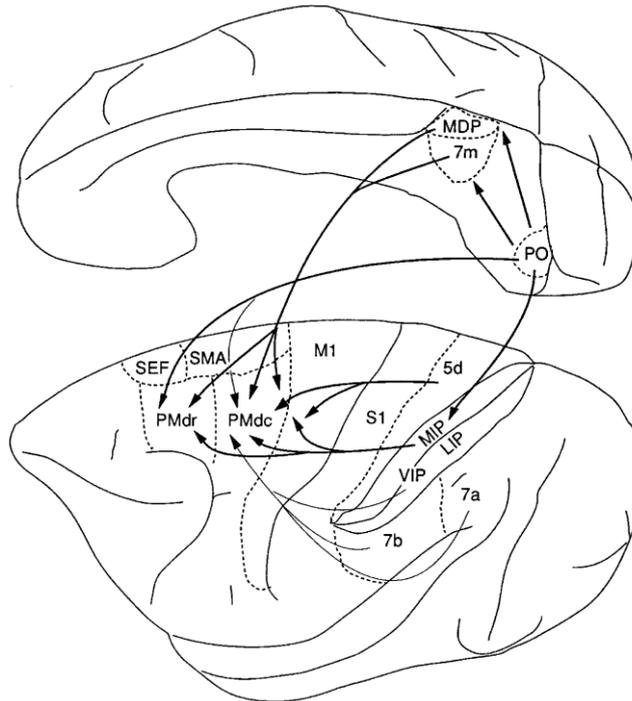


Figure 1 : schéma de Wise *et al.* (1997) du réseau pariéto-frontal. Le cortex pré-moteur dorsal (PM) intègre des afférences de l'aire intra-pariétale médiale (MIP)- à la fois visuelles et proprioceptives, de l'aire 5d- proprioceptives, et du cortex pariéto-occipital (PO)-visuelles.

L'étude d'Hanakawa *et al.* (38) conforte l'implication du PM dans le réseau visuo-moteur : une TEMP de perfusion au ^{99m}Tc -HMPAO avait été réalisée chez des patients MP et des contrôles après une marche sur tapis roulant avec indiçage de la longueur de pas par bandes visuelles perpendiculaires au sens de la marche. Ces stimuli visuels permettaient de réduire la cadence des patients en augmentant la longueur de pas, avec également une amélioration subjective de la marche. En TEMP, il existait lors de type d'indiçage visuel, à la fois chez les patients et les contrôles, une augmentation de la perfusion du **PPC et du cervelet**, montrant l'implication de ces structures dans la **locomotion guidée par des indices visuels**. Dans le groupe de patients MP, il existait en plus une augmentation du débit sanguin cérébral au niveau du cortex **PM droit**. Le cortex PM droit pourrait donc avoir un rôle dans la "marche paradoxale", c'est-à-dire l'amélioration de la marche du patient MP par indiçage visuel.

1.4. FOG : rappel sur les hypothèses physiopathologiques actuelles, structures anatomiques supposées et études d'imagerie

Le *freezing* de la marche (FOG) est donc un trouble de la marche paroxystique, qui vient compliquer une marche déjà anormale. Plusieurs pistes étio-pathogéniques du FOG sont actuellement proposées, impliquant différentes structures cérébrales. Nutt *et al.* (6) reprennent les 5 principales hypothèses physiopathologiques : (i) un dysfonctionnement de la commande centrale et de l'automatisme du mouvement ; (ii) une mauvaise perception de l'environnement ; (iii) un dysfonctionnement cognitif, exécutif ; (iv) un pattern de marche anormal avec une asymétrie et un défaut de rythmicité dès le niveau des GSM ; (v) un mauvais couplage posture-marche. Pour cette étude, ce sont surtout les trois premières hypothèses qui nous intéressent car elles font intervenir des structures du système nerveux central que l'on peut étudier en imagerie (encéphale et tronc cérébral).

Nous envisagerons d'abord l'implication de la région locomotrice mésencéphalique dans la survenue du FOG, puis nous nous intéresserons à l'hypothèse cognitive frontale et à l'hypothèse d'une mauvaise intégration des signaux environnementaux en considérant le réseau pariéto-préfrontal. Quant à l'hypothèse du défaut d'automatisation de la marche, elle semble plutôt liée, comme nous l'avons dit précédemment, à l'atteinte des NGC faisant certes le lit du FOG dans la MP mais n'étant pas exclusive de ce phénomène. Elle sera reprise dans une dernière partie qui tentera d'intégrer ces différentes hypothèses sur les réseaux locomoteurs dans la MP.

1.4.1. La région locomotrice mésencéphalique (RLM)

La RLM est une zone de petite taille au niveau du mésencéphale postérieur. Chez le primate, on sait que la RLM contient 2 réseaux différents : GPi-NPP qui contrôle plutôt les **muscles distaux et la locomotion**, *Substantia nigra reticulata-noyau cunéiforme* qui contrôle les **muscles axiaux et la posture** (39). Cette structure a fait l'objet d'un intérêt

majeur dans le FOG. Dans la MP, il existerait une augmentation de l'activité GABAergique inhibitrice du *Globus pallidus* interne (GPi), vers le thalamus mais aussi vers le NPP (40). Ainsi, dans un modèle de singe MPTP, la lésion du NPP entraîne une akinésie alors que sa stimulation ou l'injection locale d'un antagoniste GABAergique peuvent l'améliorer (41,42).

Chez l'homme, les résultats de la stimulation du NPP à basse fréquence dans la MP étaient initialement prometteurs, avec une amélioration des signes axiaux et de la marche, synergique avec la stimulation à haute fréquence du noyau sub-thalamique et les traitements dopaminergiques (43). Puis, Ferraye *et al.* (44) ont étudié la stimulation cérébrale profonde du NPP chez 6 patients atteints de FOG doparésistant, déjà stimulés au niveau du noyau sub-thalamique. Un score composite a été défini prenant en compte les résultats du questionnaire de FOG et la durée des FOG : il n'était pas modifié à un an de suivi. Les paramètres de marche étaient modérément améliorés pour 4 patients, stables pour un et aggravés pour le dernier. Néanmoins, des microélectrodes intracérébrales enregistraient une **augmentation de la fréquence de la décharge de quelques neurones du noyau sub-cunéiforme** chez 2 patients, lors d'une **marche mimée, en faveur de l'implication de la RLM dans l'activité locomotrice chez l'homme** (45). Ceci avait fait évoquer par les auteurs l'hypothèse d'une **dégénérescence de ce groupe de neurones lors de l'évolution de la MP, rendant impossible le maintien d'une activation tonique sur les GSM** et faisant de la RLM le support potentiel du FOG. Une autre étude a démontré que la stimulation du NPP ne modifiait pas les paramètres spatio-temporels de la marche des patients *frozen* (46), le bénéfice de la stimulation du NPP a été retenu uniquement chez des patients présentant un FOG sévère avec instabilité posturale et chutes fréquents (47). Les effets de la stimulation du NPP chez l'homme sont donc globalement assez décevants.

Pour ce qui est des études d'imagerie, l'implication du NPP dans le FOG a été soulevée dans l'étude en IRMf de Snijders *et al.* (48) où les patients avaient pour consigne

d'imaginer mentalement une tâche de marche pendant l'acquisition, tâche de **marche imaginaire** déjà validée par la même équipe (49). Ils avaient retrouvé une **augmentation du métabolisme dans le mésencéphale chez les patients *freezers*, pouvant correspondre à une hyperactivation du NPP, soit causale soit liée à un défaut d'inhibition**. Le rôle du NPP lors de la marche a été mis en évidence lors d'autres conditions expérimentales : l'équipe de Karachi *et al.* (50) avait retrouvé un **hypermétabolisme du NPP** chez des sujets **jeunes sains** lors d'une IRMf d'activation par la **marche imaginaire**, seulement lorsqu'ils imaginaient **marcher vite**, alors que cette région ne s'activait pas lors de la marche imaginaire à vitesse normale. Seuls s'activaient à vitesse normale les cortex pré-moteur bilatéraux, le moteur primaire droit, le cervelet droit et le cingulum gauche.

Dans l'étude de Ballanger *et al.* (51), la perfusion cérébrale a été étudiée chez 3 patients atteints de MP et souffrant de FOG et d'instabilité posturale traités par **stimulation cérébrale profonde unilatérale du NPP**. Une TEP à l'eau marquée a été réalisée en 4 conditions : (i) au repos vs. après une tâche motrice de mouvements alternatifs des pieds (ii) en *On stim* vs. *Off stim* (toujours *Off-drug*). Il existait en ***On stim*** après la tâche motrice une **activation plus large de l'AMS** (Figure 1) par rapport à la condition *Off stim*¹, corrélée à l'augmentation de l'activité électromyographique. La stimulation du NPP pourrait donc activer l'AMS, possiblement via le circuit cérébello-(rubro)-thalamo-cortical interconnecté.

Les résultats cliniques mitigés de la stimulation du NPP justifient de considérer d'autres hypothèses, notamment le rôle des fonctions exécutives et le rôle de l'intégration sensorielle dans la survenue du FOG.

¹ La stimulation cérébrale du NPP, abstraction faite de la tâche motrice, permettait d'augmenter le débit sanguin cérébral au niveau du thalamus, du tronc cérébral (NPP et noyau rouge gauches) et du cervelet, ainsi qu'au niveau cortical (gyri frontaux droits- supérieur et moyen-, orbitofrontal droit, temporaux droits -supérieur et moyen-, pariétal postérieur droit et cingulaire antérieur droit). La stimulation du NPP pourrait donc moduler le débit sanguin cérébral de repos.

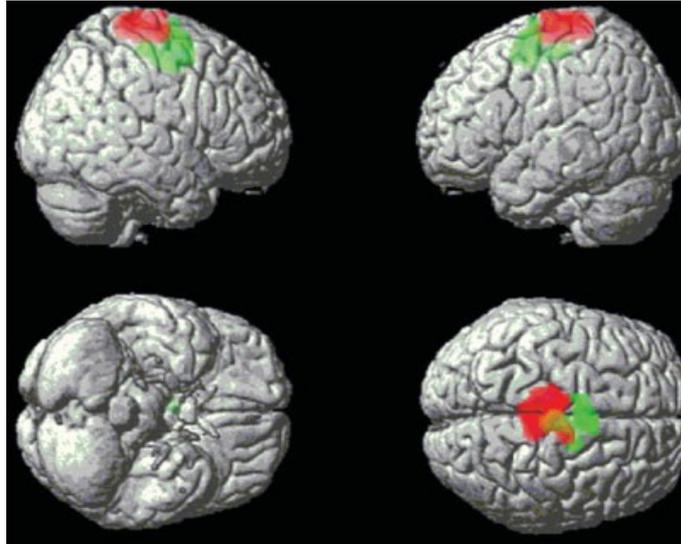


Figure 2 : d'après Ballanger *et al.* (51) : IRM fonctionnelle chez des patients MP *freezers*, activée par une tâche motrice de mouvements alternatifs des pieds. En rouge (AMS et cortex sensorimoteur primaire) est représentée la zone qui s'active que les patients soient en condition *On stim* ou *Off stim* de stimulation cérébrale profonde unilatérale du NPP (en comparaison des zones activées au repos). En vert est représentée la zone qui ne s'active qu'en *On stim* donc une mise en jeu plus large de l'AMS.

1.4.2. Dysfonctionnement exécutif

La MP s'accompagne de troubles cognitifs spécifiques, touchant essentiellement les fonctions exécutives : la planification des actions, la mise en place de stratégies, la résolution de problèmes, le raisonnement logique, la prise de décisions et la résistance à l'interférence (52,53). Ces troubles attentionnels et exécutifs sont majorés chez les *freezers*, notamment dans les épreuves de flexibilité mentale et de résolution de conflits (54–59). Les fonctions exécutives sont sous-tendues par le lobe frontal (60). Néanmoins, en imagerie fonctionnelle, l'existence potentielle d'un hypométabolisme frontal dans le FOG reste discutée. Fabre *et al.* (61) ont étudié en SPECT au ^{133}Xe la perfusion cérébrale frontale au repos de patients présentant un FOG (dans deux types de pathologies : la MP et le *freezing* progressif primaire de la marche) et l'ont comparé à des patients atteints de paralysie supra-nucléaire progressive et à des sujets sains âgés. Seul le groupe atteint de paralysie supra-nucléaire progressive présentait un hypodébit frontal ; parmi eux, 3 patients sur 12 présentaient un FOG et avaient un hypodébit frontal encore plus prononcé.

1.4.3. Afférences proprioceptives et visuelles dans le FOG

Les indices sensoriels peuvent avoir une influence contraire sur la survenue du FOG, c'est-à-dire l'améliorer ou le déclencher. Par exemple, il peut être amélioré par des stimuli auditifs rythmiques grâce à un métronome (18) mais peut également être déclenché lorsque ces mêmes stimuli imposent une cadence élevée (62). Les demi-tours sont des manœuvres très sensibles, déclenchent volontiers des FOG (63), comme d'autres modifications environnementales qui nécessitent une **mise à jour du programme locomoteur engagé**. Ainsi, le FOG survient classiquement au démarrage, au demi-tour et lors de passages étroits (64), circonstances déclenchantes qui sont reprises dans la *FOG-trajectory* (65).

L'intégration des informations sensorielles dans le FOG a surtout été étudiée pour les informations visuelles, avec une modulation des paramètres spatio-temporels de la marche lors de passages étroits : diminution de la longueur de pas, augmentation de la variabilité chez les *freezers* (66,67). Une étude intéressante mais qui excluait les patients *freezers*, démontre que l'amélioration des paramètres de marche dans la MP par des signaux visuels n'est possible que lorsque les patients peuvent mettre à jour le programme locomoteur avec les informations visuelles externes sur leurs propres membres : quand les indices visuels étaient apportés dans le noir par un laser, donc avec impossibilité d'un rétrocontrôle visuel sur leurs membres inférieurs, il n'y avait pas d'amélioration des paramètres de marche (68). Ceci renforce l'idée que **l'intégration des informations visuelles au cours de la marche est essentielle pour le patient parkinsonien**, qui confronte son schéma corporel aux contraintes extérieures. Pour l'aider, les informations proprioceptives semblent compléter les informations visuelles (69).

1.4.4. Le réseau pariéto-préfrontal : un circuit locomoteur compensateur dans la MP ?

En reprenant les données sur les réseaux locomoteurs, d'abord issues des sujets sains en conditions de marche lancée et contrariée, nous verrons comment le modèle d'un réseau locomoteur guidé par les informations sensorielles pourrait devenir prépondérant dans la MP, compensant en partie l'atteinte des NGC. Ensuite, nous formulerons une hypothèse physiopathologique sur le dysfonctionnement de ce circuit compensateur chez les *frozeners*.

Des études réalisées chez le sujet sain mettent en effet en évidence l'existence de **deux réseaux locomoteurs différents**. Cet aspect pourrait d'ailleurs contribuer aux résultats différents des études d'imagerie de la marche chez l'homme, selon les paradigmes utilisés : marche normale, marche imaginaire, marche « paradoxale », marche rapide... La Fougère *et al.* (70) ont voulu comparer le pattern d'activation en IRM fonctionnelle de marche imaginaire à celui d'une TEP au ¹⁸FDG d'activation par de la marche réelle à vitesse constante, chez 16 sujets sains d'une soixantaine d'années. Un **réseau commun locomoteur** était retrouvé comprenant les aires sensorimotrices primaires (gyri pré et post centraux), les aires prémotrices (cortex frontal médial et supérieur), les aires visuelles (precuneus, cuneus, gyrus occipital moyen), le cervelet, le toit ponto-mésencéphalique, les aires parahippocampiques (gyri parahippocampal, fusiforme et lingual) et une désactivation des aires corticales vestibulaires (lobule pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur). Néanmoins, il existait des **différences au profit d'une activation de l'AMS et des NGC lors de la marche imaginaire**. Les auteurs soulevaient la différence méthodologique avec des tests de marche différents : vitesse constante à 1,10 m/sec pendant 10 minutes en réel vs blocs de 20 sec en imaginaire avec initiation, marche à 1m/sec et même course à 2m/sec. On peut émettre l'hypothèse que les NGC et l'AMS ici, comme le NPP chez Karachi *et al.* (50) s'activent lors de **conditions de marche « contrariées »** avec initiation, arrêt indicé, ou vitesse accélérée, ce

qui est à mettre en parallèle avec les conditions de déclenchement du FOG chez les patients parkinsoniens.

La marche simple à vitesse constante utiliserait un circuit direct via M1 alors que la marche accidentée utiliserait un circuit indirect via les NGC. Le NPP, dont le métabolisme augmente en condition de marche non basique, pourrait refléter la mise en jeu de ce réseau AMS-NGC-RLM-GSM comme illustré Figure 3.

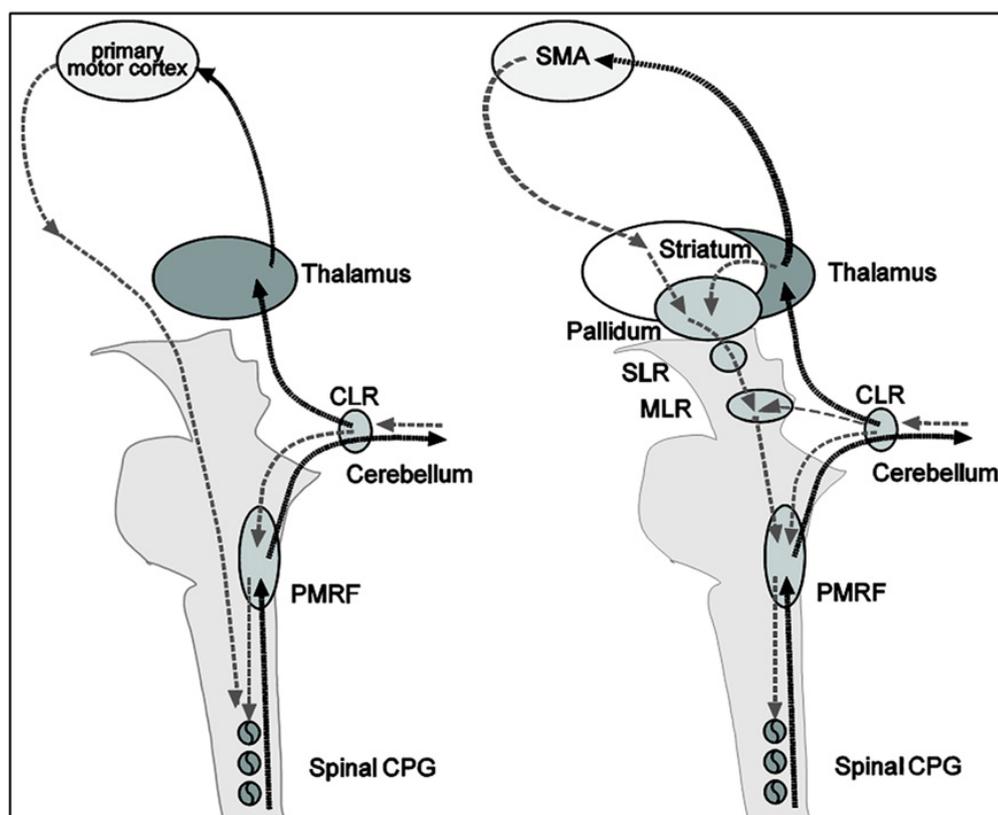


Figure 3 : d'après La Fougère *et al.* (2010), circuits locomoteurs direct et indirect.

La mise en jeu du circuit indirect semble donc nécessaire lorsque le programme locomoteur basique n'est plus suffisant, c'est-à-dire lorsqu'il faut intégrer des informations visuo-spatiales nouvelles. Si l'on essaie d'intégrer dans le même temps les deux théories sur les réseaux locomoteurs exposées précédemment, **le réseau pariéto-préfrontal guidé par les signaux externes permettrait une utilisation préférentielle du circuit direct, grâce à ses afférences sur le cortex moteur primaire.**

En d'autres termes, dans les **programmes moteurs automatisés et simples**, **l'activité du PM serait réduite** alors que pour des comportements moteurs plus complexes, notamment ceux qui nécessitent **l'intégration de nouvelles données spatiales**, **le rôle du PM deviendrait majeur** pour organiser la sortie motrice.

Le cortex pariétal ne reçoit pas d'afférence des NGC et il semble possible que ce **circuit pariéto-frontal puisse être préservé dans la MP** comme l'illustre l'étude de Playford *et al.*(32) où des patients parkinsoniens devaient réaliser des mouvements auto-commandés de la main ; la TEP à l'eau marquée contemporaine retrouvait un défaut d'activation des aires fronto-mésiales chez les patients mais une préservation de l'activation de PM. Le **cervelet** qui est connecté au PM et au cortex pariétal semblerait également avoir un rôle primordial, comme en témoigne l'augmentation de son activité dans la MP par rapport à des témoins dans une tâche de *taping* en IRM fonctionnelle (71) pouvant expliquer par ailleurs en partie le phénomène de kinésie paradoxale (72) lors de l'indiçage visuel (38).

La surutilisation du circuit pariéto-préfrontal et du cervelet serait un mécanisme adaptatif pour le patient parkinsonien, lui permettant de guider ses mouvements grâce à des signaux externes pour contrer la défaillance du circuit des NGC et nous posons l'hypothèse que la défaillance de ce circuit compensateur serait à l'origine du FOG.

En comparant la TEMP de repos et la TEMP après la marche sur tapis roulant, il existait lors de la marche une augmentation du DSC dans l'AMS et le cortex sensori-moteur primaire, le precuneus et le cervelet de manière bilatérale alors que les patients avaient une activation moindre de l'AMS gauche (73). De plus, lors de l'indiçage par des stimuli visuels, les patients présentaient une augmentation de l'activation du PM droit par rapport aux témoins (73). Ces études semblaient donc confirmer l'existence de ces **deux circuits locomoteurs** : un faisant participer les **NGC et l'AMS**, **sous-tendu par des signaux internes**

(marche automatisée), et un second mobilisant le **PM et le cervelet, stimulé par des signaux externes** (marche guidée par des indices visuels). L'optimisation de l'activité motrice (cadence, longueur de pas...) serait maximale en cas d'indication externe par des stimuli sensoriels adaptés à la tâche. Pour résumer, chez le sujet sain, quand les informations externes guidant la marche sont complexes, les projections du réseau sensori-moteur ne se limitent plus au cortex moteur primaire, mais à l'AMS et aux noyaux du tronc cérébral (RLM) via le circuit indirect. Les NGC permettraient en ce cas d'affiner au mieux la sélection du programme locomoteur le mieux adapté aux informations extérieures visuelles. La MP entraînant une atteinte des NGC, les patients parkinsoniens n'ont d'autre alternative que d'utiliser le réseau pariéto-préfrontal pour guider la marche lors de stimuli externes complexes. Nous faisons l'hypothèse que les patients non *freezers* seraient capables d'utiliser ce circuit cortical pariéto-préfrontal en cas de marche « accidentée » pour compenser la défaillance du circuit AMS-NGC-RLM, alors même que les *freezers* ne pourraient plus utiliser ce circuit cortical, peut-être à cause d'une atrophie corticale plus importante avec la progression de la maladie (74).

Dès lors avec cette hypothèse, on comprend mieux pourquoi dans la MP, les facteurs de provocation du FOG sont volontiers des conditions de marche accidentées, quand le circuit pariéto-préfrontal doit compenser la défaillance de la voie indirecte comprenant les NGC pathologiques. L'ambivalence de l'indication visuelle sur la marche du *freezer* pourrait également s'expliquer (6) : lorsque les indices visuels sont simples et qu'ils réorientent la marche vers le réseau locomoteur basique (normalisation de la longueur du pas, de l'amplitude de l'ajustement postural...), ils sont bénéfiques, agissant sur la voie directe via M1 tandis qu'ils peuvent être délétères s'ils en l'éloignent (obstacles, double tâche avec majoration de l'akinésie...) sollicitant le circuit pariéto-préfrontal qui n'assure plus son rôle (cf. Figure 4). L'efficacité de l'indication étant également modulée en clinique par la sévérité du FOG, c'est-à-dire d'autant moins efficace (voire délétère) que le FOG est sévère, il n'est

pas exclus que la voie motrice directe pourrait également être altérée chez les patients *freezers* évolués.

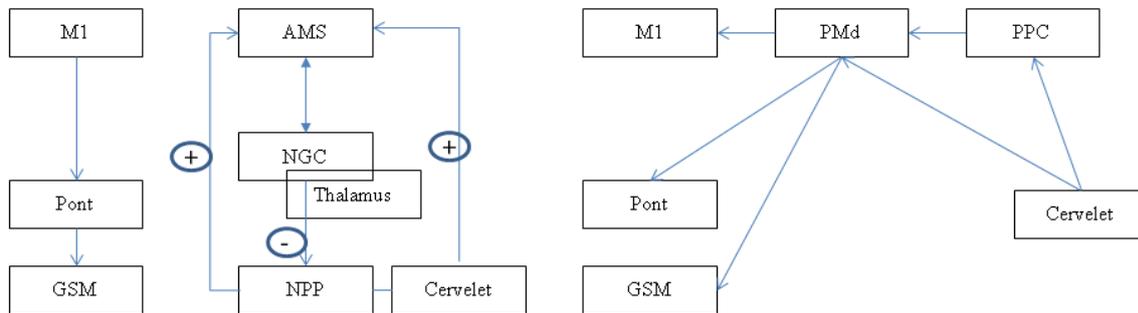


Figure 4 : schéma des hypothèses sur les deux réseaux locomoteurs utilisés lors de modifications environnementales (« marche accidentée »). A gauche est représenté le circuit locomoteur basique, au centre le circuit indirect nécessitant un affinage du programme moteur par les NGC et à droite le circuit guidé par des indices sensoriels, pariéto-préfrontal. Notre hypothèse est que lors du FOG, aucun de ces trois circuits ne peut fonctionner correctement, ce qui déclencherait ce phénomène paroxystique.

1.5. Imagerie du FOG

Bartels et Leenders (75) ont proposé une revue de l'imagerie du FOG. Le problème principal est que le FOG est un phénomène intermittent, épisodique, qui apparaît à la marche, et que la plupart des études d'imagerie ont été réalisées au repos eu égard aux contraintes techniques. Deux études de marche imaginaire se sont intéressées au FOG dans la MP : celle de **Snijders *et al.*** (48) réalisée chez 21 témoins et 24 patients dont 12 atteints de FOG retrouvait en comparant les deux groupes de patients une **augmentation du métabolisme dans le mésencéphale chez les patients *freezers* et une augmentation du métabolisme au niveau du cortex prémoteur gauche et du lobule pariétal supérieur droit chez les non *freezers*.** En comparant les patients et les témoins, il existait une augmentation du métabolisme chez les témoins au niveau du cortex cingulaire antérieur droit et du lobule pariétal supérieur droit.

L'étude de **Shine *et al.*** (76) a été réalisée chez **un seul patient *freezer*** mais avec un paradigme original validé (77) : le patient installé dans l'IRMf devait actionner des pédales droite et gauche pour faire progresser un film de couloir. Différentes modalités étaient enregistrées : repos, marche simple, double tâche cognitive, en *On* et en *Off drug*. Lors de la

marche, il existait une activation du cortex sensori-moteur primaire et du cervelet, sans différence *On/Off drug*. En double tâche étaient activés le cortex préfrontal, l'AMS et le PPC, de manière plus importante en *Off drug* qu'en *On drug*. Enfin, comme illustré

Figure 5, lors des épisodes de FOG², il existait une activation de l'AMS, de M1, du cortex préfrontal (dorsolatéral et ventrolatéral) et de PPC tandis qu'il y avait une déactivation des régions frontopolaires et du cuneus en *Off*³.

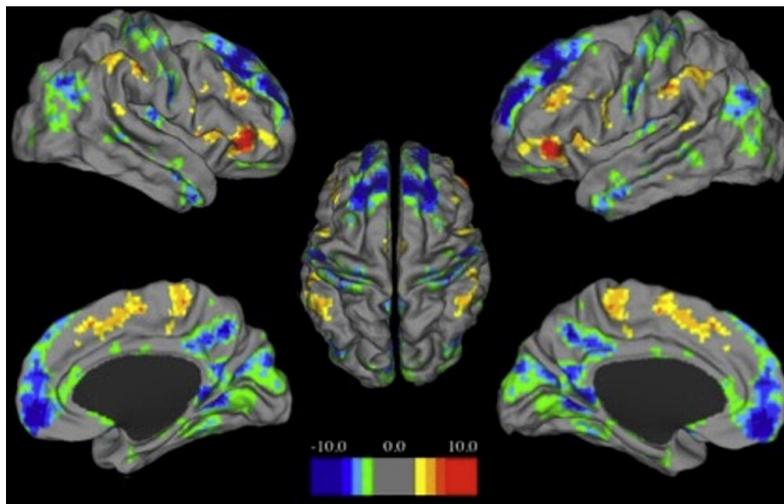


Figure 5 : d'après Shine *et al.* (76) : dans les tons rouges, zones activées durant les épisodes de FOG et en bleu les zones hypoactivées en IRMF.

Le FOG a également été étudié par d'autres méthodes d'imagerie non conventionnelle. Deux études ont retrouvés en tractographie une diminution de la connectivité cérébrale chez les patients *freezers*. Schweder *et al.* (78) ont mis en évidence chez des patients *freezers* (2 atteints d'un FOG primaire et 2 patients dans le cadre d'une MP) des profils de **connectivité anatomique différents uniquement au niveau du cervelet et du pont**, avec une diminution de cette connectivité chez les patients *freezers*, par rapport aux parkinsoniens sans FOG et aux témoins sains.

² Un FOG était défini comme une latence de décoller du pied supérieure à 1,5DS par rapport à la moyenne. Ainsi, 78 FOG avaient été enregistrés en *Off* par session de 10 minutes, contre 5 en *On*, dont seulement 7,5% lors de la double tâche.

³ Il existait trop peu de FOG en *On* pour produire une carte d'activation.

Il existait par ailleurs une augmentation de la connectivité intra-pontique antérieure chez les patients *freezers*, avec l'hypothèse d'une augmentation de la décussation des fibres cortico-pontiques antérieures chez les patients *freezers*. La connectivité de la RLM et plus particulièrement du NPP a été étudiée également chez des patients présentant un FOG vasculaire (79) : chez deux groupes de patients appariés sur leurs lésions de leucopathie vasculaire, il existait une **diminution de la fraction d'anisotropie dans le groupe des *freezers* au niveau du NPP** de manière bilatérale, des cortex prémoteurs, du cortex orbitofrontal droit et de l'AMS gauche. Enfin, une étude récente (80) a analysé les réseaux de repos dans la MP : pour les **réseaux visuel et exécutif**, il existait une **diminution de la connectivité** chez les patients *freezers* lors d'une IRMf en *On drug*.

2. Principes des techniques d'imagerie

2.1. Tomographie par émission de positons (TEP)

Dans le cerveau, le métabolisme glucidique subvient à environ 95 % des ressources en ATP et est donc un bon reflet de l'activité neuronale. Le ¹⁸Fluoro-déoxyglucose (¹⁸FDG) est un analogue du glucose utilisable en TEP cérébrale car il passe la barrière hémato-encéphalique. Le ¹⁸F désintègre en émettant un positon, qui va s'annihiler avec un électron du milieu cellulaire, émettant ainsi deux photons gamma de haute énergie (511 keV) à 180 degrés. Cette radiation externe est captée par une caméra TEP capable de détecter 2 photons d'annihilation en coïncidence, permettant ainsi un traitement tomographique. Le couplage de la TEP à un scanner X permet une reconstruction itérative de meilleure résolution spatiale mais également une technique **d'atténuation-correction** des images d'émission. En effet, l'acquisition scannographique X réalisée avant l'acquisition TEP permet de définir un coefficient d'atténuation différent selon la densité du tissu, linéique sur le trajet des photons de chaque voxel. Ainsi sont obtenues des **images de transmission** après correction des

phénomènes physiques (atténuation, diffusion), reconstruites dans une matrice 128x128, dans les plans axial, sagittal et coronal. L'utilisation cérébrale du glucose (CMRGlc: *cerebral metabolic rate for glucose*) est lente, progressive pour atteindre un niveau d'équilibre environ 15 à 30 minutes après l'injection du ^{18}F FDG (81).

2.2. IRM de diffusion

L'imagerie de diffusion est basée sur l'étude du déplacement aléatoire des molécules d'eau (mouvements microscopiques de type browniens). Tous les spins mobiles et immobiles sont marqués. Pour les spins mobiles pendant un temps t , il existe une perte de signal ce qui entraîne une différence entre le gradient de déphasage et le gradient de rephasage. L'importance de l'atténuation du signal est ainsi le reflet direct de la mobilité des molécules d'eau. Afin de geler les **mouvements macroscopiques**, des techniques rapides sont utilisées, comme **l'acquisition échoplanaire EPI** (*Echo Planar Imaging*) qui permet d'éviter les artefacts de mouvements.

Dans les milieux biologiques, le degré de mobilité des molécules d'eau est caractérisé par un facteur appelé coefficient de diffusion apparent ou **ADC** (apparent diffusion coefficient) exprimé en mm^2/sec . Dans le cerveau, la diffusion est dite anisotrope car, le plus souvent, le déplacement des molécules n'est pas identique dans toutes les directions de l'espace en raison de l'orientation variable des structures biologiques. Au contraire, l'ADC est plus élevé lorsque les gradients sont orientés dans l'axe des fibres de myéline, les contraintes de déplacement étant alors moindres. L'organisation micro-structurale peut ainsi être mesurée par le degré d'anisotropie des tissus grâce au **tenseur de diffusion** : en réalisant plusieurs acquisitions successives avec des gradients de diffusion sélectifs pour chaque direction de l'espace (64 directions dans notre étude), il est possible de calculer les **coefficients de diffusion correspondants à chacune de ces directions** et d'obtenir différents indices comme la fraction d'anisotropie (FA) (82). Il est également possible de visualiser de

manière tridimensionnelle les faisceaux de substance blanche, en connectant entre eux les voxels contigus dont les directions principales de diffusion sont proches : il s'agit de la **tractographie**. La FA est un index entre 0 et 1 qui caractérise la direction ou cohérence des fibres, à 1 signifiant que l'orientation de la diffusion est uniforme alors qu'à 0, la diffusion est complètement isotrope, non organisée (83).

2.3. IRM fonctionnelle (IRMf)

L'IRMf est une imagerie indirecte de l'activité cérébrale : elle est basée sur la détection des variations locales de flux et d'oxygénation du sang secondaires à l'activité neuronale (contraste BOLD, *Blood Oxygenation Level Dependent*). Dans un premier temps, l'activité neuronale entraîne une discrète augmentation locale du métabolisme cérébral puis quelques centaines de millisecondes après, il existe une augmentation de la perfusion cérébrale locale responsable d'une élévation de l'apport en oxyhémoglobine (sang artériel) qui surpasse la consommation d'oxygène. Il en résulte une hyper-oxygénation sanguine dans le lit capillaire, détectable en IRMf (84). En analysant statistiquement les changements de signal dans une zone donnée, on peut établir des cartes d'activation cérébrale.

Il existe au repos des fluctuations spontanées à basse fréquence (0,01-0,1Hz) du signal BOLD, principalement détectables au niveau du cortex cérébral. Ces fluctuations interviennent dans une bande de fréquences inférieures à celles des rythmes respiratoire (de 0,1 à 0,5 Hz) et cardiaque (0,6 à 1,2 Hz) (85). Des régions anatomiques sont dites fonctionnellement connectées si la variation de leur signal BOLD au cours du temps est corrélée statistiquement. Il s'agit donc d'un « bruit physiologique » qui reflète la synchronisation de régions cérébrales éloignées dans l'espace (86). Ces variations seraient majoritairement liées au métabolisme du glucose du cerveau au repos (87).

Afin d'étudier les régions connectées entre elles de manière fonctionnelle, on peut utiliser d'une part une **méthode a priori**, en définissant des ROI et en étudiant la connectivité

fonctionnelle entre ces régions. D'autre part, on peut appliquer une méthode exploratoire utilisant des techniques multivariées, afin de mettre en évidence des réseaux correspondant aux régions cérébrales dont l'activité est synchronisée dans le temps. Ainsi ont été décrits en IRMf de repos des **réseaux de repos**, comme le réseau exécutif, le réseau visuel, le « *default mode network* » (réseau de mode par défaut) et le réseau moteur (67). Le mode par défaut correspond aux régions cérébrales qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis : il pourrait refléter diverses activités introspectives (planification, rêveries diurnes, voyage dans le temps, théorie de l'esprit) et/ou une activité attentionnelle diffuse destinée à surveiller l'environnement. De plus, ces régions cérébrales ont tendance à se désactiver lorsque le sujet passe de l'état de repos à la résolution d'une tâche expérimentale, d'autant plus si la tâche requière davantage de ressources attentionnelles (88).

3. Objectifs et hypothèses

3.1. Etat d'activation : apport de la TEP

L'objectif principal de notre travail était de préciser la topographie des régions cérébrales impliquées dans la survenue du FOG dans la MP, qu'elles soient corticales, sous-corticales ou au niveau du tronc cérébral, en comparant le métabolisme cérébral des patients freezers à celui des non freezers après une tâche de marche standardisée reproduisant les conditions habituelles de déclenchement du FOG.

Si l'hypothèse d'un réseau moteur extéro-guidé prépondérant dans la MP est confirmée, une augmentation du métabolisme pariéto-préfrontal lors de la marche pourrait être mise en évidence. Le métabolisme de ce réseau pourrait être **différent entre les groupes** de patients *freezers* et non *freezers* : **augmenté chez les non *freezers*** permettant

ainsi la compensation du déficit d'automatisation de la marche lié à la MP, et plus suffisamment activé chez les patients *freezers*.

Si la marche réelle utilise les mêmes circuits locomoteurs que la marche imaginaire, on retrouvera une hyperactivation mésencéphalique chez les patients *freezers*, comme dans l'étude en IRM fonctionnelle avec tâche de marche imaginaire imaginée par Snijders *et al.* (48). Cette hyperactivation du NPP dans l'étude de Snijders *et al.* pourrait être compensatrice d'une hypoactivation de l'AMS et nos résultats pourraient venir infirmer ou confirmer cette hypothèse (hyperactivation du NPP compensatrice d'une hypoactivation de l'AMS ou causale liée à une désorganisation locale).

L'objectif annexe était de confirmer la faisabilité de cette technique de TEP au ¹⁸FDG d'activation par une tâche de marche pendant 30 minutes suivant l'injection du traceur radioactif. Cette technique avait déjà été utilisée par Mishina *et al.* (89) pour étudier la marche chez des patients souffrant d'atrophie multi-systématisée de type C, mais par une méthode d'analyse différente, avec définition de zones d'intérêt a priori et non en cerveau entier. Cette technique d'imagerie de la marche a également été validée chez des témoins sains (70).

3.2. Connectivités anatomique et fonctionnelle : apport de l'IRM

Dans une deuxième partie, l'objectif était de préciser la connectivité anatomique des régions impliquées métaboliquement dans le FOG. S'il existe des **modifications microstructurales entre les régions d'intérêt (définies par la TEP) et leurs cibles**, supra-tentorielles (cortex moteur, pré-moteur, pariétal postérieur) et infra-tentorielles (tronc cérébral, cervelet), on s'attend à mettre en évidence sur l'imagerie de diffusion des différences entre les deux groupes de patients, *freezers* vs non *freezers*, avec une **déstructuration des connexions** chez les *freezers* visible en tractographie probabiliste. On pourrait également

observer une diminution de la FA dans la région pathologique, dans le groupe FOG+ par rapport au groupe FOG-.

S'il existe une modification de la connectivité fonctionnelle entre la région d'intérêt et ses cibles (afférentes et efférentes), une force de connectivité différente au sein de ces structures en IRMf de repos pourrait être identifiée : diminuée chez les FOG+ par rapport aux FOG-. On analysera également les réseaux fonctionnels de repos les plus fréquemment décrits, notamment le réseau sensori-moteur, avec l'hypothèse d'une connectivité plus élevée au sein de ce réseau chez les patients FOG-.

L'objectif secondaire est de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette nouvelle répartition des réseaux locomoteurs. Une des hypothèses logiques pourrait être la mise en évidence d'une **atrophie** des régions impliquées fonctionnellement dans le FOG (atrophie de la substance grise au niveau des régions corticales, notamment du cortex prémoteur dorsal).

3.3. Critères d'évaluation

Pour la TEP, le critère d'évaluation principal était la comparaison de la fixation cérébrale du ¹⁸FDG entre les groupes de patients parkinsoniens freezers et non freezers sur cerveau entier.

Pour l'IRM fonctionnelle, le critère de jugement principal était le degré de connectivité entre la zone d'hypermétabolisme et ses différentes cibles. Le critère secondaire était l'analyse du réseau sensori-moteur de repos : de sa force d'association et des régions qui le composaient.

Pour l'IRM de diffusion, le critère principal était une analyse de la tractographie entre la région hypermétabolique en TEP et ses différentes cibles. Le critère secondaire était la

mesure de l'organisation microstructurale des régions d'intérêt grâce à la mesure de la fraction d'anisotropie au sein de la région d'intérêt.

Pour l'IRM anatomique, le critère principal était la mesure de l'épaisseur corticale.

METHODE

1. Patients

Les patients inclus dans l'étude avaient une MP idiopathique définie selon les critères internationaux de Gibb (90). Ils ont été recrutés dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du CHRU de Lille (Pr. Alain Destée). Leur réponse à la question 3⁴ du questionnaire de FOG de Giladi (91) déterminait leur groupe : patients avec une MP non *frozen* (« FOG- ») et patients avec une MP *frozen* (« FOG+ »). Tous les patients ont ensuite bénéficié de la réalisation en *Off drug* d'un parcours de marche standardisé et validé où tous les facteurs de provocation habituelle de FOG étaient testés (initiation de la marche, passage étroit, arrêt, demi-tours, double tâche) : la « *FOG trajectory* » (65) illustrée en Figure 6. Pour une patiente du groupe FOG+, ce parcours n'a déclenché aucun FOG ; le nouveau « *FOG-Questionnaire* » incluant une vidéo de FOG a été réalisée en sus chez elle, confirmant la présence d'un FOG à domicile (92).

Les critères d'inclusion étaient donc d'être un homme ou une femme, de 55 à 70 ans, présentant une MP idiopathique entre 5 et 10 ans d'évolution, au stade des fluctuations motrices, et présentant ou non un « FOG du *Off* », c'est-à-dire apparaissant ou aggravé par la carence dopaminergique (64), la dopasensibilité étant définie à l'interrogatoire. Les enregistrements cliniques (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) 3 moteur, test de marche de la *FOG trajectory*) ainsi que de médecine nucléaire ont tous été réalisés en *Off drug*, soit à jeun de traitement dopaminergique depuis au moins 12 heures (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT) (93).

⁴ Ce questionnaire se trouve en annexe. La question 3 est : « est-ce que vous avez la sensation que vos pieds sont collés au sol pendant la marche ou au démarrage ? (Phénomène de freezing) ». L'échelle UPDRS est également présentée en annexe.

Les deux groupes de patients étaient appariées en âge, sexe et sévérité de la maladie selon le score UPDRS 3 moteur.

Les critères d'exclusion étaient (i) **généraux** : la présence d'une autre pathologie grave, l'incapacité à donner son consentement (ii) **liés à la MP** : une démence (critères DSM IV, MMSE inférieur à 24 ou Mattis<130), un antécédent de psychose parkinsonienne ou la présence d'hallucinations évolutives, la nécessité d'une aide à la marche en *Off*, l'absence de traitement habituel par lévodopa⁵, la stimulation cérébrale profonde (iii) **liés à la TEP** : grossesse ou allaitement en cours, absence de moyen de contraception efficace pour les femmes en âge de procréer, insuffisance rénale (iv) **liés à l'IRM** : claustrophobie, objets métalliques ou magnétiques non amovibles.

Aucun n'a bénéficié de rémunération, conformément aux principes des lois de bioéthique médicale, un dédommagement des frais de transport était proposé.

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une information claire, loyale et intelligible sur le protocole de recherche. Après un délai de réflexion, ils ont signé un consentement éclairé. Le protocole a reçu l'approbation du CPP Nord-Ouest IV (avis favorable le 08/03/2011, n° d'enregistrement 2010-A01329-30, modification substantielle le 14/03/2012, n°2012-27). Le CHRU de Lille, en qualité de promoteur, a souscrit une assurance pour la réalisation de cette étude (SHAM – n° de police 127 795).

Un examen complet a permis de recueillir différentes **données démographiques** (âge, genre, latéralité et niveau d'études) ainsi que des **données médicales** sur les **caractéristiques de la MP** : durée d'évolution, latéralisation des signes moteurs, scores aux parties 1 (comportemental et thymique), 2 (activités de la vie quotidienne, en *On*), 2 (moteur, en *Off*) et 4 (complications) de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, (94)), sous-score

⁵ pour définir le FOG dopasensible

axial moteur défini comme la somme des items 18, 27, 28, 29 et 30 de l'UPDRS 3 moteur (parole, se lever d'une chaise, posture, stabilité posturale, démarche) (95).

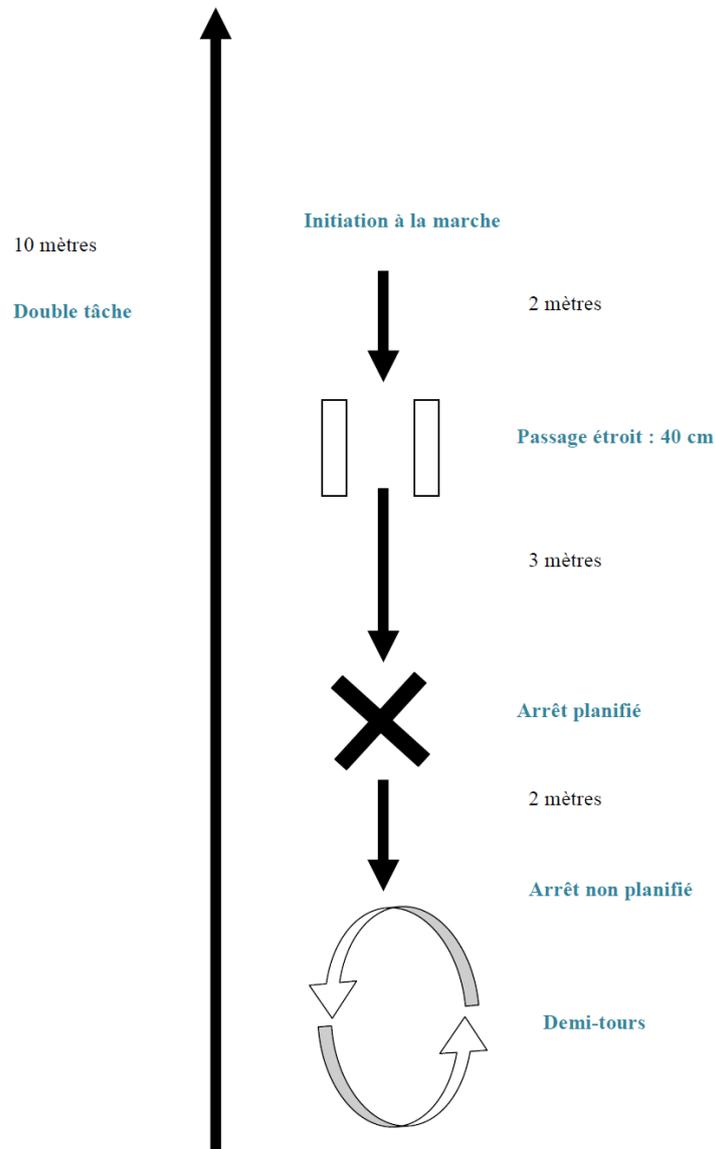


Figure 6 : « FOG-trajectory » (65) : parcours de marche standardisé reproduisant les facteurs de provocation habituels du FOG.

Les patients ont également bénéficié d'une **évaluation neuropsychologique** comportant les scores au *Mini Mental State Examination* (MMSE, (96)), à l'échelle de Mattis (97), à l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton, à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (*Montgomery et Asberg Depression Rating Scale MADRS*,(98)), à l'échelle d'apathie de Lille (*Lille Apathy Rating Scale, LARS*, (99)).

Le jour de l'acquisition de la TEP, les patients bénéficiaient d'un test de marche standardisé : la réalisation d'une *FOG trajectory* pendant 30 minutes. Cette épreuve était filmée et les épisodes de FOG chronométrés, permettant de définir le pourcentage de temps passé en FOG pendant l'épreuve (temps de FOG total/durée de l'épreuve de marche avant la TEP soit temps de FOG/30 minutes). A l'issue de cette épreuve, on réalisait une échelle numérique simple de cotation du stress ressenti par le patient lors de l'épreuve de marche de 30 minutes, allant de 0 (aucun stress) à 10 (le stress le plus important imaginable).

2. Procédure

Les patients étaient accueillis le matin, en médecine nucléaire, à jeun de traitement dopaminergique depuis la veille au soir. Après vérification des critères d'inclusion et examen clinique en *Off*, ils bénéficiaient de l'injection du radio traceur puis réalisaient le trajet de marche de la « *FOG trajectory* » en continu, de manière standardisée, pendant 30 minutes, jusqu'à l'acquisition des images en TEP.

Dans un second temps, les patients volontaires bénéficiaient d'une IRM en *Off drug* également comportant différentes séquences : acquisition anatomique T1, imagerie en tenseur de diffusion et resting state.

3. Matériel

3.1. Acquisition des données de médecine nucléaire

Les acquisitions ont été réalisées sur une caméra TEP (Discovery ST PET/CT Imaging System, General Electric Medical System, Milwaukee Wisc., USA), couplée à un scanner X hélicoïdal. La TEP est constituée de cristaux de germanate de Bismuth (BGO), répartis en 24 anneaux de 420 cristaux chacun. Il permet l'acquisition de 47 coupes simultanément avec un champ de vue axial de 15,7cm. L'épaisseur des coupes est d'environ 3,91mm. Elle présente une résolution spatiale axiale de 4,8mm.

Les patients étaient à jeun depuis 6 heures au moins pour ne pas perturber le métabolisme glucidique, et la glycémie veineuse était contrôlée au moment de l'injection intraveineuse de 185 à 198MBq de ^{18}F FDG. Puis le patient réalisait son épreuve de marche pendant 30 minutes, concomitante donc du transport du radio-traceur à travers la barrière hémato-encéphalique puis de son utilisation cérébrale. Ensuite, était réalisée l'acquisition tridimensionnelle d'une durée de 15 minutes. Le patient devait alors rester allongé immobile en décubitus dorsal, sa tête était placée dans une têtère adaptée et maintenue par deux bandes velcro.

La réalisation en condition *Off drug* permet de s'affranchir du facteur confondant lié aux éventuelles modifications métaboliques en relation avec la prise de lévodopa ou d'agonistes dopaminergiques. En effet, des études antérieures ont montré le rôle confondant des thérapeutiques antiparkinsoniennes, notamment l'augmentation du DSC au niveau de l'AMS après traitement par agoniste dopaminergique lors d'une tâche motrice du membre supérieur (100) et simplement l'augmentation du DSC régional liée aux récepteurs dopaminergiques périphériques entraînant une vasodilatation globale (101).

Toutes les données ont été acquises selon la même procédure d'acquisition et de reconstruction et sur le même TEP-scanner. Cet examen délivre une dose efficace de 3mSv par patient, en tenant compte de l'injection de fluor radioactif ($19\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ soit 2,8 mSv) et des rayons X du scanner couplé (produit dose longueur pour le scanner cérébral à $70 \times 0,0023$)⁶.

3.2. Traitement des données de médecine nucléaire

Les données ont été analysées avec le logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM) version 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), implanté sur Matlab

⁶ A titre de comparaison, la dose efficace pour un scanner thoracique ou abdominal est de 10mSv, celle d'une radiographie du thorax (2 clichés) est de 0,2mSv (dosimétrie en annexe avec recommandations du CIPR).

Version 7 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). SPM permet une analyse statistique des images fonctionnelles cérébrales en réalisant une analyse voxel à voxel. Selon les recommandations de la société européenne de médecine nucléaire, comité de neuro-imagerie (102), les images ont subi différents traitements. En effet, l'analyse comparative de valeurs de voxels entre acquisitions différentes nécessite que chaque voxel fasse référence à la même zone de l'organe étudié, ce qui implique divers recalages destinés à garantir un référentiel commun. Avant tout, l'image a bénéficié d'une **normalisation** qui consiste à exprimer le nombre de coups par voxel par rapport à un référentiel commun, que nous avons défini par la moyenne des coups par voxel cérébral pour un patient donné appelé référentiel total. Ensuite l'image acquise a subi un **réalignement spatial** en trois dimensions dans un espace standardisé proche du référentiel de Talairach : *Montreal Neurological Institute* (MNI) *stereotactic space* (103). Pour cela, SPM a appliqué à l'image des déformations linéaires (transformations affines rigides à 12 degrés de libertés : translation, agrandissement-réduction, rotation (104)) puis, sous contrôle visuel, des déformations élastiques (non proportionnelles : allongement, compression) qui permettent de corriger les différences anatomiques inter-sujets. Ensuite, un **lissage gaussien** a été effectué afin d'augmenter le rapport signal/bruit, en utilisant une fenêtre de largeur à mi-hauteur de 12 mm. L'analyse combine donc le modèle linéaire général pour créer la carte statistique et la théorie des champs Gaussiens pour calculer les différences statistiques sur un effet régional spécifique (105).

Les coordonnées MNI ont été converties dans l'espace de Talairach (106) et l'application *Talairach Client* a été utilisée pour déterminer les régions anatomiques des *clusters* d'intérêt (107).

3.3. Acquisition des données de résonance magnétique

Les acquisitions ont été réalisées sur une IRM 3 Teslas (Achieva, Philips ®). Pour l'acquisition anatomique T1, la matrice était de 256x240, le voxel était cubique de 1 mm³. Le temps de répétition était de 7,2 msec et le temps d'écho de 3,3 msec. Le champ de vue était de 256x256.

Quarante coupes ont été acquises pour l'état de repos, la matrice d'acquisition était de 64x64. Le temps de répétition était de 2,4 secondes. La durée de la séquence était de 10 minutes. Pour la diffusion, il s'agissait d'un DTI 64 directions, la matrice d'acquisition était de 128x128. Le voxel était cubique de 2 mm³. Le temps de répétition était de 13 secondes, le temps d'écho était de 55 msec. Le champ de vue était de 256x256.

3.4. Traitement des données de résonance magnétique

3.4.1. Données de diffusion

Le logiciel FSL (FMRIB Software Library, Oxford, UK.) (108) était utilisé pour le prétraitement (« eddycorrect ») et le recalage du T1 sur la carte du B0. Ensuite, la carte de la FA et la tractographie probabiliste étaient réalisées par le logiciel Mrtrix 0.2.10 (109). Les fibres traversant la région ROI-TEP étaient sélectionnées. La **densité de fibres et la FA moyenne le long des fibres** étaient calculées. La dernière mesure était la **FA moyenne de la région ROI-TEP**. Ces mesures étaient comparées entre les groupes par un test statistique non paramétrique.

3.4.2. Données fonctionnelles

Un prétraitement a d'abord été réalisé. Durant l'acquisition, 40 coupes étaient acquises dans un intervalle de 2,4 secondes (temps de répétition). De ce fait, les coupes à l'intérieur d'une région étaient acquises à différents instants et la réponse hémodynamique au sein de ces

coupes avait des décours temporels différents. Une interpolation temporelle a été effectuée pour corriger le temps d'acquisition des coupes (*slice timing*). Ensuite, un recalage linéaire (3 translations et 3 rotations) était réalisé pour corriger les mouvements de la tête durant l'acquisition, suivi d'un lissage spatial avec un noyau gaussien (fenêtre à mi-hauteur de 6mm pour des voxels cubiques de 3mm³). La normalisation spatiale était faite ensuite en cours de traitement par le logiciel.

Nous sommes partis de la **zone d'intérêt définie en TEP. Le principal *cluster* dont le métabolisme différait entre les deux groupes de patients a été défini comme ROI (*region of interest*) en IRM, précisément grâce à ses coordonnées dans l'espace MNI (appelée ROI-PET)**. D'autres ROI ont été définies a priori compte-tenu des données de la littérature exposées en introduction, notamment c'est le réseau pariéto-frontal et ses projections sur le tronc cérébral et le cervelet qui a été au centre de notre analyse. Les ROI retenues ont été : **le gyrus frontal moyen (BA6, cortex PM), le gyrus précentral (BA4, cortex M1), le gyrus pariétal supérieur (BA5,7, PPC), le gyrus pariétal inférieur angulaire et supra-marginal (BA39,40, PPC), les pédoncules cérébelleux et le tronc cérébral (mésencéphale et pont)**. Elles ont été définies sur l'*Automated Anatomical Labelling map* (110), modèle adapté des aires de Brodmann. Elles sont illustrées Figure 7. La corrélation des décours temporels moyens de ces régions était comparée statistiquement entre les deux groupes afin d'en étudier leurs **connectivités fonctionnelles** grâce au logiciel NetBrainWork (111) implanté sur Matlab Version 7 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) et SPM version 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

Dans un second temps, une analyse complémentaire de connectivité fonctionnelle en cerveau entier à partir de la ROI-TEP a été réalisée. Le décours temporel moyen de cette région était utilisé comme régresseur d'intérêt dans une analyse par modèle linéaire général, pour **détecter les régions avec un signal BOLD corrélé à celui de la ROI-TEP au sein d'un sujet**. L'analyse de groupe était ensuite réalisée en utilisant une analyse par effet mixte (112).

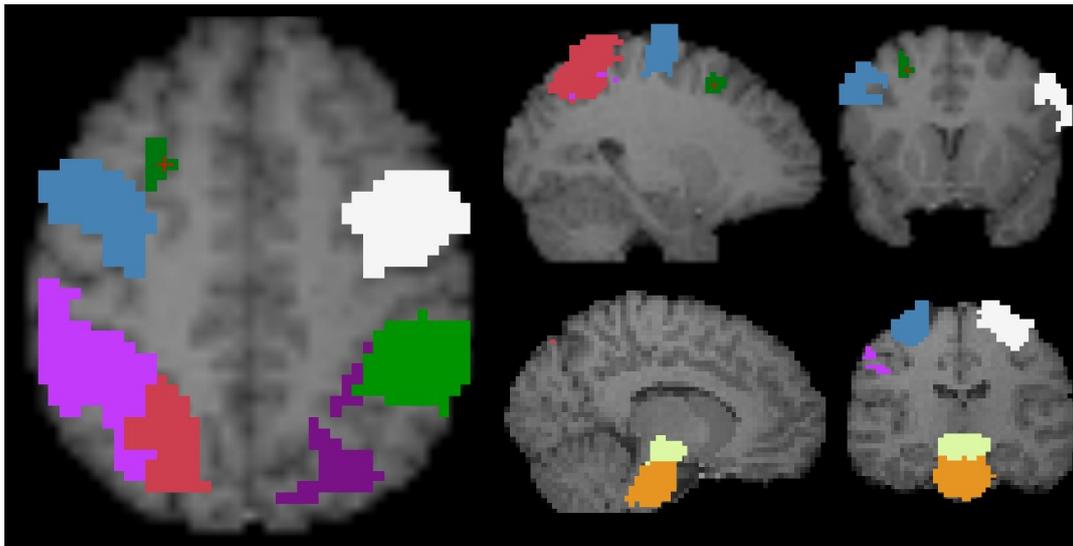


Figure 7 : représentation des ROI choisies sur un modèle de cerveau en coupes axiale, sagittale et coronales. La région verte centrée par une croix rouge correspond à la ROI-TEP, la bleue au PM droit, la blanche au PM gauche, la mauve à M1 droit, la verte à M1 gauche, la rose à PPC droit, la violette à PPC gauche, la jaune au mésencéphale, l'orange au pont.

Dans une troisième analyse, nous avons identifié des **réseaux fonctionnels structurés au niveau du groupe**. Une analyse par composante indépendante permettait d'extraire un certain nombre de réseaux reproductible à l'échelle du groupe. Le nombre de composantes indépendantes était fixé à 40 et un algorithme de classification permettait de regrouper les composantes spatialement corrélées entre les sujets, formant ainsi un réseau. Un seuil était défini ($p < 0,05$, corrigé). Cette étape a été réalisée grâce à une **analyse NEDICA** (*network detection using ICA*), nous avons individualisé ensuite parmi ces réseaux les réseaux de *repos* les plus fréquemment décrits dans la littérature (113). Des **mesures d'interaction fonctionnelle** à l'intérieur des réseaux étaient comparées entre les deux groupes (114).

3.4.3. Mesure de l'épaisseur corticale

Pour la mesure d'épaisseur corticale, c'est le logiciel *Freesurfer* (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging) qui a été utilisé permettant une segmentation automatique et une analyse de surface du ruban cortical sur l'image anatomique de pondération T1.

4. Analyse statistique

4.1. Données cliniques

Lorsque les critères de normalité étaient remplis, nous avons comparé les 2 groupes au moyen d'un test t de Student pour groupes indépendants, corrigé selon le test de Levene sur l'égalité des variances. Quand les critères de normalité n'étaient pas remplis, nous avons utilisé un test de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé un χ^2 .

Le seuil de significativité était fixé à **p = 0,05** pour l'ensemble des analyses.

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS16.0.

4.2. Données d'imagerie TEP

SPM détermine une carte statistique des voxels qui varient entre 2 groupes (FOG+ vs. FOG-) par comparaison voxel à voxel des images définies dans un même référentiel, grâce à un test t de Student à deux échantillons non appariés avec une image par sujet («*compare populations, 1 scan/subject, two sample t test*»). Le seuil de significativité a été défini à **0,001, non corrigé**, et le nombre de voxels pour définir un *cluster* significatif a été déterminé à 30. L'analyse de corrélation entre différents paramètres moteurs et le métabolisme cérébral a été faite exclusivement chez les patients FOG+.

L'analyse statistique des données TEP grâce à SPM a comportée 3 niveaux : (i) comparaison du métabolisme cérébral après la marche des patients FOG+ et FOG- versus métabolisme au repos de sujets âgés (appelée analyse d'activation du métabolisme lors de la marche) (ii) comparaison du métabolisme cérébral après la marche des patients FOG+ vs. FOG- (appelée

analyse comparative des patterns d'activation par la marche) (iii) analyse de corrélation entre le métabolisme cérébral des patients FOG+ après la marche et le temps de FOG pendant l'épreuve, critère d'évaluation robuste (115) ainsi qu'avec d'autres critères cliniques qui pourraient constituer un biais : le score UPDRS moteur et son sous-score axial, la durée d'évolution de la maladie.

4.3. Données d'imagerie IRM

Pour les **cartes de réseaux au repos**, le seuil statistique était fixé à **0,005 corrigé** et le seuil de significativité des *clusters* était fixé à 30. Le décours de signal BOLD moyen au cours du temps était analysé en composante indépendante pour chaque voxel, avec 40 composantes extraites. Un test de permutation était ensuite effectué, répété 1000 fois de manière aléatoire pour établir les réseaux significatifs. Ils étaient ensuite sélectionnés visuellement. Au sein des réseaux pertinents, les coefficients de corrélation étaient mesurés entre chaque région d'intérêt et la moyenne des coefficients de corrélation pour chaque région ont été comparées entre les 2 groupes avec un seuil de significativité à 0,01 non corrigé. Pour la connectivité fonctionnelle en cerveau entier à partir de la ROI-TEP, le seuil de significativité au niveau du voxel était fixé à **0,001 non corrigé** puis corrigé pour retenir 0,05 à l'échelle du *cluster* (>30 voxels). Les réseaux de repos sensorimoteur ont été comparés entre les 2 groupes grâce au logiciel SPM au moyen d'un test t de Student à deux échantillons non appariés avec une image par sujet («*compare populations, 1 scan/subject, two sample t test*»). Le seuil de significativité a été défini à **0,001, corrigé**, et le nombre de voxels pour définir un *cluster* significatif a été déterminé à 30.

Pour la mesure d'épaisseur corticale, le seuil de significativité a été testé jusque 0,05 corrigé, à l'échelle du voxel.

RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques des groupes

Vingt-quatre patients ont été inclus dans l'étude. Les données démographiques et médicales sont présentées dans le Tableau 1. Les 2 groupes de patients étaient comparables sur l'âge, la gravité de la maladie évaluée sur les scores UPDRS 1 à 3 ainsi que sur le sous-score axial de l'UPDRS 3 moteur, même s'il existait une tendance à un sous-score axial plus élevé chez les FOG+. Le traitement dopaminergique habituel était également équivalent entre les 2 groupes. Les scores neuropsychologiques ne différaient pas non plus entre les 2 groupes. On notait cependant une durée d'évolution plus élevée dans le groupe FOG+ ainsi qu'un score UPDRS 4 de complications de la maladie également plus élevé chez les FOG+.

Conformément aux critères de définition des groupes, le score au questionnaire de FOG était plus élevé dans le groupe FOG+, dont l'item 3. Les patients du groupe FOG+ passaient en moyenne 31 % ($\pm 25\%$) du temps de l'épreuve de marche précédant la TEP en FOG.

Seuls 12 patients FOG+ et 8 FOG- ont pu bénéficier de l'IRM cérébrale (3 patients en attente, 1 patient exclus de cette analyse du fait d'une stimulation du NST après l'acquisition de la TEP), 2 IRM (1 dans chaque groupe) n'ont pu être traitées pour cause de problème technique.

	Groupe FOG+		Groupe FOG-		Tests statistiques	p
N	15		9			
Sex ratio (H/F)	9	6	6	3	$\chi^2=$ 0,107	0,744
Age à l'inclusion (ans)	61,53	(4,41)	61,5	(3,74)	t= -0,264	0,795
Durée évolution (ans)	10,53	(2,39)	7,44	(1,88)	t= 3,307	0,003
Prédominance signes moteurs (D/G)	8	7	4	4	$\chi^2=$ 0,632	0,729
LEDD (mg/j)	1057,44	(362,67)	831,11	(220,75)	t= 1,686	0,106
UPDRS 1 (/16)	1,53	(2,03)	1,56	(1,88)	t= -0,248	0,806
UPDRS 2 On (/52)	8,6	(4,69)	8,78	(4,94)	t= -0,088	0,931
UPDRS 3 Off (/108)	33,87	(15,36)	25,78	(10,23)	t= 1,399	0,176
Sous-score axial Off (/20)	6,4	(3,64)	3,78	(2,17)	t= 1,953	0,064
UPDRS 4 (/23)	5	(2,72)	2,89	(0,93)	t= 2,232	0,037
MMSE (/30)	29	(1,20)	29,11	(1,17)	t= -0,224	0,826
Mattis (/144)	138,2	(4,25)	139,44	(4,07)	t= -0,714	0,485
Score DRS attention (/37)	35,38	(1,56)	36	(0,82)	t= -1,160	0,261
Echelle d'anxiété de Hamilton (/56)	5,77	(8,89)	5,62	(5,42)	t= 0,041	0,968
Echelle numérique d'anxiété pendant l'épreuve (/10)	5,00	(2,74)	2,67	(2,34)	t= 1,800	0,090
MADRS (/60)	4,79	(5,19)	8,71	(11,73)	t= -1,079	0,294
LARS	-27,21	(4,37)	-24,2	(9,60)	t= -0,960	0,350
Pourcentage temps FOG	0,31	(0,25)	0	(0,00)	Z= -3,729	<0,001
FOG-Q (/24)	12,14	(3,92)	0,67	(1,00)	Z= -10,487	<0,001
Item 3 FOG-Q (/4)	2,79	(0,58)	0	(0,00)	Z= -4,297	<0,001

Tableau 1 : moyennes (écart-types) des données démographiques et médicales des 2 groupes de patients, tests statistiques.

LEDD : Levodopa Equivalent Dose Daily : dose en équivalent lévodopa quotidien / UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale / MMSE : Mini Mental State Examination / DRS : Dementia Rating Scale / MADRS : Montgomery et Asberg Depression Rating Scale / LARS : Lille Apathy Rating Scale / FOG-Q : Freezing Of Gait-Questionnaire

cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$\rho_{corrected}$	k_E	$\rho_{uncorrected}$	$\rho_{FWE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	T	(Z_{Ξ})	$\rho_{uncorrected}$			
0.000	4598	0.000	0.001	0.000	9.92	5.54	0.000	2	-50	-20
			0.003	0.000	9.23	5.36	0.000	-2	-42	-22
			0.007	0.000	8.55	5.17	0.000	0	-56	-36
0.002	817	0.000	0.206	0.002	5.91	4.24	0.000	16	-22	82
			0.445	0.005	5.26	3.95	0.000	-8	-24	72
			0.710	0.009	4.75	3.70	0.000	8	-24	72
0.018	510	0.003	0.257	0.003	5.73	4.17	0.000	14	-64	12
			0.828	0.012	4.51	3.57	0.000	0	-82	10
			0.969	0.022	4.04	3.30	0.000	4	-98	8
0.599	91	0.161	0.587	0.007	4.98	3.81	0.000	-14	-40	-50
0.775	57	0.263	0.588	0.007	4.98	3.81	0.000	22	-40	-50
0.894	33	0.395	0.866	0.014	4.41	3.52	0.000	-48	10	24

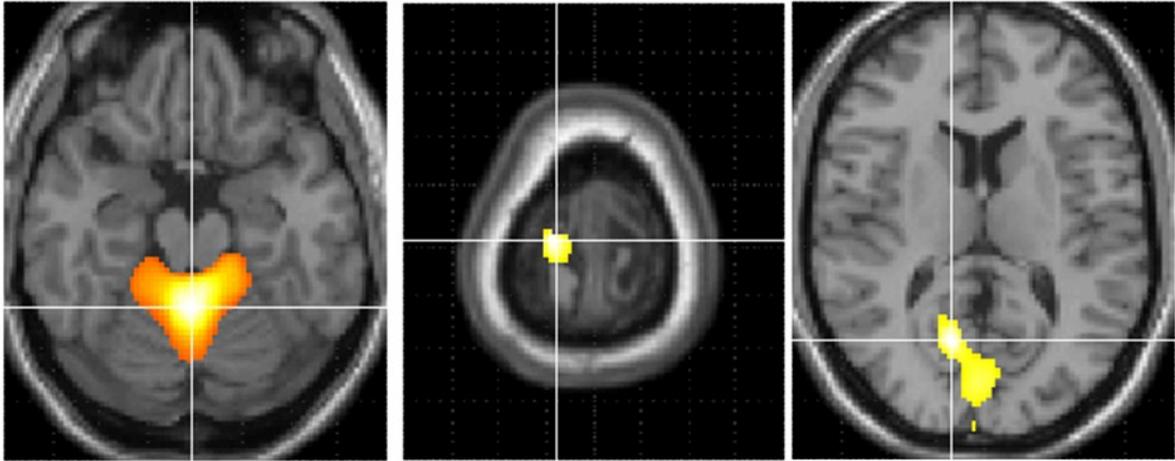


Figure 9 : détail des régions dont le métabolisme est significativement activé à la marche chez les patients du groupe FOG-, à l'échelle du voxel et du *cluster*. Sont également indiqués le nombre de voxels par *cluster* significatif (k_E) et les coordonnées dans l'espace de MNI (mm mm mm : x y z). Sur un modèle de cerveau sont représentées de gauche à droite les 3 zones les plus significatives, respectivement le vermis du cervelet, le cortex moteur primaire droit (et le cortex prémoteur bilatéral dans le même *cluster*), le cortex visuel (primaire et secondaire).

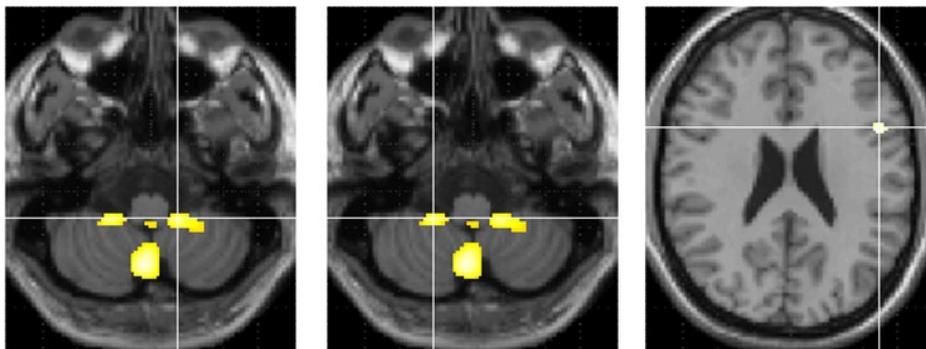


Figure 10 : 3 régions dont le métabolisme s'active à la marche chez les FOG-, significatives uniquement à l'échelle du voxel : les amygdales cérébelleuses (gauche et droite) et le cortex préfrontal dorsolatéral gauche.

Pour le groupe FOG+, les régions qui s'activaient essentiellement étaient le cervelet, notamment le vermis antérieur, et le cortex prémoteur de manière bilatérale (cf. Figure 11).

cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
$\rho_{corrected}$	k_E	$\rho_{uncorrected}$	$\rho_{FWE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	T	(Z_{Ξ})	$\rho_{uncorrected}$			
0.000	5115	0.000	0.001	0.000	9.67	5.66	0.000	-4	-40	-18
			0.002	0.000	8.69	5.38	0.000	-14	-34	-24
			0.008	0.000	7.81	5.10	0.000	-2	-60	-34
0.020	521	0.004	0.391	0.003	5.13	3.98	0.000	-6	-32	66
			0.432	0.004	5.05	3.93	0.000	-8	-24	72
			0.849	0.013	4.29	3.52	0.000	8	-32	66
0.505	114	0.131	0.417	0.004	5.08	3.95	0.000	0	14	-26
0.785	55	0.287	0.798	0.011	4.40	3.58	0.000	50	-76	-28
			0.914	0.017	4.12	3.42	0.000	54	-66	-30

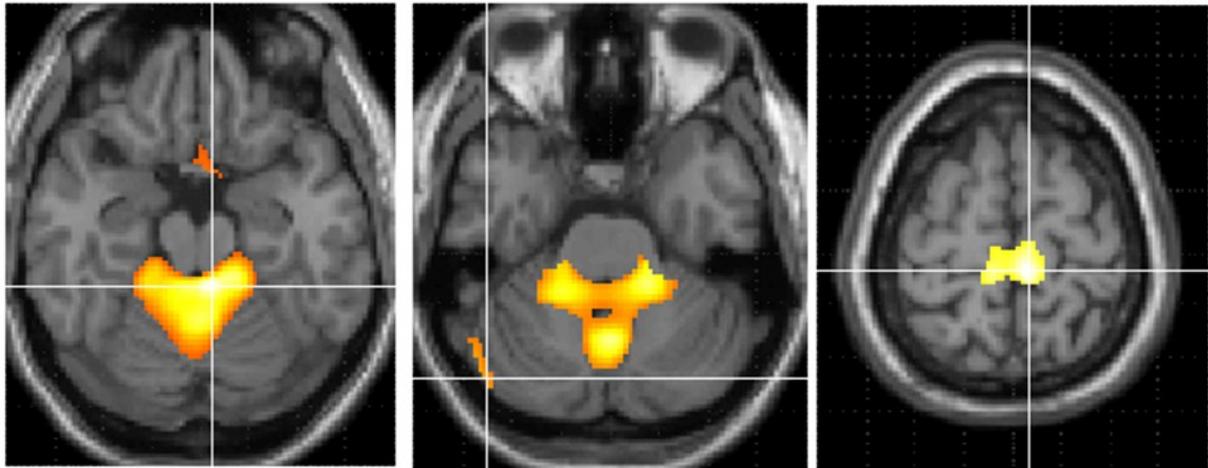


Figure 11 : détail des régions dont le métabolisme est significativement activé à la marche chez les patients du groupe FOG+, à l'échelle du voxel et du *cluster*. Sur un modèle de cerveau sont représentées les zones les plus significatives : cervelet et cortex prémoteur bilatéral.

2.2. Analyse comparative des patterns d'activation par la marche

Après la tâche de marche, il n'existait aucune zone d'hypermétabolisme cérébral chez les patients FOG+ par rapport aux patients FOG- (cf. Figure 12). Par contre, comme illustré Figure 13, il existait chez les patients FOG- 3 régions d'hypermétabolisme par rapport aux patients FOG+ détaillées Tableau 2. Ces régions correspondent donc à des régions hypométaboliques chez les FOG+ par rapport aux FOG-.

Coordonnées MNI (x ; y ; z)	Coordonnées Talairach (x ; y ; z)	Lobe	Gyrus	BA	Région d'intérêt
28 ; 10 ; 50	28 ; 13 ; 47	frontal droit	frontal moyen	6	Cortex pré-moteur
8 ; 52 ; -24	7 ; 46 ; -24	frontal droit	rectus	11	Cortex orbito- frontal
12 ; -96 ; 28	12 ; -91 ; 28	occipital droit	cuneus	19	Cortex visuel associatif

Tableau 2 : régions cérébrales dont le métabolisme est augmenté chez les patients FOG- par rapport aux patients FOG+. BA : aire de Brodmann.

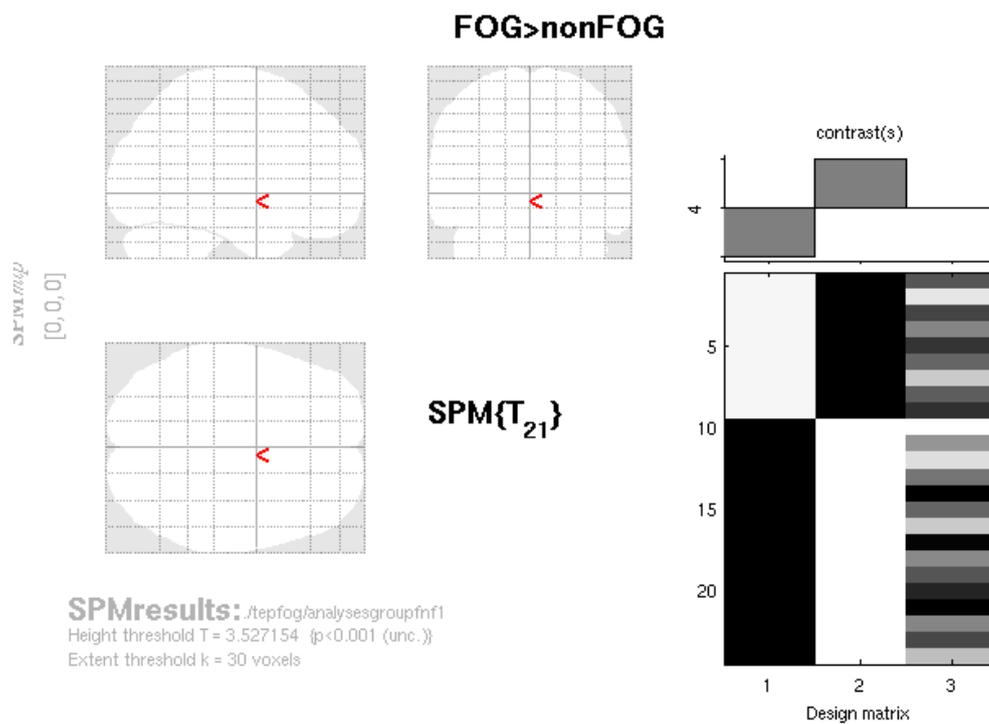
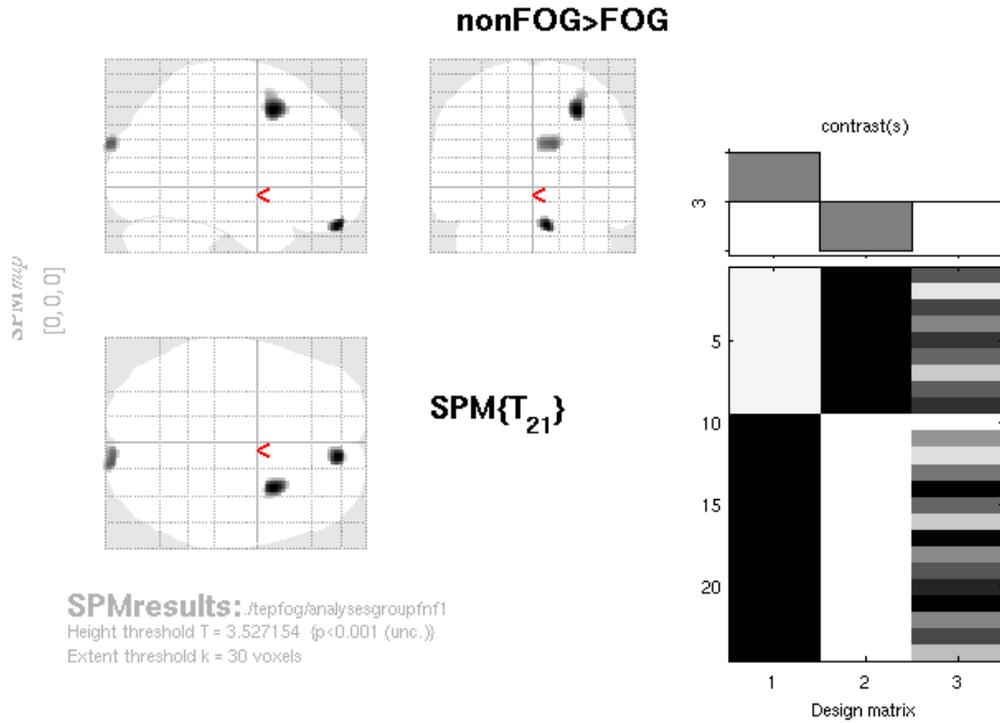


Figure 12 : carte du test T du groupe FOG+ par rapport au groupe FOG- : on ne constatait aucune zone hypermétabolique dans le groupe FOG+ par rapport au groupe FOG-.



Statistics: p -values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
p	c	$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	(Z_{\geq})	$p_{uncorrected}$			
0.450	3	0.273	179	0.053	0.595	0.584	4.64	3.81	0.000	28	10	50
		0.774	59	0.246	0.617	0.584	4.61	3.79	0.000	8	52	-24
		0.631	86	0.165	0.879	0.584	4.16	3.51	0.000	12	-96	28

Figure 13 : carte du test T du groupe FOG- par rapport au groupe FOG+ : 3 zones cérébrales avaient un métabolisme augmenté chez les FOG- par rapport aux FOG+. Seule la première région qui correspondait au cortex prémoteur gauche restait significative à l'échelle du *cluster* ($p=0,053$).

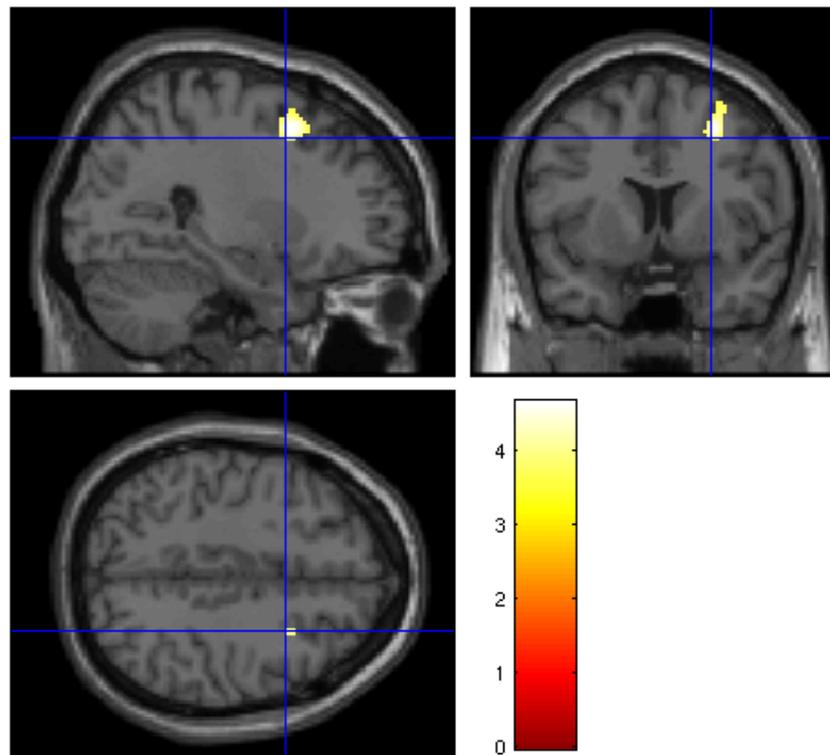
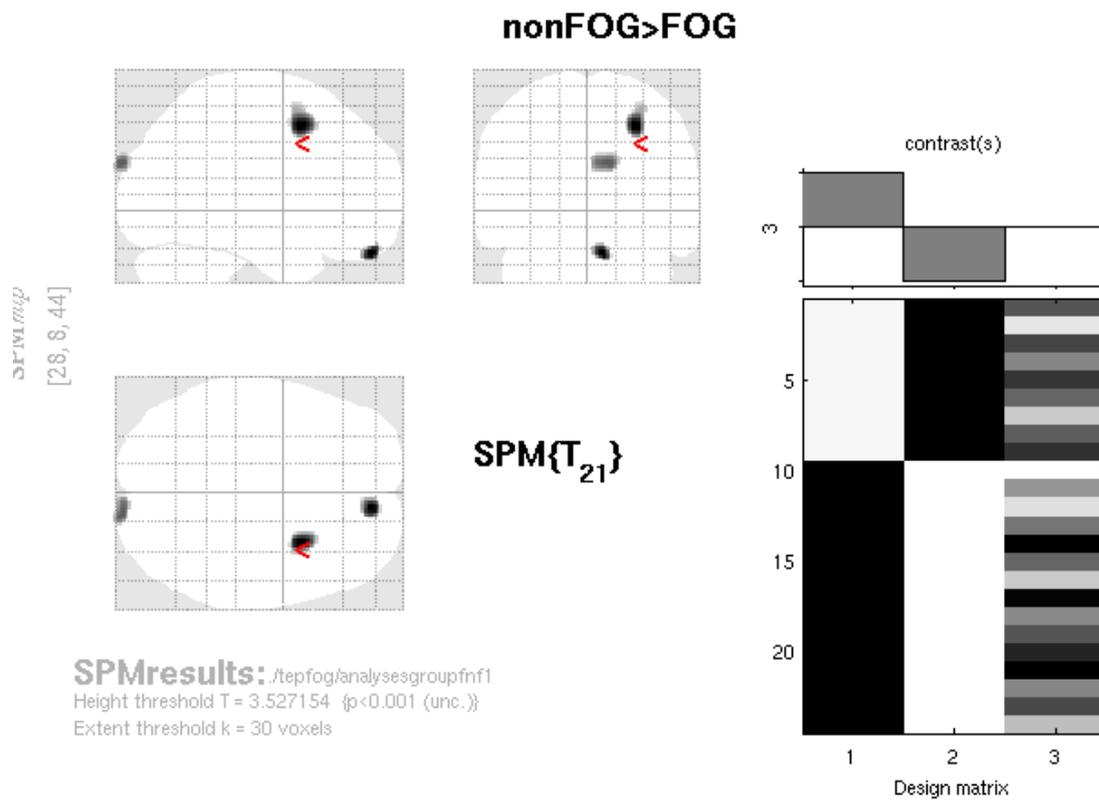


Figure 14 : représentation sur un modèle de cerveau du premier *cluster* dont le métabolisme cérébral était augmenté dans le groupe FOG- par rapport au groupe FOG+, il s'agissait du cortex prémoteur droit. L'échelle de couleur correspond au T-score entre les deux groupes.

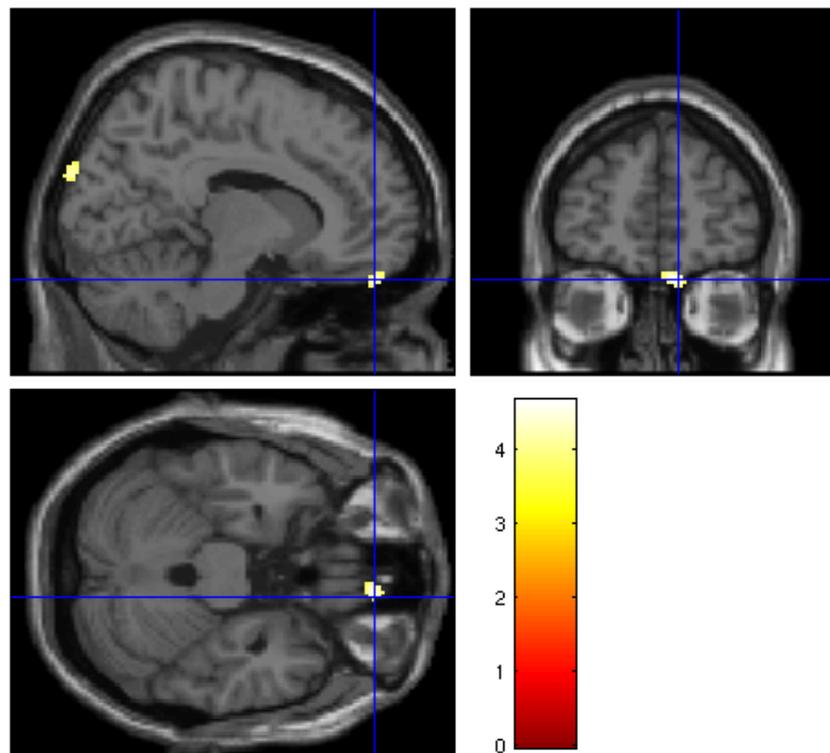
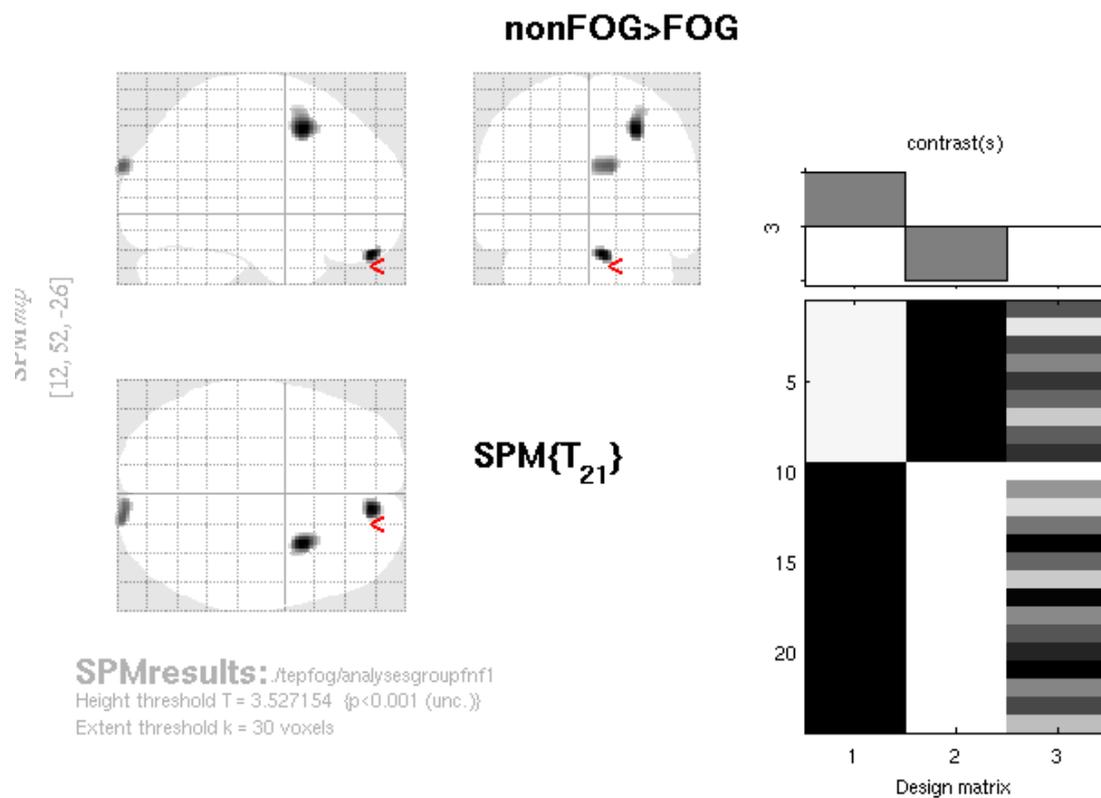


Figure 15 : représentation sur un modèle de cerveau du deuxième *cluster* dont le métabolisme cérébral était augmenté dans le groupe FOG- par rapport au groupe FOG+, il s'agissait du cortex orbitofrontal droit. L'échelle de couleur correspond au T-score entre les deux groupes.

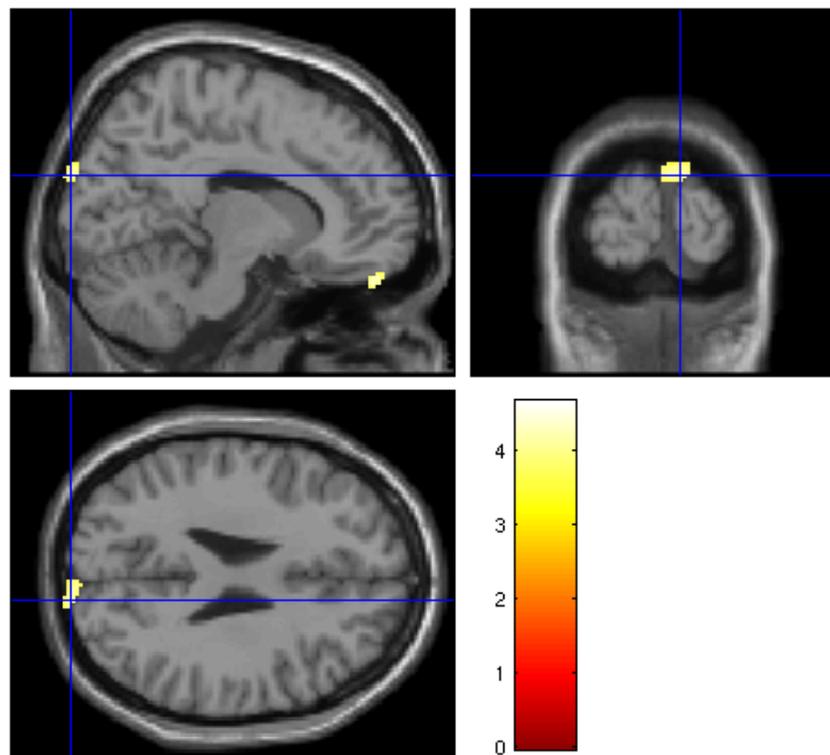
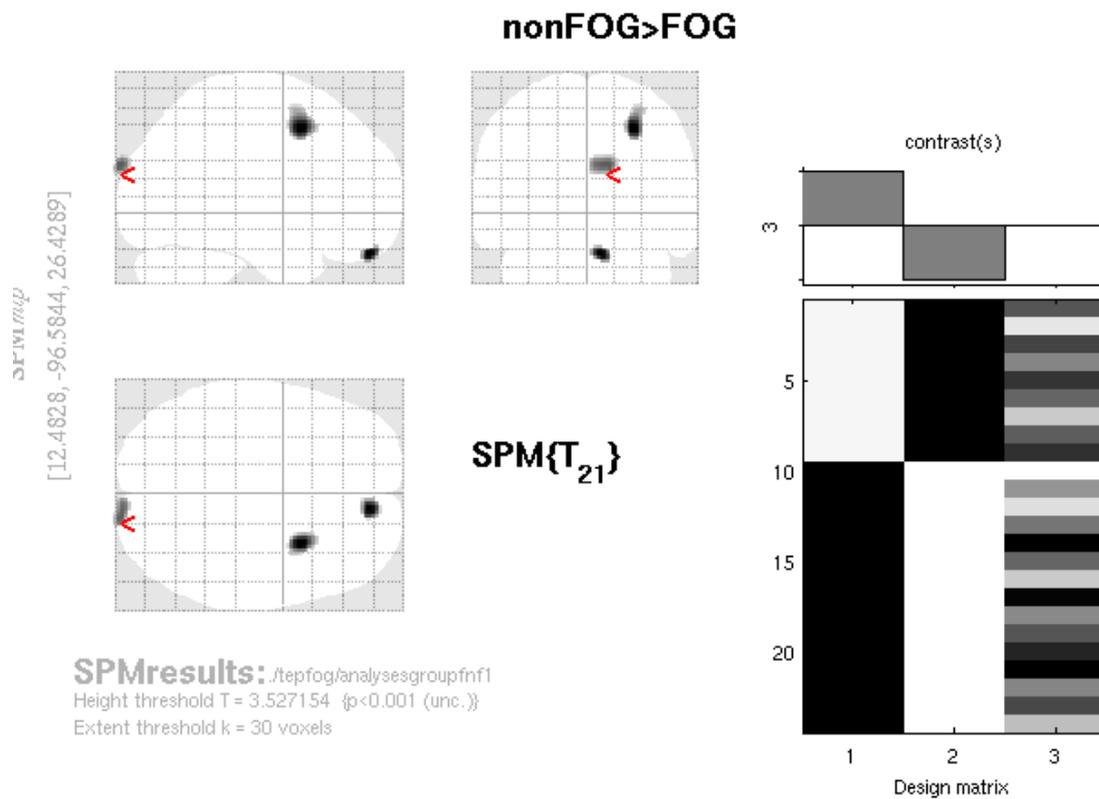


Figure 16 : représentation sur un modèle de cerveau du troisième *cluster* dont le métabolisme cérébral était augmenté dans le groupe FOG- par rapport au groupe FOG+, il s'agissait du cortex visuel secondaire droit. L'échelle de couleur correspond au T-score entre les deux groupes.

2.3. Analyse de corrélation

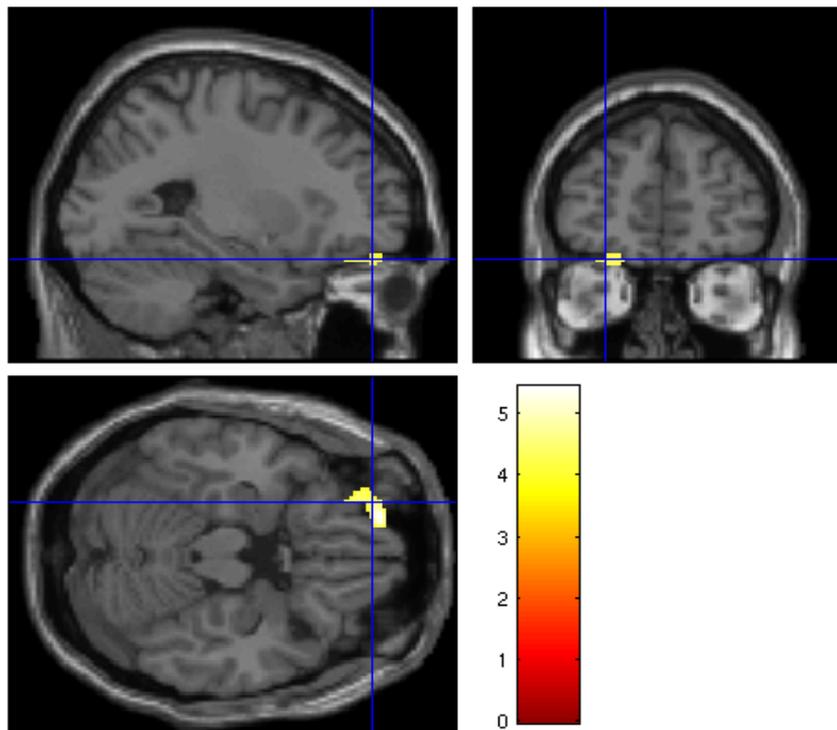
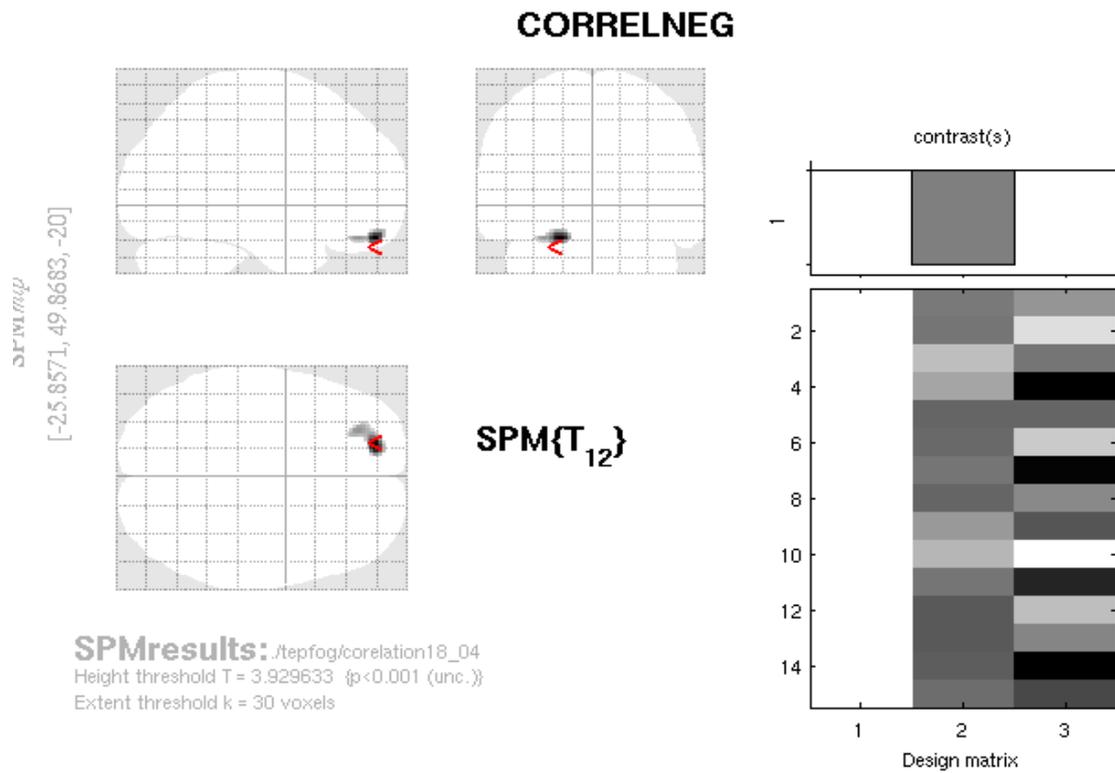
Il existait une corrélation négative entre le temps de FOG pendant l'épreuve et l'activation du cortex orbitofrontal et préfrontal antérieur gauche, illustrée Figure 17. Les détails sont présentés Tableau 3. Autrement dit, plus le temps de FOG augmentait, moins le métabolisme de cette région était important ($p_{\text{voxel}} < 0,0001$ et $p_{\text{cluster}} = 0,083$).

Aucune zone cérébrale ne voyait son métabolisme corrélé positivement avec le temps de FOG pendant l'épreuve.

Il n'existait aucune corrélation entre le métabolisme cérébral et la durée d'évolution de la maladie, ni avec le score moteur UPDRS total ou son sous-score axial.

Coordonnées MNI (x ; y ; z)	Coordonnées Talairach (x ; y ; z)	Lobe	Gyrus	BA	Région d'intérêt
-18 ; 54 ; -20	-18 ; 48 ; -20	frontal gauche	frontal supérieur	11	Cortex orbitofrontal
-28 ; 44 ; -20	-28 ; 38 ; -17	frontal gauche	frontal moyen	10	Cortex préfrontal antérieur

Tableau 3 : régions cérébrales dont le métabolisme est corrélé négativement avec le temps de FOG avant la TEP. BA : aire de Brodmann.



Statistics: *p*-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					mm mm mm		
<i>p</i> _{corrected}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorrected}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>p</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _≡)	<i>p</i> _{uncorrected}			
0.500	100	0.083	0.792	0.707	5.44	3.79	0.000	-18	54	-20
			0.992	0.707	4.43	3.34	0.000	-28	44	-20

Figure 17 : carte statistique des zones dont le métabolisme cérébral est corrélé négativement au temps de FOG pendant l'épreuve de marche précédant la TEP.

3. Résultats de la connectivité anatomique

3.1. Tractographie à partir de la ROI-TEP

Il n'y avait pas de différence en ce qui concernait la densité de fibres au sein de la ROI-TEP ($p=0,5133$) avec une densité moyenne de 822,44 ($\pm 362,23$) dans le groupe FOG+ contre 681,71 ($\pm 324,36$) dans le groupe FOG-. La FA moyenne par fibre ne différait pas non plus entre les deux groupes ($p=0,3921$).

A titre d'illustration, la tractographie probabiliste à partir de la ROI-TEP chez un patient du groupe FOG+ est présentée Annexe 3.

3.2. Mesure de la FA

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour la FA moyenne au sein de la ROI-TEP : $0,175 \pm 0,031$ dans le groupe FOG+ et $0,179 \pm 0,052$ dans le groupe FOG- ($p=0,60$).

4. Résultats de la connectivité fonctionnelle de repos

4.1. Analyse de la connectivité du cortex pré-moteur dorsal

Comme illustré Figure 18, en définissant des ROI a priori, la zone hypométabolique dans le groupe FOG+ en TEP n'était connectée de manière fonctionnelle qu'au cortex pré-moteur dorsal droit dont elle est une sous-partie. La connectivité entre les autres régions était comparable entre les deux groupes. Il existait une corrélation négative entre le signal BOLD moyen au sein du cortex pré-moteur et celui du cortex moteur primaire controlatéral, dans les deux groupes. On notait une connectivité fonctionnelle discrètement plus élevée dans le groupe FOG+ entre les deux régions motrices primaires.

Lorsque l'analyse était réalisée en l'absence de régions d'intérêt définies a priori selon les hypothèses, la ROI-TEP était connectée fonctionnellement au repos avec les régions

détaillées Annexe 2 et Figure 19. Chez les *freezers*, il persistait une connectivité fonctionnelle pariéto-préfrontale à partir du cortex visuel associatif. Chez les non *freezers*, la ROI-TEP était connectée fonctionnellement avec plus de régions dont le cortex somatosensoriel associatif, le cortex cingulaire, le cortex orbito-frontal...

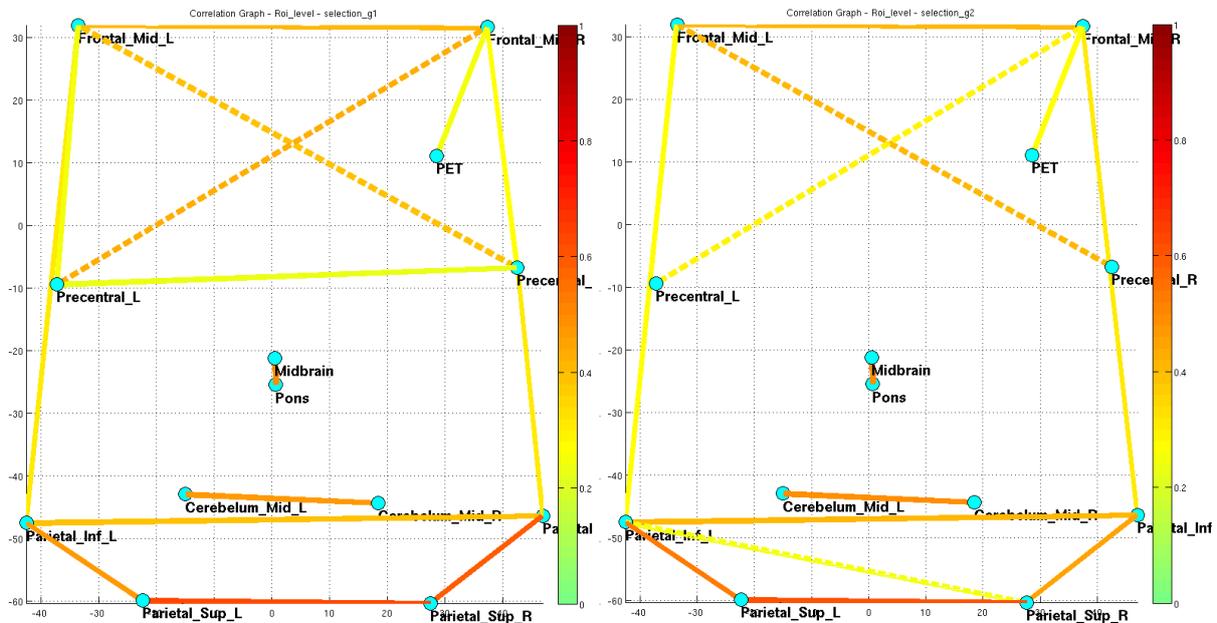


Figure 18 : graphiques de connectivité entre la région définie en TEP et les autres régions d'intérêt, à gauche dans le groupe FOG+ et à droite dans le groupe FOG-. Ce graphique reprend les différentes régions schématisées sous la forme de points bleus, avec une représentation du cerveau vue du dessus : l'avant est en haut, la gauche est à gauche. Les traits reliant ces régions d'intérêt sont de différentes couleurs correspondant au coefficient de corrélation entre 2 régions, l'échelle de couleur présentée à droite allant de 0 (en vert) à 1 (en rouge). En pointillés sont représentées les corrélations négatives. D'avant en arrière sont représentées les régions suivantes : gyrus frontal moyen, gyrus précentral, tronc cérébral, pont, cervelet moyen, gyrus pariétal inférieur, gyrus pariétal supérieur. La région « PET » correspond la ROI-TEP.

En contrastant la connectivité fonctionnelle à partir de la ROI-TEP entre les deux groupes, on retrouvait **4 régions significatives dans le groupe FOG+**, dont les coordonnées sont données dans l'espace de Talairach : (i) (8, -48, 60) **précuneus droit** (BA 7) (4336 voxels, $p < 0,0001$) (ii) (-16, -24, 54) **gyrus précentral gauche** (BA 4) (1872 voxels, $p < 0,0001$) (iii) (-7, -52, 62) **gyrus post-central gauche** (BA 7) 1208 voxels, $p = 0,011$) (iv) (-5, -24, 19) **thalamus gauche** (1008 voxels, $p = 0,036$). Dans le groupe FOG-, le contraste ne retrouvait aucune région statistiquement significative.

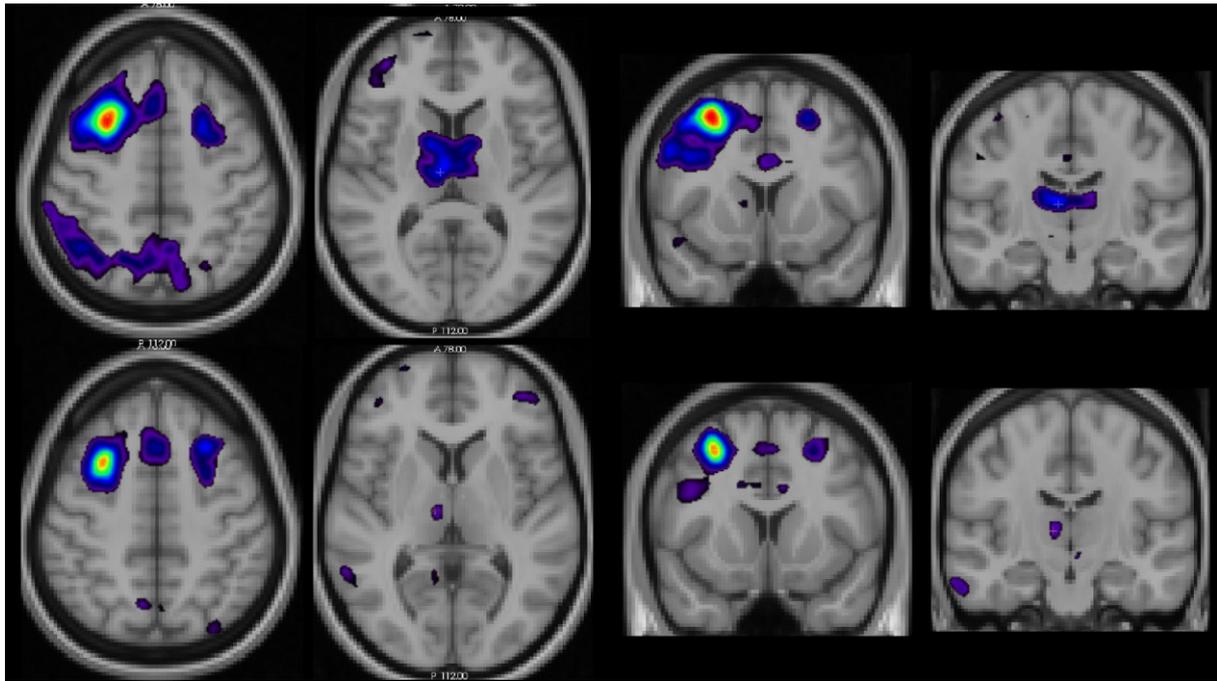


Figure 19 : cartes de connectivité fonctionnelle de repos à partir de la ROI-TEP (en arc-en-ciel). La première ligne représente les zones connectées dans le groupe FOG+, la seconde ligne dans le groupe FOG-. Dans le groupe FOG+, il existait une connectivité de la ROI-TEP avec des régions plus larges : avec le cortex prémoteur bilatéral, le cortex visuel associatif droit, angulaire droit, préfrontal inférieur droit et avec les NGC. Dans le groupe FOG-, il existait une connectivité de la ROI-TEP avec des régions plus petites mais plus nombreuses notamment le cortex prémoteur, prémoteur associatif, visuel associatif, somatosensoriel associatif, orbitofrontal, cortex cingulaire... ($p_{\text{cluster}} < 0,05$)

4.2. Analyse du réseau de repos sensorimoteur

Le réseau sensori-moteur de repos est présenté Figure 20. Ce réseau a été défini par l'analyse des IRMf de repos des 18 patients (11 *freezers* vs. 7 non *freezers*), comportant les 4 régions suivantes : cervelet (« R1 »), gyrus temporal gauche inférieur (« R2 ») et supérieur (« R3 »), cortex prémoteur droit (« R4 »), comme détaillé Tableau 4. En s'intéressant à l'analyse de ce réseau par groupe, on constatait qu'il était constitué de régions différentes entre les 2 groupes, présentées Figure 21 et Tableau 4. Une analyse statistique avec SPM montrait que ce réseau avait une répartition topographique différente, étendu au cortex cingulaire dans le groupe FOG- (Annexe 4).

Groupe	Coordonnées MNI	Coordonnées Talairach	Lobe	Gyrus	BA	Région d'intérêt
Régions communes	4 ; -64 ; -14	4 ; -63 ; -7	Cervelet, lobe antérieur droit	Culmen		
	-52 ; -11 ; -32	-49 ; -14 ; -25	Temporal gauche	Temporal inférieur	20	
	-55 ; -1 ; 2	-52 ; -3 ; 5	Temporal gauche	Temporal supérieur	22	
	54 ; -7 ; 26	52 ; -6 ; 26	Frontal droit	Pré-central	6	Cortex pré-moteur
FOG+	-55 ; -7 ; 23	-53 ; -7 ; 23	Frontal gauche	Pré-central	6	Cortex pré-moteur
	55 ; -11 ; 28	53 ; -10 ; 28	Frontal droit	Pré-central	6	Cortex pré-moteur
FOG-	-21 ; -39 ; -26	-20 ; -40 ; -18	Cervelet, lobe antérieur gauche	Culmen		
	-52 ; 3 ; -14	-50 ; 0 ; -8	Temporal gauche	Temporal supérieur	38	Pôle temporal
	52 ; 4 ; -0	49 ; 1 ; 4	Temporal droit	Temporal supérieur	22	
	63 ; -24 ; 15	60 ; -24 ; 17	Pariétal droit	Post-central	40	Gyrus supra-marginal
	-58 ; -32 ; 18	-55 ; -31 ; 19	Insula gauche		13	Cortexinsulaire
	3 ; -23 ; 58	3 ; -19 ; 53	Frontal gauche	Frontal médian	6	Aire motrice supplémentaire

Tableau 4 : détail des régions du réseau sensori-moteur de repos significatives (*cluster* > 30 voxels)

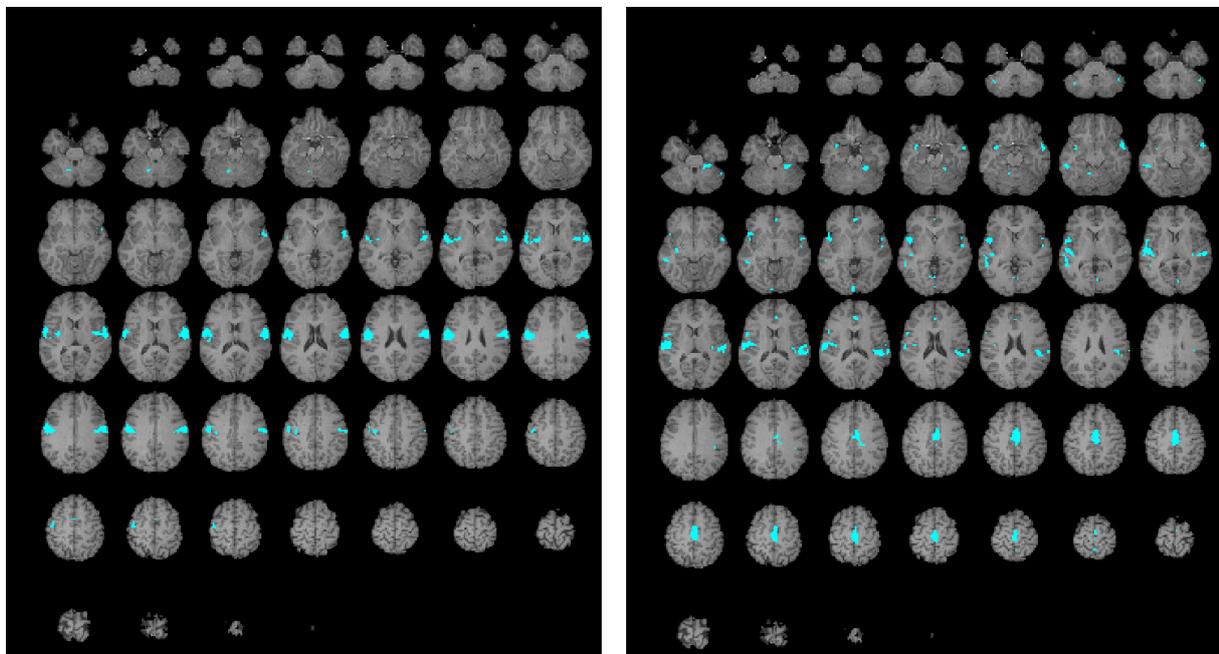


Figure 20 : réseau sensorimoteur de repos du groupe FOG+ à gauche, FOG- à droite. Sa distribution était différente : plus étendue dans le groupe FOG-, touchant les régions prémotrices, l'AMS et le cervelet.

Ce réseau a ensuite été schématisé par les 4 régions qui le composent (respectivement de R1 à R4) et la force d'association entre ces régions a été codée par une échelle de couleurs (cf. Figure 21). La **force de connectivité fonctionnelle au sein du réseau sensori-moteur était significativement diminuée dans le groupe FOG-** ($p < 0,0001$).

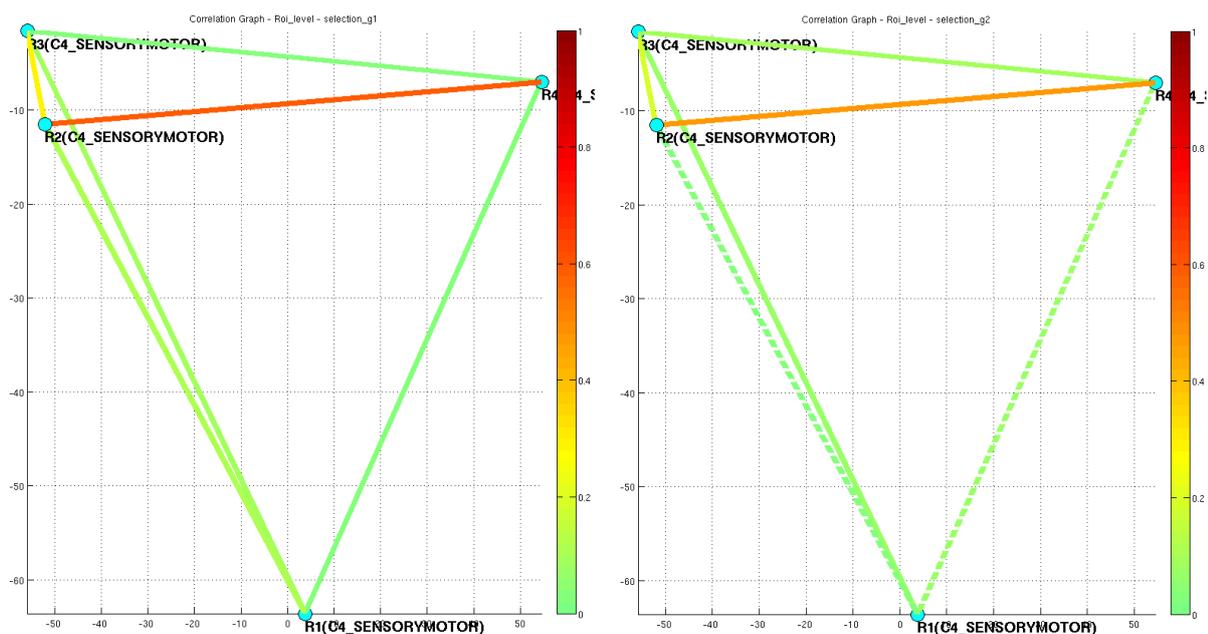


Figure 21 : réseau *de repos* sensori-moteur dans le groupe FOG+ à gauche, dans le groupe FOG- à droite. En pointillés sont représentées les corrélations négatives. L'échelle de couleur indique le coefficient de corrélation entre les régions (de 0 en vert à 1 en rouge). La connectivité au sein de ce réseau est plus importante dans le groupe FOG+ : aucune corrélation négative, force d'association R2-R4 et R2-R3 plus importante.

D'autres réseaux de *repos* ont été identifiés : le mode par défaut, les réseaux visuels, primaire et secondaire, et le réseau attentionnel. La force de connectivité au sein de ces réseaux n'était pas différente entre les deux groupes (Annexe5).

5. Mesure de l'épaisseur corticale

Il n'y avait aucune région cérébrale dont l'épaisseur corticale était significativement différente entre les deux groupes. La carte est présentée

Figure 22 : on notait une tendance à la diminution d'épaisseur corticale au niveau du cortex préfrontal et du cortex visuel dans le groupe FOG+.

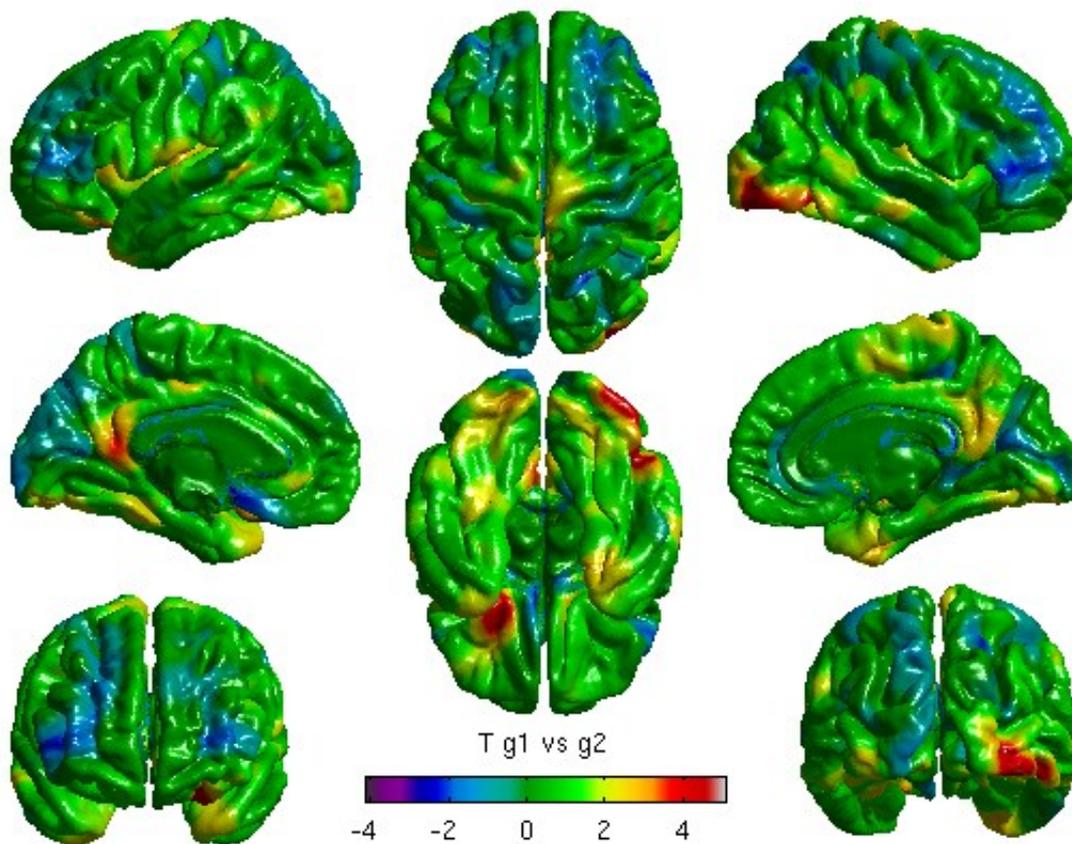


Figure 22 : carte statistique des T-scores d'épaisseur corticale FOG+>FOG-. Dans les tons chauds sont représentées les régions dont l'épaisseur corticale était plus élevée dans le groupe FOG+. Dans les tons froids sont représentées les régions dont l'épaisseur corticale était plus élevée dans le groupe FOG-. L'échelle des T-scores est représentée en bas de la figure. Aucune différence n'était significative entre les deux groupes ($p < 0,05$ corrigé).

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était de mettre en évidence le pattern métabolique du freezing de la marche (FOG) dans la maladie de Parkinson (MP). Les régions impliquées dans la survenue du FOG étaient corticales. Nous n'avons pas retrouvé de différence au niveau du tronc cérébral entre nos 2 groupes de patients.

Nous avons identifié 3 régions cérébrales hypométaboliques chez les patients parkinsoniens *freezers* par rapport à des patients parkinsoniens non *freezers* appariés sur l'âge, la sévérité de leur maladie et leur efficacité cognitive globale : le cortex prémoteur droit, le cortex orbitofrontal droit et le cortex visuel associatif.

Comme dans l'étude de Shine *et al.* (76) donc, on retrouvait une hypoactivation de la région frontopolaire et du cortex visuel lors du FOG. Nous avons également mis en évidence un réseau locomoteur chez les patients parkinsoniens, conforme aux données de la littérature chez des témoins jeunes ou âgés (38,50,70,73,116), qui comporte les régions suivantes : cervelet, cortex moteur primaire, cortex prémoteur. Chez les FOG- s'ajoutent le cortex visuel primaire et secondaire et le cortex préfrontal dorsolatéral. Néanmoins l'hyperactivation du NPP chez les FOG+ décrite par Snijders *et al.* (48) n'a pas été retrouvée alors que nos patients sont comparables à ceux de cette étude sur l'âge, la durée d'évolution et le score UPDRS 3 moteur. Par ailleurs, il a été retrouvé une corrélation entre le temps de FOG pendant l'épreuve d'activation par la marche et le métabolisme du cortex orbito-frontal.

L'objectif secondaire était de confirmer la faisabilité de cette technique. Effectivement, cette étude ouvre la voie à des techniques d'imagerie de la marche probablement plus représentatives de la marche réelle que les techniques d'IRMf basée sur l'imagerie mentale de marche.

En ce qui concerne la seconde partie de l'étude basée sur l'IRMf de repos, un des objectifs était de rechercher une désorganisation des réseaux de *repos* dans le groupe FOG+ ; au contraire il a été retrouvé une **augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau sensori-moteur de repos chez les patients parkinsoniens FOG+ par rapport aux FOG-**, résultat non décrit dans la littérature, qui reste assez pauvre actuellement encore sur ces nouvelles techniques d'imagerie dans le FOG. Néanmoins, l'objectif principal de l'IRMf était de rechercher dans le groupe FOG+ une déstructuration de la connectivité fonctionnelle à partir de la zone hypermétabolique en TEP la plus significative, soit le cortex prémoteur droit. Les résultats étaient moins significatifs, montrant que **cette zone était peu corrélée aux régions d'intérêt définies a priori, et ce dans les 2 groupes**, vraisemblablement à cause de problèmes méthodologiques que nous discuterons plus loin. Sans la définition de régions d'intérêt a priori, la connectivité fonctionnelle était plus intéressante, montrant une **préservation du réseau pariéto-préfrontal chez les *freezers* et un nombre de régions significatives connectées au cortex prémoteur droit plus important chez les non *freezers*.**

Quant à la connectivité anatomique, elle ne mettait pas en évidence de différence entre les 2 groupes, ni pour la densité de fibres au sein de la ROI-TEP ni pour la FA moyenne par fibre. La FA au sein de la ROI-TEP ne différait pas non plus entre les 2 groupes.

Enfin, la mesure d'épaisseur corticale ne mettait pas en évidence de différence entre les deux groupes, laissant à penser que l'hypométabolisme cortical des patients *freezers* avait une autre cause que l'atrophie.

Les régions dont le métabolisme augmentait dans le groupe FOG- par rapport au groupe FOG+ **correspondaient à l'hypothèse principale du réseau pariéto-préfrontal** qui permet l'intégration des données sensorielles lors de la marche « contrariée » : le cortex

prémoteur comme aire de projection des informations sensorielles et le cortex visuel représentant une des afférences sensorielles. Ces régions deviennent hypométaboliques chez les patients du groupe FOG+ parce qu'elles n'arrivent plus à compenser voire même potentiellement parce qu'elles dégénèrent. Dans la population de 6620 patients de Macht *et al.* (4), la sévérité de la maladie et la durée d'évolution étaient corrélées à une prévalence de FOG plus importante, ce qui irait dans le sens d'une dégénérescence d'autres structures que les voies non dopaminergiques avec l'évolution de la MP et l'apparition du FOG. Ceci va d'ailleurs dans le sens des travaux de Braak *et al.* qui démontrent l'extension corticale des lésions au cours de l'évolution de la MP (74). En faveur également d'une dégénérescence des structures corticales dans la MP participant à la survenue du FOG, on peut citer les travaux de Hely *et al.* (117) qui retrouvaient lors de l'évolution de la MP jusqu'à **81 % de FOG à 20 ans d'évolution**, illustrant que le FOG continue d'apparaître avec la progression des corps de Lewy jusqu'au néocortex. Pourtant, s'il s'agit effectivement d'une dégénérescence du cortex prémoteur droit, du cortex visuel et du cortex orbitofrontal, les mesures d'épaisseur du ruban cortical dans notre étude auraient du montrer une atrophie significative dans le groupe FOG+. **En l'absence de différence significative, on peut se demander s'il s'agit simplement d'un défaut de puissance. L'autre alternative serait que le fonctionnement cortical pourrait être altéré alors même que son volume reste encore respecté.**

Dans une revue sur les troubles de la marche, Nutt *et al.* (10) évoquaient que le FOG pourrait survenir quand le contrôle cortical de la marche était altéré et associé à l'incapacité de la RLM à réagir à cette altération et que ces limites devenaient particulièrement évidentes durant les adaptations de programme locomoteur nécessitant une régulation précise de la longueur de pas et de l'organisation temporelle de la marche. Notre travail semble confirmer

la **défaillance du contrôle cortical chez les *freezers***, sans toutefois y corrélérer une hyperactivation de la RLM⁷.

1. Cortex prémoteur

La région la plus significative était le cortex prémoteur droit, dont le métabolisme lors de la marche était plus important chez les patients parkinsoniens non *freezers*. Cet hypermétabolisme vient **valider l'hypothèse du réseau pariéto-préfrontal effectif dans la MP, au moins chez les patients non *freezers*** et confirme les travaux d'Hanakawa *et al.* (38) qui retrouvait une augmentation du débit sanguin cérébral du cortex prémoteur dorsal droit lors de la marche chez les 10 parkinsoniens par rapport aux 10 témoins. Ce réseau ne pourrait plus être utilisé dans le groupe FOG+ expliquant soit la nécessaire utilisation de la boucle défaillante via les NGC, soit l'absence complète de programme locomoteur engagé. Ces deux alternatives possibles pourraient d'ailleurs témoigner des deux types de FOG observés en pratique : soit des pas traînants avec tremblement des genoux, soit l'absence complète de mouvement du tronc et des membres (6,64). Enfin, la réutilisation du réseau comprenant les NGC pourrait expliquer l'hypermétabolisme de la RLM chez les *freezers* (Snijders *et al.*, (48)) alors que l'absence complète de réseau locomoteur engagé se traduirait par une absence d'hypermétabolisme de la RLM, comme dans notre étude.

Dans leur étude de marche imaginaire en IRMf chez 60 témoins de 24 à 78 ans, Zwergal *et al.* (116) avaient retrouvé un **rôle prépondérant des structures sensorielles, augmentant avec l'âge**. Deux aspects étaient discutés par les auteurs, applicables aux patients parkinsoniens : (i) avec le vieillissement, il existe une diminution des capacités sensorielles, comme la vue ou la proprioception d'où une nécessité **d'associer ces différentes modalités sensorielles** pour la marche (ii) **l'inhibition réciproque est défaillante chez les**

⁷ Pour mémoire, dans l'étude de Snijders *et al.* (48), il avait été retrouvé une hyperactivation de la RLM chez les *freezers* uniquement, pour laquelle les auteurs évoquaient un rôle compensateur d'une hypoactivation corticale.

sujets âgés. Celle-ci permettant de déterminer l'afférence sensorielle la plus pertinente à une situation donnée, son altération au cours du vieillissement aurait pour conséquence une dédifférenciation de la spécialisation sensorielle corticale, bénéfique car compensatrice des déficits sensoriels des sujets âgés mais délétère car augmentant les interférences en cas de stimuli incongruents. Ce phénomène pourrait également être important chez les patients parkinsoniens, par ailleurs âgés, et expliquer l'absence d'hypermétabolisme du cortex pariétal postérieur à la marche chez les non *freezers* : la perte de la spécialisation corticale sensorielle pourrait entraîner un **recouvrement des différentes aires corticales sensorielles activées empêchant leur individualisation.** Seules les informations visuelles qui restent prégnantes entraîneraient une augmentation de métabolisme plus focale, identifiable au niveau du cortex visuel.

Malgré cette perte partielle de l'inhibition réciproque, les patients non *freezers* garderaient néanmoins la **capacité de sommer toutes ces informations sensorielles au sein du cortex PM comme en témoigne son hypermétabolisme, alors que pour les patients *freezers*, l'intégration de ces modalités sensorielles diverses serait trop difficile expliquant l'hypoactivation du cortex PM.** Lors de stimuli multiples incongruents ne pouvant être sommés au niveau du cortex PM droit, les patients parkinsoniens *freezers* déclencheraient ce phénomène de FOG. Ceci rejoint la **théorie de surcharge** cognitive-motrice-limbique responsable du FOG que Lewis et Barker situaient au niveau de la voie de sortie des NGC (118).

2. Cortex visuel associatif

C'est dans la même ligne que s'inscrit le métabolisme du cortex visuel qui était plus important chez les patients non *freezers*. **Dans le groupe FOG+, il existerait un déficit de l'intégration sensorielle visuelle.** La MP modifiant le programme locomoteur basique, cela pourrait nécessiter un **renfort des afférences visuelles lors de l'exécution de la marche.** Ce

résultat va dans le sens des travaux d'Azulay *et al.* (119) qui ont démontré le rôle bénéfique des modulations du flux visuel sur la vitesse de marche. Il pourrait exister à la lumière de nos résultats un défaut d'intégration des informations visuelles lors de la marche chez les patients *freezers*, soit causale soit compensatrice.

En effet, dans notre étude, la dépendance visuelle semblait moins importante chez les patients *freezers*, ce qui pourrait constituer une « **stratégie de défense** » le FOG étant particulièrement sensible aux provocateurs visuels mis en œuvre lors de la tâche de marche (*FOG trajectory* donc passages étroits, arrêts indicés). Afin de tester si cette « cécité corticale » était **modulable**, variable selon que les stimuli visuels étaient soit bénéfiques soit délétères à la marche, il pourrait être particulièrement intéressant de **faire réaliser à la même population de patients FOG+ une marche avec indiçage visuel bénéfique avant la TEP et de comparer les patterns métaboliques mis en jeu chez ces mêmes patients, au cours d'épreuve de marche différentes**. De la même manière, la sensibilité du FOG à d'autres modalités sensorielles, comme un indiçage bénéfique par métronome, pourrait peut-être activer le réseau pariéto-frontal comme chez les FOG- et donc le cortex prémoteur où les informations convergent. Les non *freezers*, pour qui le circuit pariéto-frontal de l'indiçage locomoteur n'est pas délétère pourraient utiliser ce réseau de suppléance sans nécessité de l'inhiber.

En faveur également d'un réseau visuo-moteur indépendant des NGC et exacerbé dans la MP au stade du FOG, on retrouve le travail de Cowie *et al.* (120) qui a étudié l'adaptation locomotrice de patients MP avec FOG et de témoins à l'approche d'une porte étroite. Dans les 2 groupes, il existait un ralentissement et une diminution de la longueur de pas ; les modifications étaient néanmoins beaucoup plus importantes dans le groupe FOG. Par ailleurs, les thérapeutiques dopaminergiques amélioraient les paramètres de marche des patients FOG, mais sans modifier le comportement locomoteur à l'approche de la porte. Cela suggère que

l'effet visuo-moteur n'est pas médié par les NGC, et qu'il serait à intégrer dans le réseau pariéto-préfrontal.

3. Cortex orbitofrontal

L'hypermétabolisme de cette région lors de la marche chez les non *freezers* par rapport aux *freezers* était relativement inattendu, car non décrite dans le réseau locomoteur normal des sujets sains. Pourtant, Ouchi *et al.* (121) avaient déjà démontré par une TEP au ¹¹CFT (radioligand des DaT) réalisée chez 6 témoins sains et 7 parkinsoniens *de novo*, une augmentation de la captation striatale chez les témoins sains (notamment putaminale) lors de la marche alors que chez les patients la captation augmentait surtout au niveau du noyau caudé mais aussi au niveau du cortex orbitofrontal. Ils avaient alors souligné **dans la MP un déplacement vers le striatum médial, vers les voies mésocorticales.**

Dans cette étude, nous avons mis en évidence un hypométabolisme chez les *freezers* au niveau du cortex orbitofrontal, **hypométabolisme corrélé au temps de FOG pendant l'épreuve de marche.** Dans une étude en SPECT à la 123I-IMP, Matsui *et al.* (122) avaient retrouvé une diminution du débit sanguin cérébral au niveau du cortex orbitofrontal de manière bilatérale chez 24 patients parkinsoniens FOG+ par rapport à 31 patients FOG- appariés sur le stage de la maladie, la durée d'évolution et les traitements. La perfusion au niveau de BA11 était corrélée négativement avec la sévérité du FOG et la durée d'évolution de la maladie⁸. Ceci semble s'inscrire dans le cadre de **l'hypothèse dysexécutive du FOG** (54,124,125). En effet, le cortex orbitofrontal a d'ores et déjà été impliqué en imagerie fonctionnelle (TEP à l'eau marquée) dans les études sur **la prise de décision, par exemple**

⁸ Les résultats sur la perfusion cérébrale du lobe frontal lors du FOG dans la MP sont néanmoins discordants puisque l'équipe d'Imamura *et al.* (123) avait retrouvé des résultats opposés chez des patients en *Off drug* en étudiant la perfusion cérébrale avec la même technique de TEMP à la N-isopropyl-p (I-123) iodoamphetamine : il existait dans le groupe FOG+ (21 patients) une augmentation de la perfusion au niveau de BA10 et BA11, par rapport au groupe FOG- (33 patients).

lors de tâches conflictuelles (126). Par ailleurs, il a été démontré par analyse de volumétrie en IRM une perte de substance grise au sein du cortex orbitofrontal bilatéral chez des patients PD débutants, avec une corrélation du volume de cette zone avec la prise de décisions et la reconnaissance des émotions (127). Ainsi, les patients parkinsoniens non *freezers* utiliseraient leur cortex orbitofrontal lors de la marche, ce qui paraît d'autant plus adapté que l'épreuve de marche réalisée comportait une **double tâche cognitive** avec calcul mental associé. Le métabolisme de cette zone diminué chez les *freezers* par rapport aux non *freezers* pourrait refléter les difficultés de priorisation des patients parkinsoniens (« *first posture* », Bloem *et al.*, (128)), d'autant plus importantes que la flexibilité mentale et la résistance à l'interférence se dégradent (54,57).

Le rôle du cortex orbitofrontal dans la marche pourrait également être interprété à la lumière de son implication dans les **réactions émotionnelles** : une étude originale réalisée en TEP à l'eau marquée chez 5 patients atteints d'un trouble panique et 5 sujets sains avait retrouvé lors de l'injection de doxapram, stimulant respiratoire qu'au plus le débit sanguin cérébral était bas dans le cortex orbitofrontal, au plus les attaques de paniques survenaient (129). Une autre étude en TEP à l'eau marquée avait corrélée les scores à une échelle d'anxiété à la perfusion cérébrale au niveau du cortex orbitofrontal G, de l'insula gauche et du CCA gauche lors d'une anxiété anticipatrice de choc électrique (130). Cette approche est intéressante pour expliquer le métabolisme diminué dans cette zone chez les *freezers*, soumis au stress de la *FOG trajectory* en *Off drug* pendant 30 minutes, dont l'objectif était clairement de déclencher des FOG. Néanmoins, l'échelle numérique simple d'évaluation du stress ressenti pendant l'épreuve de marche n'était pas significativement différente entre les deux groupes. Cette échelle présentait quelques biais : d'une part elle pourrait manquer de puissance, d'autre part elle ne serait pas spécifique du stress lié aux troubles de la marche,

tous les patients parkinsoniens étant potentiellement stressé par la convocation hospitalière et l'état *Off drug*.

Enfin, le cortex orbitofrontal a surtout un rôle d'**attribution de valeurs à des informations**, grâce à l'apprentissage (système de récompenses). Le **choix de nos actions est alors guidé en fonction de l'anticipation des conséquences** (131). On peut faire l'hypothèse que ce rôle est joué également lors de la marche, les informations intégrées par le cortex prémoteur et les signaux de rectification générés dans le mésencéphale (erreurs de prédiction) étant mises à jour au niveau du cortex orbitofrontal (132). Ainsi, un dysfonctionnement du cortex orbitofrontal comme observé dans le groupe FOG+ conduit à l'incapacité à se représenter la valeur des informations ce qui peut expliquer les erreurs dans la prise de décision des patients. L'hypométabolisme du cortex orbitofrontal dans le groupe FOG+ lors de la marche pourrait témoigner d'un défaut de **mise à jour de l'action** grâce aux informations externes, expliquant en partie que la marche ne s'adapte pas aux stimuli environnementaux (passage étroit, arrêt indicé...).

L'**apathie** pourrait également expliquer l'hypométabolisme orbitofrontal chez les *freezers*. Dans l'étude de Skidmore *et al.* (133) sur l'amplitude des fluctuations à basses fréquences en IRMf de repos, l'apathie était la mieux prédite par le signal de fluctuations au niveau de l'AMS gauche, du cortex orbitofrontal G et du gyrus frontal moyen droit. Néanmoins, nos 2 groupes de patients n'était pas différent sur l'échelle d'apathie (LARS).

Ainsi, la région fronto-polaire impliquée dans la résolution de conflits ou la prise de décision lors de situations conflictuelles, pourrait guider la priorisation lorsque la marche n'est plus automatique mais contrariée. Hypométabolique chez les *freezers*, elle fait écho aux **hypothèses cognitives** qui sous-tendent ce phénomène, empêchant l'adaptation correcte de la marche aux contraintes environnementales. La part comportementale et cognitive du FOG mérite d'être analysée plus précisément, car comme le soulignent Bartels et Leenders (75), la

dysfonction des boucles striato-frontales retentissant sur les capacités cognitives et attentionnelles pourrait être un facteur déterminant dans la survenue du FOG.

4. Rôle du NPP

Dans l'étude en IRMf de marche imaginaire de Snijders *et al.* (48), les auteurs se demandaient si l'augmentation de métabolisme au niveau du NPP était pathologique ou le reflet d'un défaut d'inhibition des structures d'amont. Dans notre étude en marche réelle avec des patients équivalents⁹, nous n'avons pas retrouvé d'hypermétabolisme du NPP chez les FOG+, mais plutôt un hypométabolisme du cortex prémoteur. L'hyperactivation du NPP ne semble donc pas être le *primum movens* du FOG mais plutôt le témoin en conditions de marche imaginaire d'une mauvaise régulation chez les patients *freezers*. En effet, comme le soulignent les auteurs, cette structure **devrait être inhibée en marche imaginaire**, par la voie de sortie des NGC, dernier filtre du réseau locomoteur avant les GSM, mais dans leur étude elle est activée chez les *freezers*, corrélée au score de FOG et à la durée d'évolution de la maladie ce qui fait évoquer aux auteurs un hyperfonctionnement compensateur de la RLM chez les *freezers*. Cette hypothèse n'est pas validée dans notre étude où en cerveau entier, le tronc cérébral ne s'active ni chez les non *freezers* ni chez les *freezers* après la marche. On pourrait éventuellement étudier spécifiquement la différence de métabolisme au niveau du tronc cérébral entre *freezers* et non *freezers* en définissant cette zone en tant que ROI. Néanmoins, comme évoqué par Hanakawa *et al.* (73), l'activation du mésencéphale postérieur dans leur propre étude pourrait être liée à un effet de volume partiel par contamination à partir de l'activation vermienne, comme illustré Figure 23.

De la même manière, le toit ponto-mésencéphalique et par extension la RLM postérieure, décrit dans une autre étude récente en IRMf de marche imaginaire (116), est

⁹ Pour comparaison, dans l'étude de Snijders *et al.* (48), les patients étaient âgés de 60,2 (\pm 8,9) ans (FOG+ : 58,7 (\pm 9,0) et FOG- 62,6 (\pm 7,1), avec une durée d'évolution de 9,8 (\pm 4,6) ans dans le groupe FOG+, contre 7,1 (\pm 3,0) dans le groupe FOG- et l'UPDRS 3 moteur de 34,6 (\pm 9,6) dans le groupe FOG+ contre 28,6 (\pm 12,2) dans le groupe FOG-.

inclus dans la région cérébelleuse sur les tableaux de données des auteurs. Ceci pourrait en partie expliquer pourquoi nous n'avons pas identifié spécifiquement cette région dans notre étude. Elle **pourrait ne pas être impliquée spécifiquement dans la marche réelle chez l'homme**, normale ou pathologique. Dans notre travail, la RLM ne semblait pas être impliquée chez les *freezers* ni chez les non *freezers* dans des conditions de marche pourtant élaborées (initiation, demi-tours, passages étroits, double tâche cognitive), mais une potentielle atrophie de cette région pourrait sous-estimer les résultats métaboliques (48). Cette absence de différence de métabolisme entre les deux groupes au niveau mésencéphalique semblerait ne pas être lié à la technique de TEP puisqu'une autre étude utilisant également une TEP au ^{18}F FDG avait pu retrouver une diminution du métabolisme glucidique mésencéphalique dans des pathologies où la dégénérescence est plus importante comme l'akinésie pure et la PSP (134).

L'implication de cette région dans les troubles de la marche chez l'homme continue pourtant à faire débat (135).

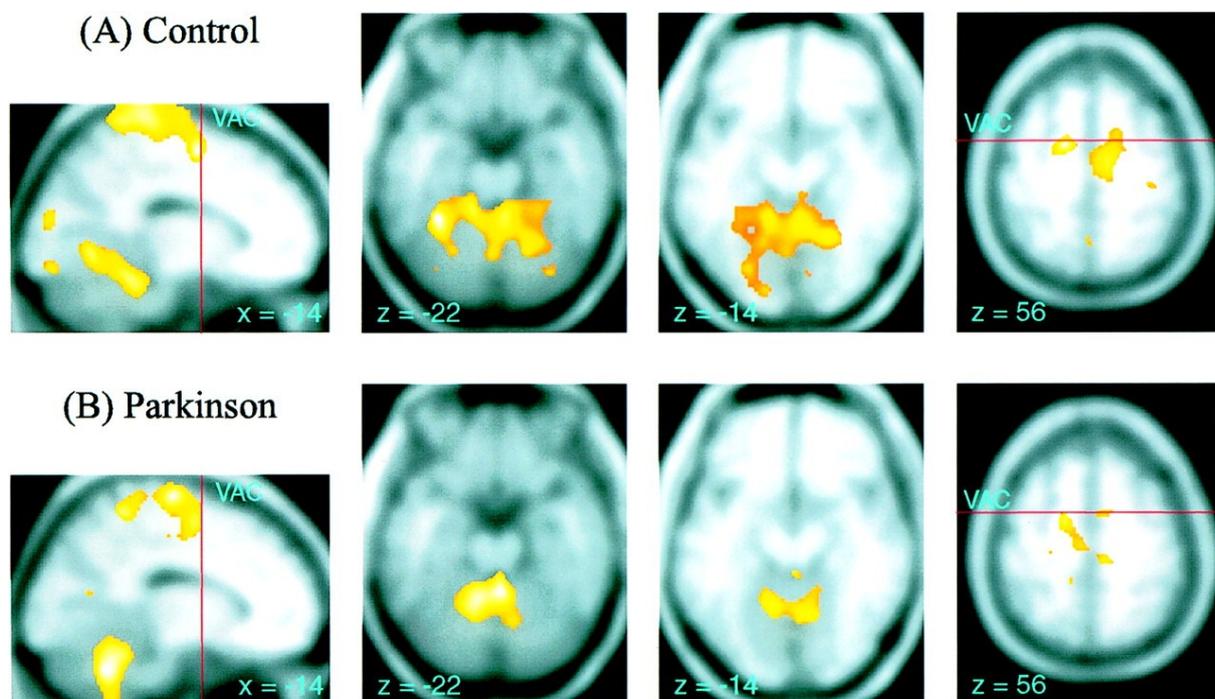


Figure 23 : Hanakawa *et al.* (73) : l'activation du mésencéphale postérieur, qui correspondrait au NPP, pourrait n'être liée qu'à un effet de volume partiel.

Pour mémoire, dans l'étude de Snijders *et al.* (48), l'activation cérébrale en imagerie mentale de marche chez les *freezers* par rapport à la condition contrôle d'imagerie mentale de déplacement d'un objet était limitée exclusivement à la région mésencéphale, de 330 voxels, sans activation d'aucune autre région d'intérêt locomotrice, ce qui pose la question de la méthodologie utilisée.

5. Apport de l'IRM

5.1. Connectivité fonctionnelle

Nous avons retrouvé une augmentation de la force de corrélation au sein du réseau sensorimoteur de *repos* dans le groupe FOG+, résultat opposé aux résultats attendus et néanmoins particulièrement intéressant. Les réseaux de *repos* seraient le reflet de l'activité corticale neuronale, les régions impliquées dans le réseau sensori-moteur de repos étant corrélées à celles mises en œuvre lors d'un mouvement passif (136)¹⁰. L'analyse comparative statistique entre les régions des 2 groupes n'a pas été réalisée compte tenu de l'effectif trop faible des groupes, mais il existait d'un point de vue descriptif un réseau sensorimoteur de repos plus étendu dans le groupe FOG- avec notamment une participation de l'AMS. Cet aspect mériterait d'être étudié davantage. Pour ce qui est de l'augmentation de la force d'association au sein du réseau chez les *freezers*, elle pourrait témoigner d'un mécanisme compensateur avec une connectivité sensori-motrice anormale chez les patients parkinsoniens *freezers* permanente, présente même au repos. Cette force d'association au sein du réseau sensori-moteur variait d'ailleurs en sens inverse de celle du mode par défaut (plus élevée chez les non *freezers*), évoquant un état de repos pathologique chez les *freezers*.

¹⁰ Dans cette étude, les 14 patients étaient atteints de sclérose en plaques, comparés à 7 témoins sains. Chez les patients, il existait un recrutement du cortex PM droit ipsilatéral à la tâche à la fois *au repos* et lors du mouvement passif. Il existait également une corrélation entre l'index de latéralité au repos et au mouvement passif.

La signification des réseaux de *repos* est encore mal connue, mais chez le rat, il a été démontré une corrélation entre la connectivité fonctionnelle et la connectivité anatomique structurale (analyse par manganèse), cette modulation de la force de connectivité pourrait témoigner d'une réorganisation du réseau sensorimoteur chez les patients parkinsoniens FOG+ : **le réseau minimal sensorimoteur primaire plus connecté deviendrait le réseau central utilisé lors de la marche des patients parkinsoniens avec FOG, contribuant à la sous-utilisation des aires motrices associatives et expliquant les difficultés pour les patients d'adapter leur marche aux contraintes extérieures.**

Quant aux régions connectées au repos au cortex prémoteur droit, elles venaient renforcer l'hypothèse selon laquelle cette zone permet chez les non *freezers* l'intégration d'afférences sensorielles multiples, considérant la diversité des zones fonctionnellement connectées, y compris les NGC, et le cervelet (Annexe 2).

L'autre résultat intéressant de cette analyse fonctionnelle était la **persistance d'un réseau pariéto-préfrontal, connecté aux NGC, y compris chez les patients *freezers***, laissant la voie à d'éventuelles techniques de plasticité cérébrale. Ce réseau était même plus étendu dans le groupe FOG+ au niveau du **précuneus droit, le gyrus précentral gauche et le gyrus post-central gauche** et le **thalamus gauche**, illustrant la persistance de la connectivité fonctionnelle entre les aires visuelles, somato-sensorielles primaires, les NGC et le cortex pré-moteur droit.

5.2. Connectivité anatomique et mesure de l'épaisseur corticale

Ces résultats étaient également particulièrement intéressants, même si opposés aux hypothèses initiales. En effet, nos résultats tendaient à montrer que l'organisation microstructurelle du cerveau des patients parkinsoniens *freezers* était conservée, comparable à celle des non *freezers*. La connectivité anatomique à partir de la ROI-TEP retrouvait une densité de fibres comparable entre les 2 groupes, et elle correspondait aux hypothèses

présentées en introduction centrées autour du réseau pariéto-préfrontal. L'épaisseur corticale ne différait pas non plus entre les 2 groupes, soulignant que le cortex prémoteur dysfonctionnait chez les *freezers* mais que d'un point de vue anatomique le volume de la substance grise restait comparable à celle des non *freezers*.

Ainsi, **le réseau pariéto-préfrontal restait conservé chez les *freezers*, non seulement d'un point de vue fonctionnel au repos, mais également d'un point de vue anatomique.** Nos résultats n'apportaient pas d'argument en faveur d'une éventuelle atrophie des structures corticales impliquées métaboliquement lors du FOG, laissant à penser que la défaillance de ces structures chez les *freezers* pourrait ne pas être irréversible, potentiellement accessible donc à des techniques de neuromodulation.

6. Limites de notre étude

Les groupes étaient appariés sur l'âge. La durée d'évolution de la maladie était plus importante chez les patients parkinsoniens du groupe FOG+, et le score de complications également plus élevé. Néanmoins, les 2 groupes restaient comparables sur les principaux scores de la MP, moteurs ou non moteurs, sur leurs traitements habituels, sur leur efficacité cognitive, leur anxiété. Il est extrêmement difficile d'avoir des groupes comparables sur l'ensemble des variables, ce qui explique d'ailleurs l'effectif incomplet à ce jour du groupe FOG-. La poursuite du recrutement restera stricte, l'objectif étant à présent d'inclure des patients FOG- avec une durée d'évolution plus longue, et également un peu plus de fluctuations. On pourrait également constituer un troisième groupe de patients composés de patients moins évolués, pour déterminer si les patterns métaboliques de marche sont différents en fonction de l'évolution de la MP, avec la même procédure expérimentale. Une étude récente a démontré que le **métabolisme de repos** des patients parkinsoniens est anormal lorsqu'il existe un déclin cognitif léger, même chez des patients *de novo*, aux dépens notamment des régions préfrontales, occipitales et pariétales (inférieures et precuneus) (137),

soulignant la nécessaire réserve sur le métabolisme de ces régions après activation cérébrale. Tous les patients bénéficient d'une TEP au ^{18}F FDG de repos, ce qui permettra d'obtenir des images où chaque patient est son propre témoin, le métabolisme de repos sera en effet soustrait du métabolisme d'activation par la marche pour obtenir un pattern d'activation plus pur.

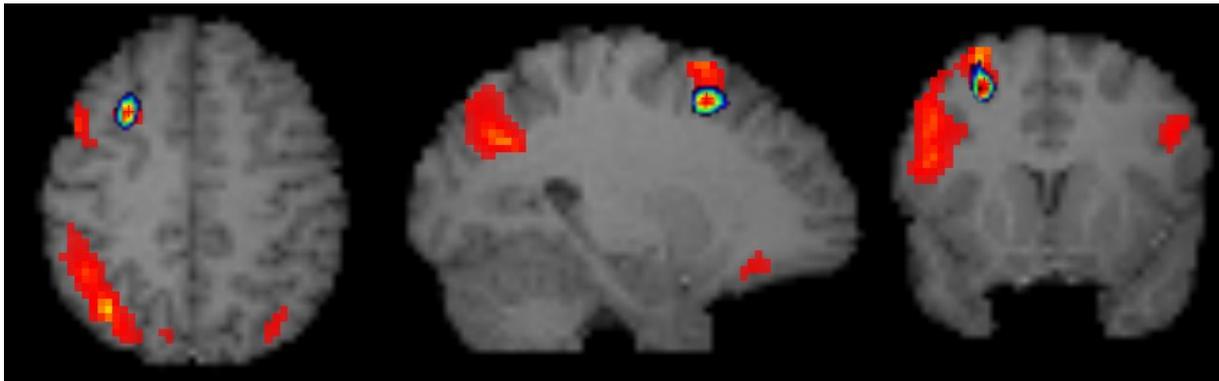


Figure 24 : superposition de la ROI-TEP en « arc-en-ciel » et du réseau de repos attentionnel. La ROI-TEP appartient à ce réseau composé donc de régions connectées fonctionnellement.

L'absence de corrélation entre la région activée en TEP et les ROI définies a priori est surprenante. Elle pourrait être expliquée par un **manque de puissance de l'analyse de connectivité fonctionnelle** (11 FOG+, 7 FOG-). Il convient d'augmenter la taille des groupes. Une autre limite pourrait être que le signal BOLD pris en compte pour l'analyse de corrélation était la **moyenne du signal au sein de la région**. La définition semi-automatique des ROI pourrait être trop large et expliquer le manque de corrélation entre les différentes ROI. En effet, la **ROI-TEP appartient au réseau attentionnel de repos** et même en l'absence de différence entre les 2 groupes, nous aurions du retrouver une corrélation entre les régions pariétales, préfrontales et cette ROI-TEP qui appartiennent toutes au même réseau fonctionnel illustré Figure 24. Il faudrait donc **définir des ROI plus petites**, sous-parties des aires de Brodmann.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude a mis en évidence un pattern métabolique de marche en *Off drug* différent entre des patients parkinsoniens *freezers* et des patients parkinsoniens non *freezers*, appariés sur les principaux facteurs confondants que sont l'âge, la sévérité de la maladie, l'efficacité cognitive globale. Les régions impliquées métaboliquement dans la survenue du FOG étaient le cortex prémoteur droit, le cortex visuel associatif droit et le cortex orbitofrontal droit, hypoactives chez les patients *freezers*. Il s'agissait donc de régions corticales. Le métabolisme du tronc cérébral ou encore des noyaux gris centraux ne différait pas entre les deux groupes, renforçant l'hypothèse que le *substratum* anatomique du FOG serait cortical.

Il convient d'augmenter la taille du groupe FOG- pour augmenter la puissance de l'étude, notamment en ce qui concerne la connectivité. On essaiera également d'inclure des patients non *freezers* plus évolués sur la durée de maladie et sur les complications motrices afin d'homogénéiser les deux groupes. Comme déjà souligné dans les limites, les résultats en TEP seront nuancés par la TEP de repos de chaque patient.

Ce travail confirme la participation corticale à l'activité locomotrice et le rôle prépondérant du cortex PM, ici droit. En perspective intéressante de ce travail, il paraît légitime d'envisager une modulation de la marche par une modulation de l'excitabilité de cette structure par des techniques de **stimulation magnétique transcrânienne**, d'autant plus que le réseau pariéto-préfrontal semble conservé chez les *freezers* comme le montre l'analyse de la connectivité fonctionnelle de repos. Cette approche sera poursuivie dans le cadre d'une thèse de neurosciences.

L'atteinte corticale dans la MP a également été démontrée dans un travail de Williams-Gray *et al.* (138) sur la démence. Dans cette étude, la démence parkinsonienne semblait liée à la tauopathie, avec une atteinte néocorticale postérieure en anatomopathologie, tandis que le syndrome dysexécutif semblait plutôt lié à l'atteinte dopaminergique méso-corticale. Les tests cognitifs étaient également compatibles avec cette hypothèse : par exemple, la diminution des fluences sémantique, en rapport avec le lobe temporal, était prédictive du risque de démence alors que la diminution des fluences phonémique, plutôt liée au lobe frontal, n'évoluait pas vers la démence. Si le FOG et la démence parkinsonienne partageaient effectivement la même atteinte néocorticale postérieure, pariéto-temporale, on pourrait s'attendre à ce que les *freezers* soient plus à risque de développer une démence. Un suivi prospectif cognitif pourrait être intéressant. En faveur de l'atteinte corticale chez les *freezers* liée à la tauopathie, on pourrait également envisager un prélèvement de liquide cébrospinal pour étude des **biomarqueurs** ou **une imagerie de la plaque amyloïde** grâce au ***Pittsburgh Compound B*** (PIB) marqué au carbone 11, dont la rétention peut être quantifiée au niveau des régions corticales frontales et temporo-pariétales (139)¹¹. Enfin, si l'on intéresse aux neurotransmetteurs potentiellement impliqués, l'hypothèse de l'atteinte corticale cholinergique chez les *freezers* pourrait être évaluée grâce à des traceurs ciblés comme une TEP au N-[11C]-methyl-4-piperidyl acetate (MP4A) (140).

Afin d'explorer au mieux ce qui se passe au moment précis où l'enrayage cinétique survient, une dernière perspective à ce travail pourrait être de comparer le **débit sanguin cérébral lors de la marche chez des patients parkinsoniens présentant un *freezing* de la marche dans trois conditions** : (i) au repos (ii) lorsque la marche est lancée, stable (iii) lorsqu'un FOG survient, à l'initiation, au demi-tour ou en double tâche. L'objectif serait de

¹¹ D'ailleurs, dans la maladie d'Alzheimer, il existe une corrélation inverse entre la rétention du ¹¹C-PIB et la fixation du ¹⁸F-FDG, que l'on pourrait retrouver chez nos patients parkinsoniens *freezers*.

pouvoir identifier dans quelles structures précisément le débit sanguin cérébral se modifie lors du FOG. Pour cela, on pourrait utiliser d'autres techniques comme la **TEMP au ^{99m}Tc-HMPAO ou encore au ^{99m}Tc-bicisate** (Neurolite®), comme dans les crises d'épilepsie) qui ont l'intérêt d'avoir une **fixation cérébrale très rapide** (maximum en 10 minutes pour l'HMPAO, plus rapide encore pour le bicisate) et de rester stable pendant plusieurs heures. Ainsi, le traceur pourrait être injecté précisément au moment voulu, idéalement en salle d'analyse du mouvement, corrélé à des mesures spatio-temporelles précises de marche permettant de différencier les sous-types de FOG. L'acquisition des images pourrait être faite de manière programmée dans la même demi-journée, conférant ainsi une facilité d'emploi. On pourrait alors estimer la **variation de la perfusion cérébrale chez un même patient, en fonction de ses différents profils de marche**. Cette approche offrirait également l'intérêt de s'affranchir de la dichotomie artificielle des patients parkinsoniens en deux groupes –freezers versus non freezers-, faisant de chaque patient son propre témoin, afin de se concentrer sur le phénomène paroxystique qu'est le FOG (6).

REFERENCES

1. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(1):25-31.
2. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996; 14(2):317-35.
3. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1994; 117(Pt 5):1169-81.
4. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger H-P, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov. Disord.* 2007; 22(7):953-6.
5. Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov. Disord.* 2008; 23 Suppl 2:S423-425.
6. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8):734-44.
7. Ellis T, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Dibble LE. Which measures of physical function and motor impairment best predict quality of life in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17(9):693-7
8. Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov. Disord.* 2007; 22(15):2192-5.
9. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov. Disord.* 2004; 19(8):871-84.
10. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov. Disord.* 2011; 26(6):1166-74.
11. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J. Neurol. Sci.* 2003; 212(1-2):47-53.
12. Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2010; 24(4):407-21.
13. Defebvre L, Moreau C, Delval A. Freezing of gait: clinical problems and therapy. *Rev. Neurol. (Paris).* 2009; 165 Spec N2:F66-72.
14. Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, Gaines L, Vaughan JE, Maddux BN, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011; 76(14):1256-62.

15. Kemoun G, Defebvre L. Gait disorders in Parkinson disease. Gait freezing and falls: therapeutic management. *Presse Med.* 2001; 30(9):460-8.
16. Bächlin M, Plotnik M, Roggen D, Maidan I, Hausdorff JM, Giladi N, et al. Wearable assistant for Parkinson's disease patients with the freezing of gait symptom. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2010; 14(2):436-46.
17. Mazzone P, Sposato S, Insola A, Dilazzaro V, Scarnati E. Stereotactic surgery of nucleus tegmenti pedunculopontine. *Br J Neurosurg.* 2008; 22 Suppl 1:S33-40.
18. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2007; 78(2):134-40.
19. Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010; 24(8):746-52.
20. Grillner S, Wallén P, Saitoh K, Kozlov A, Robertson B. Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview. *Brain Res Rev.* 2008; 57(1):2-12.
21. Grillner S, Wallén P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annu. Rev. Neurosci.* 1985; 8:233-61.
22. Maling HM, Acheson GH. Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after d-amphetamine. *J. Neurophysiol.* 1946; 9:379-86.
23. Orlovskii G. Neuronal control of locomotion: from mollusc to man. New York: Oxford University Press, 1999.
24. Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Kalla R, Hüfner K, Wagner J, et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Prog. Brain Res.* 2008; 171:353-62.
25. Amos A, Armstrong DM, Marple-Horvat DE. Responses of motor cortical neurones in the cat to unexpected perturbations of locomotion. *Neurosci. Lett.* 1989; 104(1-2):147-51.
26. Marple-Horvat DE, Amos AJ, Armstrong DM, Criado JM. Changes in the discharge patterns of cat motor cortex neurones during unexpected perturbations of on-going locomotion. *J. Physiol. (Lond.).* 1993; 462:87-113.
27. Beloozerova IN, Sirota MG. The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. *J. Physiol. (Lond.).* 1993; 461:27-46.
28. Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J. Neurophysiol.* 1993; 70(1):179-99.
29. Georgopoulos AP. Arm movements in monkeys: behavior and neurophysiology. *J. Comp. Physiol. A.* 1996; 179(5):603-12.
30. Morris ME, Iansak R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain.* 1996; 119(Pt 2):551-68.

31. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*. 1997; 120(Pt 6):963-76.
32. Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RS, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol*. 1992; 32(2):151-61.
33. Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu. Rev. Neurosci*. 1997; 20:25-42.
34. Schell GR, Strick PL. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci*. 1984; 4(2):539-60.
35. Stein JF, Glickstein M. Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol. Rev*. 1992; 72(4):967-1017.
36. Kuypers HG, Lawrence DG. Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey. *Brain Res*. 1967; 4(2):151-88.
37. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J. Comp. Neurol*. 1989; 289(1):53-73.
38. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann. Neurol*. 1999; 45(3):329-36.
39. Rolland A-S, Karachi C, Muriel M-P, Hirsch EC, François C. Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. *Mov. Disord*. 2011; 26(9):1648-56.
40. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000; 123(Pt 9):1767-83.
41. Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain*. 2002; 125(Pt 11):2418-30.
42. Nandi D, Liu X, Winter JL, Aziz TZ, Stein JF. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosci*. 2002; 9(2):170-4.
43. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130(Pt 6):1596-607.
44. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, et al. Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 2010; 133(Pt 1):205-14.

45. Piallat B, Chabardès S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, et al. Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience*. 2009; 158(4):1201-5.
46. Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain J-S, et al. A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain*. 2012; 135(Pt 5):1446-54.
47. Thevathasan W, Coyne TJ, Hyam JA, Kerr G, Jenkinson N, Aziz TZ, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease. *Neurosurgery*. 2011; 69(6):1248-1253; discussion 1254.
48. Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain*. 2011; 134(Pt 1):59-72.
49. Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. *Neuroimage*. 2008; 41(3):998-1010.
50. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tandé D, Wattiez N, Belaid H, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J. Clin. Invest*. 2010; 120(8):2745-54.
51. Ballanger B, Lozano AM, Moro E, van Eimeren T, Hamani C, Chen R, et al. Cerebral blood flow changes induced by pedunculopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H₂O PET study. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(12):3901-9.
52. Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 1999; 246(9):783-8.
53. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, et al. Frontostriatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992; 115(Pt 6):1727-51.
54. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2008; 23(3):395-400.
55. Hallett M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov. Disord*. 2008; 23 Suppl 2:S439-443.
56. Naismith SL, Shine JM, Lewis SJG. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2010; 25(8):1000-4.
57. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of Gait in Parkinson Disease Is Associated With Impaired Conflict Resolution. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(8):765-73
58. Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J. Neurosci*. 2004; 24(3):702-10.

59. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov. Disord.* 2008; 23(3):329-342.
60. Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Legall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et controle cognitif. *Revue Neurologique.* 2008; 164:S119-S127.
61. Fabre N, Brefel C, Sabatini U, Celsis P, Montastruc JL, Chollet F, et al. Normal frontal perfusion in patients with frozen gait. *Movement Disorders.* 1998; 13(4):677-83.
62. Moreau C, Defebvre L, Bleuse S, Blatt JL, Duhamel A, Bloem BR, et al. Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse. *J Neural Transm.* 2008; 115(10):1431-6.
63. Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov. Disord.* 2010; 25(15):2563-70.
64. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10(4):391-8.
65. Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov. Disord.* 2008; 23 Suppl 2:S468-474.
66. Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2010; 81(5):513-8.
67. Cowie D, Limousin P, Peters A, Hariz M, Day BL. Doorway-provoked freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* 2011; 27(4):492-9.
68. Lebold CA, Almeida QJ. An evaluation of mechanisms underlying the influence of step cues on gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(6):798-802.
69. Tan T, Almeida QJ, Rahimi F. Proprioceptive deficits in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuroscience.* 2011; 192:746-52.
70. la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage.* 2010; 50(4):1589-98.
71. Cerasa A, Hagberg GE, Peppe A, Bianciardi M, Gioia MC, Costa A, et al. Functional changes in the activity of cerebellum and frontostriatal regions during externally and internally timed movement in Parkinson's disease. *Brain Res. Bull.* 2006; 71(1-3):259-69.
72. Glickstein M, Stein J. Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 1991; 14(11):480-2.
73. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain.* 1999; 122(Pt 7):1271-82.

74. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J. Neurol.* 2002; 249 Suppl 3:III/1-5.
75. Bartels AL, Leenders KL. Brain imaging in patients with freezing of gait. *Mov. Disord.* 2008; 23 Suppl 2:S461-467.
76. Shine JM, Ward PB, Naismith SL, Pearson M, Lewis SJG. Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(6):807-10.
77. Naismith SL, Lewis SJG. A novel paradigm for modelling freezing of gait in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2010; 17(8):984-7.
78. Schweder PM, Hansen PC, Green AL, Quaghebeur G, Stein J, Aziz TZ. Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. *Neuroreport.* 2010; 21(14):914-6.
79. Youn J, Cho JW, Lee WY, Kim G-M, Kim ST, Kim H-T. Diffusion tensor imaging of freezing of gait in patients with white matter changes. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society.* 2011; 27(6):760-4.
80. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2012 Apr 15. [Epub ahead of print]
81. Ginsberg MD, Chang JY, Kelley RE, Yoshii F, Barker WW, Ingenito G, et al. Increases in both cerebral glucose utilization and blood flow during execution of a somatosensory task. *Ann. Neurol.* 1988; 23(2):152-60.
82. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 13(4):534-46.
83. Oppenheim C, Rodrigo S, Poupon C, Dumas de la Roque A, Naggara O, Meder JF, et al. Diffusion tensor MR imaging of the brain. Clinical applications. *J Radiol.* 2004; 85(3):287-96.
84. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986; 83(4):1140-4.
85. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in « resting-state » data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(7):1326-33.
86. Krüger G, Glover GH. Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2001; 46(4):631-7.
87. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29:449-76.

88. Mevel K, Grassiot B, Chételat G, Defer G, Desgranges B, Eustache F. Le réseau cérébral par défaut : rôle cognitif et perturbations dans la pathologie. *Revue Neurologique*. 2010; 166(11):859-72.
89. Mishina M, Senda M, Ishii K, Ohyama M, Kitamura S, Katayama Y. Cerebellar activation during ataxic gait in olivopontocerebellar atrophy: a PET study. *Acta Neurol Scand*. 1999; 100(6):369-76.
90. Gibb WR. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J*. 1988; 64(751):345-51.
91. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009; 24(5):655-61.
92. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture*. 2009; 30(4):459-63.
93. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord*. 1992; 7(1):2-13.
94. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS development committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent development in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ; 1987.
95. Schupbach W, Chastan N, Welter M, Houeto J, Mesnage V, Bonnet A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(12):1640-4.
96. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3):189-98.
97. Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. 1994; 44(5):964-6.
98. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134:382-9.
99. Dujardin K, Sockeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. The Lille Apathy Rating Scale: validation of a caregiver-based version. *Mov. Disord*. 2008; 23(6):845-9.
100. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann. Neurol*. 1992; 32(6):749-57.
101. Sabatini U, Rascol O, Celsis P, Houin G, Rascol A, Marc-Vergnes JP, et al. Subcutaneous apomorphine increases regional cerebral blood flow in parkinsonian patients via peripheral mechanisms. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32(2):229-34.

102. Varrone A, Asenbaum S, Borghet T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(12):2103-10.
103. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging. Thieme, 1988.
104. Friston KJ. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1995; 15(3):361-70.
105. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1991; 11(4):690-9.
106. Lacadie CM, Fulbright RK, Rajeevan N, Constable RT, Papademetris X. More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *Neuroimage*. 2008; 42(2):717-25.
107. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*. 2000; 10(3):120-31.
108. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 2009; 45(1):S173-186.
109. Tournier J-D, Calamante F, Connelly A. MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*. 2012; 22(1):53-66.
110. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002; 15(1):273-89.
111. Perlberg V, Marrelec G, Doyon J, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, Benali H. NEDICA: Detection of group functional networks in fMRI using spatial independent component analysis. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008, 5th IEEE International Symposium on*. 2008, p. 1247 -1250.
112. Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, et al. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*. 2002; 15(1):1-15.
113. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(32):13170-5.
114. Marrelec G, Bellec P, Krainik A, Duffau H, Péligrini-Issac M, Lehericy S, et al. Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Med Image Anal*. 2008; 12(4):484-96.
115. Morris TR, Cho C, Dilda V, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG, et al. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18(5):572-7.

116. Zwergal A, Linn J, Xiong G, Brandt T, Strupp M, Jahn K. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiology of Aging*. 2012; 33(6):1073-84.
117. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008; 23(6):837-44.
118. Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2009; 15(5):333-8.
119. Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain*. 1999; 122(Pt 1):111-20.
120. Cowie D, Limousin P, Peters A, Day BL. Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2010; 48(9):2750-7.
121. Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Nobezawa S, et al. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease. *Brain*. 2001; 124(Pt 4):784-92.
122. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamaura A, Oda M, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2005; 20(10):1272-7.
123. Imamura K, Okayasu N, Nagatsu T. Cerebral blood flow and freezing of gait in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]
124. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25(8):765-73.
125. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov. Disord*. 2008; 23(3):329-342.
126. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, et al. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J. Neurosci*. 1999; 19(20):9029-38.
127. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Marti M-J, Valldeoriola F, Bargallo N, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci*. 2009; 30(6):1162-71.
128. Bloem BR, Grimbergen YAM, van Dijk JG, Munneke M. The « posture second » strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci*. 2006; 248(1-2):196-204.
129. Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Slifstein M, et al. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(7):1379-81.

130. Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R. A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage*. 1999; 9(6Pt 1):563-71.
131. Kahnt T, Heinzle J, Park SQ, Haynes J-D. The neural code of reward anticipation in human orbitofrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107(13):6010-5.
132. O'Doherty JP. Lights, camembert, action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards, and choices. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1121:254-72.
133. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage*. 2011 Jul 14. [Epub ahead of print]
134. Park HK, Kim JS, Im KC, Oh SJ, Kim MJ, Lee J-H, et al. Functional brain imaging in pure akinesia with gait freezing: [18F] FDG PET and [18F] FP-CIT PET analyses. *Mov. Disord.* 2009; 24(2):237-45.
135. Aviles-Olmos I, Foltynie T, Panicker J, Cowie D, Limousin P, Hariz M, et al. The surgical anatomy of the pedunculopontine nucleus cannot be disputed, buried or exhumed. *Acta Neurochirurgica*. 2012; 1-3.
136. De Luca M, Smith S, De Stefano N, Federico A, Matthews PM. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res*. 2005; 167(4):587-94.
137. Pappatà S, Santangelo G, Aarsland D, Vicidomini C, Longo K, Bronnick K, et al. Mild cognitive impairment in drug-naïve patients with PD is associated with cerebral hypometabolism. *Neurology*. 2011; 77(14):1357-62.
138. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009; 132(Pt 11):2958-69.
139. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*. 2004; 55(3):306-19.
140. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005; 65(11):1716-22.

ABSTRACT

Freezing of gait in Parkinson's disease : imagery of brain activation by gait with ^{18}F -FDG positron emission tomography coupled with anatomical and functional connectivity in magnetic resonance imaging

Background: Freezing of gait in Parkinson's disease is a major health concern because its impact on quality of life and an increased risk of falls. There are few effective treatments for it. Its pathophysiology is still poorly understood. The main objective of this study was to explore its metabolic pattern.

Methods: Two groups of patients were formed, matched for age, disease severity and cognitive efficiency: 15 patients with and 9 without freezing of gait. They performed a standardized freezing of gait-trajectory during the 30 minutes that preceded the acquisition of an ^{18}F -FDG PET.

Results: Three regions were hypometabolic during gait in patients with freezing of gait compared with patients without freezing: the right premotor cortex, the associative visual cortex and the right orbitofrontal cortex. There was a correlation between hypometabolism in the orbitofrontal cortex and the time of freezing during the test.

Conclusion: The metabolic locomotor pattern was different in patients according to whether or not they presented a freezing of gait. The metabolic pattern of freezing was cortical. Activation of the premotor cortex in non-freezers patients may reflect the involvement of parietal-prefrontal network, useful when external cueing of gait. This compensatory mechanism could become deficient in freezers patients explaining the hypometabolism of this region. However, the freezers did not exhibit cortical atrophy, and their parietal-prefrontal network seemed preserved both anatomically and functionally at rest.

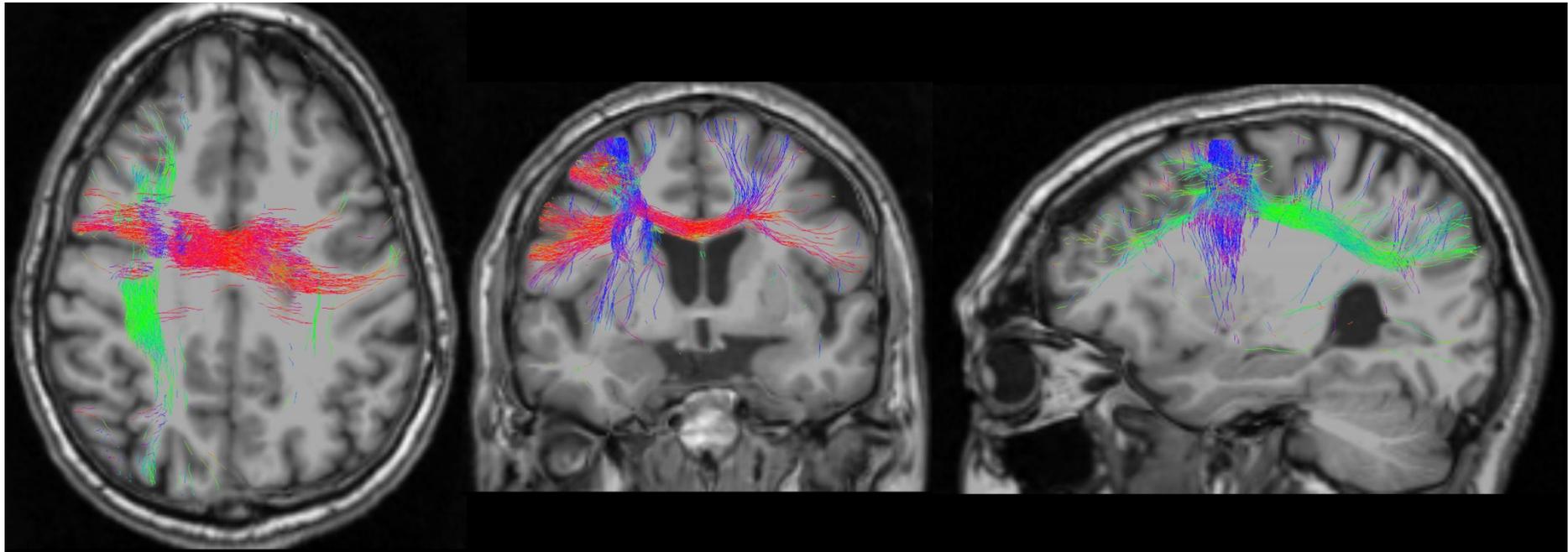
ANNEXES

Groupe	Coordonnées MNI	Coordonnées Talairach	Lobe	Gyrus	BA	Région d'intérêt
FOG+	-4 ; -40 ; -18	-3 ; -41 ; -11	Cervelet, lobe antérieur gauche	Lingula		
	-14 ; -34 ; -24	-13 ; -35 ; -16	Cervelet, lobe antérieur gauche	Culmen		
	-2 ; -60 ; 34	-1 ; -57 ; 32	Pariétal gauche	Précuneus	7	Cortex somato-sensoriel associatif
	-6 ; -32 ; 66	-5 ; -28 ; 59	Frontal gauche	Lobule para-central	6	Cortex pré-moteur
	-8 ; -24 ; 72	-8 ; -19 ; 64	Frontal gauche	Précentral	6	Cortex pré-moteur
	8 ; -32 ; 66	8 ; -28 ; 59	Frontal droit	Lobule para-central	6	Cortex pré-moteur
	0 ; 14 ; -26	0 ; 10 ; -21	Frontal gauche	Frontal medial	25	Cortex septal
	50 ; -76 ; -28	52 ; -77 ; -19	Cervelet, lobe postérieur droit	Déclive		
FOG-	2 ; -50 ; -20	2 ; -50 ; -13	Cervelet, lobe antérieur droit	Culmen		
	16 ; -22 ; 82	17 ; -16 ; 73	Frontal droit	Précentral	4	Cortex moteur primaire
	-8 ; -24 ; 72	-8 ; -19 ; 64	Frontal gauche	Précentral	6	Cortex pré-moteur
	8 ; -24 ; 72	8 ; -19 ; 64	Frontal droit	Précentral	6	Cortex pré-moteur
	14 ; -64 ; 12	14 ; -62 ; 14	Limnique droit	Cingulaire postérieur	30	Cortex cingulaire agranulaire rétro limbique
	0 ; -82 ; 10	0 ; -79 ; 12	Occipital gauche	Cuneus	17	Cortex visuel primaire
	4 ; -98 ; 8	4 ; -94 ; 11	Occipital droit	Cuneus	18	Cortex visuel secondaire
	-14 ; -40 ; -50	-13 ; -42 ; -39	Cervelet, lobe postérieur gauche	Amygdale cérébelleuse		
	22 ; -40 ; -50	21 ; -42 ; -39	Cervelet, lobe postérieur droit	Amygdale cérébelleuse		
	-48 ; 10 ; 24	-46 ; 9 ; 24	Frontal gauche	Frontal inférieur	9	Cortex préfrontal dorsolatéral

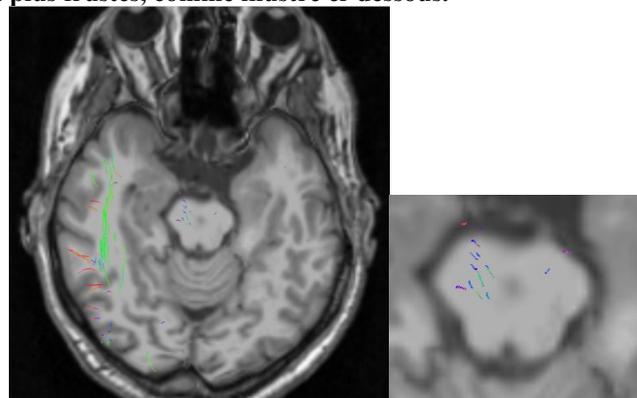
Annexe 1 : tableau des régions activées en TEP par la marche dans les deux groupes de patients. BA : aire de Brodmann.

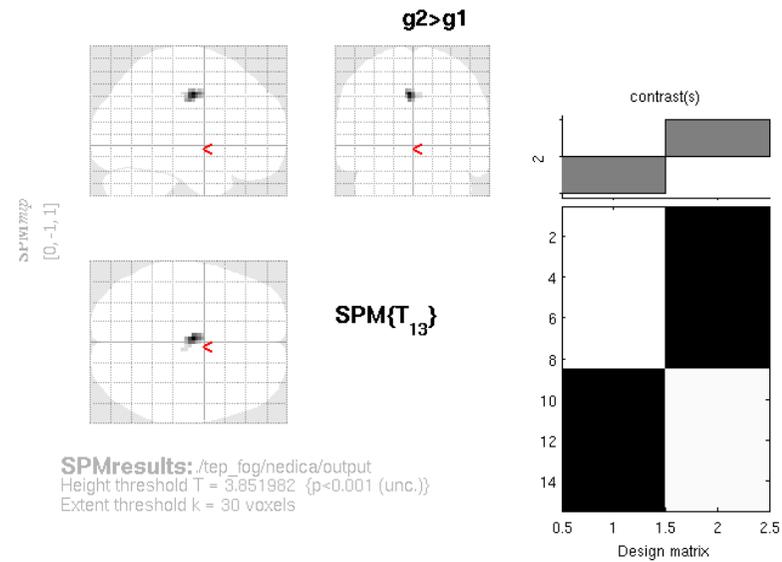
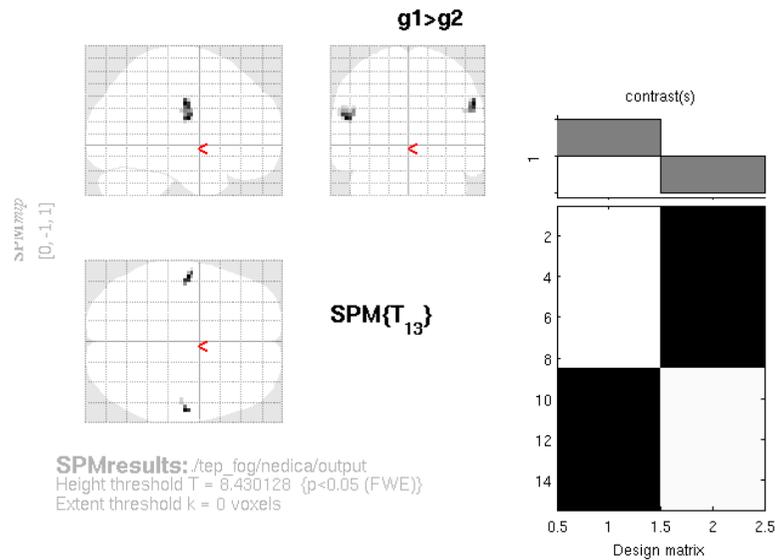
Groupe	Volume (kE)	p (<i>cluster</i>)	Coordonnées pic (MNI en voxels)	Coordonnées pic (MNI en mm)	Coordonnées pic (Talairach)	Lobe	Gyrus	B A	Zone d'intérêt	
FOG+	117528	<0,001	264 ; 350 ; 204	28 ; 12 ; 52	28 ; 15 ; 47	Frontal droit	Frontal moyen	6	Cortex prémoteur	
	14760	<0,001	240 ; 326 ; 164	4 ; -12 ; 12	3 ; -10 ; 13	Thalamus droit				
	3152	<0,001	214 ; 346 ; 204	-22 ; 8 ; 52	-22 ; 10 ; 47	Frontal gauche	Frontal supérieur	6	Cortex prémoteur	
	3128	<0,001	276 ; 364 ; 134	40 ; 26 ; -18	38 ; 21 ; -12	Frontal droit	Frontal inférieur	47	Cortex préfrontal inférieur	
	1040	0,001	202 ; 254 ; 186	-34 ; -84 ; 34	-34 ; -80 ; 33	Pariétal droit	Precuneus	19	Cortex visuel associatif	
	1016	0,001	296 ; 280 ; 182	60 ; -58 ; 30	59 ; -60 ; 21	Temporal droit	Temporal supérieur	39	Gyrus angulaire	
	584	0,029	252 ; 344 ; 222	16 ; 6 ; 70	16 ; 11 ; 63	Frontal droit	Frontal supérieur	6	Cortex prémoteur	
FOG-	33032	<0,001	264 ; 350 ; 202	28 ; 12 ; 50	28 ; 15 ; 47	Frontal droit	Frontal moyen	6	Cortex prémoteur	
	5232	<0,001	270 ; 264 ; 194	34 ; -74 ; 42	35 ; -70 ; 39	Pariétal droit	Precuneus	19	Cortex visuel associatif	
	4728	<0,001	210 ; 328 ; 202	-26 ; 20 ; 50	-25 ; 22 ; 46	Frontal gauche	Frontal moyen	8	Cortex prémoteur associatif	
	4600	<0,001	204 ; 258 ; 194	-32 ; -80 ; 42	-32 ; -76 ; 39	Pariétal gauche	Precuneus	19	Cortex visuel associatif	
	3840	<0,001	290 ; 280 ; 164	54 ; -58 ; 12	54 ; -57 ; 15	Temporal droit	Temporal supérieur	22		
	3152	<0,001	198 ; 388 ; 164	-38 ; 50 ; 12	-38 ; 48 ; 11	Frontal gauche	Frontal moyen	10	Cortex préfrontal antérieur	
	2216	<0,001	226 ; 264 ; 208	-10 ; -74 ; 56	-10 ; -69 ; 50	Pariétal gauche	Precuneus	7	Cortex somatosensoriel associatif	
	1440	<0,001	230 ; 330 ; 162	-6 ; -8 ; 10	-5 ; -9 ; 11	Thalamus gauche				
	944	0,005	292 ; 288 ; 140	56 ; -50 ; -12	54 ; -51 ; -5	Temporal droit	Temporal moyen	37	Gyrus fusiforme	
	896	0,008	262 ; 376 ; 134	26 ; 38 ; -18	25 ; 33 ; -15	Frontal droit	Frontal moyen	11	Cortex orbitofrontal	
	848	0,011	246 ; 292 ; 150	10 ; -46 ; -2	10 ; -46 ; 2	Cervelet, lobe antérieur droit	Culmen			
	808	0,014	238 ; 306 ; 188	2 ; -32 ; 36	2 ; -30 ; 34	Cortex cingulaire droit			31	CCP dorsal
	800	0,015	300 ; 324 ; 130	64 ; -14 ; -22	60 ; -17 ; -14	Temporal droit	Temporal moyen	21		
	768	0,019	242 ; 348 ; 184	6 ; 10 ; 32	6 ; 10 ; 30	Cortex cingulaire droit			24	CCA ventral
	744	0,022	188 ; 370 ; 170	-48 ; 32 ; 18	-47 ; 30 ; 18	Frontal gauche	Frontal moyen	46	Cortex préfrontal dorsolatéral	
	736	0,024	270 ; 362 ; 142	34 ; 24 ; -10	32 ; 20 ; -5	Frontal droit	Frontal inférieur	47	Gyrus préfrontal inférieur	
640	0,048	178 ; 280 ; 136	-58 ; -58 ; -16	-55 ; -59 ; -9	Temporal gauche	Temporal inférieur	37	Gyrus fusiforme		

Annexe 2 : détail des régions significativement connectées fonctionnellement au repos à la ROI-TEP. BA : aire de Brodmann / CCA : cortex cingulaire antérieur / CCP : cortex cingulaire postérieur/ kE : taille du *cluster* en voxels ($p_{cluster} < 0,05$).



Annexe 3 : tractographie probabiliste à partir de la ROI-TEP, chez un patient du groupe FOG+. En rouge sont représentées les fibres dans l'axe gauche-droite, en vert dans l'axe antéro-postérieur et en bleu dans l'axe haut-bas. Sur cet exemple, on notait que la ROI-TEP était connectée de manière anatomique au cortex pré-moteur ipsi-latéral, au cortex pré-moteur controlatéral, au cortex pariétal postérieur ipsilatéral et en profondeur vers les NGC. Pour ce qui est d'une connectivité anatomique avec la RLM, les résultats apparaissaient plus frustes, comme illustré ci-dessous.





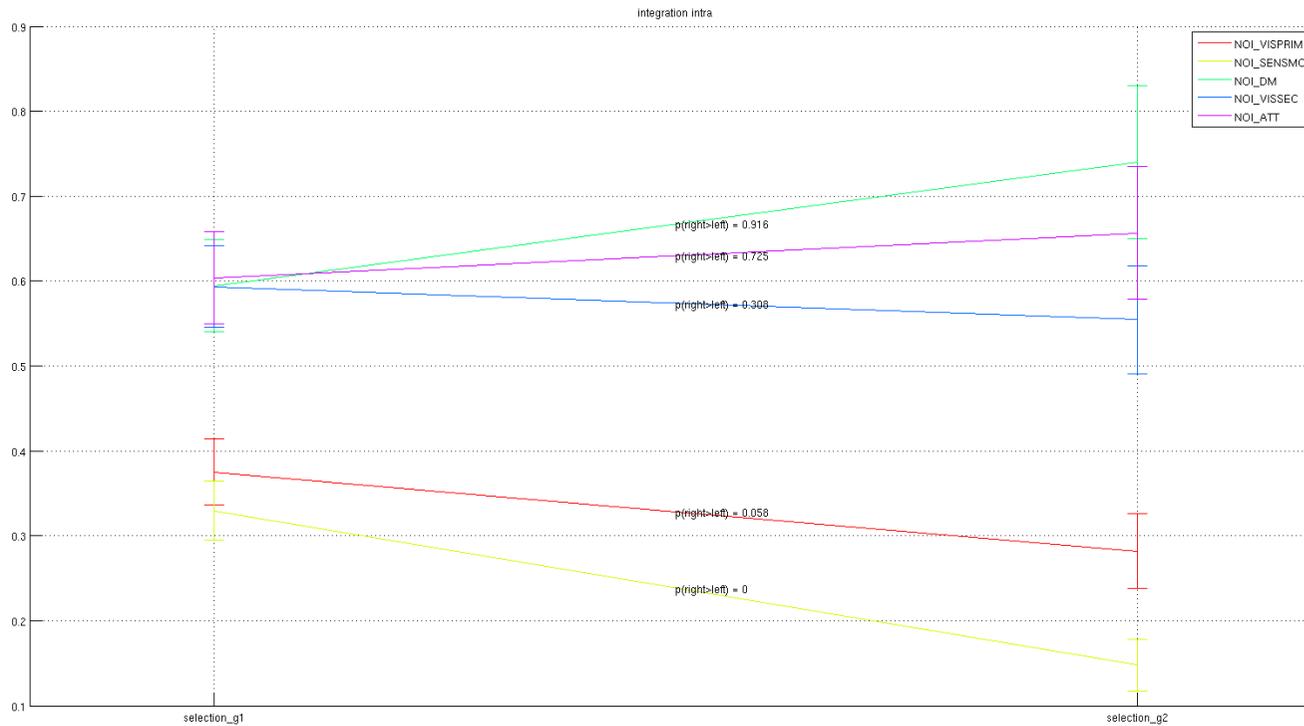
Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(Z_{eq})	<i>p</i> _{uncorr}			
0.017	2	0.000	0.000	22	0.000	0.003	0.261	10.82	5.39	0.000	-54	-10	22
		0.000	0.000	13	0.000	0.016	0.432	9.32	5.07	0.000	-48	-13	28
		0.000	0.000	13	0.000	0.003	0.261	10.71	5.36	0.000	57	-13	34

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWE-corr}	<i>q</i> _{FDR-corr}	<i>T</i>	(Z_{eq})	<i>p</i> _{uncorr}			
0.008	2	0.000	0.000	47	0.000	0.960	0.586	5.82	4.01	0.000	-3	-10	43
		1.000	0.961	3.93	3.13	0.001					6	-19	43

Annexe 4 : cartes statistiques de la comparaison par un test t de Student des réseaux sensori-moteurs de repos. A gauche (g1>g2) sont présentées les régions de ce réseau qui étaient retrouvées dans le groupe FOG+ par rapport au groupe FOG- et à droite (g2>g1) celles qui étaient retrouvées de manière plus significative dans le groupe FOG-. On notait que dans le groupe FOG+, les régions étaient de petite taille (22 et 13 voxels respectivement) donc non significatives si l'on retient un seuil de 30 voxels par *cluster*. Il s'agissait des gyri pré-centraux frontaux (BA 6) gauche ((-46 ; -13 ; 27) dans l'espace de Talairach) et droit ((55 ; -11 ; 33) dans l'espace de Talairach). Dans le groupe FOG-, la région restait significative à l'échelle du *cluster* (47 voxels, $p < 0,0001$) : il s'agissait du gyrus cingulaire antérieur gauche et droit (BA 24), soit (-2 ; -8 ; 40) et (6 ; -17 ; 40) dans l'espace de Talairach.



Annexe 5: graphique de l'indice de corrélation intra-réseau dans le groupe FOG+ à gauche et dans le groupe FOG- à droite, et significativité. Seule la connectivité fonctionnelle du réseau sensori-moteur était significativement différente entre les 2 groupes, diminuée dans le groupe FOG- par rapport au groupe FOG+. Pour le mode par défaut, on note une tendance non significative ($p=1-0,916=0,084$) de la connectivité fonctionnelle intra-réseau dans le groupe FOG-.

UPDRS I : Etat mental, comportemental et thymique

1 – Affaiblissement intellectuel

0 = absent

1 = léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements, sans autre difficulté.

2 = perte mnésique modérée, désorientation et difficultés modérées de faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable des capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelles de l'entourage.

3 = déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes.

4 = perte mnésique sévère avec uniquement préservation de sa propre orientation. Incapacité de porter des jugements et de résoudre des problèmes, demande d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être laissé seul.

2 – Troubles de la pensée

0 = aucun

1 = rêves animés

2 = hallucinations bénignes critiquées

3 = hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées, pouvant gêner les activités quotidiennes

4 = hallucinations continuelles, idées délirantes ou psychose expansive, incapacité de prendre soin de soi.

3 – Dépression

0 = absente

1 = périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines

2 = dépression durable (une semaine ou plus)

3 = dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, perte de poids, perte d'intérêt)

4 = dépression durable avec troubles végétatifs, pensées ou intentions suicidaires.

4 – Motivation – initiative

0 = normale

1 = moins franche que d'habitudes, plus passif

2 = perte d'initiative et désintérêt pour certaines activités non routinières

3 = perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières

4 = absence d'initiative, perte totale d'intérêt.

¹ « Echelle d'évaluation motrice unifiée pour la maladie de Parkinson »

UPDRS 2 : Activités dans la vie quotidienne

5 – Parole

0 = normale

1 = légèrement perturbée, pas de difficultés à être compris

2 = modérément perturbée. On doit lui demander occasionnellement de répéter

3 = gravement perturbée. On doit lui demander fréquemment de répéter

4 = incompréhensible la plupart du temps.

6 – Salivation

0 = normale

1 = légère, mais excès habituel de salive dans la bouche, peut baver la nuit

2 = hypersialorrhée modérée, peut baver un peu

3 = hypersialorrhée nette avec un peu de bave

4 = écoulement habituel de bave nécessitant en permanence un mouchoir.

7 – Déglutition

0 = normale

1 = s'étrangle rarement

2 = s'étrangle occasionnellement

3 = nécessite une alimentation semi-liquide

4 = nécessite une alimentation par sonde gastrique ou une gastrostomie.

8 – Ecriture

0 = normale

1 = légèrement ralentie ou micrographique

2 = nettement ralentie ou micrographique, tous les mots sont lisibles

3 = gravement perturbée, tous les mots ne sont pas lisibles

4 = la majorité des mots est illisible.

9 – S'alimenter et manipuler les couverts

0 = normal

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé

2 = peut se débrouiller seul pour la plupart des aliments mais lent et maladroit

3 = a besoin d'une aide pour les repas mais peut encore s'alimenter lentement

4 = on doit lui donner à manger.

10 – Habillage

0 = normal

1 = un peu lent mais ne doit pas être aidé

2 = aide occasionnelle pour boutonner ou enfiler une manche

3 = a besoin d'être très aidé mais peut faire certaines choses seul

4 = totalement dépendant.

11 – Hygiène

0 = normale

1 = un peu lent mais n'a pas besoin d'aide

2 = nécessite une aide pour la douche ou le bain, très lent dans les soins hygiéniques

3 = nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer, se baigner

4 = sonde urinaire ou autres aides mécaniques.

12 – Se retourner dans le lit, arranger draps et couvertures

0 = normal

1 = un peu lent et maladroit mais n'a pas besoin d'être aidé

2 = peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté

3 = peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul

4 = dépendant.

13 – Chute non liée au piétinement

0 = aucune

1 = chutes rares

2 = chutes occasionnelles mais moins d'une fois par jour

3 = en moyenne une chute par jour

4 = chutes pluri-quotidiennes

14 – Piétinement lors de la marche

0 = aucun

1 = rare, peut avoir une hésitation au départ

2 = piétinement occasionnel lors de la marche

3 = piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes

4 = chutes fréquentes dues au piétinement

15 – Marche

0 = normale

1 = difficultés légères, peut balancer les bras, traîne les pieds

2 = difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide

3 = difficultés importantes nécessitant une aide

4 = ne peut marcher du tout même avec aide.

16 – Tremblement

0 = absent

1 = léger et rarement présent

2 = modéré, gênant le patient

3 = important gênant certaines activités

4 = marqué, gênant la plupart des activités

17 – Troubles subjectifs sensitifs liés au parkinsonisme

0 = aucun

1 = occasionnellement, engourdissement, picotements, douleurs légères

2 = engourdissement, picotements, douleurs fréquentes, pas gênant

3 = sensations douloureuses fréquentes

4 = douleurs très vives

UPDRS 3 Examen moteur

18 – Parole

0 = normale

1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal

2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée

- 3 = altération marquée, difficile à comprendre
- 4 = incompréhensible

19 – Expression faciale

- 0 = Normale
- 1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible
- 2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale
- 3 = Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes
- 4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

20 – Tremblement de repos

- 0 = Absent
- 1 = Léger et rarement présent
- 2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
- 3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps
- 4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

21 – Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

- 0 = Absent
- 1 = Léger : présent lors de l'action
- 2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action
- 3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action
- 4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

22 – Rigidité

- 0 = Absent
- 1 = Minimale ou apparaissant lors des tests de sensibilisation
- 2 = Légère à modérée
- 3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément
- 4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

23 – Tapotement des doigts

- 0 = Normal
- 1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
- 2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement
- 3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement
- 4 = Peut à peine effectuer le mouvement

24 – Mouvements des mains

- 0 = Normal
- 1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude
- 2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement
- 3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
- 4 = Peut à peine effectuer la tâche

25 – Mouvements alternatifs rapides

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

26 – Agilité de la jambe

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

27 – Se lever d'une chaise

0 = Normal

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai

2 = Se pousse sur les bras du siège

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide

4 = Incapable de se lever sans aide.

28 – Posture

0 = Normalement droite

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté

3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté

4 = Flexion marquée avec posture très anormale

29 – Stabilité posturale

0 = Normale

1 = Rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide

2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4 = Incapable de se tenir debout sans aide

30 – Démarche

0 = Normale

1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion

3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide

4 = Ne peut marcher du tout, même avec aide

31 – Bradykinésie corporelle ou hypokinésie

0 = Aucune

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

UPDRS 4 – Complications du traitement

A – Dyskinésies

32 – Durée : durant quelle proportion de la journée, les dyskinésies sont-elles présentes ?

0 = aucune

1 = 1 à 25% de la journée

2 = 26 à 50% de la journée

3 = 51 à 75% de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

33 – Incapacité : quelle incapacité entraîne les dyskinésies ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

34 – Douleur : les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?

0 = aucune

1 = légère

2 = modérée

3 = sévère

4 = complète

35 – Présence d'une dystonie matinale précoce

0 = non

1 = oui

B – Fluctuations cliniques

36 – Y-a-t-il des périodes off dont on peut prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = non

1 = oui

37 – Y-a-t-il des périodes off dont on ne peut pas prédire le moment après une prise médicamenteuse ?

0 = non

1 = oui

38 – Est-ce que certaines des périodes off viennent soudainement, c'est à dire en quelques secondes ?

0 = non

1 = oui

39 – Quelle est la proportion de la journée durant laquelle le patient est en situation *off*?

0 = aucune

1 = 1 à 25% de la journée

2 = 26 à 50% de la journée

3 = 51 à 75% de la journée

4 = 76 à 100 % de la journée

C- Autres complications

40 – Le patient a-t-il de l'anorexie, des nausées, des vomissements ?

0 = non

1 = oui

41 – Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?

0 = non

1 = oui

FOG-questionnaire (Giladi *et al.*, 2000)

1 - Lorsque vous êtes en période « off », est-ce que vous marchez ? :

- 0 – normalement
- 1 – presque normalement, bien qu'un peu lentement
- 2 – lentement mais sans aide
- 3 – nécessité d'une aide à la marche (cane, déambulateur, aide humaine)
- 4 – marche impossible

2 - Est-ce que vos troubles de la marche affectent votre vie quotidienne et votre indépendance ? :

- 0 – pas du tout
- 1 – quelques fois (occasionnellement)
- 2 – modérément
- 3 – sévèrement
- 4 – marche impossible

3 - Est-ce que vous avez la sensation que vos pieds sont collés au sol pendant la marche ou au démarrage ? (Phénomène de freezing) :

- 0 – jamais
- 1 – très rarement (environ une fois par mois)
- 2 – rarement (environ une fois par semaine)
- 3 – souvent (tous les jours)
- 4 – toujours (marche impossible)

4 - Quelle a été, chez vous, la durée maximale d'un épisode de freezing ?

- 0 – aucun épisode de freezing
- 1 – 1 à 2 secondes
- 2 – de 3 à 10 secondes
- 3 – 11 à 30 secondes
- 4 – impossibilité totale de marcher pendant plus de 30 secondes

5 - Comment se traduit, chez vous, le phénomène d'hésitation au démarrage de la marche ? (freezing à l'initiation de la marche)

- 0 – jamais
- 1 – latence d'au moins 1 seconde pour initier le pas
- 2 – latence d'au moins 3 secondes pour initier le pas
- 3 – latence d'au moins 10 secondes pour initier le pas
- 4 – latence supérieure à 30 secondes

6 - Quelle est la durée de votre hésitation lors du demi-tour ? (phénomène de freezing au demi-tour) :

- 0 – jamais
- 1 – temps pour effectuer le demi-tour : 1 à 2 secondes
- 2 – temps pour effectuer le demi-tour : 3 à 10 secondes
- 3 – temps pour effectuer le demi-tour : 11 à 30 secondes
- 4 – temps pour effectuer un demi-tour supérieur à 30 secondes