



HAL
open science

Etude des troubles axiaux dans la maladie de Parkinson évoluée, Effet des fréquences de stimulation des noyaux subthalamiques sur les troubles de la marche

Caroline Moreau

► To cite this version:

Caroline Moreau. Etude des troubles axiaux dans la maladie de Parkinson évoluée, Effet des fréquences de stimulation des noyaux subthalamiques sur les troubles de la marche. Neurosciences [q-bio.NC]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008. Français. NNT: . tel-00332959

HAL Id: tel-00332959

<https://theses.hal.science/tel-00332959>

Submitted on 22 Oct 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II

FACULTE DE MEDECINE

N° attribué par la bibliothèque

THESE

**Etude des troubles axiaux dans la maladie de Parkinson :
festination oro-faciale et freezing de la marche,
effet des fréquences de stimulation des noyaux subthalamiques sur les
troubles de la marche.**

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L UNIVERSITE DE LILLE II

Discipline : Neurosciences

Présentée publiquement et soutenue

par

Caroline Moreau

Le 1 octobre 2008

JURY

M. le Professeur Bastian R. Bloem

M le Docteur Viallet

Me le Professeur Burbaud

M le Professeur Derambure

M le Professeur Destée

M. le Professeur Luc Defebvre

Rapporteur

Rapporteur

Directeur

Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury :

Monsieur le Professeur Bastian Bloem

It is a great honour for me to welcome you for my thesis in Lille. We hope that this is the beginning of future hopeful collaborations.

Monsieur le Docteur François Viallet

Je suis très honorée et très reconnaissante que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant que rapporteur. Vos corrections et commentaires seront pour moi riches d'enseignements

Monsieur le Professeur Luc Defebvre

Merci de m'avoir accompagnée, soutenue et encadrée tout au long de mon parcours en neurologie, et tout particulièrement à l'occasion de cette thèse de science.

Monsieur le Professeur Pierre Burbaud

Je suis très honorée que vous ayez accepté de participer à ce jury de thèse. Vos commentaires et corrections seront très précieux.

Monsieur le Professeur Philippe Derambure

Merci de m'avoir permise d'effectuer cette thèse au sein du service de Neurophysiologie clinique, et de participer aujourd'hui à ce jury. J'espère que nous pourrons poursuivre cette aventure.

Monsieur le Pr Alain Destée

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, et de m'avoir donné l'opportunité de poursuivre l'ensemble de ces travaux dans le service de Neurologie et pathologie du mouvement.

Je remercie Jean-Louis Blatt, Arnaud Delval et Séverine Bleuse pour leur aide et leurs conseils lors des enregistrements.

Pour leur collaboration Mme le Pr Dujardin, Mr le Pr Krystkowiak et Mr Duhamel.

Je remercie l'ensemble de la clinique neurologique.

Je remercie tous les patients qui m'ont accompagné dans ce travail, ainsi que leurs familles et proches, pour leur disponibilité, leur gentillesse et leur courage, au-delà de la maladie.

A David,

Pour son soutien, son amour et sa confiance

SOMMAIRE

Résumé.....	10
Abstract.....	12

Chapitre I : INTRODUCTION (p15)

I Etude de la sphère oro-faciale.....	17
1.1) La dysarthrie parkinsonienne	
1.2) Analyse prosodique de la dysarthrie parkinsonienne et diadococinésie oro faciale	
1.3) Interprétations physiopathologiques	
1.3.1 Epreuves de « tapping »	
1.3.2 Lien avec le tremblement	
1.3.3 Corrélation avec le freezing et la festination de la marche	
II Les troubles de la marche dans la MP.....	22
2.1) Rappels physiologiques : étude des structures impliquées dans le contrôle moteur au niveau médullaire et mésencéphalique	
2.2) Présentation clinique et analyse cinématique des troubles de la marche dans la MP	
2.3) Etude clinique et cinématique du freezing de la marche à un stade évolué de la MP	
2.4) Influence des stimuli externes sur la marche et le freezing dans la MP évoluée	
2.5) Rôle de la coordination posture / mouvement dans le déclenchement d'un épisode de freezing	
III Influence de la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques sur les troubles axiaux et les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : état des connaissances.....	36
3.1) Résultats à moyen terme de la stimulation cérébrale profonde du NST	
3.2) Hypothèses physiopathologiques : relation entre NST et structures environnantes	

Chapitre II : HYPOTHESES ET OBJECTIFS (p 42)

**Chapitre III : ETUDE DE LA FESTINATION ORO FACIALE :
CORRELATION A LA SEVERITE DE LA DYSARTHRIE ET
AUX TROUBLES DE LA MARCHE (p 46)**

I Sujets.....	46
II Méthodes.....	46
2.1) Acquisition des données	
2.2) Traitement des données	
2.3) Analyse statistique	
III Résultats.....	48
3.1) Phénoménologie de la festination orofaciale	
3.1.1) Incidence de la FOF	
3.1.2) Etudes de corrélation	
3.1.3) Corrélation entre FOF et troubles de la marche	
3.1.4) Corrélation au score d'intelligibilité	
3.2) Approche physiopathologique de la festination orofaciale	
3.2.1) Corrélation aux épreuves de « tapping »	
3.2.2) Corrélation à la présence d'un tremblement	
3.2.3) Analyse de variabilité des fréquences instantanées	
IV Discussion.....	56

**Chapitre IV : ETUDE DES PARAMETRES CINEMATQUES
DE LA MARCHE AVANT UN FREEZING, INFLUENCE DES
PARAMETRES SPATIAUX ET TEMPORELS DANS LE
DECLENCHEMENT D'UN FREEZING DANS LA MP
EVOLUEE (p58)**

I Sujets.....	59
II Méthodes.....	59
2.1) Procédure d'analyse de la marche : acquisition des données	
2.2) Démarche expérimentale	
2.3) Traitement informatique des données	
2.4) Analyse statistique	
III Résultats.....	64

3.1) Dénombrement des épisodes de freezing	
3.2) Analyse descriptive des paramètres de marche en conditions spontanées et imposées	
3.2.1) Analyse comparative des conditions spontanées et imposées	
3.2.2) Analyse des valeurs moyennes	
3.2.3) Analyse de la relation cadence/ vitesse	
3.3) Etude des coefficients de variabilités dans les différentes conditions imposées	
3.4) Comparaison de la marche en condition imposée CP 40 versus 5 cycles avant un épisode de freezing	
IV Discussion.....	70

<p>Chapitre V : EFFET DE LA STIMULATION CEREBRALE PROFONDE BILATERALE DU NST SUR LES TROUBLES DE LA MARCHE DANS LA MP (p 78)</p>

I Sujets.....	79
1.1) Effets de l'incrémentation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche	
1.2) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing de la marche	
1.2.1) Etude clinique	
1.2.2) Analyse des paramètres cinématiques	
II Méthodes.....	80
2.1) Effets de l'incrémentation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche	
2.1.1) Analyses de corrélation	
2.1.2) Evaluation neuropsychologique	
2.1.3) Analyse statistique	
2.2) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing de la marche	
2.2.1) Etude clinique	
2.2.2) Analyse statistique	
2.3) Effet de nouvelles combinaisons voltages/ fréquence sur les paramètres cinématiques de marche	
2.3.1) Analyse cinématique	
2.3.2) Analyse statistique	
III Résultats.....	85

3.1) Effets de l'incrémentation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche

3.2) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing de la marche

3.3) Effet de nouvelles combinaisons voltages/ fréquence sur les paramètres cinématiques de marche

IV Discussion.....98

4.1) Effets des fréquences de stimulation sur le freezing de la marche

4.2) Effet de l'incrémentation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche

4.3) Effet de nouvelles combinaisons voltages/ fréquence sur les paramètres cinématiques de marche

Chapitre VI : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES (p 107)
--

VII : BIBLIOGRAPHIE.....111

VIII : ANNEXES.....124.

Publications

Echelles

ABREVIATIONS

NST noyaux subthalamiques

PPN noyau pédonculo-pontin

L-Dopa Levo Dopa

On stim condition d'évaluation sous stimulation NST seule

On drug condition d'évaluation sous L-Dopa seule

Worst off condition d'évaluation sans stimulation du NST ni traitement médicamenteux

Best on condition d'évaluation sous stimulation du NST et traitement médicamenteux associés

FOF festination oro faciale

FE fréquence exécutée

FI fréquence imposée

RESUME

Aux signes classiques constituant la « triade parkinsonienne » : akinésie, rigidité et tremblement de repos, s'associent également progressivement troubles de la marche, dysarthrie et instabilité posturale. Les troubles axiaux constituent un écueil majeur et inévitable dans la prise en charge des patients parkinsoniens ; après 5 ans d'évolution, 50 % des patients rapportent la survenue d'enrayages cinétiques (« freezing »), définis par un arrêt involontaire de la marche, brutal, pouvant survenir au démarrage, lors du demi-tour ou du franchissement d'un obstacle. Ces épisodes sont parfois précédés d'épisodes de « festination » de la marche, au cours desquels le sujet, marchant à petits pas de plus en plus rapides, semble « courir derrière son centre de gravité ». Freezing et festination sont responsables de chutes et d'une perte d'autonomie invalidante. Les freezing doparésistants constituent une contre-indication à un geste de stimulation haute fréquence des noyaux subthalamiques (NST).

L'objectif de ce travail était de mieux connaître la phénoménologie des troubles axiaux (festination, freezing) et l'impact de la stimulation cérébrale profonde sur les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson (MP) évoluée.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse phénoménologique du phénomène de festination orofaciale, observée chez 45 % des patients parkinsoniens après 10 ans d'évolution, non corrélée à la sévérité de la dysarthrie mais hautement avec la présence de freezing et festination de la marche, témoignant d'une physiopathologie commune.

Nous avons ensuite analysé les paramètres cinématiques de marche avant un épisode de freezing chez 10 patients parkinsoniens évolués. En imposant des conditions de vitesse et de cadences aux sujets, calculées à partir de leurs paramètres de marche spontanée, nous avons mis en évidence une influence prépondérante des cadences élevées sur le déclenchement du freezing dans une population prédisposée, sans lien avec la variabilité des paramètres de marche.

Enfin, nous avons étudié l'impact de la stimulation cérébrale profonde sur les troubles de la marche et le freezing, après 5 ans de chirurgie. En effet, dans une proportion variant de 5 à 15 % des patients selon les cohortes, une aggravation des troubles de la marche a été constatée chez les patients parkinsoniens, pouvant être reliée à l'évolution naturelle de la maladie (lésions non dopaminergiques). L'impact de la stimulation cérébrale profonde sur ces troubles n'avait jamais été étudié. Sous stimulation du NST, le contrôle optimal des symptômes est habituellement obtenu avec un voltage moyen de $3 (\pm 0,4)$ V et une fréquence moyenne $\geq 130 (\pm 19)$ Hz. Au cours des réglages proposés après chirurgie du NST, voltage et fréquence sont les paramètres les plus fréquemment modifiés pour tenter d'optimiser le contrôle des

symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, avec une tendance naturelle à augmenter l'amplitude de stimulation au fil du temps, et parfois la fréquence, notamment en cas de tremblement. Certaines combinaisons voltage / fréquence, efficaces initialement, semblent s'avérer secondairement délétères sur le freezing et les troubles de la marche pour certains patients. Nous avons démontré une aggravation significative des paramètres de marche et du freezing sous combinaison 130 Hz, voltages élevés, tandis qu'une amélioration a pu être obtenue grâce à une combinaison de fréquence intermédiaire, 60 Hz, avec un voltage plus élevé (5V en moyenne). Nous avons développé l'hypothèse d'un effet néfaste de la stimulation NST haute fréquence sur les structures environnantes, notamment le noyau pédonculo pontin, contenu dans la région locomotrice mésencéphalique. Ces résultats incitent à proposer une nouvelle stratégie de réglages chez les patients parkinsoniens présentant des troubles de la marche et un freezing sous stimulation NST.

ABSTRACT

Part I: Oral festination and Parkinson's disease

In Parkinson's disease (PD), festination corresponds to a tendency to speed up in repetitive movements. First described in gait, but also during handwriting and speech, festination is one of the most disabling axial symptoms, but a possible pace by tremor central oscillators has been evoked in PD. In order to specify oral festination (OF)'s phenomenology, and its possible link with other axial disorders, we performed a simple rhythmic repetitive vocal motor task in 40 PD vs 20 controls. Forty five percent of the 40 patients presented OF. OF was highly associated with gait festination but not with gait freezing and dysarthria's severity. Two pathophysiological hypotheses may be proposed: no link was found with tremor, but according to the significant increase in variability production observed, we concluded that OF should share the same pathophysiology than gait disorders.

Part II: Externally provoked freezing of gait in open run ways in advanced PD patients results from motor and mental collapse

Freezing of gait (FOG) in Parkinson's disease (PD) is defined as a sudden inability to maintain effective stepping movements. However, its pathophysiology remains unclear.

In order to assess the contribution of both spatial (walking speed, stride length) and temporal parameters (cadence, stride time) and their coefficients of variation to the genesis of FOG in PD, and to evaluate whether and how externally imposed modifications of self-determined gait would elicit FOG; we included 10 PD patients with daily *off drug* FOG episodes. For each subject, we then manipulated gait by externally imposing four changes in walking speed and four changes in cadence.

FOG episodes were mostly observed under conditions with a high imposed cadence. The steps that immediately preceded these episodes were mainly characterized by an increase in cadence and stride length variability.

Patients were unable to realize the extreme imposed cadence condition. Putting these very advanced PD patients into extreme imposed conditions leads to a motor wise and mental collapse response, materialized by FOG.

Part III: Gait disorders and Freezing episodes after 5 years of STN DBS

Gait disorders and axial symptoms remain the main therapeutic challenges in advanced Parkinson's disease (PD), even when deep brain stimulation (DBS) is applied. Follow-up

studies of long-term subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) have demonstrated that the usual combination of stimulation parameters does not prevent axial symptoms from worsening in about 10% of the patients. Management is difficult, even after reassessing each contact. Since patients selected for STN DBS do not initially present speech, postural stability and gait disorders (namely freezing episodes), we wondered whether the appearance of these disorders after several years might not be related solely to the natural progression of the disease (with involvement of non-dopaminergic lesions, prompting the development of new stimulation targets like the pedunculopontine nucleus) but might also be worsened by specific STN DBS voltage/frequency combinations.

Voltage and frequency are the critical parameters in STN DBS management. We decided to study the relationship between the worsening gait disorders and management of these parameters by investigating 2 different approaches: modifying the electrical energy level (by increasing voltage) or optimizing the frequency and voltage whilst maintaining the same total energy level.

Firstly, we performed a clinical study in 13 PD patients complaining about gait disorders and FOG episodes after 5 years of STN DBS: We compared Off DBS condition to **1**) 130 Hz with usual voltages (3.5 V) and high voltages (4.5 V) to **2**) 60 Hz equivalent usual voltage and 60 Hz equivalent high voltage condition, performing a stand walk sit test in a double blind assessment manner.

Then we performed a double-blind, kinematic analysis of gait in 16 other patients having undergone 5 years of STN DBS (with 4 progressively increasing voltage conditions) in order to establish whether STN DBS voltage still exerted a positive or negative effect on gait parameters.

Finally, we compared the effects of a number of frequency/voltage range combinations (all with the same total electrical energy level) on gait kinematic parameters and postural stability in 15 selected PD patients suffering from gait disorders, with a view to improving the long-term management of these troublesome phenomena.

These three studies demonstrated:

First we observed a significant and clinical improvement of the number of FOG and the gait parameters (velocity and number of steps) in the 13 PD patients under 60 Hz equivalent high voltage, and equivalent usual voltages, comparing with 130 Hz conditions. There was a significant increase in FOG numbers under 130 Hz high voltages condition, comparing with Off DBS condition.

Secondly, kinematical analysis showed a significant worsening of gait parameters (stride length and velocity) in 62% of unselected PD patients after increasing the individual voltages to clinically typical values after 5 years of STN DBS.

In contrast, we demonstrated the utility of a combination of intermediate frequencies (especially 60 Hz) and high voltages (≈ 5 V) in improving stride length, velocity and postural stability in stimulated patients suffering from gait disorders. This has prompted us to suggest a new approach for managing long-term STN DBS parameters in patients having developed gait disorders.

We propose a new strategy for the management of gait and axial disorders occurring under DBS: increasing the voltage up to 3.5 V at 130 Hz appeared to worsen gait disorders, especially in patients developing severe gait and axial symptoms. In such cases, a different approach to STN DBS management must be adopted by combining intermediate (60 or 80 Hz) frequencies with higher voltages (up to 5 V).

Chapitre I : Introduction

La maladie de Parkinson (MP), maladie neurologique chronique, résulte d'un dysfonctionnement des ganglions de la base, consécutif à une dégénérescence de la voie nigro-striée. La perte progressive des neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire est responsable de l'apparition d'une triade clinique : tremblement, rigidité, akinésie.

La diminution du ballant d'un ou des 2 bras ainsi que de la longueur des pas sont observés précocement dans la MP, mais c'est à un stade plus évolué, après 5 à 10 ans, qu'apparaissent les signes dits « axiaux ». Ces derniers sont constitués par des signes moteurs : instabilité posturale, dysarthrie, troubles de la déglutition et troubles de la marche complexes tels que le freezing et la festination (Giladi et al., 1997 ; 2001a, 2001 b, 2001 c ; 2008). Le freezing correspond à un arrêt brutal et involontaire de la marche, là où la festination correspond à une suite de petits pas à vitesse élevée, dans une attitude de propulsion ou course involontaire ; le sujet donnant l'impression de « courir derrière son centre de gravité » (Parkinson J, 1817).

Ces troubles sont responsables d'une perte d'autonomie invalidante, et constituent un écueil majeur dans la prise en charge des patients évolués (Muslimovic et al., 2008). Nous les définirons dans les sous chapitres respectifs de cette introduction.

En parallèle à ces symptômes moteurs s'associent les troubles dysautonomiques, les troubles cognitifs ; mais c'est également à ce stade qu'apparaissent les effets indésirables des traitements (fluctuations motrices), complexifiant la prise en charge thérapeutique des patients.

L'objectif de ce travail était de mieux connaître l'incidence de certains signes axiaux, leur phénoménologie, ainsi que l'impact de la stimulation cérébrale profonde sur certains troubles de la marche et le freezing dans la MP évoluée.

Dans cette partie introductive, nous allons aborder successivement l'état des connaissances clinique avant d'envisager une approche physiopathologique. Nous exposerons ensuite nos objectifs.

I Etude de la sphère oro faciale

1.1) La dysarthrie parkinsonienne

La dysarthrie parkinsonienne ou dysarthrie hypokinétique est un phénomène fréquent, rencontrée chez près de la moitié des patients (cohorte de la Mayo-Clinic de Darley, Aronson and Brown, 1969a & b ; Logeman et al., 1978 ; Gentil et al., 1995), corrélée à la sévérité de la maladie ainsi qu'à sa durée d'évolution. Elle est caractéristique des troubles de la production vocale dans la MP, résultant à la fois des perturbations respiratoires, phonatoires et articulatoires. Elle est constituée d'une augmentation du débit et une hypophonie, entraînant des troubles de l'intelligibilité de sévérité croissante. Le débit est irrégulier, avec des accélérations paroxystiques (tachyphémie). Enfin, les phénomènes de festination (accélération de la fréquence exécutée) et freezing (blocage) ont été observés à l'étage oro-facial (Logigian et al., 1991 ; Ackermann et al., 1993). Soixante dix pourcent des patients parkinsoniens se considèrent comme souffrant de troubles de la parole ayant des répercussions sociales.

L'analyse acoustique de la parole dans la MP nous révèle tout d'abord une diminution des mouvements articulatoires associés à une altération de la modulation prosodique de la parole. Dans une étude pionnière, Canter et al (1963) retrouvaient, par ordre de fréquence :

- Une augmentation de la hauteur moyenne de la voix,
- Une monotonie de la hauteur de la voix,
- Une réduction de l'accentuation,

- Une monotonie de l'intensité de la voix,
- Une imprécision des consonnes,
- Des pauses inappropriées,
- Des accélérations brèves avec variabilité du débit
- Une raucité de la voix

L'évolution naturelle de cette dysarthrie est marquée par une prédominance de la dysphonie (89 % des patients), les troubles de l'articulation (45 %) et du débit (20 %). L'absence d'anomalies ne concerne que 11 % des patients (Logeman et al., 1978). Les troubles du débit n'apparaissent qu'au stade modéré à évolué de la maladie, ils sont responsables, entre autre, des phénomènes d'accélération paradoxales altérant l'intelligibilité (tachyphémie) (Ho et al., 1998).

D'un point de vue biomécanique, lors de la phonation, on observe une diminution de l'amplitude du déplacement de la mâchoire (matérialisée par la diminution d'amplitude de déplacement du menton lors des mouvements articulatoires), en rapport avec l'akinésie parkinsonienne. Il existe également une diminution de la qualité d'occlusion labiale (Ackerman et al., 1991), lors de la production de consonnes notamment, et des troubles de la coordination agoniste/antagoniste au niveau des muscles de la sphère oro-pharyngée (Gentil et al., 1995).

Chez l'homme, l'impact de l'atteinte du système des ganglions de la base sur la sévérité de la dysarthrie a été démontré. Il existe en effet des projections du cortex moteur facial en direction du putamen ventral, qui projette à son tour vers la substance noire pars reticulata et le noyau parvo-cellulaire de la formation réticulée. Ainsi, il existe une corrélation entre la déplétion dopaminergique putaminale et la sévérité de la dysarthrie (Ackermann et al., 1991).

1.2) Analyse prosodique de la dysarthrie parkinsonienne et diadococinésie oro faciale

La prosodie de la parole est définie comme l'association de 3 paramètres : la hauteur (variation de la fréquence fondamentale F_0), l'intensité de l'émission sonore et la durée, comprenant l'intervalle de temps entre les divers segments phonologiques et l'organisation temporelle de ces derniers (débit de la parole, rythme, ou mélodie de la voix). C'est ce dernier paramètre que nous allons détailler : le rythme est un mouvement cadencé, périodique et ordonné dans le temps, i.e. régulier. Sa référence est une syllabe, neutre, non accentuée, faisant référence à l'organisation temporelle du mouvement.

Les épreuves de diadococinésie oro faciale sont des tâches motrices simples consistant en la répétition de syllabes (le plus souvent /pa/, /ta/ ou ka/), à diverses fréquences. Elles constituent un modèle simple pour étudier la motricité orofaciale bien qu'elles ne puissent être assimilées à la complexité de la parole conversationnelle.

Chez les sujets témoins, le débit maximal spontané est proche de 6,4 Hz. Lorsqu'on demande aux sujets de synchroniser leurs performance à une série de stimuli acoustiques rythmés par un métronome (fréquence imposée, FI), les témoins suivent la fréquence imposée jusque 7 à 8 Hz puis commencent à ralentir (Konzack et al., 1997). Chez les sujets parkinsoniens, la fréquence exécutée maximale spontanée est habituellement inférieure à la normale. Cependant, on peut également observer dans certains cas une fréquence exécutée supérieure à la fréquence imposée. Ce phénomène d'« accélération » (« hastening phenomenon »), a été décrit au niveau de 3 effecteurs : la sphère oro faciale, la main (lors d'épreuves de tapping) et la marche (phénomène de festination, Logigian et al., 1991 ; Ackermann et al., 1997 ; Giladi et al., 2001c). Ce phénomène est involontaire, et les fréquences exécutées observées lors de ces accélérations, au niveau de la sphère oro faciale, sont supérieures à celle recueillies lorsque l'on demande au sujet de réaliser la performance « aussi vite que possible », correspondant à de véritables « productions festinantes » (Ackermann et al., 1997). L'analyse descriptive de ce phénomène sur un petit nombre de patients rapporte une bonne corrélation avec la présence d'accélérations simultanées lors

d'épreuves de tapping au niveau du membre supérieur, et un rôle aggravant des doubles tâches (diadococinésie et tapping) sur les performances motrices des sujets, comme cela a été décrit au niveau de la marche (augmentation de l'incidence des épisodes de freezing lors de la réalisation de doubles tâches, Bloem et al., 2006).

Enfin, un profil inverse a également été décrit dans la MP, pour certaines fréquences élevées (minimum 4 à 6 Hz), on observe des « blocages », où le sujet est incapable de produire la totalité du son qui se transforme alors en une « persévération » sur la voyelle /a/. Ce phénomène s'accompagne d'une réduction d'amplitude des mouvements labiaux. Cette brusque « cassure » pourrait correspondre à un épisode de freezing, ou décélération (Ackermann et al, 1993).

Une festination de la parole et de l'écriture est observée en pratique clinique ; les épreuves de diadococinésie orofaciale (Ackermann et al, 1993 ; Giladi et al., 1997 ; 2000 ; 2001 ; Konzack et al., 1997) et de tapping (Logigian et al., 1991) constituant des alternatives expérimentales, recréant ces phénomènes. La festination correspond à une fréquence exécutée supérieure à la fréquence imposée, dont le spectre varie en fonction de l'effecteur étudié.

1.3) Interprétations physiopathologiques

1.3.1) Épreuves de « tapping »

Il s'agit d'une épreuve d'ouverture/fermeture de la pince pouce/index. Chez les sujets normaux, la fréquence exécutée est égale à la fréquence imposée pour des valeurs inférieures à 7 ou 8 Hz en moyenne mais qui peuvent être variables en fonction de l'âge, ou de la latéralisation. Chez certains patients parkinsoniens, en situation d'indication externe, on a constaté que pour des fréquences initiales basses (de 0,5 à 2 Hz) au départ la fréquence exécutée (FE) est égale à la fréquence imposée (FI). Puis, à partir d'un certain seuil appelé « seuil de festination », on constate une FE supérieure à la FI chez certains patients, parallèlement à une diminution d'amplitude (Nakamura et al., 1976, 1978). Au niveau de la main, le seuil de festination se situe, selon les études, entre 2 et 3 Hz (2 Hz pour Nakamura et

al., 1978 ; 2,5 Hz dans l'étude de Logigian et al., 1991 ; entre 1 et 3 Hz pour Freeman et al., 1993).

1.3.2) Lien avec le tremblement

L'hypothèse d'une relation entre la fréquence exécutée observée lors des productions festinantes et la fréquence du tremblement a été émise, puisque le tremblement de repos dans la MP est lent (4 à 6 Hz) et que sa fréquence augmente lors de la réalisation de contractions isométriques. Cependant, elle demeure toujours supérieure à la fréquence d'exécution du mouvement lorsque celle-ci croît régulièrement (Logigian et al., 1991). L'analyse de la réalisation de contractions simples au niveau de la main, selon des fréquences imposées progressivement croissantes, a mis en évidence que la fréquence exécutée est toujours inférieure à la fréquence maximale du tremblement, même lors des productions festinantes. Ainsi dans la MP, la festination résulterait d'une synchronisation entre un oscillateur qui rythmerait les mouvements répétitifs volontaires («*internal cues*») et celui du tremblement, par le biais des afférences sensorielles périphériques générées par le tremblement («*external cues*»). En effet, certaines régions du système nerveux central, notamment l'olive inférieure et certains neurones du thalamus ventro-latéral, sont capable de générer un tremblement, en interaction avec des afférences sensorielles périphériques, se comportant alors comme un « oscillateur central » (Rothwell et al., 1998). Les gestes répétitifs seraient synchronisés avec la fréquence du tremblement. La valeur de la festination serait alors toujours comprise dans le spectre fréquentiel du tremblement et variable en fonction de l'effecteur étudié (Rothwell et al., 1998).

Néanmoins, cette explication n'est pas suffisante car le *tapping* peut être anormal chez les patients non tremblants, et normal chez les patients tremblants (Nakamura et al., 1976). De plus, l'hypothèse émise à partir d'observations effectuées au niveau de la motricité segmentaire ne semble pas applicable aux manifestations observées au niveau axial (festination oro-faciale et de la marche). La corrélation entre la présence d'une festination

oro-faciale ou de la marche et le tremblement n'est pas établie (Logigian et al., 1991). Ces deux phénomènes semblent, au contraire, prédominer dans les formes non-tremulantes de MP (Giladi et al., 2001), faisant appel à une physiopathologie différente en fonction de l'effecteur étudié.

1.3.3) Corrélation avec le freezing et la festination de la marche

L'existence d'une festination de la parole a été constatée chez des patients présentant une festination et un freezing à la marche (Giladi et al, 1997). Une étude analysant le langage conversationnel, la lecture de phrases, ainsi que la répétition de mots, a permis de mettre en évidence chez près de la moitié des patients parkinsoniens à un stade évolué de la maladie, présentant des fluctuations motrices, et non déments, la présence de troubles à type de « répétition itératives » (Bencke et al., 2000). Ces productions, caractérisées par une accélération du débit, une hypophonie, et une réduction d'amplitude des mouvements labiaux, sont observées plus fréquemment chez les patients présentant une festination à la marche, bien qu'aucune étude de corrélation n'aie été réalisée à ce jour, contribuant à l'originalité de cette étude (Benke et al., 2000).

Des mécanismes physiopathologiques faisant intervenir un défaut d'élaboration et de régulation du programme moteur, impliquant les circuits fronto-striataux, ont été incriminés à la fois concernant la dysarthrie et les troubles de la marche (Ho et al., 2001). On peut se demander si, en parallèle à l'hyper variabilité des paramètres temporels observés à la marche, il existe une hypervariabilité temporelle au sein des productions festinantes chez les patients présentant une festination orofaciale (Hausdorff et al., 1998, cf partie II).

II Les troubles de la marche dans la MP

2.1) Rappels physiologiques : étude des structures impliquées dans le contrôle moteur aux niveaux médullaire et mésencéphalique

L'activité rythmique locomotrice est d'origine centrale, générée par un centre locomoteur spinal sous le contrôle de structures supra-spinales et du système nerveux périphérique (Nutt et al, 1993 ; Patla et al, 1996). La contribution des différentes structures du système nerveux central a pu être établie à partir d'études réalisées chez l'animal (Grillner et al, 1985 et 1988).

A l'étage médullaire, les inter-neurones spinaux sont organisés comme des générateurs susceptibles de déclencher une marche réflexe. Le générateur spinal de la marche (GSM) situé à l'étage lombaire permet de contrôler et de coordonner l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs des différentes articulations des membres inférieurs (Delcomyn et al, 1980). Le GSM peut être représenté comme un réseau multimodal contrôlant la synchronisation, la chronologie et le bon enchaînement des activités musculaires.

Le GSM est contrôlé par *des structures supra-spinales*. Le tronc cérébral intervient dans le déclenchement des réactions posturales comme en témoignent les réactions de décérébration observées après lésions du tronc cérébral. *A cet étage*, les régions locomotrices mésencéphalique et subthalamique constituent les 2 entités impliquées dans le contrôle de l'activité de la région locomotrice pontique.

Le système des noyaux gris centraux (incluant le NST) n'exerce pas de contrôle direct sur le système spinal. Il reçoit des informations des structures corticales et contrôle l'activité de l'aire motrice supplémentaire via le thalamus. Ce système intervient dans la stabilité posturale en modulant l'activité des ajustements posturaux anticipés mais également pendant la phase de préparation au mouvement (initiation de la marche), principalement en réponse à un stimulus interne (Massion, 1997). Le système des ganglions de la base envoie des informations au noyau pédonculopontin qui constitue un équivalent de la région locomotrice mésencéphalique chez l'homme (Garcia-Rill, 1986).

Le PPN est une structure moins bien délimitée que le NST, bordée latéralement par le lemniscus médian et centralement par le pédoncule cérébelleux supérieur (**schéma 1**, Garcia Rill, 1986). La partie dorsale du PPN est bordée par les noyaux cunéiformes et sa partie

rostrale par la substance noire postero latérale. Schématiquement, on admet qu'il est divisé en 2 parties (basées sur la densité cellulaire) : la *pars compacta*, riche en neurones cholinergiques, est située dans sa moitié dorso-latérale et caudale, alors que la *pars dissipata*, riche en neurones glutamatergiques, en constitue la partie supérieure (Pahapill et Lozano, 2000). Les neurones glutamatergiques semblent être impliqués dans le contrôle des structures spinales sous jacentes, intervenant notamment dans l'initiation de la marche, sa modulation, ainsi que d'autres comportements moteurs stéréotypés (Reese et al., 1995) Les études électrophysiologiques suggèrent que les décharges en « burst » enregistrées au niveau des neurones glutamatergiques sont liées à l'initiation de la marche, alors que les décharges enregistrées au niveau des neurones cholinergiques seraient corrélées au maintien d'une locomotion stable, « automatisée » (Reese et al., 1995). Des lésions et / ou stimulation pour des fréquences > 80 Hz au niveau du PPN sont responsables d'une majoration de l'akinésie chez l'animal, tandis que la stimulation basse fréquence (10 à 25 Hz) déclenche un comportement locomoteur chez le chat (Garcia Rill et al., 1998. Nandi et al., 2002). Chez l'homme, plusieurs cas de troubles de la marche (freezing) après lésion, vasculaire le plus souvent, des PPN ont été rapportés (Kuo et al., 2008). De plus, il existe une perte neuronale dans la MP et la paralysie supra nucléaire progressive (Pahapill et Lozano, 2000).

Les relations NST / PPN demeurent peu connues chez l'homme. Des travaux récents, réalisés partir d'enregistrements per-opératoires chez 6 patients parkinsoniens semblent démontrer qu'il existe une influence directe de la stimulation du NST sur le PPN : le NST exercerait, dans les conditions physiologiques, un tonus exciteur constant sur le PPN, modulant ainsi indirectement les paramètres de marche (Salvatore et al., 2008).

Les projections ascendantes du PPN sont nombreuses : il existe des connexions étroites, mais encore peu connues, entre le PPN et les noyaux gris centraux (**schéma 1**) intervenant dans la régulation de processus attentionnels et la régulation veille/ sommeil (Reese et al., 1995).

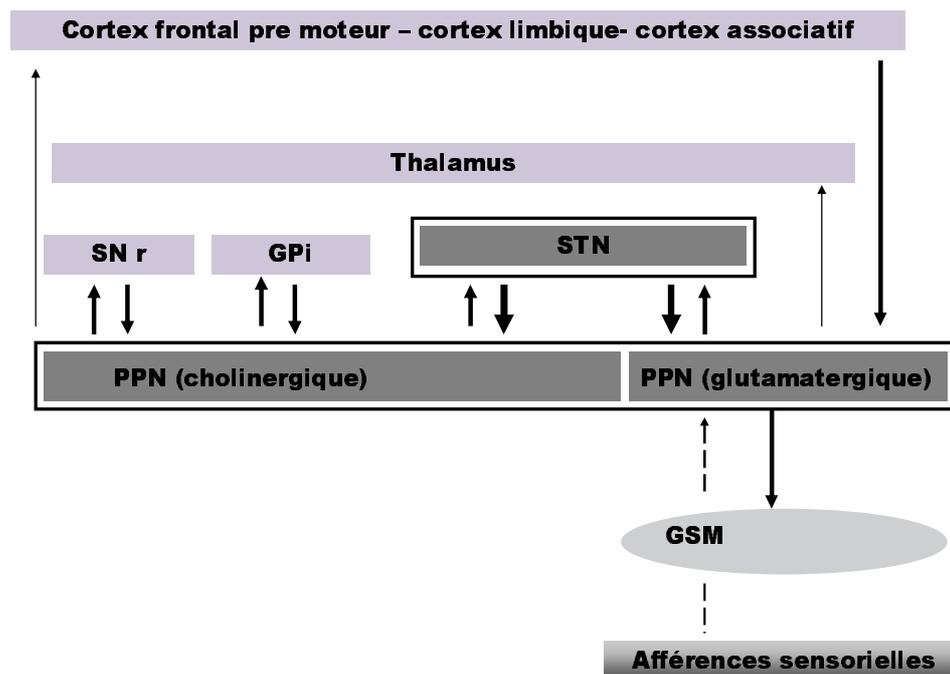


schéma 1 : implications de certaines structures non dopaminergiques dans les troubles de la marche et les troubles sous cortico-frontaux, dans la MP évoluée, *d'après G Rill et al., 1986*
 SNr : substance noire, pars reticulata, GPi : globus pallidum interne, GSM : générateur spinal de marche, PPN : noyaux pédonculo-pontins, STN : noyaux subthalamiques

2.2) Présentation clinique et analyse cinématique des troubles de la marche dans la

MP

Au début de la maladie, les troubles de la marche restent modérés, se limitant à une discrète gêne pour accélérer le pas, celui-ci apparaissant moins délié d'un côté. Une abolition isolée du ballant automatique d'un bras peut être un signe révélateur de la maladie témoignant d'une akinésie ou d'une hypertonie segmentaire. Progressivement la marche se fait à petits pas, sans élargissement du polygone de sustentation.

A un stade plus évolué (après 5 ans) d'autres symptômes apparaissent : le **freezing** correspond à un brusque arrêt de la marche involontaire, parfois précédé de petits pas (Giladi et al., 1992, 2001, Fahn et al., 1995 ; Schaafsma et al., 2003). La **festination** est définie par une brusque augmentation de fréquence et une diminution d'amplitude du mouvement lors de

la réalisation de tâches motrices rapides alternatives, comme la marche, le tapping ou la parole (Giladi et al., 1992 ; 1997 ; 2001 ; Konzack et al., 1997). Festination et freezing semblent significativement associés (Giladi et al., 2000), en dépit d'une sémiologie différente. Il semble exister une relation entre ces deux manifestations.

Enfin, **l'instabilité posturale** constitue un facteur aggravant des troubles de la marche dans la MP. L'équilibre désigne l'ensemble des processus qui concourent à maintenir l'axe du corps droit lorsque l'on se lève, se tient droit debout, ou lorsque l'on change de position. Il est la conjonction d'afférences sensorielles (sensitives, visuelles et vestibulaires) et de processus d'ajustements moteurs survenant sur un tonus musculaire basal (Bronte-Stewart et al., 2002).

L'évaluation des paramètres cinématiques de marche chez le parkinsonien confirme que l'ensemble des paramètres spatiaux et temporels sont altérés par rapport à une population témoin. On note, en marche normale comme en marche rapide, une dégradation importante des paramètres suivants : une diminution de la vitesse, de la longueur du pas, de la durée de la phase d'oscillation alors que la durée du pas n'est pas modifiée (Blin et al, 1990). La variabilité de la longueur du pas est augmentée chez le parkinsonien par rapport aux sujets témoins, elle augmente avec le stade évolutif de la maladie établi par le score de Hoehn et Yahr et la présence d'un freezing ou d'une festination de la marche (Blin et al, 1990 ; Hausdorff et al., 1998).

Les relations entre vitesse de marche et longueur du pas et entre cadence et vitesse seraient préservés chez le parkinsonien au stade peu évolué (Blin et al, 1990 ; Stern et al, 1983). Pour Morris et al (1994 a), la longueur du pas est réduite et la cadence augmentée pour une vitesse de marche analogue. En effet, pour des vitesses croissantes imposées au malade, ce dernier est capable d'augmenter sa vitesse en augmentant sa cadence jusqu'à la valeur des témoins, alors que la longueur du pas reste inférieure. En l'absence de repères externes, sa longueur d'enjambée est systématiquement plus courte que celle des sujets témoins et par

conséquent le parkinsonien choisira d'augmenter sa cadence. Par contre, si des repères externes lui sont fournis, le parkinsonien arrive à augmenter sa longueur d'enjambée et choisit de préserver sa cadence. Morris et al (1994 b) interprètent la lenteur du mouvement chez le parkinsonien comme étant la conséquence de son incapacité à produire des repères internes pour générer des pas d'une taille appropriée. Si on lui fournit des repères externes, le parkinsonien est alors tout à fait capable, à un stade peu avancé de la maladie, de restaurer les paramètres de marche normaux, tant spatiaux que temporels (Morris et al, 1996). Ce défaut de longueur du pas, reflet de l'hypokinésie, constitue donc une caractéristique essentielle de la maladie de Parkinson, alors que l'augmentation de la cadence représente un mécanisme compensateur secondaire.

Les mécanismes de l'instabilité posturale sont imparfaitement connus dans la MP, mais plusieurs points sont à souligner : l'hypertonie axiale serait responsable d'une altération très précoce des réponses posturales dans la MP (Chastan et al., 2008). De plus, la L-Dopa, bien qu'améliorant le contrôle et la réalisation du mouvement, pourrait aggraver la stabilité posturale dans certains cas (Bronte-Stewart et al., 2002). L'action striatale de la L-Dopa n'aurait que peu d'influence sur la régulation du tonus postural et l'implication d'autres circuits, non dopaminergiques, tels le PPN, est à envisager (Bronte-Stewart et al., 2002 ; Chastan et al., 2008).

En marche lancée, c'est le temps de double appui (ou le ratio simple appui/ double appui) qui reflète la stabilité posturale. La réduction de la vitesse de marche est associée à un allongement de la période de double appui. Si la durée de double appui en général concerne 20 % du cycle de marche chez des adultes jeunes, la proportion de 32 % du cycle pour les personnes âgées à vitesse spontanée et de 34 % chez les parkinsoniens est retrouvée (Stern et al, 1983 ; Knutsson, 1972 ; Murray et al, 1969 ; Blin et al, 1991).

Les relations entre l'évolution de l'instabilité posturale et des autres symptômes ne sont pas clairement définies : instabilité posturale et freezing peuvent être associés chez un patient

parkinsonien évolué, mais ils semblent évoluer pour leur propre compte, et peu de données existent dans la littérature.

2.3) Etude clinique et cinématique du freezing de la marche à un stade évolué de la MP

Le freezing de la marche constitue un symptôme majeur de la maladie de Parkinson évoluée car il concerne plus de 50 % des patients après 5 ans d'évolution et est responsable d'une altération de la qualité de vie (aspect émotionnels, relationnels et cognitifs) même au-delà des aspects moteurs (Moore et al., 2007). La survenue d'épisodes de freezing est corrélée à la présence et la sévérité de l'atteinte axiale, la durée d'évolution de la maladie, sa sévérité (score Hoehn et Yahr et UPDRS moteur), la présence d'une dysarthrie, d'une démence sous cortico frontale et / ou d'un syndrome dyséxecutif, la durée de la dopa-thérapie et les formes cliniques de MP non trémulantes (Giladi et al. 1992, 2001 ; Amboni et al., 2008). Le freezing de la marche est responsable de chutes, d'un syndrome dépressif et associé à une perte d'autonomie significativement plus élevée (Bloem et al., 2004 ; Schaafsma et al., 2003).

Le freezing correspond donc à la survenue soudaine, brutale, et involontaire d'un blocage à la marche qui survient le plus souvent lorsque le sujet est à jeun de L-Dopa (« freezing du off»). Cliniquement, on observe très souvent de très petits pas, ou encore l'impression de tremblements des membres inférieurs sur place (« shuffling»). L'akinésie totale et prolongée au-delà de 30 s est très rare (Schaafsma et al., 2003).

Une étude descriptive portant sur 19 patients a révélé que les 5 types de freezing du off classiquement décrits surviennent par ordre de fréquence : **1)** au demi-tour (63 %), **2)** au démarrage (23 %), **3)** dans un espace confiné (12 %) ou **4)** lors de l'arrivée près de la destination (9 %), **5)** lors de la marche en espace ouvert, plus rare (Schaafsma et al., 2003 ; Fahn et al., 1995). La durée moyenne des épisodes de freezing excède très rarement 10 secondes (maximum 1 minute), leur fréquence et leur durée sont significativement diminuées

sous L-Dopa (respectivement 14, 4, 2, et 1 % dans les situations précédentes ; Schaafsma et al., 2003).

Certains freezing peuvent survenir alors que le patient est sous traitement chronique par L-Dopa, définissant les freezing du « on » ; néanmoins, les freezing directement déclenchés par la prise de L-Dopa ou d'agoniste dopaminergique sont très rares et ne seront pas abordés (Ambani et Van Woert., 1973 ; Giladi et al., 1992).

Sa faible L-Dopa sensibilité et le manque de ressources thérapeutiques médicamenteuses, chirurgicales ou physio thérapeutiques font qu'il constitue un écueil majeur dans la prise en charge de la MP évoluée. A ce stade de la maladie se greffent progressivement les épisodes de freezing, de plus en plus invalidants et partiellement résistants à la L-Dopa. Le freezing de la marche est parfois précédé de piétinements (« shuffling ») et de durée variable :

- < 10 secondes, les plus fréquents, suivis d'une reprise de la marche
- 10 à 30 secondes
- > 30 secondes, rares, sévères et responsables de chutes (Giladi et al., 2001 ; 2007)

Ce phénomène pourrait être interprété comme une akinésie paroxystique. Dans ce sens, Narabayashi et coll (1980) définissent l'akinésie comme l'association de 3 phénomènes différents: l'hypertonie musculaire, la réduction d'amplitude des mouvements, et les phénomènes de festination et de freezing, pouvant toutefois être isolés des 2 premiers phénomènes. Néanmoins, plusieurs études de cohorte n'ont pas mis en évidence de relation significative entre la rigidité, la bradykinésie et la présence d'un freezing de la marche (Giladi et al, 2001 ; Bartels et al., 2003).

L'analyse cinématique comparative et descriptive des 3 cycles comparant un arrêt volontaire de la marche à un épisode de freezing chez des sujets parkinsoniens retrouve une diminution de la vitesse, de la longueur des cycles et une augmentation paradoxale et exponentielle de la cadence avant un épisode de freezing (Nieuwboer et al, 2001). Le temps

de double appui au sol est également augmenté avant un épisode de freezing, entraînant au maximum une chute par déséquilibre avant.

Un phénomène d'hypervariabilité de certains paramètres de marche a également été observé chez les patients présentant un freezing, sans que ces données soient confirmées par l'analyse cinématique de cette variabilité au moment d'un épisode de freezing (Hausdorff et al., 1998). La variabilité de la marche humaine est le reflet de la variabilité existant en terme de longueur des cycles (paramètre spatial, reflet de l'akinésie) et durée des cycles (paramètre temporel ou fréquentiel, reflet de la « dysrythmicité »). Elle est le plus souvent exprimée par le calcul d'un coefficient de variation sur plusieurs cycles de marche successifs (de 3 à 15 cycles; Stolze et al., 1998, Diss et al., 2001, Hausdorff et al., 1998 ; 2003). Une variabilité élevée de la longueur des cycles a été observée dans la MP, deux fois supérieure à la population contrôle, témoignant d'une anomalie intrinsèque de la régulation du pas: « stride-to-stride variability », en dehors de tout phénomène de freezing (Hausdorff et al., 1998 ; Morris et al., 1998). L'hyper-variabilité de certains paramètres temporels (durée des cycles et cadence) pourrait témoigner de l'atteinte des ganglions de la base dans la MP, surtout chez les patients présentant un freezing de la marche (Hausdorff et al., 1998 ; 2003).

Des données montrent que, chez le sujet sain, pour une vitesse égale, la variabilité augmente quand la longueur de cycle diminue et la cadence augmente de manière physiologique (Danion et al., 2003). De même, la variabilité spatiale (longueur des cycles) varie plus rapidement que la variabilité temporelle (cadence) chez les sujets sains. L'inverse est observé chez le parkinsonien, chez qui, à vitesse égale, on observe une augmentation de la cadence beaucoup plus importante que la longueur de cycle (Morris et al., 1994). La capacité de moduler la cadence semble demeurer intacte dans la maladie de Parkinson. Néanmoins, quand on impose des cadences croissantes (de 40 à 180 pas / min) aux patients parkinsoniens, celle-ci est spontanément plus élevée que celle observée chez les témoins, et le point critique

à partir duquel la cadence s'élève est de 119,9 pas / min pour 110 pas/ min chez les témoins (Morris et al., 1998).

Des valeurs de cadence médiane nettement supérieures ont été retrouvées dans l'analyse cinématique des 3 pas précédant un freezing (171 pas/ min en moyenne) (Niewboer et al., 2001); ceci semblant correspondre davantage, dans la MP évoluée, à l'accélération immodérée d'un système qui n'est plus contrôlé qu'à un phénomène compensateur.

La variabilité de la longueur des cycles n'est donc pas spécifique du freezing, mais présente dans plusieurs pathologies liées à une atteinte des ganglions de la base (MP et maladie de Huntington, Hausdorff et al., 1998) et peut être parfois retrouvée dans d'autres dysfonctionnements corticaux ou sous corticaux telles que les démences (Sherridan et al., 2003). On peut se demander si l'augmentation de la variabilité de la durée des cycles (paramètre temporel) constitue un marqueur fiable et reproductible, associé aux épisodes de freezing de la marche.

2.4) Influence des stimuli externes sur la marche et le freezing dans la MP évoluée

Nous avons vu qu'il existe une perturbation de la relation longueur des cycles / cadence, laquelle semble exacerbée chez les patients parkinsoniens avant un freezing de la marche. Or, l'utilisation de signaux externes (« external cues »), auditifs (métronome) visuels (bandes au sol ou signaux lumineux au sol) ou somato-sensoriels (stimulations sensibles du tendon d'Achille) ont permis une amélioration des paramètres cinématiques de marche chez certains patients parkinsoniens peu évolués, ne présentant pas de freezing (Morris et al., 1996). L'utilisation de signaux externes temporels (stimuli auditifs rythmiques) influence les paramètres spatiaux de la marche (longueur des cycles et vitesse). Ainsi, le remplacement des signaux internes défaillants dans la MP, par des signaux externes, visuels ou auditifs, pourrait contribuer à restaurer un pattern de marche proche de celui du sujet sain chez les patients parkinsoniens peu évolués (Morris et al., 1994, 1996). En pratique, pour des cadences

imposées légèrement inférieures à leur cadence spontanée, on observe une amélioration de la vitesse de marche (25 %), de la longueur des cycles (12 %) et de la cadence (10%) , les patients parkinsoniens parvenant à calquer leurs pas sur le rythme du métronome avec une précision de $\pm 2\%$ (Thaut et al., 1996).

Concernant les patients présentant un freezing de la marche, 3 études ont évalué l'impact à court terme des stimuli auditifs rythmiques sur des cohortes d'une dizaine de patients présentant respectivement des freezing en *off drug* (Willems et al., 2006 ; Ebersbach et al., 1999) et *on drug* (Cubo et al., 2004). Ces études montrent qu'un allongement de la longueur des cycles en parallèle à une amélioration de la sévérité des épisodes de freezing peut être obtenu chez les patients freezers pour des cadences imposées de -10% à 20% par rapport à la cadence spontanée du sujet (Ebersbach et al., 1999). Néanmoins, l'analyse différée après un entraînement poursuivi pendant une période d'une semaine au domicile ne confirme pas cette amélioration en termes de nombre et de sévérité des épisodes de freezing, particulièrement pour les freezing du *on* (Cubo et al., 2004).

Une étude plus récente sur 153 patients parkinsoniens (RESCUE) s'est intéressée à l'effet de différentes modalités de stimuli rythmiques auditifs ou visuels ou somato-sensoriels sur les troubles de la marche, les chutes et le freezing. Les patients bénéficiaient tous de 9 séances de 30 min de rééducation, réparties sur 3 semaines, et les résultats à la 4^e semaine ont montré l'absence de bénéfice sur l'ensemble de la cohorte en terme d'incidence du freezing, malgré une amélioration significative des paramètres spatiaux que sont la longueur des cycles (+ 4 cm) et la vitesse (+ 5 cm/s en moyenne) (Nieuwboer et al., 2007).

Après une période de rééducation de 3 semaines, une diminution de la sévérité des épisodes a été rapportée dans le sous groupe de patients présentant un freezing sévère (défini à partir du score de l'item 3 du questionnaire de Giladi et al., 2001), sans aucun bénéfice conservé à moyen terme (12 semaines).

A la vue de ces données complexes et parfois contradictoires, il semble que le freezing de la marche ne corresponde pas uniquement à une perturbation d'ordre rythmique de l'enchaînement des cycles de marche, et l'influence des paramètres spatiaux et temporels sur le déclenchement d'un épisode de freezing devra être précisée.

Tableau 1 : Résumé des principales données de la littérature concernant l'influence des paramètres externes sur la marche et le freezing dans la MP.

Etudes cliniques	Longueur des cycles	Vitesse	Cadence	Coefficient de variabilité
Hausdorff et al., 1998 Morris et al., 1994	↓	↓	↓	↑
Cadence imposée -20 % Ebersbach et al., 1999	↓	↓	↓	↑
Cadence imposée élevée (témoins) Morris et al., 1994	↓	↑	↑	?
Vitesse imposée élevée (témoins) Morris et al., 1994	↓	↑	↑	?
Signaux visuels au sol Morris et al., 1994, 1998	↑	↑	↑	↓
3 cycles avant un freezing Nieuwoer et al., 2001	↓	↓	↑	↑↑
3 cycles avant une festination Nieuwoer et al., 2001	↓	↓	↑	↑↑

2.5) Rôle de la coordination posture / mouvement dans le déclenchement d'un épisode de freezing

Une perturbation des coordinations posturo-cinétiques est présente dans la MP. Celles-ci sont définies par l'ensemble des stratégies (programmes moteurs) mis en œuvre pour lutter contre les déséquilibres, en position statique ou lors d'un mouvement. Une insuffisance de réactions posturales anticipatrices, mais aussi des réactions de correction après un déséquilibre existe dans la MP, et est exacerbée chez les patients présentant freezing et instabilité posturale (Viallet et al., 2001).

De nombreuses structures sont impliquées dans la régulation de la coordination posture / mouvement au sens large; ainsi, d'un point de vue anatomique, les ganglions de la base sont situés dans une boucle fonctionnelle entre le cortex associatif (où est conçue l'idée du mouvement) et le cortex moteur (exécution du mouvement); les ganglions de la base jouant un rôle primordial dans la planification et la programmation du mouvement (Viallet et al., 2001). La prise en compte des dimensions motivationnelle et cognitive de l'activité motrice, avec la fonction des structures limbiques (interface avec le noyau accumbens) et la position privilégiée de l'aire motrice supplémentaire (cible corticale des ganglions de la base), doit être envisagée dans l'ensemble des mécanismes pouvant concourir à un épisode de freezing. Ainsi, la planification motrice serait initiée par une idée interne ou un stimulus externe, après confrontation avec l'ensemble du contexte sensori-moteur et perception adéquate des buts de l'action. Le plan moteur correspond à l'exécution automatique des plans moteurs appris (Marsden et al., 1982). Cette fonction est altérée précocement dans la MP, la désorganisation progressive de la structure des plans moteurs s'applique particulièrement bien au symptôme que constitue l'akinésie; bien corrélée au déficit en dopamine striatale, elle peut toucher la marche (hypokinésie et freezing) mais aussi l'activité psychomotrice. Les différentes modalités d'expression de l'akinésie parkinsonienne pourraient représenter la traduction comportementale des déficits affectant les différentes étapes de l'activité motrice (Viallet et

Trouche, 1991). L'akinésie psychique refléterait le déficit motivationnel avec ou sans trouble attentionnel aux stimuli externes et / ou une perte d'intérêt pour la réalisation de certains mouvements, en parallèle à l'akinésie motrice, résultant d'un déficit de réglage instantané de la force musculaire avec dégradation de l'organisation des plans moteurs, résultant en une réduction de l'amplitude du mouvement (hypokinésie) voir un arrêt (freezing de la marche par exemple) (Viallet et al., 2001). Ceci pourrait également contribuer à expliquer l'échec des tentatives de rééducation du freezing de la marche par l'usage des stimuli externes (Nieuwboer et al., 2007).

III Influence de la stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques sur les troubles de la marche et les troubles axiaux dans la MP

3.1) Résultats à moyen terme de la stimulation cérébrale profonde NST

La stimulation cérébrale profonde NST est un traitement de référence de la maladie de Parkinson compliquée de fluctuations motrices sévères. Largement utilisée, elle a fait preuve de son efficacité à court et moyen terme (5ans) sur le contrôle des symptômes moteurs et plus particulièrement le tremblement et la rigidité (Deuschl et al., 2002 ; Krack et al., 2003). Concernant l'action de la stimulation cérébrale profonde NST sur les troubles de la marche, les études comparatives à un an démontrent son efficacité sur l'ensemble des paramètres cinématique de marche, et en particulier sur l'allongement de la longueur des cycles et la vitesse de marche, sans modification de la cadence (Faist et al., 2001 ; Krystkowiak et al., 2003). Cette action semble toutefois qualitativement légèrement inférieure à la L-Dopa (Krystkowiak et al., 2003), mais il existe un effet synergique de la stimulation NST et L-Dopa sur la vitesse de marche et la longueur des cycles, rapprochant la performance des patients parkinsoniens à celle de témoins appariés en âge (Faist et al., 2001).

En revanche, la plupart des études à 5 ans démontrent que malgré un bénéfice conservé sur les symptômes segmentaires, l'aggravation de la dysarthrie, l'apparition de troubles de la marche, de freezing et d'instabilité posturale invalidants sont observés chez 5 à 15 % des patients en moyenne (Krack et al., 2003 ; Schüpbach et al., 2005 ; Rodriguez-Oroz et al., 2005 ; Liang et al., 2006 ; Ostergaard et al., 2006 ; Piboolnurack et al. 2007; Derost et al., 2007 ; Deuschl et al., 2006 , **Tableau 2**). Il a été démontré que les freezing du *off* peuvent être améliorés par la L-Dopa et la stimulation cérébrale (étude à 24 mois, Davis et al., 2006 ; Ferrarin et al., 2005) : néanmoins avec le temps, ces épisodes surviennent alors même que le patient est sous traitement chronique dopaminergique, sans effet de la stimulation cérébrale sur ce phénomène (Davis et al., 2006).

3.2) Hypothèses physiopathologiques : relation NST et structures environnantes

On pourrait ainsi attribuer l'évolution de ces troubles axiaux, du fait de leur faible sensibilité à la stimulation NST et à la L-Dopa, à l'existence de lésions non dopaminergiques. On évoque notamment la participation de lésions noradrénergiques, cholinergiques et glutamatergiques, motivant l'emploi de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses : méthylphénidate (Devos et al., 2007) et de nouvelles cibles de stimulation cérébrale, telle que le noyau pédonculo-pontin (PPN), faisant partie de l'aire locomotrice mésencéphalique (MLA, Plaha et al., 2005 ; Mazzone et al., 2006 ; Stefani et al., 2007, **schéma 1**).

Un impact éventuel de la stimulation cérébrale profonde NST haute fréquence au long cours sur l'évolution de ces troubles doit néanmoins être recherché. Citons l'exemple d'un patient ayant présenté une majoration des enrayages cinétiques avec hésitation au démarrage, et aggravation des épisodes de freezing de la marche lors de l'augmentation d'amplitude de la stimulation cérébrale profonde NST, malgré un bon contrôle des symptômes segmentaires (rigidité, akinésie et tremblement). Ce patient présentait déjà des épisodes de freezing en période pré opératoire, ainsi qu'un contact thérapeutique plus antérieur et inférieur au niveau

de l'électrode gauche, au sein du NST. Ainsi la diffusion du courant à hautes fréquences (130 Hz, 2 V, 60 μ s) vers la région locomotrice mésencéphalique (PPN) pourrait expliquer la recrudescence des épisodes de freezing lors de l'initiation de la marche (Tommasi et al., 2007). Ce cas isolé rapporté en période post opératoire immédiate, semble corroborer l'impression clinique que certaines combinaisons voltages/ fréquences, et surtout l'augmentation de l'énergie délivrée lorsqu'on augmente le voltage pour une fréquence de 130 Hz, pourraient s'avérer délétères sur les troubles de la marche et les troubles axiaux de certains patients. Les paramètres de stimulation habituellement utilisés pour un contrôle optimal des symptômes segmentaires sous stimulation NST sont en moyenne 130 à 180 Hz pour la fréquence, environ 3 volts pour l'amplitude, 60 à 90 μ s pour la largeur d'impulsion (Krack et al., 2003, Moro et al., 2002). Avec le temps, la tendance naturelle est d'augmenter le voltage afin d'optimiser le contrôle des symptômes moteurs segmentaires. Or la diffusion du courant est possible, soit de manière directe pour des structures environnantes situées entre 5 et 10 mm, soit par modulation des fibres afférentes et efférentes proches de la région du NST, dont on sait que leur excitabilité est plus importante que le noyau des structures environnantes (Ranck et al., 1975). De plus, l'apparition retardée des troubles de la marche (dans un délai de 3 à 5 ans après la chirurgie du NST) et non immédiatement pourrait résulter des modifications liées à la dégénérescence de cette région mésencéphalique, avec l'évolution de la maladie. Ainsi, le courant de stimulation pourrait faire diffuser les hautes fréquences utilisées pour le NST aux projections GABAergiques du pallidum vers le PPN, le long du tractus tegmento-pallidal, qui descend de manière dorso médiale depuis le globus pallidus le long du bord ventro-latéral du noyau rouge (Pahapill et Lozano., 2000).

En effet, le noyau pédonculo-pontin fait parti de la MLA, et est hautement impliqué dans le contrôle de l'initiation de la marche, la posture et la marche lancée (Pahapill et Lozano., 2000 ; Nandi et al., 2002 ; Garcia Rill et al., 2002). Or, chez un modèle animal de primate, l'augmentation du tonus GABAergique lié à l'hyperactivation des voies pallidales par

stimulation électrique à haute fréquence (> 80 Hz), entraîne une inhibition du PPN qui contribue à l'akinésie (Nandi et al., 2002). Chez l'homme, les gammes de fréquence utilisées pour la stimulation du PPN sont comprises entre 10 et 80 Hz maximum (Plaha et al., 2005 ; Mazzone et al., 2006 ; Stefani et al., 2007).

Des études récentes chez quelques patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une double implantation NST + PPN ont montré que le NST exerce un tonus excitateur sur le PPN (Florio et al., 2007), et augmenter l'amplitude de stimulation du NST $> 3,5$ V pour des hautes fréquences (> 130 Hz) pourrait modifier ce tonus excitateur et à terme aggraver l'akinésie axiale et le retard à l'initiation de la marche, entraînant des épisodes de freezing, et peut être également une aggravation de l'instabilité posturale.

Les premiers résultats des analyses comparatives de l'influence de la stimulation basse fréquence du PPN chez l'homme démontrent que l'impact de celui-ci sur l'ensemble des symptômes cardinaux de la MP demeure limité, y compris sur l'amélioration des paramètres cliniques et cinématiques de marche (Stefani et al., 2007). Il semble que l'action du PPN ne soit optimale qu'en synergie avec la stimulation NST et la L-Dopa. La question posée est celle de l'existence d'un autre moyen de moduler l'action du NST et de trouver un compromis entre le bénéfice sur les fluctuations motrices et les symptômes cardinaux de la maladie, et de limiter l'incidence de l'akinésie axiale et des troubles sévères de la marche.

Références	<i>Krack et al., 2003</i>	<i>Schüpbach et al, 2003</i>	<i>Rodriguez-Oroz et al., 2004</i>	<i>Liang et al., 2006</i>	<i>Ostergaard et al., 2006</i>
Nombre de patients	49	65	33	22	87
Durée moyenne de suivi	5 ans	4 ans	33 mois	4 ans	2 ans
Fréquences (Hz)/ voltage (V) moyens	145 Hz/3.1 V	151 Hz/ 3.1V	-	181 Hz/ 3.2 V	≈ 159 Hz/ 2.9V
Troubles de la marche décrits	Dégradation globale de la marche, freezing du on, Instabilité posturale	18 %	20 %	Détérioration de la marche, du lever, de la stabilité posturale et de la dysarthrie entre les années 1 et 4	5 % freezing

Tableau 2 :

Incidence des troubles de la marche (hypokinésie et freezing) dans les principales études à 5 ans post stimulation NST, les données ont été recalculées en pourcentage des effectifs de la population étudiée, car elles ne sont pas toujours précisément décrites et chiffrées.

Chapitre II : Hypothèses et Objectifs

Ce travail s'articule en 3 parties, qui seront développées séparément :

1. Etude de la festination orofaciale, corrélation aux troubles de la marche

L'objectif principal de ce travail était une approche phénoménologique de la festination orofaciale, afin de préciser la fréquence de ce phénomène dans une population de 40 parkinsoniens évolués présentant ou non des troubles de la marche, en comparaison avec 20 témoins sains appariés en âge ; d'en préciser la définition et d'établir des corrélations éventuelles avec l'âge, la durée d'évolution de la maladie, la sévérité de la dysarthrie, de l'atteinte axiale (score Hoehn et Yahr), et de la maladie (score UPDRS moteur en off drug).

D'un point de vue physiopathologique, nous voulions préciser s'il existait un lien entre festination orofaciale et le profil des productions lors d'une épreuve de « tapping » (cotation clinique à partir de l'échelle UPDRS III), la présence d'un tremblement de repos et d'une éventuelle corrélation avec la présence d'un freezing et / ou d'une festination de la marche.

2. Etude des paramètres cinématiques de la marche avant un freezing : influence des paramètres spatiaux et temporels dans le déclenchement d'un freezing

Nous avons analysé la marche chez 10 patients parkinsoniens évolués présentant un freezing sévère de la marche, afin de préciser l'influence des paramètres spatiaux (longueur des cycles et vitesse) et temporels (cadence et durée des cycles) sur le déclenchement du freezing. Le critère d'évaluation principal était le nombre de freezing enregistré dans chacune des 4 conditions de vitesse et de cadence imposées. Afin de préciser les perturbations de la relation longueur des cycles / cadence et de leur coefficient de variation respectifs avant un freezing, nous avons comparé les paramètres cinématiques de marche et de leur coefficient de variation dans toutes les conditions imposées (la référence étant la condition de marche spontanée). Nous avons également comparé ces paramètres durant 5 cycles précédant un freezing à la marche sans freezing dans la même condition imposée.

3. Effet de la stimulation bilatérale du NST sur les troubles de la marche dans la MP évoluée

Le but de cette étude était de déterminer si l'augmentation de l'énergie totale délivrée par la stimulation pourrait avoir une influence sur les troubles de la marche et le freezing apparus dans un délai de 5 ans après une chirurgie du NST.

Nous avons étudié l'impact d'une augmentation de voltage sur les paramètres cinématiques de la marche (longueur des cycles, vitesse et cadence) chez 16 patients parkinsoniens consécutifs, non sélectionnés. Nous avons corrélé la présence d'une aggravation des paramètres cinématiques de marche à l'âge, l'apparition d'une instabilité posturale L-Dopa résistante et à la présence de troubles cognitifs (syndrome dyséxecutif et démence).

Puis, tout en conservant la quantité totale d'énergie délivrée, en modulant 2 paramètres cruciaux que sont voltage et fréquence en sens inverse, nous avons testé l'effet clinique (nombre de freezing) et sur les paramètres cinématiques de la marche de nouvelles combinaisons voltages/ fréquences. Notre hypothèse était celle d'une action favorable des fréquences intermédiaires (60 et 80 Hz) sur les troubles de la marche dans notre cohorte de 15 patients présentant des troubles de la marche sous stimulation bilatérale du NST après 5 ans.

Les travaux réalisés dans le cadre de cette étude ont été présenté au CCPPRB. Les patients participants ont tous signé un consentement éclairé. Tous les patients inclus présentaient une maladie de Parkinson selon les critères de la United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank (Gibb et Lees, 1988).

**Chapitre III : Etude de la festination
oro-faciale,
Corrélation à la sévérité de la dysarthrie
et aux troubles de la marche**

Cette étude a fait l'objet d'une publication:

Moreau C, Ozsancak C., Blatt J.L., Derambure P., Destée A., Defebvre L. Oral festination in Parkinson Disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Mov Dis* 2007; 22:1503-6 (Annexe)

I Sujets

Nous avons étudié 40 patients, traités par L-Dopa ou agonistes dopaminergiques. La dose moyenne d'équivalent Dopa journalière était de 836,7 (\pm 370 SD). L'âge moyen des patients était de 61,8 ans (\pm 9,21 ans), la durée d'évolution moyenne de la maladie était de 11,9 ans (\pm 4,33 ans). Le score moteur UPDRS III en condition OFF drug était de 33,8 (\pm 11,8), et le score Hoehn et Yahr moyen de 2,5 (\pm 0,7). Aucun des patients ne présentait de déficit, notamment ORL, pouvant gêner l'exploration. Nous les avons comparé à 20 témoins, âgés de 59 à 75 ans (moyenne : 66,5). Il s'agissait de 8 hommes et 12 femmes, indemnes d'affections neurologiques ou ORL.

II Méthodes

Tous les patients sélectionnés ont rempli un auto-questionnaire (Questionnaire des troubles de la marche et du freezing, « FOG questionnaire », distribué à 115 patients au total) (Giladi et al., 2000). La cohorte de patients était suivie dans le service de neurologie et pathologie du mouvement. Le questionnaire était distribué par un neurologue, expliquant chaque question, et ce que sont freezing et festination de la marche.

Les patients sélectionnés étaient évalués en condition *off drug* (à jeun de traitement depuis 12 heures). Les patients bénéficiaient d'une évaluation motrice à l'aide de l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale, partie 3 (Fahn et al, 1987), ainsi que la réalisation d'un score d'intelligibilité (Auzou et al, 1998). C'est lors de l'épreuve de tapping que le profil (accélération, ralentissements, blocages ou normal) était coté en réalisation spontanée. De

même, la présence d'un tremblement était repérée cliniquement et enregistrée à l'aide d'une mire retro réfléchissante située sur le poignet ou le pied affecté.

Le score d'intelligibilité est un score composite sur 24 points, comprenant la lecture de 10 mots, 10 phrases et une analyse de la parole conversationnelle. Cette échelle validée, simple et rapide permet une appréciation de la sévérité de la dysarthrie parkinsonienne. Un score de 24 correspond à une parole normale, entre 18 et 24 : dysarthrie légère, entre 12 et 18 : dysarthrie modérée, entre 8 et 12 : dysarthrie sévère.

2.1) Acquisition des données

Le mouvement analysé était un mouvement répétitif simple : la répétition de la syllabe /pa/. Chaque sujet était assis dans un fauteuil. La fréquence des mouvements répétitifs était imposée par un bip sonore. Onze fréquences ont ainsi été testées : 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3 ; 3,5 ; 4 ; 4,5 ; 5 ; 6 et 7 Hz. Les fréquences imposées (FI) ont été présentées dans l'ordre ascendant. La durée de chaque enregistrement était de 15 à 30 secondes. Chaque tâche a été réalisée à 2 reprises pour l'ensemble des FI, afin d'avoir 30 productions enregistrables pour chaque fréquence imposée. L'analyse des mouvements fut réalisée en utilisant le système opto-electronique « VICON ». Trois caméras de détection disposées à une distance de 2 à 4 mètres enregistraient les mouvements. La fréquence d'échantillonnage était de 200 Hz. Cinq marqueurs rétro-réfléchissants ont été utilisés : 4 au niveau de la face, 1 au niveau de la main. Au niveau de la face, ils étaient fixés sur la ligne médiane de haut en bas, 2 cm au dessus du nasion, au niveau de la lèvre supérieure, de la lèvre inférieure et la mâchoire. Le marqueur situé au niveau de la main ou de la jambe afin d'objectiver la présence d'un tremblement périphérique.

2.2) Traitement des données

L'enregistrement était débuté dès le début de la série motrice et les 2 premières productions étaient systématiquement exclues. Le traitement des données par le logiciel Matlab permettait la visualisation des courbes de déplacement et de vitesse pour chacune des

épreuves. Nous avons mesuré amplitude et fréquence de déplacement des marqueurs situés au niveau de la lèvre inférieure et de la mâchoire, la distance minimale détectable par le système était de 2 mm. Chez les sujets témoins, 30 mesures ont été effectuées pour chaque FI. Chez les patients, nous avons réussi à effectuer le même nombre de mesures dans la majorité des cas. Cependant, la performance des patients pouvait se dégrader aux FI élevées. La saisie des mesures était réalisée de façon semi-automatique. Le curseur se plaçait automatiquement sur les valeurs minimales et maximales successives. La correction éventuelle de chaque donnée était faite manuellement.

Deux paramètres ont été étudiés : **la fréquence exécutée moyenne**, correspondant à la fréquence moyenne observée pour chaque FI, calculée sur 30 productions. La festination orofaciale était définie comme une fréquence exécutée (FE) supérieure à la fréquence exécutée des témoins plus 2 écarts types, pour au moins une fréquence imposée. Cette définition avait été proposée par Konzack et al., (1997). **La fréquence exécutée instantanée** observée sur 30 productions (analyse temporelle). C'est à partir de cette dernière qu'ont été calculés les coefficients de variation des productions.

2.3) Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel SAS afin de réaliser l'analyse des différents paramètres. Pour les analyses de corrélation, nous avons exprimé les paramètres analysés en moyenne \pm écart-type.

III Résultats

3.1) Phénoménologie de la festination orofaciale : Analyse des fréquences exécutées moyennes

3.1.1) Incidence de la festination orofaciale

La festination orofaciale a été mise en évidence chez 18 des 40 patients parkinsoniens (45%), mais chez aucun sujet témoin. Chez ces derniers, on observe une fréquence moyenne exécutée égale à la Fi de 1 à 5 Hz, puis un ralentissement pour des valeurs de Fi à 6 et 7 Hz avec une augmentation progressive de la variabilité des performances individuelles (cf **tableau 3**). L'analyse des performances des patients parkinsoniens est difficile car les productions sont plus hétérogènes que chez les témoins. Globalement, on peut retenir 3 profils : patients présentant des performances comparables à celle des témoins (N=12), patients présentant une festination orofaciale (N=18/40), et patients présentant un ralentissement plus précoce que la population témoin (N=10).

Tableau 3 : Fe (moyennes et écarts types) en fonction de la Fi des 20 témoins.

FI	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	6	7
Moy	0,96	1,45	1,91	2,42	2,9	3,43	3,9	4,4	4,9	5,7	6,4
Déviati on standard	0,07	0,13	0,22	0,28	0,29	0,38	0,37	0,39	0,39	0,6	0,7

Le **seuil de festination** était défini par la première FI pour laquelle il existe une festination orofaciale (Figure 1).

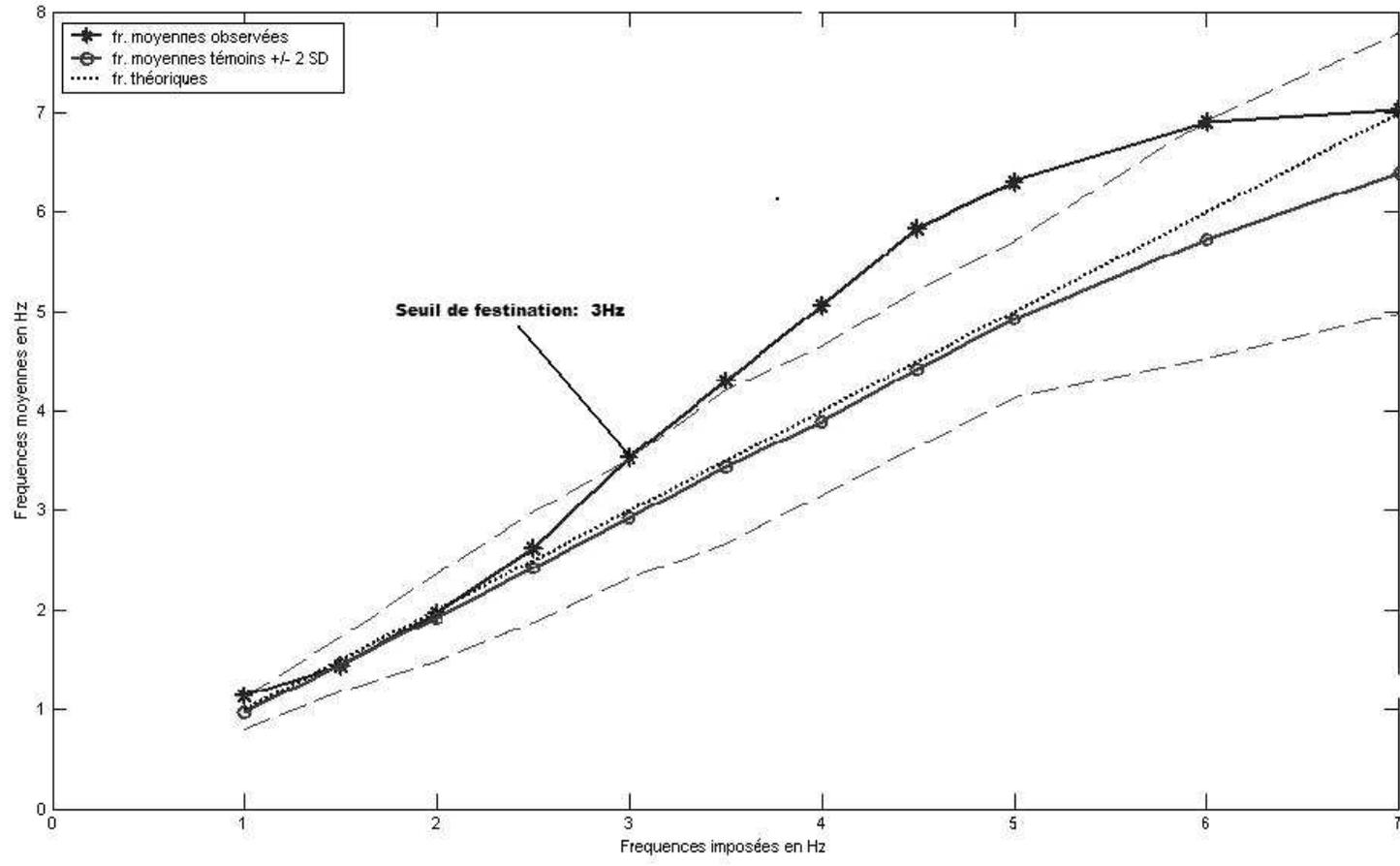


Figure 1 : Seuil de festination chez un patient

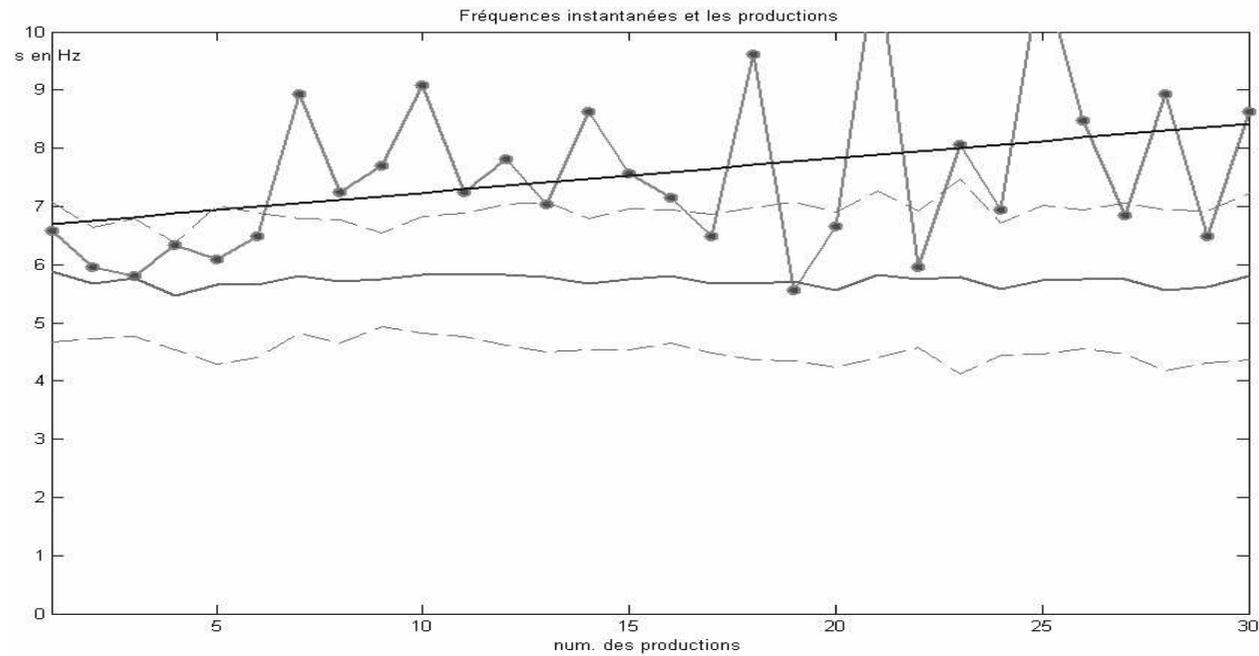


Figure 2 : Représentation des fréquences instantanées à la fréquence imposée de 6,5 Hz (en ordonnée). En rose, la moyenne des productions instantanées des témoins ± 2 écarts types. En vert, les productions instantanées d'un patient présentant une festination orofaciale. En bleu, droite de régression linéaire.

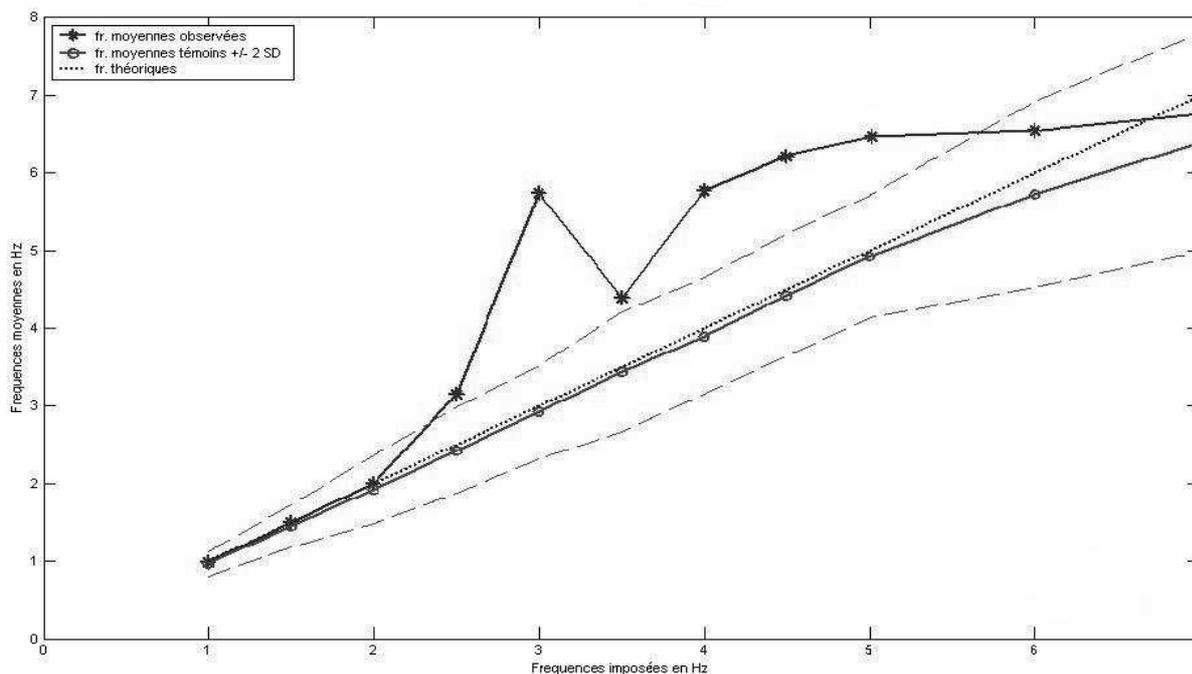


Figure 3 : Représentation des productions d'un patient parkinsonien ; les productions festinantes sont observées entre 2,5 et 5 Hz (courbe rouge). Le seuil de festination est à 2,5 Hz.

3.1.2) Etudes de corrélation

Les principales données épidémiologiques des 2 groupes sont représentées dans le **tableau 3**. La festination orofaciale est liée à la sévérité de l'atteinte axiale, le score Hoehn et Yahr étant significativement plus sévère chez les patients présentant une festination orofaciale ($p=0,025$). La présence d'une festination orofaciale n'est pas corrélée à l'âge ($p=0,632$), la durée d'évolution de la maladie ($p=0,162$), au score UPDRS III ($p=0,397$), au traitement (dose en équivalent dopa journalier ; $p=0,445$). Le tremblement est observé à une fréquence égale dans les 2 groupes.

Tableau 4: Phénoménologie de la festination orofaciale (moyennes et écarts types des 2 groupes : festinants et non festinants)

	Festinants (N= 18)	Non festinants (N= 22)	p
Age (années)	60,8 (8,1)	62,7 (10,2)	0,63
Durée évolution (années)	12,7 (4,5)	11,3 (4,9)	0,16
UPDRS III (/ 108)	35 (12,1)	32,9 (9,9)	0,39
Hoehn et Yahr	2,9 (0,53)	1,75 (0,35)	0,025
L-Dopa (mg par jour)	931 (476)	791 (274)	0,445
Tremblement	13	13	-

3.1.3) Corrélation entre festination orofaciale et troubles axiaux

La corrélation des données de l'interrogatoire, du questionnaire et l'évaluation clinique en condition *off drug* permettait de classer les patients sélectionnés en 4 catégories : les patients présentant une festination de la marche isolée (5 patients), les patients présentant festination et freezing de la marche (17 patients), les patients présentant freezing de la marche isolé (9 patients) et les patients ne présentant ni freezing, ni festination de la marche (9 patients).

Festation orofaciale et festination de la marche sont corrélés ($p=0,01$, **tableau 5**). Festation orofaciale et freezing de la marche ne sont pas corrélés ($p=0,596$).

	FOF (N=18)	Ralentissement (N=11)	Exécution normale (N=11)	Etude du tapping (clinique)
Festination de la marche (N=5)	80% (4)	∅	20 % (1)	Accélération: 4 Blocage: 1
Freezing de la marche (N= 9)	11% (1)	66 % (6)	22 % (2)	Accélération:1 Hypokinésie: 6 Blocage: 2
Festination + freezing de la marche (N=17)	70 % (12)	30 % (5)	∅	Accélération: 10 Hypokinésie +Blocage: 7
Absence de troubles de la marche (N=9)	12 % (1)	∅	88% (8)	Normal: 5 Hypokinésie + Blocage:4

Tableau 5 : Corrélation entre la présence de troubles de la marche (colonne 1) et le profil des productions observées lors des épreuves de diadococinésie oro faciale (**FOF** pour festination oro faciale, ralentissement ou normal) et l'analyse clinique de l'épreuve de tapping réalisée en condition spontanée (colonne 4)

3.1.4) Corrélation au score d'intelligibilité

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de sévérité de la dysarthrie ($p = 0.23$). Le score d'intelligibilité moyen des patients présentant une festination orofaciale était de 19,6 /24 ($\pm 2,80$), celui des patients « non festinants » de 20,55 /24 ($\pm 1,41$).

3.2) Approche physiopathologique de la festination oro faciale

3.2.1) Corrélation aux épreuves de « tapping » (analyse clinique)

L'analyse clinique des mouvements de tapping au niveau du membre supérieur révélait une bonne corrélation entre le profil de réalisation du mouvement au niveau du membre supérieur et le profil observé au niveau oro facial. Ainsi, chez les patients présentant une festination oro faciale, on observait plus fréquemment un phénomène d'accélération au niveau du membre supérieur ($N = 4$, **tableau 5**), tandis que chez les patients présentant un profil de ralentissement des FE au niveau oro facial, on observait plus fréquemment ralentissements et blocages au niveau du membre supérieur ($N= 11$, lignes 2 et 3 du **tableau 5**).

3.2.2) Corrélation à la présence d'un tremblement

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre la festination oro faciale et la présence d'un tremblement au niveau d'un membre (main ou pied), celui-ci était présent à fréquence égale chez les patients festinants et non festinants ($N= 13$ dans chaque groupe).

3.2.3) Analyse de variabilité des productions instantanées

Sur les 3 valeurs analysées (3 , 4,5, 5Hz), nous avons mis en évidence une différence significative pour la valeur de 3 Hz, traduisant une hypervariabilité ($p=0,03$). Un test de Wilcoxon a retrouvé une différence significative entre les patients festinants et les témoins ($p=0,001$), ainsi qu'entre les patients festinants et les non festinants ($p=0,01$).

IV Discussion

La festination orofaciale peut se définir comme l'exécution de séquences motrices rapides alternatives avec une FE supérieure à la FI au niveau de la sphère oro faciale, lors d'épreuves de diadocinésie. Elle partage les caractéristiques de troubles axiaux de la MP et correspond à une anomalie rythmique paroxystique d'exécution du mouvement.

Elle semble fréquente dans la MP, nous l'avons mise en évidence chez 45 % des patients enregistrés, en haute corrélation avec la sévérité des troubles axiaux (score Hoehn et Yahr dans notre étude), et à la présence d'une festination de la marche, mais non du freezing de la marche. On peut considérer qu'il s'agit d'un phénomène pathologique puisqu'elle n'a été mise en évidence chez aucun des témoins appariés en âge.

La festination orofaciale ne semble pas corrélée à la sévérité de la dysarthrie, nous laissant supposer que le déficit articulatoire observé dans la MP ne serait pas directement lié aux défauts d'amplitude dans les mouvements d'ouverture et de fermeture de la bouche. La répétition spontanée de syllabes ne semble donc pas altérée en termes de variables acoustiques (Ackerman et al., 1991). Cliniquement, la festination orofaciale pourrait correspondre à la tachyphémie paroxystique observée chez certains patients, tandis que le freezing correspondrait aux phénomènes de persévération et palilalie (Ackerman et al., 1993).

Notre analyse perceptive de la dysarthrie a été réalisée à l'aide du score d'intelligibilité qui correspond à un score global et peut donc être réduit par de nombreux facteurs comme une hypophonie massive, des troubles articulatoires importants ou une anomalie du débit avec tachyphémie. Ces données devront être précisées par l'emploi d'une technique plus globale (analyse acoustique) de la sévérité de la dysarthrie.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre la présence d'une FOF et d'un tremblement. En revanche, la FOF semble correspondre à une **perturbation rythmique de l'exécution du mouvement**, (« dysrythmicité » selon Hausdorff et al., 2003) en raison de la bonne corrélation observée entre la présence de productions festinantes à

l'étage oro-facial et d'accélération lors du tapping chez un même patient. La perturbation observée lors de l'exécution des séquences motrices alternatives pourrait être en rapport avec une perturbation des signaux internes qui structurent le mouvement tout au long de son exécution, comme cela a été décrit dans les troubles de la marche (Georgiou et al., 1994 ; Morris et al., 1994). En effet, concernant la corrélation des épreuves de diadococinésie et les troubles de la marche, il existait une corrélation entre la présence d'un ralentissement pour des fréquences supérieures ou égales à 5 Hz chez certains patients présentant préférentiellement un freezing de la marche, reflétant l'akinésie (tableau 4, ref 11). D'autre part, la corrélation significative observée entre FOF et festination de la marche, nous a amené à étudier le profil cinématique des productions instantanées : comme pour la festination de la marche, il semble exister une diminution de la vitesse et de l'« amplitude » des productions, en parallèle à une augmentation de la cadence (Nieuwboer et al., 2001). L'hyper variabilité décrite dans les épisodes de freezing et de festination de la marche (Hausdorff et al., 1998, 2003 ; Ebbersbach et al., 1999 ; Morris et al., 1994) a été retrouvée également lors de l'analyse des productions festinantes pour la FE de 3 Hz, en comparaison aux productions des patients parkinsoniens non festinants et des témoins.

Néanmoins, l'exécution de mouvements oro-faciaux rapides à fréquences imposées progressivement croissantes correspond à une tâche plus complexe que la marche à vitesse spontanée. Cela nécessite une intégration à un niveau plus élevé (cortical) des données, et la présence d'un déficit attentionnel de nature sous cortico-frontal comme celui observé dans la MP évoluée pourrait également interférer avec les résultats.

Chapitre IV :

Analyse des paramètres cinématiques de

la marche et du freezing dans la MP

évoluée

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Moreau C, Defebvre L, Bleuse S, Blatt JL, Duhamel A, Bloem B, DestéeA, Krystkowiak P. Externally provoked freezing of gait in open run ways in advanced PD patients results from motor and mental collapse. *J Neural Transm* 2008 Epub ahead of print (Annexe)

I. Sujets

Les 10 patients inclus présentaient un freezing sévère, caractérisé par des blocages de durée égale ou supérieure à 10 s, pluriquotidiens. Le recrutement des patients s'effectuait à l'aide d'un questionnaire des troubles de la marche et des chutes (traduction du « *Gait and falls questionnaire* », Giladi et al., 2001) remis à chaque patient. Le sex ratio était de 7 hommes pour 3 femmes. L'âge moyen était de $69 \pm 6,1$ ans [min. 57/ max 80]. La durée d'évolution moyenne de la maladie était de $18 \pm 3,09$ années [min 13/ max 22]. La dose moyenne d'équivalent dopaminergique quotidienne était de $840 \pm 464,7$ mg [min 300/ max 1900]. Le score moteur UPDRS III en condition off drug était de $36 \pm 7,25$ [min 27 / max 52].

Etaient exclus : les patients présentant une posture antéfléchie sévère (score > 2 item 28 score UPDRS III) ceci pouvant perturber l'enregistrement, une instabilité posturale spontanée avec risque de chute pendant l'enregistrement (score > 3 item 29 score UPDRS III), un trouble de la marche nécessitant une aide humaine ou mécanique en condition *off drug* (> 2 item 30 score UPDRS III et/ou score Hoehn et Yahr > 3), des troubles cognitifs perturbant la compréhension des consignes, défini par un score à l'échelle de Mattis < 130 et selon les critères du DSM IV, des manifestations de type psychose dopaminergique, des pathologies de l'appareil locomoteur perturbant la marche (rhumatologique ou orthopédique).

II Méthodes

2.1) Procédure d'analyse de la marche : acquisition des données

Les paramètres cinématiques spatio-temporels de la marche stabilisée et / ou des cycles précédant un épisode de freezing ont été analysés à l'aide d'un système opto-électronique d'analyse du mouvement (VICON Oxfordmetrics, Oxford, England, cf supra) avec 6 caméras infra rouges (fréquence d'échantillonnage de 50 Hz). Nous avons uniquement analysé les épisodes de freezing en cours de marche, et non le retard d'initiation (« freezing au démarrage »). Quinze sphères retroréfléctives de diamètre 2,5 cm ont été posées sur les différents segments du bassin et des membres inférieurs. Les 15 marqueurs ont été posés après identification des repères anatomiques toujours par le même opérateur, selon la procédure « plug in gait » de modèle de l'hémicorps inférieur. Les points anatomiques pré-définis étaient de manière bilatérale les épines iliaques antéro-supérieures, les genoux, les cuisses, les jambes, les malléoles externes et les orteils, ainsi qu'un marqueur au niveau du sacrum. Les sphères étaient illuminées par des stroboscopes infrarouges synchronisés avec les caméras. Les trajectoires dans les 3 plans de l'espace (frontal, sagittal, axial) étaient enregistrées par des caméras placées à des positions fixes dans la pièce, déterminant un couloir de marche de 12 m de long avec un volume d'acquisition de 6 m de long, 1,50 m de large et 1,40 m de hauteur.

Pour chaque patient, un essai en position statique était réalisé afin de permettre un calibrage des différents axes des membres inférieurs (le sujet restant debout et immobile sur une plateforme de force). L'acquisition des données commençait environ 1 seconde avant l'entrée du sujet dans la zone et cessait une seconde après sa traversée.

Les paramètres cinématiques spatio-temporels analysés étaient les suivants :

- *Longueur du cycle ou longueur du double-pas (stride length)* : distance qui sépare un point donné du même pied entre 2 appuis successifs (m).
- *Durée de cycle ou durée du double-pas (stride time)* : intervalle de temps au cours duquel un des membres inférieurs réalise successivement une phase d'appui et une phase d'oscillation (s).

- *Cadence* : nombre de pas par minute.
- *Vitesse moyenne de progression* : produit de la cadence par la longueur de pas divisé par 60 (m/s).
- *Simple appui, double appui, rapport simple appui sur double appui* : Ces différents temps en s sont définis Figure 4. Au moment précis du contact du talon avec le sol (membre inférieur droit observé), le marcheur se trouve dans une situation de double appui ou double contact initial (DC 1) : les orteils du pied qui va quitter le sol n'ont pas rompu le contact et le talon fournit l'appui principal. Pendant la période intermédiaire, un seul pied à plat au sol est en contact avec le sol (simple appui ou contact, SC). En fin de phase d'appui, les orteils du côté observé fournissent encore un contact, tandis que le talon controlatéral accepte la majeure partie du poids du marcheur (double appui ou contact final, ou DC2). Le rapport simple appui sur double appui représente un indice de stabilité posturale pendant la phase d'appui.

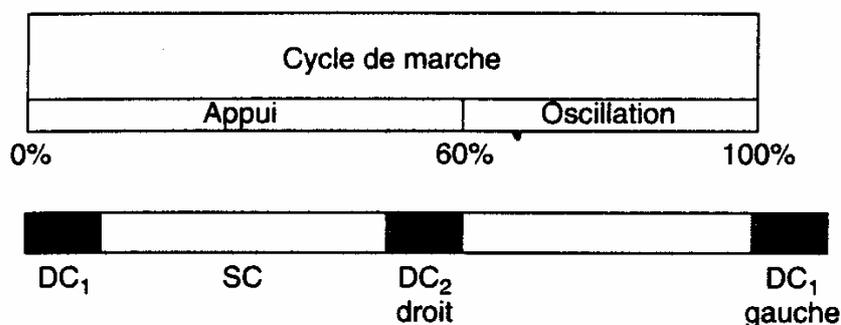


Figure 4 : les divisions de la phase d'appui

(extrait de : « La marche humaine, la course et le saut », Eric Viel, 2000).

2.2) Procédure

L'étude était réalisée en simple aveugle, l'ordre de passage aux différentes vitesses et cadences imposées était randomisé par tirage au sort. Dans un premier temps, nous avons enregistré 5 passages à allure spontanée pour chaque sujet. Le sujet démarrait à l'entrée du couloir de marche, le démarrage étant auto-commandé, et la trajectoire en ligne droite jusqu'à la fin du couloir de marche. Nous avons analysé 2 des 5 passages, et déterminé les vitesses moyennes et cadences moyennes observées sur 10 cycles de marche. Nous nous sommes basés sur la « vitesse spontanée » et « cadence spontanée » ainsi déterminées pour calculer les vitesses et cadences imposées.

Un épisode de freezing était défini par un arrêt involontaire de la marche, d'une durée supérieure ou égale à 5 secondes (freezing sévère), survenant en ligne droite et pouvant être précédé de piétinements. Les épisodes plus brefs étaient précédés des mêmes perturbations cinématiques, mais nous n'avons pas exposés ces résultats.

Dans un second temps, nous avons réalisé des séries de 5 passages par vitesse à 4 vitesses imposées différentes et 5 passages par cadence à 4 cadences imposées différentes. Cadences et vitesses imposées étaient respectivement de 20 et 40 % en dessous (« condition cadence moins 40 % » = CM 40, CM 20, et VM 40 et VM 20) et 20 à 40 % au dessus des cadences et vitesses spontanées du sujet (conditions CP 20 et CP 40 et VP 20 et VP 40).

Les vitesses étaient imposées à l'aide une mire retro-réfléchissante située à hauteur d'yeux du sujet, et se déplaçant grâce à un rail électrique relié au plafond. Les cadences étaient imposées à l'aide d'un métronome. Les appareils (rail et métronome) ont été calibrés de manière à obtenir un maximum de précision et de reproductibilité dans les mesures.

Les enregistrements dynamiques de marche ont été réalisés sur la totalité du parcours : le patient placé au début du parcours de marche, démarrant spontanément et marchant dans le couloir dont une partie est située dans le volume d'acquisition (qui comprend également les

plates-formes de force), jusqu'à ce qu'on lui donne l'ordre d'arrêter. Le patient revenait ensuite se placer à l'endroit initial. Le comptage du nombre de freezing a été réalisé pour chaque condition imposée.

2.3) Traitement informatique des données

Une reconstruction informatique de la trajectoire tridimensionnelle des différents marqueurs était effectuée dans un second temps. L'identification manuelle de chaque marqueur a permis de reconstruire informatiquement les trajectoires tridimensionnelles. Un logiciel spécifique (**POLYGON**) a reconstruit la trajectoire tridimensionnelle des centres articulaires internes, à partir d'un modèle biomécanique prenant en compte notamment des paramètres anthropométriques, permettant une analyse cinématique. Nous avons procédé à l'identification des cycles de marche en déterminant l'instant du *foot off* (pied ou talon ou orteil décollé du sol), du *foot contact* (pose du talon ou de l'orteil au sol), en s'aidant de la trajectoire des marqueurs de pied. Dans une troisième étape le logiciel a calculé les paramètres cinématiques spatiaux : longueur du cycle de marche (m), vitesse (m/s) et temporels suivants : cadence (pas/ min), durée du cycle de marche (s) et durée de la phase de double appui (s).

2.4) Analyse statistique

Les 3 premiers cycles de chaque passage n'ont pas été pris en compte. L'analyse porte sur 14 cycles de marche en moyenne pour la marche stabilisée (7 à gauche et 7 à droite). Nous avons comparé les moyennes observées pour les 5 paramètres (cadence, vitesse, longueur des cycles, durée des cycles, double appui) dans les 4 conditions de vitesses imposées et 4 conditions de cadences imposées à la marche spontanée en utilisant une analyse de la variance sur les rangs (conditions répétées, test non paramétrique de Wilcoxon, $p < 0,05$, logiciel SPSS 9.0 pour Windows).

La précision de l'analyse de variabilité dépend du nombre de cycles analysés. Nous avons

pris en compte 14 cycles en moyenne (7 à droite, 7 à gauche), en ce qui concerne l'analyse cinématique des cycles précédant un freezing, les 5 cycles précédant étaient pris en compte. Le nombre minimum d'essais nécessaire choisi pour mettre en évidence la variabilité intra-individuelle d'un cycle à l'autre des patients parkinsoniens s'est basé sur les travaux d'Hausdorff et al., (1998 ; 2003). Le coefficient de variation utilisé pour apprécier la variabilité intra individuelle de tous les paramètres étudiés était défini par le rapport : $100 \times (\text{écart-type} / \text{moyenne})$. Pour comparer coefficients de variation et écart type (Hausdorff et al, 1998, 2003), nous avons utilisé une analyse de la variance avec modèle mixte (la condition étant le facteur fixe et le sujet, le facteur aléatoire). Cette analyse a permis d'augmenter la puissance malgré le faible nombre de sujets et de tenir compte de corrélations intra-sujet (procédure mixed de SAS). Le risque α était fixé à 5 %.

La même procédure a été réalisée pour la comparaison de 10 cycles de marche pour la condition imposée CP 40 sur les 5 cycles précédant un freezing.

III Résultats

3.1) Dénombrement des épisodes de freezing

Six des 10 patients enregistrés ont présenté un ou plusieurs épisodes de freezing en condition imposée. En terme de vitesse, nous avons observé des freezing chez 5 des 6 patients en condition « vitesse moins 20 % » (VM20), et chez 4 /6 patients en condition « vitesse plus 40 % » (VP40). Vu le faible échantillon de patients, nous n'avons pas réalisé d'analyse statistique.

En terme de cadence, nous avons observé de manière systématique et reproductible chez ces 6 patients des épisodes de freezing à CP 40 %. Trois patients ont présenté un freezing aux cadences spontanée moins 40 % (CM 40), et plus 20 % (CP 20).

	VM40	VM 20	VP 20	VP 40	CM 40	CM 20	CP20	CP 40
Nombre de freezing	3	11	2	12	4	1	5	16

Tableau 6 : Nombre de freezing observés dans les 8 conditions imposées

3.2) Analyse descriptive des paramètres cinématiques de marche en conditions spontanées et imposées

3.2.1) Analyse comparative des conditions spontanées (CS) versus imposées (CI)

Les données concernant les valeurs moyennes, les coefficients de variabilité et les résultats des analyses statistiques sont résumés dans le tableau 7 pour les cadences spontanées et imposées et le tableau 8 pour les vitesses.

Pour les cadences, il existait une différence significative entre la valeur de cadence spontanée moyenne et toutes les valeurs imposées CM 40, CM 20, CP 20, CP 40 ($p < 0,05$, **tableau 7**). Pour les vitesses, seules les valeurs VM 40 et VP 40 étaient significativement différentes de la vitesse spontanée, tandis que VM 20 et VP 20 ne différaient pas (**tableau 8**).

La longueur des pas n'augmentait pas significativement pour des vitesses imposées supérieures à la vitesse spontanée du sujet (VP 20 et VP 40). Il existait en revanche une diminution significative de la longueur de pas moyenne pour les vitesses imposées inférieures (VM 40 et VM 20, $p < 0,01$). La longueur des pas variait également en fonction de la cadence ; la longueur de l'enjambée se réduisant d'autant plus que la cadence augmentait (CM 40, $p < 0,05$; CM 20, $p < 0,05$; CP 40, $p < 0,05$).

La durée du pas était significativement plus courte pour les vitesses imposées supérieures (VP 20, $p < 0,05$; VP 40, $p < 0,01$), alors qu'il n'existait pas de différence significative pour les vitesses inférieures (VM 40 et VM 20). Les résultats pour les cadences imposées étaient plus homogènes : la durée du pas évoluant dans le sens inverse par rapport à la cadence et l'on

observait un allongement significatif de la durée du pas pour les cadences CM 40 ($p < 0,01$) et CM 20 ($p < 0,01$) avec une diminution inversement proportionnelle pour CP 20 ($p < 0,05$) et CP 40 ($p < 0,01$).

La durée de double appui était significativement supérieure en condition de vitesse imposée inférieure (DA VM 40 = 0,44 versus 0,34 en vitesse spontanée, $p < 0,05$ et DA VP 40 = 0,22 versus 0,44 en vitesse spontanée, $p < 0,01$). La même tendance était observée en termes de cadences imposées (DA CM 40 = 0,66 versus 0,34 en vitesse spontanée et DA CP 40 = 0,32, p NS).

3.2.2) Analyse de la relation cadence / vitesse

Concernant les cadences, il existait une différence significative entre la cadence spontanée et toutes les valeurs de cadences imposées (CM 40, CM 20, CP 20 et CP 40, $p < 0,05$). A l'échelon individuel, les valeurs de cadences observées se répartissaient de façon homogène autour de la norme attendue. Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'élévation significative de la vitesse à cadences imposées élevées (CP 20 et CP 40, p NS). Il existait une diminution significative de la longueur des cycles lorsque la cadence imposée s'élevait.

En termes de vitesses, seules les valeurs de VM 40 et VP 40 différaient significativement de la vitesse spontanée. Pour la condition VP 40, l'augmentation de la vitesse s'accompagnait d'une élévation significative de la cadence, mais pas de la longueur de cycles.

3.3) Etude des coefficients de variabilité dans les différentes conditions imposées

La comparaison des coefficients de variation dans les différentes conditions spontanées et imposées a été effectuée pour les paramètres suivants : longueur des cycles (paramètre spatial), cadences et durée des cycles (paramètre temporel).

En condition spontanée, le coefficient de variation de la longueur des cycles était d'environ 7 %. La variabilité de la longueur des pas était significativement augmentée dans toutes les conditions de vitesses imposées par rapport à la vitesse spontanée. La variabilité de la

longueur des cycles semblait plus importante pour les vitesses inférieures (VM 40 : CV = 17,09 ; $p_{CV} < 0,05$, $p_{SD} < 0,05$) que pour les vitesses maximales (VP 40 : CV = 13,75 ; $p_{CV} < 0,05$ et $p_{SD} < 0,05$). De même dans toutes les conditions de cadence imposées, on observait un coefficient de variation deux fois supérieur à la condition de marche spontanée.

Le coefficient de variation de la cadence était significativement plus élevé pour les valeurs de vitesses imposées inférieures (VM 40, $p < 0,001$, VM 20, $p < 0,01$, VP 20, $p < 0,01$), ainsi que pour les valeurs de cadences imposées inférieures (CM 40, $p < 0,05$). Il existait un profil inverse entre coefficient de variation du paramètre durée des pas et nombre de freezing enregistrés. Ainsi, en conditions de vitesses imposées, la variabilité de la durée des cycles était maximale pour les gammes de vitesses inférieures (VM 40 : CV = 12,56, $p_{CV} < 0,001$, $p_{SD} < 0,001$; VM 20 : CV = 8,06, $p < 0,05$; VP 20 : CV = 11,98, $p_{CV} < 0,01$, $p_{SD} < 0,01$), alors que le maximum de freezing est observé pour VP 40 (CV = 6,63, p NS). Un résultat comparable a été obtenu en termes de cadences imposées : la variabilité maximale étant observée dans les conditions inférieures : CM 40 (CV = 12,93 ; $p_{CV} < 0,01$, $p_{SD} < 0,001$) et CP 40 (CV = 7,94, $p_{CV} < 0,05$).

3.4) Comparaison de la marche en condition imposée et des 5 cycles précédant un freezing (Tableau 9)

Seule la condition CP 40 a pu faire l'objet de cette analyse en raison de l'effectif suffisant de patients ayant présenté un freezing à cette cadence (N = 6). Dans un premier temps nous avons comparé les valeurs moyennes des paramètres des 5 cycles précédant un freezing aux valeurs moyennes obtenues en marche spontanée pour la même condition imposée (CP 40) chez les mêmes patients (moyenne calculée sur 10 cycles). Puis nous avons comparé les coefficients de variabilité des paramètres de la marche en condition imposée CP 40 aux 5 cycles précédant un freezing chez les 6 patients. Il existait une augmentation significative de la cadence en parallèle à une décroissance de la vitesse de marche ($p = 0,04$) avant un épisode de freezing. S'y ajoutaient un effondrement de la longueur du pas ($p = 0,04$) et un

allongement modéré de la phase de double appui (NS). Comme décrit dans la première partie des résultats, on retrouvait un coefficient de variabilité significativement supérieur en terme de longueur des enjambées ($p_{CV} = 0,02$) mais non en terme de durée du cycle.

		MOY	SD	CV	SD CV	p moy (wil.)	p cv(mp)	p SD (mp)
Cadence (cycle/mn)	CCSP	55,26	6,10	5,23	3,63			
	CM40	35,42	8,05	9,55	8,07	**	*	
	CM20	44,22	7,94	5,98	2,92	**	NS	
	CP20	62,38	8,27	7,05	4,31	***	NS	
	CP40	68,62	10,03	6,91	3,16	**	NS	
Vitesse (m/s)	CSP	0,62	0,17	7,33	3,07			
	CM40	0,34	0,14	17,74	9,67	**	***	
	CM20	0,45	0,16	12,78	7,02	**	*	
	CP20	0,6	0,22	13,88	6,47	NS	**	
	CP40	0,63	0,27	12,2	4,8	NS	*	
Longueur du cycle (m)	CSP	0,68	0,19	6,83	3,25			
	CM40	0,58	0,23	13,19	7,29	*	**	*
	CM20	0,62	0,23	12,22	7,1	*	*	*
	CP20	0,6	0,25	11,85	5,03	NS	*	*
	CP40	0,58	0,28	13,26	8,68	*	**	NS
Durée du cycle (s)	CSP	1,1	0,12	5,29	4			
	CM40	1,78	0,45	12,93	11,41	**	**	***
	CM20	1,43	0,26	6,87	4,69	**	NS	*
	CP20	1	0,11	7,62	5,85	*	NS	NS
	CP40	0,89	0,11	7,94	5,94	**	NS	NS
Temps de double appui (s)	CSP	0,34	0,08	14,83	9,23			
	CM40	0,66	0,3	22,16	10,08	**	*	
	CM20	0,49	0,15	14,57	6,79	**	NS	
	CP20	0,3	0,05	15,86	7,36	NS	NS	
	CP40	0,32	0,2	19,92	14,5	NS	NS	

Tableau 7 : Valeurs moyennes des différents paramètres en condition de cadence spontanée (1^e ligne), et dans les 4 conditions imposées (2, 3, 4^e lignes).

Vitesses V (m/ s), longueur des cycles LP (m), durée des cycles DP (s) et temps de double appui DA (s) dans les 5 conditions de cadences suivantes : CCSP : condition cadence spontanée ; CM40 : cadence spontanée moins 40 % ; CM 20 : cadence spontanée moins 20% ; CP 20 : cadence spontanée plus 20 %, CP 40 : cadence spontanée plus 40 %. Moy : cadence moyenne exécutée, SD : écart-type, CV : coefficient de variation (%), SD CV : écart-type du coefficient de variation, p moy : comparaison

de chaque paramètre en condition spontanée et conditions imposées (test de Wilcoxon) ; p CV, p SD : comparaison des coefficients de variation entre condition spontanée et conditions imposées pour chaque paramètre. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; NS : non significatif.

		MOY	SD	CV	SD CV	p moy (wil.)	p cv (mp)	p SD (mp)
Cadence (cycle/mn)	VSP	55,26	6,10	5,23	3,63			
	VM40	57,06	14,57	13,12	8,95	NS	***	
	VM20	65,74	19,60	8,05	4,62	*	*	
	VP20	63,32	11,44	9,28	5,17	*	**	
	VP40	66,84	8,55	6,16	2,69	*	NS	
Vitesse (m/s)	VSP	0,62	0,17	7,33	3,07			
	VM40	0,38	0,19	20,17	7,87	**	***	
	VM20	0,56	0,22	11,97	6,06	NS	*	
	VP20	0,63	0,2	13,43	9,4	NS	*	
	VP40	0,84	0,31	9,5	8,72	**	NS	
Longueur du cycle (m)	VSP	0,68	0,19	6,83	3,25			
	VM40	0,4	0,23	17,09	6,03	**	***	*
	VM20	0,54	0,23	14,1	7,99	**	**	*
	VP20	0,62	0,22	12,68	6,49	NS	**	*
	VP40	0,75	0,3	13,75	12,72	NS	*	*
Durée du cycle (s)	VSP	1,1	0,12	5,29	4			
	VM40	1,07	0,23	12,56	6,85	NS	***	***
	VM20	0,98	0,2	8,06	4,89	NS	*	NS
	VP20	0,98	0,2	11,98	9,24	*	**	**
	VP40	0,91	0,11	6,63	3,19	**	NS	NS
Temps de double appui (s)	VSP	0,34	0,08	14,83	9,23			
	VM40	0,44	0,21	24,65	8,59	*	**	
	VM20	0,32	0,13	17,93	8,34	NS	*	
	VP20	0,32	0,05	19,48	7,1	NS	*	
	VP40	0,22	0,06	30,55	29,35	**	**	

Tableau 8 : Valeurs moyennes des différents paramètres en condition de vitesse spontanée (1^e ligne), et dans les 4 conditions imposées (2, 3, 4^e lignes).

Cadences C (m/ s), longueur des cycles LP (m), durée des cycles DP (s) et temps de double appui DA (s) dans les 5 conditions de vitesses suivantes : VSP : vitesse spontanée ; VM40 : vitesse spontanée moins 40 % ; VM 20 : vitesse spontanée moins 20% ; VP 20 : vitesse spontanée plus 20 %, VP 40 : vitesse spontanée plus 40 %. Moy : vitesse moyenne exécutée, SD : écart-type, CV : coefficient de variation (%), SD CV : écart-type du coefficient de variation, p moy : comparaison de chaque paramètre en condition spontanée et conditions imposées (test de Wilcoxon) ; p CV, p SD :

comparaison des coefficients de variation entre condition spontanée et conditions imposées pour chaque paramètre. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; NS : non significatif.

Condition CP 40	cadence	vitesse	longueur cycle	durée cycle	double appui
Moy. freezing	88,24	0,36	0,22	0,72	0,34
SD	21,30	0,19	0,14	0,18	0,09
Moy. marche	70,41	0,51	0,45	0,88	0,35
SD	11,31	0,19	0,18	0,14	0,26
p CV	NS	**	*	NS	NS
p (Wilcoxon)	*	*	*	*	NS

Tableau 9 Comparaison des valeurs moyennes de cadence, vitesse, longueur du cycle et durée du cycle en condition imposée CP 40, pour les 6 patients ayant présenté un freezing dans cette condition. Moy. Freezing : valeur moyenne des paramètres des 5 cycles précédant un épisode de freezing, SD : écart-type, Moy. Marche : valeur moyenne de l'analyse de 10 cycles de marche en condition CP 40 chez les mêmes patients, SD : écart-types. p CV : comparaison des valeurs moyennes des coefficients de variabilité, p (Wilcoxon) : comparaison des moyennes obtenues dans les 2 conditions.

III Discussion

Les résultats principaux de cette étude sont les suivants : **1)** imposer des conditions de cadence et de vitesse élevées déclenche des épisodes de freezing chez les patients parkinsoniens évolués. Le plus grand nombre de freezing a été observé en condition de cadence élevée (CP 40), faisant apparaître une influence prépondérante des paramètres temporels sur le déclenchement des épisodes de freezing.

Ce travail nous a permis de détailler l'évolution des paramètres cinématiques de la marche, lorsqu'un paramètre spatial (vitesse) ou temporel (cadence) était imposé. Nous avons observé des profils différents, témoignant d'un impact spécifique de chaque paramètre sur les autres : **2)** lorsque l'on augmente la cadence imposée, la cadence exécutée augmente significativement, sans réussir toutefois à atteindre la valeur moyenne théorique calculée (CP

40 : observée 68, attendue 77 cycles / min) dans notre population de parkinsoniens évolués. La stratégie mise en œuvre en condition CP 40 est la suivante : augmentation modérée de la vitesse, absence d'augmentation de la longueur des cycles, diminution du temps de double appui. Ces modifications cinématiques sont également observées avant un épisode de freezing.

3) Lorsque l'on augmente la vitesse, pour la condition VP 40, on observe également que la valeur moyenne théorique imposée n'est pas atteinte (observée 0,84 et attendue 0,86 m/ s)

Cependant cette fois, la longueur de cycles augmente significativement (pour VP 40 et non VP 20), la cadence augmente, la durée des cycles diminue et la variabilité de la longueur des cycles augmente.

4) Lorsque l'on diminue cadence et vitesse imposées (CM40 et VM40), on observe une diminution de la vitesse, de la cadence, de la longueur des cycles en parallèle à une augmentation du coefficient de variabilité de la longueur des cycles, de la cadence et de la durée des cycles, sans que cela n'engendre d'épisode de freezing.

Plusieurs limites doivent être soulignées : dans cette étude, le sujet était son propre témoin : il apparaît difficile de comparer des patients parkinsoniens évolués à des témoins sains appariés en âge, pour lesquels des travaux précédents suggèrent qu'ils sont capables d'effectuer ces tâches (Morris et al., 1994 ; Hausdorff et al., 1998, 2003). De plus, afin de mieux appréhender le phénomène de freezing, nous avons choisi d'effectuer les enregistrements en condition *off drug* (Hausdorff et al., 1998), ce qui n'était pas le cas dans toutes les études de marche réalisées précédemment (Morris et al., 1994 ; 1996). On peut imaginer, sachant que la L-Dopa comme la stimulation cérébrale profonde NST restaurent un pattern de marche proche de celui du sujet sain (Faist et al., 2001 ; Krystkowiak et al., 2003), que cela contribue également à expliquer la moins bonne performance de nos sujets.

De même on peut se demander si les valeurs imposées de vitesses et cadences choisies (+ 20 et 40 % de la valeur spontanée de chaque sujet) n'étaient pas trop élevées : cela rendant

compte de la difficulté à réaliser la tâche et pouvant constituer un biais quant au nombre de freezing enregistrés. La plupart des travaux ayant étudié l'impact des paramètres cinématiques temporels sur la marche et le freezing retenaient des valeurs de cadences imposées allant de -10 à +20 %, en moyenne, des paramètres spontanés des sujets étudiés (Turnbull et al., 1996 ; Ebbersbach et al., 1999 ; Cubo et al., 2004) Ce choix nous a néanmoins permis d'enregistrer un grand nombre d'épisodes de freezing.

Enfin, la durée d'évolution moyenne de la maladie était de 18 ans dans notre cohorte, ce qui est plus élevé que dans la plupart des études, où elle avoisine environ 12 ans (Hausdorff et al., 1998 ; 2003, Nieuwboer et al., 2001). Néanmoins, la plupart des données cinématiques obtenues dans les mêmes conditions sont comparables à ces études (Nieuwboer et al., 2001).

Cliniquement, nos patients présentaient des freezing pluri quotidiens, principalement présents en *off drug*, ou en fin de dose chez les patients fluctuants ; ils duraient en moyenne 10 à 30 secondes ou moins de 10 secondes, et survenaient, par ordre de fréquence : au demi tour, au démarrage, lors du franchissement d'un obstacle, en espace confiné ou situation stressante (Schaafsma et al., 2003). Les freezing longs (> 1 minutes) semblent rares et nous n'en avons pas observé expérimentalement (Schaafsma et al., 2004). En effet, le freezing de la marche est un phénomène difficile à mettre en évidence en condition expérimentale : il est possible que l'anxiété qui accompagne ces conditions puisse le faire disparaître (Nieuwboer et al., 2001).

L'analyse de l'évolution des paramètres cinématiques de marche dans cette population avancée nous révèle un profil assez différent de ce qui avait été décrit précédemment. En effet, si, après quelques années d'évolution, les parkinsoniens sont capables de moduler leur cadence de manière comparable à celle des témoins dans presque toutes les conditions (spontanée versus imposées, Morris et al., 1996), et que le défaut primitif et reproductible était la diminution de la longueur des cycles, il semble qu'à un stade plus avancé, chez les patients qui présentent un freezing sévère de la marche, ce profil évolue: cette fois c'est la

cadence qui semble être le paramètre déficient qui ne peut plus être régulé correctement. Cette augmentation de la cadence est observée dans toutes les conditions de vitesse et cadences imposées, en addition aux difficultés de modulation de la longueur des cycles. L'association de ces 2 anomalies est présente chez l'ensemble des patients étudiés, ce profil ne semble pas aussi marqué chez les patients présentant un freezing débutant (Hausdorff et al., 2003).

La capacité à moduler la vitesse était également altérée dans notre cohorte : les vitesses exécutées étaient inférieures aux valeurs imposées dans la plupart des conditions expérimentales, et on assistait à une augmentation significative de la cadence avant celle de la longueur des cycles, lorsque l'on tentait de faire varier celle-ci (condition VP 20). Contrairement aux résultats de Morris et al., l'utilisation d'une cible visuelle mouvante n'a pas permis de compenser le défaut d'augmentation de longueur des cycles, et parmi les 4 conditions de vitesses imposées, seules 2 (VM 40 et VP 40) diffèrent significativement de la condition spontanée.

Enfin, l'analyse des coefficients de variations moyens nous a révélé qu'en condition spontanée, le coefficient de variation de la longueur des cycles était d'environ 7 %, celui de la durée des cycles de 5 %, soit environ 2 fois supérieur à celui des sujets sains, conformément aux données précédemment décrites (Blin et al., 1991 ; Hausdorff et al., 1998). La variabilité de la longueur des cycles était significativement augmentée dans toutes les conditions de vitesses imposées et de cadence imposées par rapport à la vitesse spontanée. Les coefficients de variation de la durée des cycles étaient plus élevés pour les valeurs de vitesses imposées basses (VM 40) et les valeurs de cadences imposées basses (CM 40) que pour les vitesses et cadences imposées maximales (VP 40; CP 40). Des résultats similaires avaient été observés pour des cadences imposées de - 20 %, chez des sujets sains et des patients parkinsoniens à un stade moins avancé de la maladie (Ebersbach et al., 1999). L'augmentation des valeurs de ce coefficient semble donc inversement corrélée aux valeurs

de vitesse et cadences imposées puisque les valeurs maximales de CV concernant cadence et durée des cycles sont atteintes en condition VM 40 et CM 40. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre augmentation de la variabilité de la durée des cycles et freezing, comme cela avait été suggéré précédemment (Hausdorff et al., 1998).

D'un point de vue physiopathologique, des études chez les patients parkinsoniens (Georgiou et al., 1993; Phillips et al., 1994 ; Cunnington et al., 1995, 1999) ont montré que lors de la préparation d'un programme moteur pré enregistré, on assiste tout d'abord à une activation du cortex pré moteur frontal, jusqu'à l'apparition du signal déclenchant l'activité motrice (« external cue »). C'est alors au niveau des ganglions de la base que l'on enregistre une activité rythmique, qui a pour effet de stopper l'activité des aires pré-motrices, et on enregistre alors, simultanément, des décharges synchrones et phasiques dans le pallidum (Mushiake et al., 1990 ; Brotchie et al., 1991). La nature des décharges pallidales est corrélée à la nature du mouvement, ce qui amène à penser que chaque décharge phasique correspond à un élément de la séquence motrice en cours, régulée par un « tonus » exercé par les ganglions de la base. Tout au long de la séquence motrice, ce signal rythmique participe à la régulation de l'enchaînement des mouvements élémentaires du programme, les uns après les autres (« horloge interne »). Dans la MP, il existe un dysfonctionnement des ganglions de la base entraînant une perturbation de la réalisation de la séquence motrice (Georgiou et al., 1993 ; 1994). D'après Hausdorff et al., (1998) l'étude des valeurs moyennes ne suffit pas à caractériser l'atteinte des ganglions de la base dans la MP, ce paramètre étant étudié par la variabilité. En effet, seule la vitesse de marche diminue avec l'âge chez les sujets sains, alors que le coefficient de variation des paramètres spatio-temporels de la marche n'augmente pas (Gabell et al., 1984). Nos résultats montrent que vitesse, cadence et variabilité de la durée des cycles ne sont pas indépendantes, et semblent inversement corrélées, en ce qui concerne cadence et durée des cycles (**schéma 3**). L'hypervariabilité intrinsèque des cycles de marche pourrait donc résulter du phénomène de bradykinésie, observée dans plusieurs pathologies

affectant les ganglions de la base (notamment la maladie de Huntington) mais ne semble pas être un marqueur spécifique du freezing de la marche dans la MP.

Plus récemment, un article confrontant l'effet de la vitesse de marche sur les paramètres rythmiques de marche a permis de démontrer qu'en effet, la variabilité de la durée des cycles était bien fonction de la vitesse imposée (étude réalisée à l'aide d'un tapis de marche), tandis que la variabilité de la durée du « swing » semble un paramètre plus stable, non affecté par les variations de vitesse (Frenkel Toledo et al., 2005).

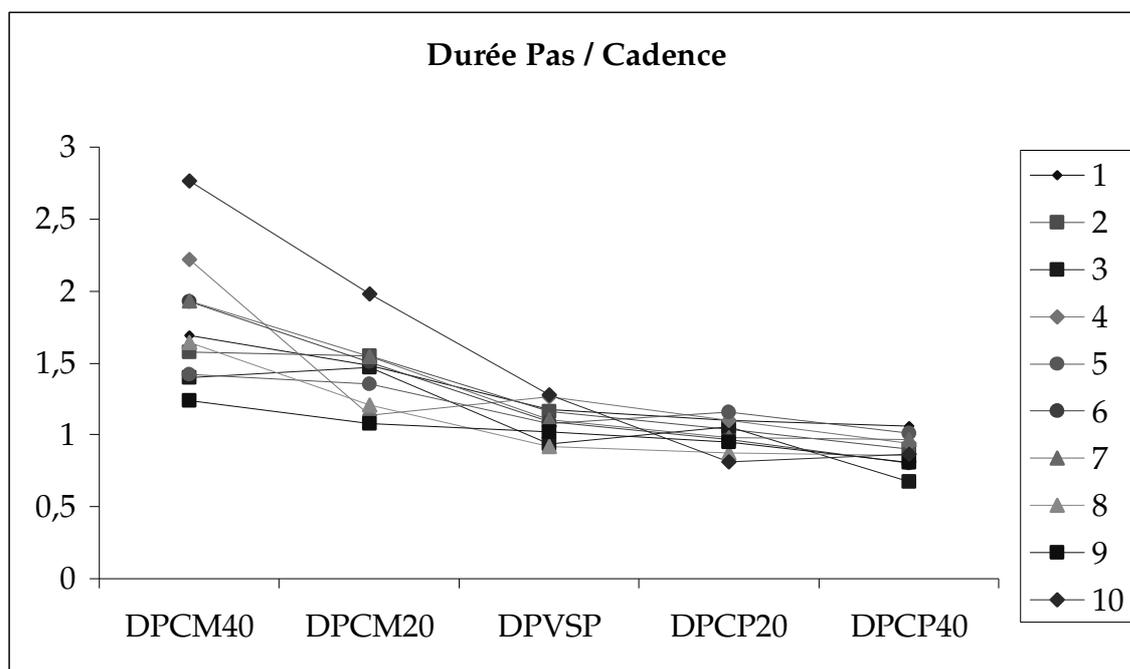


Schéma 3 : évolution de la durée des cycles en fonction des valeurs de cadences imposées chez les 10 patients parkinsoniens étudiés

Enfin, l'analyse des paramètres cinématiques de marche 5 cycles précédant un épisode de freezing nous révèle une augmentation significative de la cadence, accompagnée d'une diminution de la vitesse, la longueur et la durée des cycles, en accord avec les travaux de Nieuwboer et al., (2001). S'y associe une augmentation isolée de la variabilité de la longueur des cycles, en parallèle à l'augmentation de la cadence, mais non de la variabilité de la

cadence ou de la durée des cycles. Notre hypothèse serait que la variabilité de la cadence et de la durée des cycles pourrait être mieux corrélée à la festination de la marche qu'au freezing comme cela a déjà été suggéré au niveau d'autres effecteurs (Giladi et al., 2000 ; Moreau et al., 2007).

La brusque exacerbation de la cadence observée de manière reproductible quelques cycles avant un épisode de freezing de la marche pourrait être comparée au franchissement d'un «Seuil » (« breakpoint » de la relation longueur du pas / cadence selon Morris et al., 1998), inférieur à celui du sujet sain pour lequel malgré une cadence maximale, le patient n'arriverait plus à compenser le défaut de longueur du pas. L'emballement du système conduisant à une sidération musculaire, qui pourrait correspondre au « piétinement » observé en clinique. Cela pourrait expliquer pourquoi, en situation d'indiçage externe, la fréquence exécutée chez les patients parkinsoniens se révèle égale ou inférieure à la fréquence imposée pour les valeurs faibles ; puis, au-delà d'un certain seuil de vitesse ou cadence imposée, on constaterait une fréquence exécutée supérieure à la fréquence imposée, en parallèle à une diminution d'amplitude (Nakamura et al., 1978 ; Logigian et al., 1991 ; Nagasaki et al., 1996). La limite de ce « seuil » tendant à atteindre une valeur de plus en plus faible en fonction de l'évolution de la maladie et de la sévérité de l'atteinte axiale.

Un dernier point important est le possible lien observé entre dysfonctionnement sous cortico-frontal et freezing de la marche (Amboni et al., 2008), qui pourrait également rendre compte de l'impact de la réalisation d'une double tâche sur le freezing dans la MP.

Néanmoins, beaucoup d'interrogations demeurent : **1)** bien que la variabilité des paramètres de marche soit plus importante dans la maladie de Huntington que dans la MP, et qu'il y existe également un dysfonctionnement cognitif précoce de type sous cortico-frontal, le freezing de la marche n'est quasiment jamais observé dans cette pathologie (Hausdorff et al., 1998). **2)** Ces observations posent également la question de l'échec, au moins à moyen et long terme, des techniques de rééducation du freezing, basées sur les cadences imposées

(utilisation de signaux externes auditifs). En terme de rééducation de la marche et en pratique clinique, l'ensemble des études réalisées chez les parkinsoniens présentant un freezing sévère de la marche suggèrent un effet bénéfique des faibles cadences imposées (CM 10 %) dans la prise en charge des patients parkinsoniens présentant un freezing du *off* sévère, avec une diminution du nombre de freezing en évaluation aigüe (Willems et al., 2002 ; Nieuwboer et al., 2003 ; Ebersbach et al., 1999; Cubo et al., 2004). Mais elles s'accordent également pour déplorer l'absence de bénéfice à moyen terme (4 à 12 semaines pour Nieuwboer et al., 2003 ; 4 semaines sur le freezing L-Dopa résistant pour Cubo et al., 2004). Existe-t-il une autre technique que la modulation par des « signaux externes » ? Nous allons tenter de répondre à cette question dans la partie suivante.

Chapitre V :

**Effet de la stimulation cérébrale
profonde NST bilatérale sur les troubles
de la marche dans la MP évoluée,
analyse à 5 ans**

Ce travail fait l'objet d'une publication :

Moreau C., Devos D, Krystkowiak P, Bleuse S, Blatt J.L, Destée A, Defebvre L. STN DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson's Disease. *Neurology*, 2008 , Epub ahead of print (*Annexe*);

Letter, response to reviewer , en cours de publication , *Neurology* (*Annexe*)

Une présentation orale à l'American Academy (Boston, 2007)

Une soumission :

Moreau C, Devos D, Dujardin K, Blatt JL, Duhamel A, DestéeA, Krystkowiak P, Defebvre L. Management of gait disorders after 5 years of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a kinematic analysis. *J neurol* 2008

I Sujets

1.1) Effet de l'incrémentation de voltage sur les paramètres cinématiques de la marche

Seize patients consécutifs et non sélectionnés ont été étudiés. Leur âge médian était 60 ans [55-65], le délai médian post chirurgie était de 5 ans et la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 18,5 [12-20] ans. Lors de l'évaluation à 1 an, tous ces patients présentaient une amélioration significative du score moteur UPDRS III en *on stim*, dans une proportion comparable à celle de la condition *on drug*.

1.2) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing

1.2.1) étude clinique

Treize patients ont été sélectionnés : tous avaient développé des troubles de la marche sévères dans un délai de 2 à 5 ans après chirurgie des NST bilatérale haute fréquence. L'âge médian était de 70 [66-72] ans et la durée médiane d'évolution était de 18 [13-22] ans. Aucun de ces patients ne présentait de trouble axial L-Dopa résistant avant la chirurgie. Le délai

médian post chirurgie était de 5 [4-5] ans. La L-Dopa sensibilité médiane avant la chirurgie était de 55 % (évaluation aigüe de l'UPDRS III). Après un an, tous les patients présentaient un bon résultat avec une réduction médiane de l'UPDRS III de 52 % [48-60%], et la disparition des fluctuations motrices. A 5 ans, on observait une amélioration médiane du score UPDRS moteur de 45 % [43-55 %] en condition *on stim* versus *worst off*, ainsi qu'une L-Dopa sensibilité de 45 %. La dose médiane de L-Dopa administrée était de 675 mg par jour.

1.2.2) les paramètres cinématiques de marche : analyse opto électronique

Quinze patients ont été sélectionnés. Tous présentaient le même profil d'aggravation des troubles de la marche sous stimulation du NST entre 2 et 5 ans, avec apparition d'épisodes de freezing invalidants, avec le même profil de L-Dopa sensibilité conservée cité dans le paragraphe précédent. Ces derniers apparaissaient en moyenne 2,5 [2-3] ans après l'intervention chirurgicale. Il s'agissait principalement d'épisodes de freezing du *off*, aucun des patients ne présentaient directement d'épisode de freezing déclenché par l'administration de L-Dopa. L'âge médian de ce groupe était de 62,5 [57-65] ans et la durée d'évolution médiane de la maladie était de 16 [14-18] années. La dose médiane de L-Dopa reçue par jour était de 700 mg.

II Méthodes

2.1) Effet de l'incrémentatation de voltages sous stimulation NST bilatérale à 5 ans sur les paramètres cinématiques de la marche dans la MP

La même procédure d'analyse de la marche a été réalisée que précédemment (cf paragraphes 2.1 ; 2.2 ; 2.3). L'enregistrement était réalisé en condition *off drug*, sur une matinée. Afin de spécifier l'effet de l'incrémentatation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche stabilisée, nous avons comparé 4 conditions :

- Paramètres de base (BP *paramètres de base*) : défini comme la combinaison des paramètres de stimulation (incluant voltage, fréquence, largeur d'impulsion et choix

du contact thérapeutique optimal) qui permet un contrôle satisfaisant des symptômes segmentaires : akinésie, rigidité et tremblement des membres.

- -80 % du voltage du paramètre basal (-80 % BP) : -80 % du voltage de référence
- -40 % du voltage du paramètre basal (-40 % BP) : -40 % du voltage de référence
- + 40% du voltage du paramètre basal (-40 % BP) : +40 % du voltage de référence

Les paramètres cinématiques suivants ont été analysés : longueur des cycles, vitesse et cadence. Puisque la principale anomalie observée lors de la marche chez les patients parkinsoniens est une diminution de la longueur des cycles, nous en avons fait notre principal paramètre d'analyse (Morris et al., 1994, 1996).

2.1.1) Analyses de corrélation

Chez les 16 patients analysés, nous avons corrélé les résultats obtenus à l'âge, la durée d'évolution de la maladie, le délai post chirurgical au moment de l'étude, la présence d'un déclin cognitif et / ou un syndrome dyséxecutif entre la période pré chirurgicale et les évaluations à 1 et 5 ans post NST (cf paragraphe infra). Nous avons également corrélé les résultats à la présence d'un freezing de la marche et d'une instabilité posturale en *off drug* et *on drug* (basé sur les sous scores UPDRS III)

2.1.2) Evaluation neuropsychologique

La procédure neuropsychologique réalisée était la même en période pré-chirurgicale, puis à 1 et 5 ans post stimulation du NST (Dujardin et al., 2001). L'efficacité cognitive globale était étudiée à l'aide de l'échelle composite de Mattis (Mattis et al., 1976). Le panel de tests était ensuite choisi pour sa sensibilité dans les pathologies des ganglions de la base, comprenant : test de mémoire antéro et rétrograde, un test de Stroop, une tâche de séquençage de lettres et de nombre correspondant au Trail Making test, la version française du Grober et Buschke (procédure d'après Pillon et al., 1995) et un test de fluence verbale. Les performances étaient combinées de sorte d'obtenir un score global des fonctions exécutives / 50, un haut score indiquant un fonctionnement préservé. L'ensemble des tests étaient réalisés

par le même neuropsychologue. Les patients étaient évalués en condition *on drug*. Le diagnostic de démence était porté selon les critères du DSM IV (DSM IV, 1994).

2.1.3) Analyse statistique

Pour la comparaison des paramètres cinématiques de marche stabilisée, nous avons utilisé une analyse de la variance selon une méthode non paramétrique pour conditions multiples : SAS mixed procédure. La procédure mixte est un modèle linéaire mixte permettant d'augmenter la puissance de l'analyse de la variance, même lorsque les données ne possèdent pas une distribution normale, en situation de conditions multiples sur un petit échantillon de patients, comme dans cette étude (collaboration avec Mr Duhamel, CERIM, Lille).

Un coefficient de correction de Tukey était appliqué pour chaque analyse (post-hoc). Le niveau de significativité a été défini pour $p=0,05$.

2.1) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing

2.2.1) Etude clinique

Nous avons réalisé une analyse clinique à l'aide d'un Stand-walk-sit test sur une distance de 7 mètres (SWS, Langston et al., 1992). Nous avons mesuré : le nombre de freezing (paramètre principal), le nombre de pas et le temps. Ces données étaient toujours enregistrées par le même évaluateur et l'acquisition était réalisée en double aveugle (ni l'évaluateur ni le patient ne connaissait la combinaison testée). Les patients étaient évalués en condition *off drug*. Les paramètres de stimulation étaient optimisés avant l'étude : les contacts thérapeutiques étaient ventraux (0 ou 1) chez 10 patients et dorsaux (2 ou 3) chez 3 patients. La largeur d'impulsion était constante : 60 [60-90] μ s.

Cinq conditions ont ainsi été comparées, randomisées par tirage au sort :

- *Off stim*

- 130 Hz / voltage usuel (i.e. 3 [2-3,4] volts): correspondant aux paramètres de référence utilisé chez les patients, permettant un contrôle optimal de la symptomatologie segmentaire, appréciée en terme de score UPDRS moteur.
- 130 Hz / voltage élevé (i.e. 3,7 [3,5-4,5] volts) : correspondant à la plus haute intensité de voltage tolérée chez chaque patient (toujours inferieur à 5,5 V).
- 60 Hz / équivalent voltage usuel (i.e. : 4,4 [3-5] volts).
- 60 Hz/ équivalent voltage élevé (i.e. 5,5 [5.1-6.5] volts).

Dans la première partie de l'étude, nous avons comparé les paramètres cliniques de marche sous 130 Hz voltage usuel vs voltage élevé, impliquant une augmentation de l'énergie totale délivrée. Nous avons ensuite recalculé, pour chaque patient, et sous 60 Hz, la valeur du voltage à appliquer afin de conserver le niveau d'énergie total et que celui-ci soit équivalent à la condition 130 Hz correspondante.

Nous avons procédé comme suit :

- 130 Hz voltage usuel = 60 Hz équivalent voltage usuel
- 130 Hz voltage élevé = 60 Hz équivalent voltage élevé

Grâce à la formule de conservation de l'énergie totale délivrée (TEED, Koss et al., 2004) :

$$\boxed{\text{Intensité}^2 * \text{fréquence} * \text{largeur d'impulsion} / \text{impédance}}$$

Avec : intensité (volt), fréquence (Hz), largeur d'impulsion (μs) et impédance (Ω), les 2 derniers paramètres étant maintenus constants.

Nous avons évalué le score UPDRS III dans les 3 conditions suivantes : *Off stim*, 130 Hz paramètres usuels et 60 Hz équivalent voltage élevés, conditions pour lesquelles nous avons observé les meilleurs résultats lors de l'évaluation au SWS. Nous avons également comparé les sous-scores de tremblement (item 20) , rigidité (item 22), akinésie (23 à 26) et sous score axial (items 27, 28, 29, 30). L'évaluation était réalisée sur une matinée avec un délai d'environ 1 heure entre chaque condition afin de limiter les « post-effets » (Temperli et al., 2003).

2.2.2) Analyse statistique

Pour comparer les 3 paramètres étudiés dans chacune des 5 conditions, nous avons effectué un test non paramétrique (Conover et al. 1982). Un test d'analyse de la variance sur les rangs (Post-hoc de Bonferroni) a ensuite été réalisé. Le niveau de significativité a été fixé à $p=0,05$.

2.3) Effet des fréquences de stimulation sur les paramètres cinématiques de la marche

2.3.1) Analyse cinématique

Nous avons réalisé la même procédure d'analyse de la marche que décrite précédemment (paragraphe 2.1, 2.2 et 2.3). Six conditions ont été comparées :

- Off stim off drug
- L-Dopa
- 130 Hz/ voltage usuel (médiane : 3.5 volts) était la condition de référence
- 60 Hz / équivalent voltage usuel (médiane 5,5 volts)
- 80 Hz / équivalent voltage usuel (médiane 4,4 volts)
- 30 Hz/ équivalent voltage usuel (médiane 7 volts)

Les combinaisons de paramètres ont été calculées dans chaque condition et pour chaque patient selon la formule de conservation de l'énergie totale délivrée.

Les paramètres cinématiques analysés étaient : longueur des cycles, vitesse, cadence et rapport temps de simple appui / double appui.

2.3.2) Analyse statistique

Pour la comparaison des paramètres cinématiques de marche stabilisée, nous avons utilisé une analyse de la variance selon une méthode non paramétrique pour conditions multiples : SAS mixed procédure (cf supra), un coefficient de correction de Tukey était appliqué pour chaque analyse (post-hoc). Le niveau de significativité a été défini pour $p=0,05$.

III Résultats

3.1) Effet de l'incrémentation des voltages sur les paramètres cinématiques de marche

Quarante quatre pourcent des patients se plaignaient d'épisodes de freezing résistant à la L-Dopa (**tableau 10**), 50 % présentaient un déclin cognitif significatif apparu dans les 5 ans de chirurgie NST, dont 25 % correspondaient aux critères DSM IV de démence.

L'analyse cinématique des paramètres de marche a révélé une augmentation progressive de la longueur des cycles (paramètre principal) et de la vitesse lorsque l'on passait de la condition -80 % BP à la condition BP ($p= 0,05$ et $0,03$), sans effet sur la cadence.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les conditions - 80 % BP et -40 % BP pour la longueur des cycles et la vitesse.

En augmentant le voltage de la condition BP à + 40 % BP, nous avons observé, sur la totalité de la population, une tendance à la diminution de la longueur des cycles, toutefois non significative (**tableau 11**).

Nous avons étudié les profils individuels d'évolution de la longueur des cycles dans les 4 conditions chez les 16 individus, nous permettant de définir 2 sous groupes : le groupe des sujets ($N= 10 /16$), qui présentent une aggravation significative ($p= 0,05$) de la longueur des cycles et de la vitesse entre les conditions BP et +40 % BP, et le groupe stable ($N= 6 /16$) pour lesquels il existait une stabilité (p NS) de la longueur des cycles et la vitesse entre les conditions BP et + 40%BP, mais une amélioration conservée en + 40% BP par rapport à la condition -80 % BP.

Les analyses de corrélation ont révélé que l'aggravation entre la condition BP et + 40%BP était plus fréquemment associée à la présence d'épisodes de freezing dopa résistants (60 % dans le groupe des sujets qui s'aggravent contre 10 % dans celui qui s'améliore, comparaison des sous scores de marche de l'UPDRS III en *off et on drug*, $Z= 2,3$, $p=0,02$ et $0,04$, **tableau 10**). De même, on retrouvait plus fréquemment dans ce groupe une instabilité posturale dopa

résistante (comparaison des sous scores de stabilité posturale de l'UPDRS III en *off et on drug*, $Z= 2,2$, $p=0,04$ et $0,05$, **tableau 10**). Nous n'avons, en revanche, pas mis en évidence de lien entre la performance à la marche et la présence d'un déclin cognitif, ni d'un syndrome dyséxecutif (**tableau 10, 12,**). Les deux sous-groupes présentaient une proportion comparable de déclin cognitif (**figure 5**).

	Age	Durée évolutio n	Délai post chirurgie	Déclin cognitif	Freezing	freezing Off	freezing On	Stabilité posturale off	Stabilité posturale on	Worst off	On stim	On Dopa	Best on
Total N = 16	60 [56-66]	18,5 [16-21]	5 [4-7]	50 %	44%	2 [1-2]	2[1-2]	2 [2-3]	2 [1-2]	43 [36-55]	30 [19-34]	26 [17-30]	16 [12-23]
Sous groupe aggravé N= 10	62 [55-67]	17,5 [16-19]	5 [4-7]	40 %	60%	2 [2-2]	1.5 [1-2]	2.5 [2-3]	2 [2-2]	40 [36-53]	30 [23-37]	27 [22-30]	21 [13-24]
Sous groupe stable N= 6	57,5 [57-59]	20 [17-21]	5 [4-7]	66 %	10%	1 [1-1]	1 [1-1]	2 [1,25- 2]	1 [1-1,75]	43 [42-52]	23 [17-33]	21 [17-24]	13 [12-16]
Z, p	NS	NS	NS	NS	Z:12; P=0,02	Z:-2.3 P 0,04	NS	Z:-2,2 P=0,04	Z-2,2 P=0,05	NS	NS	NS	NS

Tableau 10: Données concernant les 16 patients consécutifs ayant participé à l'étude incrémentation de voltage.

La première ligne (N= 16) reprend les valeurs médianes observées chez les 16 patients

La seconde ligne (N=10), présente les valeurs médianes observées chez les sujets présentant une diminution de la longueur des cycles entre BP et + 40% BP

La troisième ligne (N=6) présente les valeurs médianes observées dans le sous groupe de sujets présentant stabilité de la longueur des cycles entre BP et + 40% BP

Les données sont exprimées en médiane [Q1-Q3] ; la dernière ligne Z,p représentent les valeurs des coefficients de corrélation et leur significativité

	-80 % BP	- 40 % BP	BP	+ 40 % BP
Vitesse (m/s)				
Total N= 16	0,8 [0,4-1]*	0,86 [0,6-1]	0,92 [0,6-1,1]*	0.88 [0,6-1,1]
Sous groupe aggravé N=10	0,7[0,4-0.9]	0,74 [0,6-1]	0,82 [0.7-1,1]	0,75 [0,4-1]
Sous groupe stable N=6	0,9 [0,5-1]*	0,99 [0,6-1]	1,07 [0,7-1]*	1.14 [0.7-1,2]
Longueur des cycles (m)				
Total N= 16	0,8 [0,5-1]*	0,9 [0,7-1,1]†	1,03 [0,7-1,2]†*	0,95 [0,6-1,14]
Sous groups aggravé N=10	0,8 [0,5-1]*	0,85 [0,7-1,1]°	0,9 [0.8-1,2] **†°	0,77 [0,46-1]†
Sous groupe stable N=6	0,9 [0,6-1]*	1 [0,8-1,1]	1,1 [0,9-1,2]*	1,1 [0,9-1,2]
Cadence (cycle/mn)				
Total N= 16	52 [46-57]	53 [47-57]	52 [48-57]	55 [48-60]
Sous groupe aggravé N=10	52 [48-57]	53 [51-56]	52 [48-55]	55 [48-57]
Sous groupe stable N=6	53 [42-58]	53 [42-58]	53 [46-59]	56 [49-61]

Tableau 11:

Valeurs médianes des paramètres cinématiques de marche (longueur des cycles, cadence et vitesse pour les 4 conditions testées) observées dans la population ayant participé à l'étude d'incrément de voltage (N=16).

La ligne 1 (total) donne les résultats moyens observés sur l'effectif total, la ligne 2 « aggravé » les résultats du sous groupe présentant une aggravation de la longueur des cycles en condition +40% BP, et la troisième ligne « stable » enregistre les résultats du sous groupe ne présentant pas d'aggravation de la longueur des cycles entre les conditions BP et +40 %BP

*, °, † reflétant le seuil de significativité statistique entre 2 conditions ($p < 0,05$) : * indique une différence significative entre -80 % et BP, ° indique une différence significative entre -40% BP et BP, † indique une différence significative entre BP et + 40 % BP

	Pré opératoire	1 an	5 ans
score Mattis N = 16	137,5* [131-141]	138 [131-141]	132* [128-137]
score Mattis sous groupe aggravé N = 10	138.5* [131-141]	136 [132-140]	134* [129-137]
score Mattis sous groupe stable N = 6	137,5 [136-140]	138° [131-140]	128 ° [128-132]
Score exécutif sous groupe aggravé N=10	29* [25-35]	29 [26- 33]	22* [18-20]
Score exécutif Sous groupe stable N=6	32 * [30-34]	27° [25-29]	20*° [18-20]

Tableau 12 :

Valeurs médianes des scores obtenus à l'échelle de Mattis et des scores « exécutifs » (score sur 50 reflétant les fonctions exécutives) pour l'ensemble des sujets ayant participé à l'étude incrément (N=16), et pour chaque sous groupe (aggravé, N=10, lignes 2 et 4) et stables (N=6, lignes 3 et 5)

° représente une différence significative entre les évaluations à 1 et 5 ans post opératoire ($p = 0,05$), * représentant une différence significative entre les évaluations pré opératoires et à 5 ans ($p = 0,05$).

3.2) Effet des fréquences de stimulation sur le freezing : étude clinique

En condition 130 Hz, voltages usuels, il existait une aggravation significative :

- du nombre de freezing (paramètre principal, $p < 0,02$)
- du nombre de pas ($p < 0,01$)
- du temps ($p < 0,002$)

par rapport aux conditions 60 Hz équivalent voltage usuel et 60 Hz équivalent voltage élevé.

Il n'existait pas de différence significative entre cette condition et la condition *Off*.

L'aggravation des paramètres de marche suivait le même profil chez l'ensemble des patients, avec l'augmentation du voltage entre les conditions 130 Hz voltage usuel et élevés.

En condition 130 Hz/ voltage élevé, il existait une aggravation significative :

- du nombre de freezing (paramètre principal,)
- du nombre de pas ($p < 0,05$)
- du temps ($p < 0,02$)

En revanche, un profil opposé d'amélioration significative du nombre de freezing (paramètre principal, $p < 0,02$), du nombre de pas ($p < 0,05$), et du temps ($p < 0,05$) était observé sous 60 Hz/ équivalent voltage usuels, avec des résultats encore améliorés sous 60 Hz/ équivalent voltage élevés (**figure 5, tableau 13**).

Il n'existait pas de différence en terme de scores moteurs UPDRS III entre les conditions 130 Hz/ voltage usuels et 60 Hz/ équivalent voltages élevés. En comparaison à la condition off stim off drug, il existait une amélioration des sous scores de marche, d'akinésie (surtout sous 60 Hz, mais non significatif), tandis que l'on observait une tendance (non significative) à l'aggravation du tremblement sous 60 Hz/ équivalent voltage élevé par rapport au 130 Hz (**tableau 13**).

	Off stim	130 Hz Voltage usuel 3V [2-3.4]	60 Hz equivalent usuel 4.4 [3-5]	130 Hz voltage élevé 3.7 [3.5-4.5]	60 Hz equivalent élevé 5.5 [5.1-6.5]
SWS temps(s)	50 ⁺ [30-75]	41 ⁺ [26-54]	30 ⁺ [23-52]	90 ⁺ [27-120]	24 ⁺ [20-38]
SWS nombre de pas	48 ⁺ [37-80]	41 ⁺ [31-67]	32 ⁺ [26-48]	60 ⁺ [34-90]	25 ⁺ [21-40]
SWSnombre de freezing	3 ⁺ [2.5-3.5]	2 ⁺ [1-2.5]	0.75 ⁺ [0-1.25]	4 ⁺ [3.5-10]	0 ⁺ [0-0]
UPDRS III (maximum: /108)	49 [43-51]*	26 [21-30]*	-	-	30 [25-34]*
UPDRS axial (/16)	5 [3-5]	5 [3-5]	-	-	4 [3-4]
UPDRS marche (/4)	2.5 [2 - 3]*	1[1-2]*	-	-	1 [1-2]*
UPDRS tremblement (/20)	2 [2-3]*	1 [0-2]*	-	-	1 [1-2]*
UPDRS rigidité (/20)	8 [6-9]*	5 [3-6]*	-	-	6 [3-9]*
UPDRS akinésie (/32)	16 [14.5-16]*	16 [14.5-16]*	-	-	11 [9-11]*

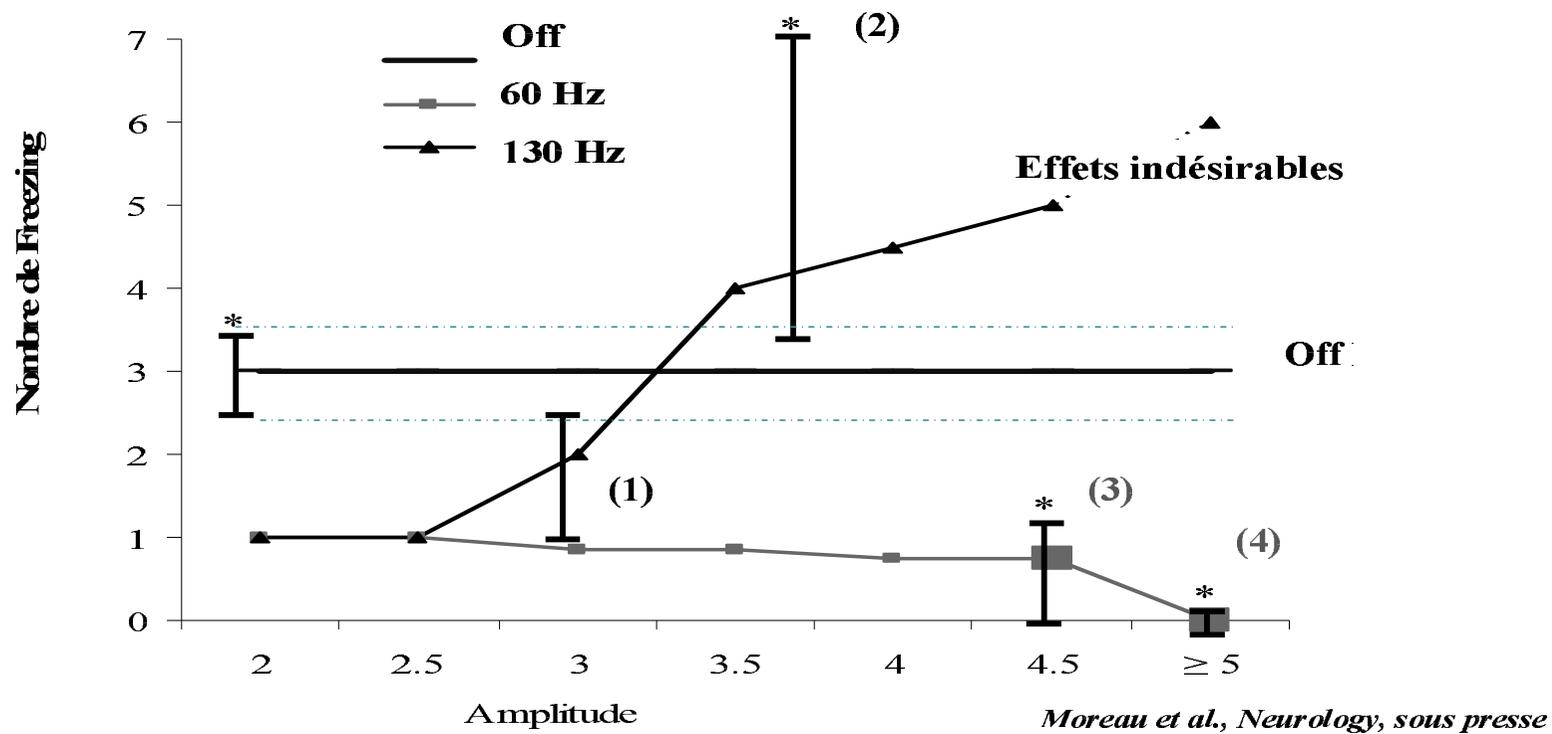
Tableau 13 :

Valeurs médianes observées pour les paramètres du SWS (temps, nombre de pas et nombre de freezing) chez les 13 patients ayant participé à l'étude (lignes 1 à 3).

Valeurs médianes des scores totaux UPDRS et sous scores axiaux, marche, tremblement, rigidité et akinésie.

Les données sont représentées en médiane [Q1-Q3]. *, † représente le seuil de significativité statistique (p= 0,05) : †pour le SWS* pour les scores UPDRS médians, entre les différentes conditions étudiées.

Figure 5 : Représentation des valeurs médianes du nombre de freezing observés dans les conditions Off stim off drug (courbe bleue), 130 Hz (courbe noire)voltages usuels (1) ; 130 Hz, voltages élevés (2) ; 60 Hz (courbe rose) équivalent voltages usuels (3) ; 60 Hz équivalent voltage élevé (4)



3.3) Effet des fréquences de stimulation sur les paramètres cinématiques de la marche

Nous avons mis en évidence une amélioration significative de la longueur des cycles et de la vitesse dans les conditions 60 et 80 Hz, en comparaison avec la condition 130 Hz ($p= 0,008$ et $0,009$, **tableau 14**). Il n'existait pas de différence entre les conditions 80 Hz, 130 Hz et L-Dopa. Nous n'avons pas observé de modification significative de la cadence entre les conditions 60, 80, 130 Hz et L-Dopa.

En contraste, une aggravation significative de l'ensemble des paramètres existait sous 30 Hz et en condition *off stim off drug*.

Concernant l'analyse du rapport simple / double appui, il existait une diminution significative de ce rapport sous 60 et 80 Hz, en comparaison avec 130 Hz, 30 Hz et *off stim off drug*, mais pas avec la condition L-Dopa.

Il n'était pas noté de différence entre les scores UPDRS III entre les conditions 60, 80 et 130 Hz. Les scores étaient significativement aggravés sous 30 Hz et en condition *off stim off drug* ($p= 0,007$, **tableau 15**). Les sous scores axiaux ne différaient pas entre les conditions 60, 80, 130 Hz et L-Dopa. Le tremblement était significativement aggravé sous 60 Hz, en comparaison aux conditions 80,130 Hz et L-Dopa ($p= 0,05$). L'akinésie était aggravée sous 30, 130 Hz et *off stim off drug* par rapport aux conditions 60, 80 Hz et L-Dopa ($p=0,05$).

	Off stim	30 Hz	60 Hz	80 Hz	130 Hz	L-Dopa
Longueur des cycles (m)	0,3 [0,2-0,7] [°]	0,4 [0,3-0,8] [°]	0,82 [0,6-1,1]*	0,75 [0,6-1]*	0,7 [0,5-0,9]	0,9 [0,6-1,1]
<i>p</i>	0,005	0,005	0,008	0,01	0,008/ 0,01	NS
vitesse (m/s)	0,3 [0,2-0,8] [°]	0,5 [0,2-0,9] [°]	0,84 [0,45-1]*	0,77 [0,5-1]*	0,6 [0,4-0,8]	0,86 [0,4-1]
<i>p</i>	0,004	0,003	0,009	0,03	0,009/ 0,03	NS
Cadence (cycle/mn)	49 [37-59] [°]	52 [46-59] [°]	61 [50-80]	59 [46-86]	61 [50-80]	66 [46-81]
<i>p</i>	0,05	0,05	NS	NS	NS	NS
SA/ DA	0,55 [0,3-1,3] [°]	0,6 [0,3-1,1] [°]	1,3 [0,7-1,5]*	1,3 [0,5-1,3]*	1,1 [0,5-1,3]	1,1 [0,8-1,8]
<i>p</i>	0,009	0,009	0,009	0,009	0,009	NS

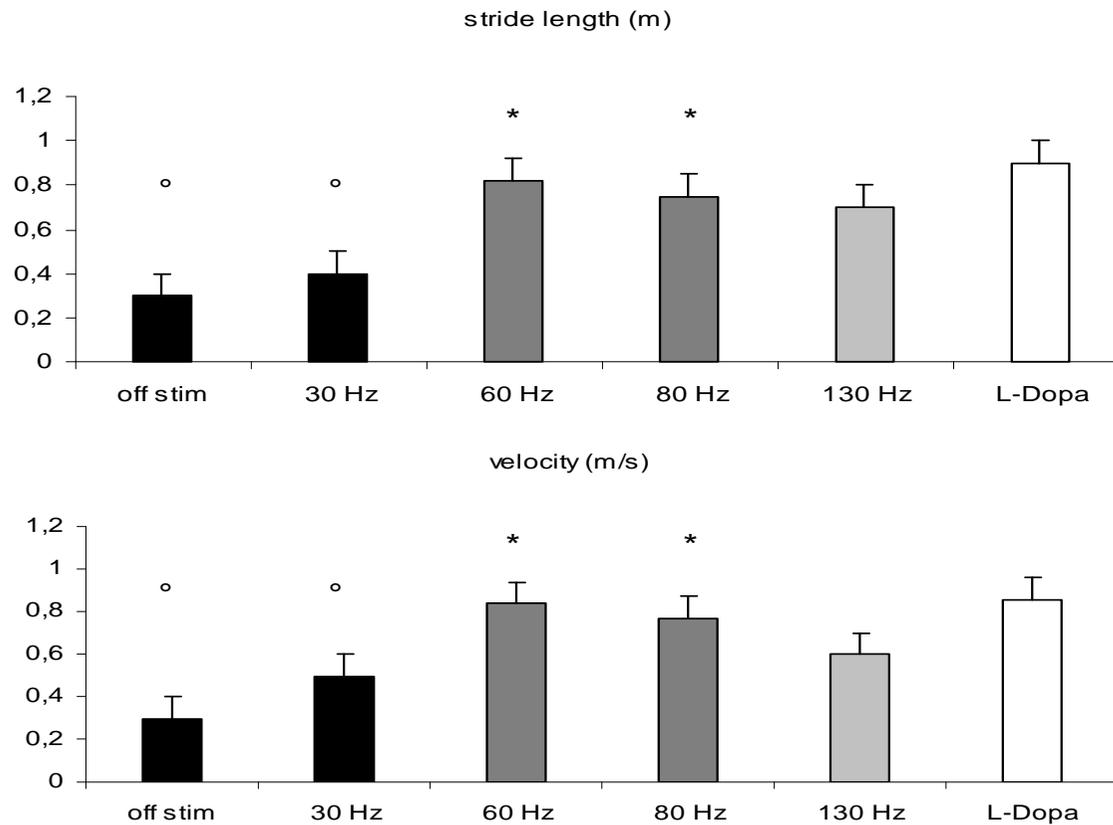
Tableau 14 : Valeurs médianes des paramètres cinématiques observées chez les 15 patients présentant des troubles de la marche sévères (hypokinésie et freezing) après 5ans de stimulation des noyaux subthalamiques bilatérale.

Les valeurs sont exprimées en médiane [Q1-Q3]

Le seuil de significativité statistique ($p < 0,05$) est représenté par [°] entre les conditions off stim, 30 Hz et l'ensemble des autres conditions testées (Off stim et 30 Hz ne différaient pas l'une de l'autre), * représente une différence significative entre 60 Hz, 80 Hz et 130 Hz.

Figure 7 : valeurs médianes des paramètres cinématique de marche observés chez les 15 patients présentant des troubles de la marche sévères (hypokinésie et freezing) après 5 ans de stimulation des noyaux subthalamique bilatérale

Le seuil de significativité statistique ($p < 0,05$) est représenté par ° entre les conditions off stim, 30 Hz et l'ensemble des autres conditions testées (Off stim et 30 Hz ne différaient pas l'une de l'autre), * représente une différence significative entre 60 Hz, 80 Hz et 130 Hz



	Off	30 Hz	60 Hz	80 Hz	130 Hz	L-Dopa
UPDRS total / 108	44 [41-51] [°]	43 [39-48] [°]	28 [24-32] [†]	26 [20- 34]	28 [25-35]	19 [12-26] [†]
UPDRS axial / 16	6.5 [6-8] [°]	6 [5.5-7.5]	5 [4-5]	5 [4-6]	5.5 [4.75-7]	4.5 [2.5-5.25]
UPDRS tremblement /20	6 [2.75-7.5] [°]	5 [2.5-7] [°]	4 [1-5.25] *	1 [0-3.5]	1.5 [0.75-2.25] *†	0.5 [0-1] [†]
UPDRS akinésie / 32	16.5 [°] [14.75-18.25]	15 [°] [13-16.25]	9 [7-11]	9 [8-10.75]	11 [†] [9.5-12.5]	8 [†] [3.5-10.25]

Tableau 15 : Valeurs médianes des scores totaux UPDRS et sous scores axiaux, marche, tremblement, rigidité et akinésie chez les 15 patients présentant une aggravation des troubles de la marche après 5 ans de stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques..

Les données sont représentées en médiane [Q1-Q3]. Le seuil de significativité statistique ($p < 0,05$) est représenté comme suit : [°] représente une différence entre les conditions off stim et 30 Hz et l'ensemble des autres conditions, *représente une différence entre 60 et 80 Hz et la condition 130 Hz (il n'existait pas de différence entre les conditions 60 et 80 Hz), [†] représente une différence entre la condition L-Dopa et les autres conditions

III Discussion

3.1) Effet des fréquences de stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques sur le freezing de la marche : étude clinique

Cette étude a démontré, sur une cohorte de 13 patients parkinsoniens évolués présentant une aggravation des troubles de la marche (hypokinésie et freezing de la marche) en moyenne 5 ans après une stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques :

- Un effet négatif de l'augmentation des voltages sur la marche et le freezing pour la fréquence de 130 Hz,
- L'effet positif d'une nouvelle combinaison de fréquence / voltages incluant 60 Hz (fréquence intermédiaire) pour des voltages équivalents (usuel : en moyenne 4.4 V et surtout élevés : en moyenne 5.5 V, calculés à partir de la formule TEED), sur la marche et le nombre de freezing chez ces mêmes patients,
- L'absence de différences en termes de scores UPDRS III entre les conditions 130 Hz/ voltages usuels et 60 Hz / équivalent voltages élevés,
- Une amélioration significative de la marche en condition 130 et 60 Hz par rapport à la condition *Off stim*, mais non entre les conditions 130 Hz/ voltages usuels et 60 Hz/ équivalent voltage élevé.

Dans cette étude, comme dans celle de Moro et al. (2002), nous avons comparé 2 conditions: **1)** formule avec conservation de l'énergie totale délivrée, en faisant varier simultanément 2 paramètres (voltage, fréquence et/ ou largeur d'impulsion) dans le sens opposé ; **2)** formule sans conservation de l'énergie totale délivrée, en faisant varier un seul des 2 paramètres : le voltage (Moro et al., 2002). On sait qu'il s'agit d'un paramètre critique permettant une amélioration des composantes de la triade parkinsonienne proportionnelle à l'élévation de son intensité, pour des valeurs moyennes allant de 1 à 3,5 V (Moro et al., 2002). Il est noté que sous 130 Hz, peu de patients tolèrent une augmentation au delà de 3,5 V, avec apparition d'effets indésirables.

La fréquence est également un paramètre majeur; en effet on observe une aggravation de l'akinésie et de la rigidité pour des fréquences ≤ 5 à 10 Hz (Moro et al., 2002 ; Timmermann et al., 2004), et une amélioration de ces symptômes, dès 50 Hz, qui s'accroît progressivement jusqu' à 185 Hz, avec un effet sur le tremblement dès 100 Hz (Moro et al., 2002).

La largeur d'impulsion semble intervenir de manière moins déterminante ; ainsi il a été observé que les combinaisons : 160 Hz / 90 μ s et 250 Hz/ 60 μ s étaient équivalentes (Moro et al., 2002).

Ces observations sont à rapprocher de nos résultats à 5 ans post stimulation NST, avec un bénéfice conservé pour la combinaison usuelle : 130 Hz / 60 μ s et 3,3 V sur les signes cardinaux de la MP (score UPDRS III). D'autre part, il existait une légère augmentation du score UPDRS sous 60 Hz / équivalent voltage élevé, qui n'excédait jamais 4 points, comparé à la condition 130 Hz / voltage usuel, sans différence en termes de sous scores axiaux entre les conditions 60 et 130 Hz. Il existait pourtant une tendance à l'amélioration de la dysarthrie, de la stabilité posturale et la marche sous 60 Hz, n'atteignant pas le seuil de significativité, probablement du fait du petit nombre de patients et de la faible sensibilité de l'échelle UPDRS III.

Nous avons observé une amélioration importante de l'akinésie sous 60 Hz / équivalent voltage élevé, comme cité précédemment, ayant également pu contribuer à la réduction du nombre de freezing, si l'on assimile ce phénomène à une « akinésie paradoxale » (Nieuwboer et al., 2001).

Enfin, une légère aggravation du tremblement a été notée chez 3 de nos patients, nécessitant la majoration de la dopathérapie (en moyenne de 200 mg par jour) afin de maintenir le bénéfice sur la marche à moyen terme. En effet, après 8 mois, le bénéfice clinique sur la marche demeurait satisfaisant chez 85 % (N= 11) des patients avec la combinaison 60 Hz/ équivalent voltage élevé. Le 130 Hz a été réintroduit chez 2 patients, en

raison d'une aggravation du tremblement sous 60 Hz, non contrôlée par l'augmentation de la L-Dopa.

D'un point de vue physiopathologique, concernant les troubles de la marche, la première hypothèse que l'on peut évoquer chez ces patients parkinsoniens évolués pourrait être celle d'une diffusion de l'énergie de stimulation aux structures environnantes, pour des voltages élevés. En effet, les mécanismes d'action de la stimulation haute fréquence du NST demeurent imparfaitement élucidés ; une hyperactivité pathologique du NST a été enregistrée dans la MP (Alexander et al., 1986 ; DeLong et al., 1990), mais on ne sait précisément sur quels types de neurones ou d'axones et par quels mécanismes agit la stimulation cérébrale NST bilatérale haute fréquence (Ranck et al., 1975). Cette diffusion du courant de stimulation pourrait se faire soit de manière directe sur les structures environnantes, soit par modulation des fibres efférentes du NST, dont on sait qu'elles ont un seuil d'excitabilité plus faible que leur noyau (Ranck et al., 1975).

On sait que l'aire motrice mésencéphalique, contenant le noyau pédonculo pontin (PPN) se situe anatomiquement à une distance de 5 à 10 mm du NST, cette structure jouant un rôle prépondérant dans le contrôle de l'initiation de la marche. Les fréquences optimales nécessaires à la stimulation du PPN sont comprises entre 10 et 25 Hz chez l'homme. Au deçà de 80 Hz, il existe en revanche une aggravation de l'akinésie chez le primate (Plaha et al., 2005 ; Mazzone et al., 2006 ; Garcia -Rill et al., 1986, 2000). Chez l'homme, les analyses cliniques de la marche sous stimulation combinée du PPN (paramètres médians de 25 Hz, contact bipolaire) et du NST (fréquence de 185 Hz) dans la MP, retrouvent une action modérée du PPN seul mais une action combinée synergique du PPN, STN et de la L-Dopa (Stefani et al., 2007). En effet, en termes de sous score de marche, dans cette étude, (données UPDRS III) il n'existait pas, en *off drug*, de différence entre la condition PPN seul (1 /4) et le NST (1,1/4). En condition *on drug*, le score de marche sous NST n'est pas significativement modifié (0,8/ 4), en comparaison avec le PPN seul (0, 3/4), mais la combinaison PPN + NST

fait chuter le score moyen à 0 /4. Cette observation clinique confirme le lien possible et l'influence mutuelle NST et aire locomotrice mésencéphalique (Stefani et al., 2007).

Dans les modèles animaux, il a, de plus, été démontré que le STN influence l'activité du PPN à travers une balance d'afférences excitatrices et inhibitrices, qui pourraient être indépendantes du système dopaminergique nigro-strié. Une influence excitatrice prédominante, secondaire à une atteinte de la substance noire a été démontrée chez le rat (Florio et al., 2007).

Les interactions PPN et NST chez l'homme sont encore peu connues ; néanmoins, les enregistrements per opératoires réalisés dans le cadre de la stimulation PPN + NST chez 6 patients démontrent qu'il existe un pattern similaire d'influence NST / PPN à celui observé chez l'animal. En effet, la stimulation haute fréquence du NST cause une diminution importante des décharges au niveau de certains neurones du PPN présentant un pattern de décharge en « burst », mais elle possède également un effet excitateur sur d'autres neurones, présentant un pattern de décharge tonique, irrégulier. Ces données pourraient partiellement expliquer l'effet clinique moindre de l'activation du PPN seul comparé à l'action combinée NST+ PPN (Salvatore et al., 2008).

Pour étayer l'hypothèse d'une influence indirecte de la stimulation haute fréquence du NST sur la marche, nous avons étudié l'effet de l'augmentation de l'énergie totale délivrée en testant l'effet de l'augmentation de voltage sur les paramètres cinématiques de marche chez 16 sujets parkinsoniens, consécutifs et non sélectionnés, après 5 ans de stimulation cérébrale profonde.

3.2) Effet de l'incrémentation de voltage sur les paramètres de marche dans la MP évoluée après 5 ans de stimulation cérébrale profonde NST

L'analyse des paramètres cinématiques de la marche chez 16 patients parkinsoniens successifs, non sélectionnés, a permis de démontrer qu'il existe à la fois un effet positif sur

certaines paramètres cinématiques spatiaux que sont la longueur des cycles et la vitesse entre les conditions -80 % BP et BP, signifiant l'efficacité de la stimulation cérébrale sur les troubles de la marche à 5 ans, comme cela l'avait déjà été rapporté à 1 an (Faist et al., 2001 ; Krystkowiak et al., 2003 ; Krack et al., 2003). En revanche, on constate une aggravation significative des paramètres de marche (longueur des cycles et vitesse) chez 62 % des patients lorsque l'on augmente le voltage au-delà des valeurs moyennes utilisées (condition + 40 % BP).

En termes de critères cliniques, aucun des patients ne présentait de déclin cognitif ni de trouble de la marche L-Dopa résistant au moment de la chirurgie, ce qui en constitue une contre indication habituelle. De même lors de l'évaluation à un an post chirurgie, chacun des patients présentait un bénéfice satisfaisant en termes d'amélioration du score moteur UPDRS III. En comparant les 2 sous populations (sous groupe stable, N=6 et sous groupe aggravé, N=10), nous avons mis en évidence certaines particularités cliniques permettant de mieux appréhender le profil des patients présentant une aggravation des troubles de la marche après 5 ans: ils présentaient de manière significativement plus fréquente un freezing et une instabilité posturale faiblement L-Dopa sensible développée dans les 3 à 5 ans après la chirurgie.

Nous avons également comparé les performances cognitives (échelle de Mattis) et réalisé une batterie de test afin d'évaluer les fonctions exécutives, ne mettant pas en évidence de différence en terme d'incidence de la démence parkinsonienne sous-cortico-frontale (critères DSM IV) ou d'altération des fonctions exécutives entre les 2 groupes à 1 an ni à 5 ans. Ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait du faible effectif de chaque sous groupe. Néanmoins, ils concordent avec 2 études réalisées à 5ans, qui n'objectivaient pas d'altération plus importante des fonctions cognitives sous stimulation cérébrale ou non (Krack et al., 2003 ; Aybeck et al. 2006).

Enfin, l'âge moyen de ces patients au moment de la stimulation était de 57 ans dans le sous groupe des sujets présentant une aggravation de la marche contre 50 ans dans le sous groupe

stable. Même si ce résultat n'apparaît pas significatif, il a été démontré que les résultats de la stimulation cérébrale profonde à 2 ans étaient plus satisfaisant en terme de résultats moteurs, cognitifs mais surtout, d'amélioration de la qualité de vie, dans une population de sujets stimulés précocement (« jeunes, moyenne d'âge au moment de l'intervention : 57 ans) versus « âgés » (moyenne d'âge 68,8 ans, Derost et al., 2007). Ces résultats nous incitent à évoquer la possibilité d'un pattern de dégénérescence loco régionale mésencéphalique prédominante en cas de troubles axiaux, sans toutefois de détérioration majeure des circuits sous cortico-frontaux. Ainsi, l'influence de lésions non dopaminergiques, notamment noradrénergiques et cholinergiques sur l'aggravation des troubles axiaux avec le temps a été soulignée (efficacité du méthylphénidate sur les troubles de la marche et le freezing, Devos et al., 2007). Il s'agirait d'un phénomène non directement lié à la stimulation NST, mais cette dégénérescence pourrait avoir des conséquences sur la sensibilité et l'efficacité de la stimulation cérébrale dont l'action se modifierait chez certains patients avec le temps.

3.3) Etude de nouvelles combinaisons fréquences / voltage sur les paramètres cinématiques de marche après 5 ans de stimulation NST

Puisque l'augmentation du voltage apparaît être partiellement responsable de l'aggravation des troubles de la marche chez certains patients, et vu l'intérêt démontré cliniquement de nouvelles combinaisons voltage/ fréquences intermédiaires sur le freezing de la marche (Moreau et al., 2008), nous avons comparé les paramètres cinématiques de marche stabilisée chez 15 patients parkinsoniens sous stimulation NST bilatérale haute fréquence depuis en moyenne 5 ans. Ces patients présentaient tous une aggravation des troubles de la marche (hypokinésie), des freezing et une instabilité posturale en moyenne 2,5 ans après la chirurgie du NST.

Parmi les 4 combinaisons voltages/ fréquences sélectionnées à partir de la formule de conservation de l'énergie totale délivrée chez chaque patient, nous avons mis en évidence un intérêt des combinaisons intermédiaires et plus précisément du 60 Hz (en moyenne ≈ 5 V) (et 80 Hz ≈ 4 V) par rapport aux hautes fréquences (fréquence de référence 130 Hz ≈ 3 V), en terme de longueur des cycles et donc de vitesse, mais aussi une action significative sur la stabilité posturale.

Nous n'avons pas mis en évidence de modification de la cadence sous 60 et 80 Hz, 130 Hz et L-Dopa, ce qui est en accord avec les hypothèses précédemment formulées par Morris et al., (1994, 1996) selon laquelle ce paramètre interviendrait en tant que phénomène compensateur.

La modulation possible des paramètres cinématiques de marche chez les patients parkinsoniens après 5 ans par certaines combinaisons voltage/ fréquence nous amène à considérer les mécanismes mêmes d'action de la stimulation au niveau du NST. Ces derniers demeurent imparfaitement élucidés : la première hypothèse fut formulée par Marsden et Obeso en 1994, suggérant qu'il existe dans la MP un pattern d'activité anormal au niveau des ganglions de la base interrompant les fonctions physiologiques loco-régionales (responsable de l'akinésie et l'hypertonie) et à distance (rendant compte du tremblement, et des troubles de la marche). La chirurgie aurait pour fonction de restaurer un pattern physiologique.

Puis, les synchronisations neuronales ont été décrites. Elles reflètent l'activité de larges populations de neurones dans certaines bandes de fréquence et correspondent à la somme de l'ensemble des activités neuronales locales, comme notamment les activités post synaptiques. Dans la maladie de Parkinson, il existe des patterns anormaux de synchronisation dans les ganglions de la base en relation ou non avec la déplétion dopaminergique, qui altèrent la fonction des ganglions de la base et des boucles sous cortico-corticales. L'étude de ces variations au sein du cortex sensorimoteur primaire, du noyau subthalamique et du pallidum interne a révélé deux principaux patterns anormaux dans la maladie de Parkinson : **1)** un

excès de synchronisation pathologique dans les basses fréquences (mu et bêta, < 30 Hz) au repos avec comme corollaire une diminution de la désynchronisation (augmentation de la synchronisation) dans les basses fréquences au cours du mouvement, **2)** parallèlement, il a aussi été démontré une diminution voir une disparition de la synchronisation dans les hautes fréquences (bande gamma \geq 60Hz) qui apparaît physiologique au cours du mouvement (Brown et al., 2008).

Il est donc suggéré que différents phénotypes de maladie de Parkinson pourraient avoir différents patterns d'activités de synchronisation. Différentes fréquences de stimulation cérébrale profonde pourraient donc supprimer ou contrôler certains de ces patterns anormaux. Plusieurs études ont ainsi montré que la stimulation subthalamique à 130 Hz semble antagoniser cette activité anormale dans les basses fréquences au niveau des boucles sous cortico-corticales (Foffani et al., 2005 ; Devos et al., 2006 ; Fogelson et al., 2005). En revanche, il apparaît encore difficile de définitivement conclure sur l'action exacte de la stimulation à haute fréquence à 130Hz sur le pattern d'activité physiologique de haute fréquence dans la bande gamma. Si l'on pose l'hypothèse d'une action néfaste, antagoniste de la stimulation cérébrale à 130Hz sur cette activité de haute fréquence physiologique, cela pourrait être alors à l'origine d'une action différentielle au niveau des ganglions de la base et donc d'effets « paradoxaux » (Brown et al., 2008).

Lorsque l'on regarde les effets cliniques des tentatives de « synchronisations », par stimulation du NST à diverses fréquences progressivement croissantes chez le sujet parkinsonien en période post opératoire précoce, on observe : une aggravation de la symptomatologie pour la fréquence de 10 Hz avec des résultats convergeant en terme d'absence d'effet et/ ou aggravation entre 10 et 30 Hz (Fogelson et al., 2005 ; Timmermann et al., 2004 ; Moro et al., 2002). Ces effets disparaissent après 50 Hz, avec une amélioration clinique s'installant progressivement, nette à partir de 130 Hz et équivalente jusqu'à 250 Hz (Moro et al., 2002). De plus, la variabilité fréquentielle du mouvement dans les épreuves de

tapping, augmente sous stimulation du NST à 5-10 Hz, mais non à 20 Hz suggérant que le contrôle exercé par les ganglions de la base sur l'aspect rythmique temporel de la régularité du mouvement (« rythmicité », Hausdorff et al., 1998) pourrait être modulé voire interrompu par des activités synchronisées à des fréquences différentes des fréquences physiologiques (Eusebio et al., 2008).

Au niveau du contrôle de la marche, on sait qu'au moment de la stimulation cérébrale, les sujets ne présentent pas de trouble non L-Dopa sensible (critère d'exclusion), l'impact de l'influence locorégionale de cette stimulation haute fréquence sur les structures environnantes est indétectable cliniquement. Avec le temps, un certain degré de dégénérescence locale et loco régionale pourrait modifier ces relations ; et malgré un bon contrôle des symptômes segmentaires, il existerait un effet néfaste des paramètres de stimulation sur les centres locomoteurs mésencéphaliques, avec pour conséquence une aggravation clinique sous stimulation haute fréquence (Garcia Rill et al., 1986, 2000).

Chapitre VI : Conclusion et perspectives

Ce travail a permis une approche descriptive des anomalies dans la régulation des paramètres spatio-temporels fréquemment observées au niveau axial dans la MP avancée :

A l'étage oro-facial, nous avons précisé la terminologie et la phénoménologie de la festination oro-faciale, qui semble fréquent et partage les caractéristiques physiopathologiques des troubles de la marche plutôt que de la dysarthrie.

L'étude des paramètres cinématiques de marche et de l'influence des paramètres spatiaux et temporels sur le déclenchement d'un freezing a permis de préciser :

- L'influence prépondérante des cadences élevées sur le déclenchement d'un épisode de freezing, en condition expérimentale.
- L'altération des capacités de régulation de la cadence, en plus de celle de la longueur des cycles, en conditions de vitesses et à un moindre degré, de cadences imposées supérieures à la valeur spontanée du sujet.
- La présence d'une hypervariabilité de la longueur des cycles avant un épisode de freezing, mais l'absence de lien entre la variabilité des paramètres temporels (durée des cycles et cadence) et freezing.

L'analyse clinique et opto-électronique de l'influence des paramètres de stimulation (voltage et fréquence) sur les troubles de la marche (hypokinésie) et le freezing a mis en évidence d'une part, un effet négatif de l'augmentation de l'amplitude de stimulation, lorsque l'on augmente l'énergie totale délivrée, sur :

- Les paramètres cinématiques de marche (longueur des cycles) chez 62 % des 16 patients consécutifs étudiés à 5 ans post stimulation,
- Ainsi qu'une augmentation du nombre de freezing du off chez 13 patients

D'autre part, nous avons observé un effet positif de l'utilisation de nouvelles combinaisons voltage/ fréquence, à niveau d'énergie conservée, sur le freezing et les paramètres cinématiques de marche après 5 ans de stimulation cérébrale profonde NST.

L'ensemble de ces travaux contribuent à une meilleure compréhension des signes axiaux tardifs de la MP, qui constituent un écueil majeur dans la prise en charge des patients.

Dans le futur, nous souhaitons poursuivre ces études par :

1. L'analyse de l'impact des modulations de fréquence de stimulation NST avec conservation de l'énergie totale délivrée sur la sévérité de la dysarthrie et sur l'incidence de la festination oro faciale. En effet, certaines composantes comme la coordination rythmique des mouvements oro-faciaux semblent être sous la dépendance des mêmes circuits que ceux étudiés pour la marche, notamment région locomotrice mésencéphalique et PPN, et l'on peut espérer un effet bénéfique de la stimulation cérébrale NST à 60 Hz sur ces paramètres (collaboration avec Mme Ployart, orthophoniste).

2. La comparaison du bénéfice obtenu sur la marche et le freezing des modifications de fréquences à énergie totale conservée (60 Hz) dans le NST et la stimulation de nouvelles cibles, telles le PPN (travail réalisé en collaboration avec le Dr Peppe A. et le Pr Stefani, Hôpital Santa Lucia, Rome).

3. L'effet de substances pharmacologiques :

- modulateurs glutamatergiques et cholinergiques sur la marche dans la MP avancée (en collaboration avec le Dr Devos et le Pr Defebvre, projet « FOGG : freezing of gait and glutamate », étude de l'effet de la mémantine sur les paramètres cinématiques de marche),
- Methylphenidate : participation au PHRC national « Parkgait », effet de forte dose de methylphénidte sur la marche et le freezing dans la MP (Dr Devos , Pr Defebvre)

5. Les limites de la troisième partie de cette étude étaient constituées par le faible nombre de patients inclus dans chaque groupe, ne nous permettant pas de conclure de manière satisfaisante en termes par exemple de lien entre la détérioration cognitive et de la marche. Il apparaît important d'améliorer la sélection des patients bénéficiant d'une stimulation

cérébrale profonde, et nous souhaiterions préciser les facteurs de risque de survenue de ces troubles axiaux sous stimulation cérébrale, au moyen d'une étude de cohorte prospective sur un plus large échantillon de patients (projet en collaboration avec le Pr Defebvre, service de neurologie A)

Chapitre VII : Bibliographie

Ackermann H, Ziegler W. Articulatory deficits in Parkinsonian dysarthria: an acoustic analysis. *JNNP* 1991;54:1093-1098.

Ackermann H, Grone BF, Hoch G, Schonle PW. Speech freezing in PD: a kinematic analysis of orofacial movements by means of electromagnetic articulography. *Folia Phoniatr* 1993; 45(2):84-9.

Ackermann H, Konczak J, Hertrich I. The temporal control of repetitive articulatory movements in Parkinson's disease. *Brain and Language* 1997; 56: 312-9

Ackermann H, Hertrich I, Daum I et al. Kinematic analysis of articulatory movements in central motor disorders. *Mov Dis* 1997; 12: 1019-27

Alexander GE, DeLong MR, Strick P. Parallel organisation of functionally segregated circuits linked to basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-81

Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation a side effect of long term Levo dopa therapy. *N Engl J Med* 1973; 288: 1113-5

Amboni M, Cozzolino A, Longo K et al. Freezing of gait and executive functions in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2008; 23: 395-400

Auzou P, Oscanza K C, Leonardon JM, Menard S. Clinical assessment of dysarthria: presentation and validation of a method. *Rev Neurol* 1998;154:523-530.

Aybeck S, Gronchi-Perrin A, Berney A et al. Long term cognitive profile and incidence of dementia after STN DBS in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007; 22: 974-981.

Bartels AL, Balash Y, Gurevich, Schaafsma JD et al. Relationship between FOG and other features of PD: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Neurol Neurosc* 2003; 10(5),584-588.

Bencke T, Hohenstein C, Poewe W, Butterworth B. Repetitive speech phenomena in PD. *JNNP* 2000; 69:319-324.

Blin O., Ferrandez AM., Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson's patients: increased variability of stride length. *Journal of Neurology Neuroscience* 1990;98:91-97.

- Blin O, Fernandes AM, Pailhous J, Serratrice G. Dopa-sensitive and Dopa resistant-resistant gait parameters in PD. *J Neurol Neurosc* 1991; 103:51-54.
- Bloem B, Hausdorff J, Visser J, Giladi N. Falls and freezing of gait in PD: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Dis* 2004 19(8), 871-884.
- Bloem B, Grimbergen YA, van Dijk JG et al. The posture second strategy: review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006; 248: 196-204
- Bronte-Stewart HLM, Minn AY, RodriguezK et al. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002; 125: 2100-14
- Brotchie P, Ianssek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain* 1991;114: 1685-702.
- Brown P, Eusebio A. Paradoxes of functional neurosurgery: clues from basal ganglia recordings. *Mov Disord.* 2008; 23:12-20.
- Chastan N, Debono B, Mlatête D et al. Discordance between postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stage of the disease. *Mov Dis* 2008; 23: 1047-50
- Cubo E, Leurgans S, Goetz CG. Short-term effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with freezing of gait in the "on" state: randomised single blind evaluation. *Parkinsonism and related disorders.* 2004; 10: 507-10
- Cunnington R, Ianssek R, Bradshaw JL. (1999) Movement related potentials in PD : external cues and intentional strategies. *Mov dis;* 14(1):63-68.
- Cunnington R, Ianssek R, Bradshaw JL, Phillips JG. (1995) Movement related potentials in PD. Presence and predicatibility of temporal and spatial cues. *Brain;* 118:935-50.
- Conover WJ, Iman RL. Rank transformation as a bridge between parametric and non parametric statistic. *Am Stat Assoc.*1982; 35: 124-9

- Danion F, Varraine E, Bonnard M, Pailhous J. (2003) Stride variability in human gait: the effect of stride frequency and stride length. *Gait and Posture* 18 69-77.
- Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic pattern of dysarthria. *J Speech hear Res* 1969a; 12: 246-69.
- Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech hera Res* 1969b; 12: 462-96
- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108;461-4
- Delcomyn F. Neural basis of rhythmic behaviour in animals. *Science* 1980 ; 210 : 492-8
- Delong MR. Primates models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990. 47: 595-6
- Devos D, Szurhaj W, Reyns N, Labyt E, Houdayer E, Bourriez JL, Cassim F, Krystkowiak P, Blond S, Destée A, Derambure P, Defebvre L. Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2315-27.
- Devos D, Krystkowiak P, Clement F et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *JNNP* 2007 ;78(5):470-5.
- Derost P, Ouchchane L, Morand D, Ulla M et al. Is STN DBS appropriate to treat severe Parkinson's disease in an elderly population? *Neurology* 2007; 68: 1345-55.
- Deuschl G, Fogel W, Hahne M et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249:36-9
- Deuschl G, Herzog J, Kleiner –Fisman G et al. Deep brain stimulation:post operative issues. *Mov Dis* 2006; 21: S29-37
- Diss CE. The reliability of kinematic and kinetic values used to analyse normal running gait. *Gait Posture* 2001; 14: 98-103

- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P et al. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 2001; 248: 603-11.
- Ebersbach G., Heijmenberg M., Kinderman L., et al. Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early PD : evidence of impaired locomotor pattern generation in early PD. *Mov Dis* 1999a; 4 : 619-625.
- Ebersbach G, Sojer M, Valldeoriola F et al. Comparative analysis of gait in PD, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephathy. *Brain* 1999b; 122: 1349-1355.
- Eusebio A, Chen CC, Lu CS et al. Effects of low frequency stimulation in the subthalamic nucleus on movement in PD. *Exp Neurol* 2008;209: 125-30.
- Fahn S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee : Unified Parkinson's Disease rating scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB(Ed.), New York : Macmillan, 1987.
- Fahn S. The freezing phenomenon in Parkinsonism. *Adv Neurol* 1995; 67: 53-63
- Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, Lücking CH. Effect of bilateral, subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:1590-1600
- Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005;160: 517-27
- FlorioT, Scarnatti E, Confalone E et al. High frequency stimulation of the subthalamicnucleus modulates the activity of pedunculopontine neurons through direct activation of excitatory fibres as well as through indirect activation of inhibitory pallidal fibres in the rat. *Eur J Of NeuroSci* 2007; 25: 1174-86
- Freeman JS, Cody FW, Schady W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *JNNP*. 1993 Oct;56(10):1078-84

Frenckel Toledo S, Giladi N, Peretz C et al. Effects of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's Disease: variability of stride time and swing time respond differently. *J Neuro Eng and Neuro Rehab* 2005; 23: 1743-1750

Foffani G, Bianchi AM, Baselli G et al. Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *J Physiol.* 2005;568:699-711

Gabell A Nayak. The effect of age on variability in gait. (1984) *Journal of Gerontology.* 39 (6): 662-666.

Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P et al. Frequency dependant effects of subthalamicnucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosc Lett* 2005. 382:5-9

Garcia Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res* 1986; 396: 47-63

Garcia Rill E, Kinjo N, Atsuta Y, Ishikawa Y et al. Posterior midbrain-induced locomotion. *Brain res Bull* 1990; 24: 499-508

Garcia Rill E, Homma Y, Skinner RD. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 1 descending modulation. *Prog Brain Res* 2004; 143: 283-90

Gentil M, Pollak P, Perret J. Parkinsonian dysarthria. *Rev Neurol* 1995;151:105-112

Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA. Reduction in external cues and movement sequencing in PD. *JNNP* 1994; 57:368-70.

Georgiou N, Iansek R, Bradshaw J, Phillips J, Mattingley J et al; An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain* 1993;116:1575-87.

Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S et al. Motor blocks in PD. *Neurology* 1992;42:333-339.

Giladi N., Kao R., Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Dis.* 1997; 12 : 302-305.

Giladi N., Shabtaï H., Simon E.S. et al. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism and related disorders*. 2000; 6: 165-170.

Giladi N. Gait disturbances in advanced stages of Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2001a ;86:273-8.

Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001b ;56 (12):1712-21.

Giladi N, Shabtaï H, Rozenberg E, Shabtaï E. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001c Apr;7(2):135-138.

Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord*. 2008;23 423-5.

Grillner S, Dubuc R. Control of locomotion in vertebrates : spinal and supraspinal mechanisms. In : *Functional recovery in neurological disease*. *Advances in neurology* vol 47. Waxman SG ed. Raven Press, New-York 1988 : 425-53.

Grillner S. Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. *Science* 1985 ; 228 : 143-9.

Hausdorff J., Cudkovicz M., Firtion R. et al. Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-Stride variations of gait cycle timing in PD and HD. *Movement Disorders*. 1998; 13 :428-437.

Hausdorff J., Schaafsma J.D., Balash Y., et al. Impaired regulation of stride variability in PD subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res*. 2003. 149: 187-194.

Ho AK, Ianssek R, Bradshaw JL. Motor instability in parkinsonian speech intensity. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:109-116.

Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol*. 2004; 56:290-4.

Konczack J., Ackermann H., Hertrich I., Spieker S., et al. Control of Lip and finger movements in PD: influence of external timing signals and simultaneous execution on motor performance. *Movement Disorders*. 1997 ; 5 : 665-676.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Fraix V, Ardouin C et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:1925-34.

Knutsson E. An analysis of parkinsonian gait. *Brain* 1972;95:475-486.

Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and Levo dopa treatment on gait abnormalities in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 80-84.

Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Dis* 1992;7:2-13

Liang G, Chou K, Baltuch G, Jaggi J et al. Long term outcomes of bilateral subthalamic nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84:221-227

Logigian E, Heftner H, Reiners K, Freund HJ. Does tremor pace repetitive voluntary motor behaviour in PD? *Ann Neurol* 1991; 30:172-179.

Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia. *Neurology* 1982; 32:514-39.

Massion J. *Cerveau et motricité*, Presse Universitaire de France, 1997

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In : Bellak L, Karasy TE, editors. *Geriatric psychiatry*. New York: Grune and Stratton; 1976, p 77-121.

Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S et al. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in PD. *Neuroreport* 2006;16:1877-1881

- Moore O, Peretz C, Giladi N. (2007) Freezing of gait affects Quality of life in peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Dis*; 22: 2192-95
- Moreau C., Ozsancak C., Blatt J.L., Derambure P., Destee A., Defebvre L. (2003) Oral festination in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007; 22: 1503-06
- Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2008; 28(3):80-4.
- Moro E, Esselink A, Xie J, Hommel M et al. The impact on PD of electrical parameters settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; 59:706-713.
- Morris M., Iansek R., Matyas T., et al. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *JNNP* 1994a; 57: 1532-1534.
- Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J. The pathogenesis of gait hypokinesia in PD. *Brain* 1994 b;117: 1169-1181
- Morris M., Iansek R., Matyas T., et al. Stride length regulation in Parkinson's disease. *Brain*. 1996; 119 :551-568.
- Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Abnormalities in the stride length cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Dis* 1998; 13: 61-69.
- Murray MP, Kory RC, Clarkson BH. Walking patterns in healthy old men. *J Gerontol* 1969;24:169-178.
- Mushiake H, Ianse M Tanji J. Selective encoding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex. *Exp Brain* 1990; 82:208-210.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ; CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2241-7.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N et al. Reversal akinesia in expermental parkinsonism by GABA antagonist microinjection in the pedonculopontine nucleus . *Brain* 2002; 125: 2418-30

- Narabayashi H. Clinical analysis of akinesia. *J Neural Transm Suppl* 1980; 16:129-36.
- Nagasaki H, Itoh H, Hashizume K, Furuna T, Marumaya H, Kinugasa T. Walking patterns and finger rhythm of older adults. *Percept Motor Skills* 1996;82: 435-47.
- Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H. Arrhythmokinésia in Parkinsonism. *Advances in Parkinsonism*. 1976: 258-68.
- Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H. Disturbances of rythm formation in patients with PD. Characteristics of tapping response to the periodic signals. *Percept Motor Skills* 1978; 46:63-75.
- Nieuwboer A., Dom R., De Weert W. et al. Abnormalities of the spatio-temporal Characteristics of gait at the onset of freezing in PD. *Mov Dis*. 2001; 16 : 1066-1075.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial *JNNP*. 2007 Feb;78(2):134-40.
- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and high-level disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43: 268-79
- Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*. 2006; 21(5):624-31.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-83
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, nelly and jones, 1817.
- Patla A.E. Biomechanical bases for the control a human locomotion. *In* : Clinical disorders of balance, posture and gait. Bronstein AM, Brandt T, Woollacott M eds. Arnold, London (UK) 1996:19-40.
- Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 May ; 22:990-7.

- Pillon B, Gouider-Khouja N, Dewer B et al. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supra nuclear palsy. *Journal of neurology neurosurgery and Psychiatry* 1995; 58: 174-9.
- Plaha P, Gill S. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for PD. *Neuroreport* 2005;16:1883-1887.
- Phillips JG, Martin KE, Bradshaw JL, Iansek R. Could bradykinesia in PD simply be compensation? *J Neurol* 1994; 241:439-47.
- Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research* 1975:417-440
- Reese NB, Garcia Rill E, Skinner ND. The Pedonculo pontine nucleus : auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 105-33
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2222-3.
- Rothwell JC. Physiology and anatomy of possible Oscillators in the Central Nervous system. *Mov Dis* 1998; 13:24-28.
- Salvatore G, Scarnatti E, Mazzone P et al. PPN-DBS promotes excitation and inhibition in human PD STN: a clue for explaining its variable efficacy, [Epub ahead of print]
- Stefani A, Lozano A, Peppe A, Stanzione P et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedonculo-pontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130 (6): 1596-1607.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T et al. (2003) Characterization of freezing of gait subtypes and the response to each to L-Dopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*; 10: 391-8
- Sheridan PL, Solomont J, Kowall N et al. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1633-7

Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;16:40-4.

Stern GM, Franklyn SE, Imms FJ, Prestidge SP. Quantitative assessments of gait and mobility in Parkinson's disease. *J Neural Trans* 1983;19:201-214.

Stolze H, Kutz-Buschbeck JP, Mondwurf C et al. Retest reliability of spatio temporal gait parameters in children and adults. *Gait Posture* 1998;7: 125-130

Timmerman L, Wotjecki L, Gross J, Lehrke R et al. Ten hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2004; 19:1328-33.

Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogouslavsky J et al. How do Parkinsonian signs return after discontinuation of STN DBS? *Neurology* 2003; 60:78-81.

Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J et al. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's Disease patients. *Mov Dis* 1996; 11: 193-200

Tommasi G, Lopiano L, Zibetti M et al. Freezing and hypokinesia of gait induced by stimulation of the subthalamic region. *J Neurol Sci* 2007 ; 258: 99-103.

Turnbull G, Lund K, Millican L et al. The effect of different frequencies of auditory cueing on the temporal and spatial gait parameters of people with Parkinsonism. *Phys Canada* 1996; 48, abstract 3

Viallet F, Trouche E. Troubles de l'initiation du mouvement chez le Parkinsonien. *JAMA* 1991 ; 37-41

Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriakon B et al. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *EMC* 2001 ; 17-060-A-50

Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, Jones D, Kwakkel G, Van Wegen E. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients

with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil.* 2006 Jun 15;28(11):721-8.

Chapitre VIII : Annexes

Publications

Echelles

Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson

Gibb W. R. G, Lees A. J. The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1988 ; 51, 745-752.

1ère étape : Diagnostic d'un syndrome parkinsonien : bradykinésie et au moins un des signes suivants :

- rigidité musculaire,
- tremblement de repos à 4 à 6 Hz,
- instabilité posturale non expliquée pas par un dysfonctionnement primaire visuel, vestibulaire, cérébelleux ou proprioceptif.

2ème étape : Absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson :

- histoire d'accident vasculaire répétés avec progression par à-coups,
- antécédent de traumatismes crâniens répétés,
- antécédent documenté d'encéphalite,
- crises oculogyres,
- traitement neuroleptique précédant l'installation des premiers symptômes,
- antécédents familiaux de plusieurs cas de syndrome parkinsonien (ce critère apparaît maintenant tout à fait relatif puisque qu'il existe des formes familiales de maladie de Parkinson),
- rémission prolongée du syndrome parkinsonien,
- signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution,
- paralysie supranucléaire du regard,
- syndrome cérébelleux,
- dysautonomie sévère et précoce,
- démence sévère et précoce avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies,
- signe de Babinski,
- présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante au scanner cérébral ou à l'IRM,
- réponse négative à des doses élevées de Lévodopa (en l'absence de malabsorption),
- exposition au MPTP (1-méthyl-4-phényl-1.2.3.6-tétrahydropyridine).

3ème étape : elle consiste à établir les critères positifs en faveur d'une maladie de Parkinson.

Trois au plus de ces critères sont nécessaires pour poser le diagnostic :

- début unilatéral,
- présence d'un tremblement de repos,
- évolution progressive,
- asymétrie persistante touchant plus le côté initialement atteint,
- amélioration significative du syndrome parkinsonien par la Lévodopa (plus de 70 %),
- mouvements choréïques intenses induits par la Lévodopa,
- sensibilité à la Lévodopa pour une durée supérieure ou égale à 5 ans,
- durée de l'évolution clinique supérieure ou égale à 10 ans.

Echelle d'évaluation motrice unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS) III

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 (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absent

1 = Minimale ou apparaissant lors des manoeuvres 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 (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

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 (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

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 (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

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 (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied; l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm) (en position assise)

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 (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

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 (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu).

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

1 = Marche lentement, peut trainer 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 (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

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

2) Stades de Hoehn et Yahr

Score 0 : Pas de signe de la maladie

Score 1 : maladie unilatérale

Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale

Stade 2 : maladie bilatérale sans troubles de l'équilibre

Stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée

Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome

Stade 4 : handicap sévère : toujours capable de marcher ou se tenir debout sans aide

Stade 5 : malade en chaise roulante.

3) Questionnaire des troubles de la marche (Giladi et al., 2000)

Lorsque vous êtes en période « on », 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

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

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

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)

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

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

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

Quand vous approchez de votre destination, comment se traduit l’hésitation à l’arrivée ? (Phénomène de freezing à l’approche de votre but, par exemple à l’approche d’une marche d’escalier ou d’une chaise où vous voulez vous asseoir)

- 0 – jamais
- 1 – blocage pendant 1 à 2 secondes avant de reprendre la marche
- 2 – blocage pendant 3 à 10 secondes avant de reprendre la marche
- 3 – blocage pendant 11 à 30 secondes avant de reprendre la marche
- 4 – incapable de reprendre la marche pendant plus de 30 secondes

A l’approche d’un espace réduit (par exemple traversée d’un couloir), avez-vous déjà ressenti un freezing ? :

- 0 – jamais
- 1 – blocage pendant 1 à 2 secondes avant de reprendre la marche
- 2 – blocage pendant 3 à 10 secondes avant de reprendre la marche
- 3 – blocage pendant 11 à 30 secondes avant de reprendre la marche
- 4 – incapable de reprendre la marche pendant plus de 30 secondes

Lors de la marche en ligne droite, avez-vous déjà présenté des épisodes de freezing ? :

- 0 – jamais
- 1 – blocage pendant 1 à 2 secondes avant de reprendre la marche
- 2 – blocage pendant 3 à 10 secondes avant de reprendre la marche
- 3 – blocage pendant 11 à 30 secondes avant de reprendre la marche
- 4 – incapable de reprendre la marche pendant plus de 30 secondes

Avez-vous déjà vécu des épisodes de freezing devant une situation brutalement stressante ? (par exemple : sonnerie du téléphone qui retentit, escaliers automatiques, en traversant la chaussée) :

- 0 – jamais
- 1 – blocage pendant 1 à 2 secondes avant de reprendre la marche
- 2 – blocage pendant 3 à 10 secondes avant de reprendre la marche
- 3 – blocage pendant 11 à 30 secondes avant de reprendre la marche

4 – incapable de reprendre la marche pendant plus de 30 secondes

Quelle est la fréquence de vos chutes ?

- 0 – jamais
- 1 – très rarement (1 fois par an)
- 2 – rarement (1 fois par mois)
- 3 – souvent (1 fois par semaine)
- 4 – très souvent (1 fois par jour ou plus)

Combien de fois avez-vous chuté en vous levant ?

- 0 – jamais
- 1 – c'est arrivé 1 fois ou 2
- 2 – c'est arrivé 3 à 12 fois ces six derniers mois
- 3 – plus d'1 fois par semaine
- 4 – à chaque fois que vous essayez de vous lever ou que vous marchez sans aide

Combien de fois avez-vous chuté avant un épisode de freezing ?

- 0 – jamais
- 1 – c'est arrivé 1 fois ou 2
- 2 – c'est arrivé 3 à 12 fois ces six derniers mois
- 3 – plus d'1 fois par semaine
- 4 – à chaque fois que vous essayez de vous lever ou que vous marchez sans aide

Avez-vous déjà ressenti une festination à la marche ? (c'est-à-dire accélération brutale, petits pas, piétinements) :

- 0 – jamais
- 1 – très rarement (environ 1 fois par mois)
- 2 – rarement (environ 1 fois par semaine)
- 3 – souvent (environ 1 fois par jour)
- 4 – à chaque fois que vous marchez

