*UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II*

*FACULTE DE MEDECINE*

*THESE*

*Présentée et soutenue pour obtenir le grade de*

*Docteur en Sciences de l'Université de Lille II*

*Discipline : Neurosciences*

*Par*

*Mélissa TIR TRESVAUX*

---

# Apport de l'imagerie du tenseur de diffusion dans l'Atrophie Multisystématisée

---

**Directeurs de thèse : Pr Luc DEFEBVRE et Pr Jean-Pierre PRUVO**

Travail réalisé au sein de l'équipe d'accueil 4559 (CNRS FRE 3291)

Soutenue publiquement le 26 avril 2011

**JURY**

**Pr Fabrice BONNEVILLE rapporteur**

**Pr François TISON rapporteur**

**Pr Fernando PICO examinateur**

**Dr Christine DELMAIRE examinatrice**

**Pr Luc DEFEBVRE directeur**

**Pr Jean-Pierre PRUVO co-directeur**

Chaque thèse a une histoire singulière et, si chaque thésard connaît son lot de désagréments et de difficultés en tout genre, de l'élaboration du projet à la rédaction finale, je dois avouer que ce travail a été riche en mésaventures et autres obstacles que chaque membre du jury, à des degrés divers, a contribué à régler et à lever.

Il s'agit aussi et surtout d'une belle histoire, de travail, de rencontres, d'échanges. Ce que j'y ai appris dépasse de loin le cadre scientifique. Merci à tous ceux et toutes celles qui ont participé à l'aventure.

A Sarah,

A Xavier,

## Remerciements

Je remercie les membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice Bonneville,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie du jury et de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de l'imagerie médicale est précieuse et je tâcherai au mieux de tirer profit de vos commentaires. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que pour les efforts consentis afin d'être présent ce jour.

Monsieur le Professeur François Tison,

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante. Votre expertise internationale dans le domaine de la pathologie du mouvement en général, de l'atrophie multisystématisée en particulier constituent un atout majeur du rapport que vous rendrez et de l'enseignement que j'en tirerai. Merci enfin pour la compréhension dont vous avez fait preuve et pour les efforts réalisés afin d'être présent ce jour.

Monsieur le Professeur Fernando Pico,

Tu m'as accueillie dans ton service et je te remercie de la confiance que tu m'as témoignée en me recrutant. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. En clinicien averti et en chercheur confirmé, les critiques que tu formuleras seront d'un très grand intérêt.

Madame le Docteur Christine Delmaire,
Chère Christine,
Chère directrice *officieuse*,

Comme il n'a pas été aisé d'encadrer une neurologue clinicienne, à distance – en grande partie – de surcroît, pour un travail éminemment neuroradiologique ! Je te remercie d'avoir dirigé cette thèse. Ce travail n'aurait pu naître ni aboutir sans toi. Je te remercie sincèrement pour ton savoir, ton aide si précieuse, ta réactivité et ta patience.

Monsieur le Professeur Luc Defebvre,
Cher Luc,
Cher maître,

C'est avec une profonde reconnaissance que je vous remercie d'avoir encadré de très près ce travail. A chaque étape, vous avez été présent tant sur le plan professionnel qu'humain. J'ai eu l'honneur de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience, le bonheur de travailler à vos côtés d'abord en neurologie à Lille, ensuite par correspondance *from Versailles.*
Avec tout mon respect, ma gratitude et mon amitié.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Pruvo,
Cher maître,

La simple évocation de votre nom évoque à la jeune externe que je fus et à la praticienne hospitalière que je suis devenue et qui a eu la chance de vous côtoyer, l'image de patron de CHU qui allie les qualités d'excellence médicale, de pédagogie, de respect de tous et de profonde humanité. J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et vous en suis gré à jamais. De co-directeur de thèse *officiel*, vous êtes en réalité juge de ce travail. Je tâcherai de mettre à profit les critiques que vous formulerez.

Je remercie également,

Monsieur le Professeur Alain Destée,
Cher maître,

C'est toujours avec émotion et respect que je cite votre nom, vous qui m'avez vu grandir dans votre service et qui m'avez accompagnée à chaque étape tant sur le plan professionnel qu'humain. Je tâche d'être digne de l'excellent enseignement que vous m'avez prodigué.
Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance, de mon respect et de mon amitié.

Madame le Professeur Kathy Dujardin,
Chère Kathy,

Votre contribution à ce travail est majeure et je vous en remercie chaleureusement. Elle concerne non seulement la partie cognitive de la thèse, partie qui ne pouvait tout simplement pas se passer de vous, mais aussi la gestion universitaire entourant ce travail.

Monsieur le Docteur Vianney le Thuc,
Cher Vianney,

Si l'aventure commune est terminée depuis pas mal de temps maintenant, ta contribution a été essentielle à la mise en place du travail, au déroulement des premiers temps. Ton expérience, ta disponibilité et ta patience ont été d'une aide précieuse. Je te remercie pour ton implication.

Monsieur Pierre Besson,
Cher Pierre,

En relais de Vianney, tu as poursuivi ce travail sur la connectivité. Ton travail, ta disponibilité, ta patience à vulgariser ton savoir ont été d'une aide incommensurable. Le travail continue. Merci de le poursuivre ensemble.

Madame Elise Durandeau,
Chère Elise,

J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi les premières étapes de la connectivité du cervelet, travail en cours, entre Lille et Bordeaux que tu as rejoint. Je me réjouis à la perspective de continuer ensemble ce travail et te remercie pour ta contribution.

Madame Nicole Duhaut, Madame Nathalie Fernandes,
Chère Nickie, chère Nathy,

Merci de m'avoir aidée à gérer à distance les dossiers patients. Je n'aurais pu mener à bien ce travail sans votre aide. Soyez assurées de ma reconnaissance et de mon amitié.

A mes collègues lillois, qui ont accepté de recueillir certaines données après mon départ de Lille. Au plaisir d'avoir travaillé ensemble. Merci.

A toutes les secrétaires de neurologie, aux secrétaires et hôtesses d'imagerie.

A tous les neuroradiologues du service du Pr Pruvo.

Aux patients et à leurs familles, merci d'avoir accepté de participer à cette étude, merci pour votre gentillesse, merci pour le témoignage de courage dont vous faîtes preuve chaque jour.

# Table des matières

*Liste des figures* ..... *9*

*Liste des tableaux* ..... *10*

*Liste des annexes* ..... *11*

*Liste des principales abréviations* ..... *12*

**Abréviations autres utilisées dans les différents tableaux** ..... **13**

*PARTIE I : INTRODUCTION* ..... *14*

**I. Avant propos** ..... **15**

**II. La maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée : Données générales** ..... **16**

II.1 Historique ..... 16

II.2 Epidémiologie ..... 17

**III. Caractéristiques de la maladie de Parkinson et de l'atrophie multisystématisée** ..... **18**

III.1 Clinique ..... 18

III.2 Evolution ..... 21

III.3 Critères diagnostiques ..... 22

III.4 Evaluation clinique ..... 23

III.5 Diagnostic de certitude : anatomopathologie ..... 24

III.6 Intérêt des examens complémentaires (en dehors de l'imagerie cérébrale) ..... 25

III.7 Imagerie fonctionnelle ..... 26

III.8 Imagerie cérébrale conventionnelle ..... 27

*PARTIE II : NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE ET D'ANALYSE, BASES PHYSIQUES* ..... *32*

**I. L'analyse morphométrique automatisée à l'échelle du voxel** ..... **33**

I.1 Définitions ..... 33

I.2 Aspect méthodologique de la procédure de VBM optimisée ..... 34

**II. Imagerie du tenseur de diffusion- DTI** ..... **38**

I.1 Introduction ..... 38

I.2 Bases physiques du tenseur de diffusion ..... 38

I.3 Technique en tenseur de diffusion ..... 41

*PARTIE III : DONNEES DE LA LITTERATURE : MORPHOMETRIE ET IMAGERIE DE DIFFUSION DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE* ..... *46*

**I. Les études morphométriques** ..... **47**

I.1 Morphométrie en IRM conventionnelle ..... 47

I.2 Analyse voxel à voxel ..... 48

**II. L'imagerie de diffusion** ..... **53**

Modifications au cours de la maladie de Parkinson ..... 53

Modifications au cours de l'atrophie multisystématisée ..... 56

Intérêt de l'imagerie de diffusion dans le diagnostic différentiel AMS / MP ..... 57

Intérêt de l'imagerie de diffusion dans le suivi évolutif ..... 60

**III. La tractographie dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée** ..... **61**

**IV. Imagerie cérébrale et corrélations cognitives dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée ..... 62**

***PARTIE IV : OBJECTIFS ..... 65***

***PARTIE V : POPULATIONS ..... 67***

**I. Recrutement et déroulement ..... 68**

**II. Critères d'inclusion ..... 68**

Les critères d'inclusion ..... 68

Les critères de non inclusion ..... 69

**III. Evaluation clinique ..... 69**

**IV. Caractéristiques cliniques des populations ..... 70**

Etude 1 : VBM et VB-DTI ..... 70

Etude 2 : connectivité ..... 70

Etude 3 : cognition ..... 71

***PARTIE VI : TRAVAUX PERSONNELS ..... 72***

**Etude 1 : utilisation combinée VBM-VB-DTI ..... 73**

I. Objectifs ..... 73

II. Paramètres d'acquisition ..... 73

III. Prétraitement ..... 73

IV. Analyse des données ..... 74

V. Analyse statistique ..... 76

VI. Principaux résultats ..... 77

VII. Discussion ..... 79

VIII. Conclusion ..... 81

**Etude 2: Etude de la connectivité ..... 83**

I. Objectifs ..... 83

II. Données anatomiques ..... 83

III. Paramètres d'acquisition ..... 86

IV. Prétraitement ..... 87

V. Analyse des données ..... 88

VI. Analyse statistique ..... 89

VII. Principaux résultats ..... 89

VIII. Discussion ..... 99

IX. Conclusion ..... 103

**Etude 3: cognition ..... 105**

I. Objectifs ..... 105

II. Protocole d'évaluation cognitive ..... 105

III. Paramètres d'acquisition de l'imagerie ..... 108

IV. Prétraitement ..... 108

V. Analyse des données ..... 109

VI. Analyse statistique ..... 109

VII. Résultats ..... 110

VIII. Discussion ..... 126

IX. Conclusion ..... 132

*PARTIE VII : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....133*

*ANNEXES .....138*

*BIBLIOGRAPHIE.....155*

# Liste des figures

**Figure 1.** Margination latérale du putamen en séquence axiale pondérée T2……27

**Figure 2**. Hyposignal bilatéral de la partie postérieure des putamens en séquence axiale T2……27

**Figure 3.** Atrophie protubérantielle en coupe sagittale médiane T1……28

**Figure 4.** Atrophie cérébelleuse vermienne et signe de croix en coupe axiale T1……28

**Figure 5.** Atrophie cérébelleuse et des pédoncules cérébelleux moyens en coupe axiale T2……29

**Figure 6.** Synthèse des étapes de VBM optimisée ……36

**Figure 7.** Illustration de l'anisotropie……38

**Figure 8.** Diminution de densité de SG dans le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire dans le groupe AMS-P ……76

**Figure 9**. Diminution de FA dans le CMP et le cervelet droit dans le groupe AMS-P……76

**Figure 10**. Somatotopie striatale issue de la tractographie probabiliste……84

**Figure 11.** Segmentation corticale selon le logiciel free surfer…… 85

**Figure 12.** Epreuves cognitives dans le groupe maladie de parkinson versus témoins…… 109

**Figure 13.** Epreuves cognitives dans le groupe AMS-P versus témoins…… 110

**Figure 14**. Epreuves cognitives dans le groupe AMS-C versus témoins…… 111

**Figure 15.** Comparaisons des épreuves cognitives dans le groupe AMS-P versus MP…… 112

**Figure 16.** Comparaisons des épreuves cognitives dans le groupe AMS-C versus MP…… 113

**Figure 17**. Corrélation négative entre densité de SG et score ME_rec dans le gyrus cingulaire postérieur dans la MP…… 115

**Figure 18.** Corrélation négative entre densité de SG et score Exe dans les gyri frontal supérieur droit, frontal moyen gauche et temporal moyen gauche dans l'AMS-C …… 116

**Figure 19**. Corrélation négative entre densité de SG et score ME_rec dans la région striatale droite dans l'AMS …… 117

**Figure 20.** Corrélation négative entre ME_rec et MD dans le putamen gauche dans le groupe AMS total……121

**Figure 21**. Corrélation positive entre vitesse et FA (a) et corrélation négative entre vitesse et MD (b) dans le circuit moteur et prémoteur ……121

**Figure 22**. Corrélation positive entre ME_rec et FA dans le faisceau arqué ou faisceau longitudinal supérieur et la capsule externe dans groupe ensemble des patients…… 122

**Figure 23**. Corrélation négative entre ME_rec et MD dans le putamen postérieur gauche dans groupe ensemble des patients…… 122

# Liste des tableaux

**Tableau 1.** Etudes en morphométrie classique et en VBM dans la maladie de Parkinson..... 46
**Tableau 2.** Etudes en morphométrie classique dans l'Atrophie multisystématisée..... 48
**Tableau 3**. Etudes en morphométrie classique et VBM dans l'AMS-P..... 49
**Tableau 4**. Etudes en morphométrie et VBM dans l'AMS-C..... 50
**Tableau 5**. Etudes en imagerie de diffusion dans la maladie de Parkinson..... 53
**Tableau 6**. Etudes en imagerie de diffusion dans l'AMS-P..... 56
**Tableau 7**. Etudes en imagerie de diffusion dans l'AMS-C.....57
**Tableau 8.** Etudes de la connectivité dans la MP et l'AMS.....59
**Tableau 9.** Principales études de corrélation cognition-imagerie cérébrale
dans la MP et l'AMS en morphométrie conventionnelle..... 61
**Tableau 10.** Principales études de corrélation cognition-imagerie cérébrale
dans la MP et l'AMS en morphométrie voxel à voxel..... 62
**Tableau 11.** Principales caractéristiques cliniques de la population étude VBM VBDTI..... 69
**Tableau 12**. Principales caractéristiques cliniques de la population étude connectivité..... 70
**Tableau 13**. Principales caractéristiques de la population étude cognition.....70
**Tableau 14.** Comparaison des scores cliniques..... 88
**Tableau 15.** Corrélations intergroupes scores imagerie-clinique..... 90
**Tableau 16.** Corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe MP..... 91
**Tableau 17.** Corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe AMS-P ..... 92
**Tableau 18.** Corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe AMS-C..... 93
**Tableau 19.** Volumes putaminaux et surfaces corticales..... 95
**Tableau 20.** Connexions putamino-corticales..... 96
**Tableau 21.** Valeurs de FA dans les territoires putaminaux..... 97
**Tableau 22.** Valeurs de MD dans les territoires putaminaux..... 97
**Tableau 23.** Performances moyennes aux évaluations cognitives..... 108
**Tableau 24.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1 dans la MP..... 115
**Tableau 25.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1 dans l'AMSC.. 116
**Tableau 26.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1
dans le groupe AMS total ..... 117
**Tableau 27.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1
dans le groupe ensemble des patients ..... 117
**Tableau 28.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition
en VB DTI dans le groupe MP ..... 118
**Tableau 29.** Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en
VB DTI dans le groupe AMS-C..... 119
**Tableau 30**. Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI
dans le groupe AMS total..... 120
**Tableau 31**. Coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI
dans le groupe ensemble des patients..... 122

# Liste des annexes


1. Bases physiques de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire
2. Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson
3. Critères diagnostiques de l'atrophie multisystématisée
4. Critères de démence selon le DSM IV
5. Critères de démence dans la maladie de Parkinson
6. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
7. Cotation de la partie motrice de l'UPDRS
8. Cotation de la partie motrice de l'UMSARS
9. Echelle de Hoehn et Yahr

# Liste des principales abréviations

ADC : coefficient de diffusion apparent
Aire MS : aire motrice supplémentaire
AMS : atrophie multisystématisée
AMS-P : atrophie multisystématisée variante parkinsonienne
AMS-C : atrophie multisystématisée variante cérébelleuse
CC : corps calleux
CI : capsule interne
CPF : cortex préfrontal
CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral
CPM : cortex prémoteur
CMP : cortex moteur primaire
CSMP : cortex sensorimoteur primaire
DCL : démence à corps de Lewy
DTA : démence type Alzheimer
DTI : diffusion tensor imaging
DWI : diffusion weighted imaging
EMA: enregistrement des mouvements anormaux avec accélérométrie
FA : fraction d'anisotropie
GB : ganglions de la base
MCI : mild cognitive impairment
MP : maladie de Parkinson
MPD : maladie de Parkinson avec démence
NST : noyau subthalamique
PCS : pédoncule cérébelleux supérieur
PCM : pédoncule cérébelleux moyen
PCI : pédoncule cérébelleux inférieur
PSP : paralysie supranucléaire progressive
Pu : putamen
ROI (s): région (s) d'intérêt
SB : substance blanche
Se : sensibilité
SG : substance grise
SN : substance noire
Spé : spécificité
T: témoin
Thal : thalamus
UMSARS : Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS : Unified Parkinson's disease Rating Scale
VBM : voxel based morphometry
VPP : valeur prédictive positive
VPN : valeur prédictive négative

## *Abréviations autres utilisées dans les différents tableaux*

*↑ : augmentation significative*
*↓ : diminution significative*
*> : Supérieur à*
*< : Inférieur à*
*AireMS: aire motrice supplémentaire*
*ant: antérieur*
*BSI : boudary shift integral*
*c.lat: controlatéral*
*Correl: corrélation*
*Cx : cortex*
*diff: différence*
*durée : durée d'évolution de la maladie*
*f: frontal*
*fx : faisceau*
*g: gauche*
*hippo : hippocampe*
*occ : ocipital*
*p: pariétal*
*t: temporal*
*VBR : voxel based relaxometry*
*vol: volume*
*vs: versus*

# PARTIE I : INTRODUCTION

# I. Avant propos

Si pendant longtemps l'absence de certitude diagnostique devant un syndrome parkinsonien ne portait pas à conséquence, le patient recevant de toute façon un traitement par L-Dopa, aujourd'hui nous sommes confrontés à plusieurs exigences : celle légitime du malade soucieux d'obtenir un diagnostic précis et des informations fiables quant à son devenir, celle des études épidémiologiques et physiopathologiques visant à la mise au point de nouvelles stratégies de prise en charge thérapeutique. L'enjeu est donc de confirmer le diagnostic avec le plus d'exactitude possible. S'il est relativement aisé de poser le diagnostic de maladie de Parkinson à un stade avancé, il est en revanche beaucoup plus délicat de l'établir au stade initial de l'affection. En effet, existent d'autres syndromes parkinsoniens dits « atypiques » ou « plus »- l'atrophie multisystématisée, la paralysie supranucléaire progressive, la dégénérescence corticobasale, la démence à corps de Lewy- qui rentrent dans le cadre du diagnostic différentiel. C'est avec l'AMS que le diagnostic différentiel initial est le plus difficile. Sur des séries autopsiques de syndromes parkinsoniens examinés, une AMS est retrouvée dans 5 à 20% des cas (Hughes, Daniel et al. 1992).

Actuellement les séquences morphologiques d'IRM représentent une aide incontestable, mais les anomalies observées sont souvent inconstantes et apparaissent à un stade tardif, où la clinique seule peut le plus souvent se passer des examens paracliniques à visée diagnostique. De part ses caractéristiques, la *VBM* permettant une analyse morphologique du cerveau à l'échelon de population, bien plus riche que celle offerte par les méthodologies conventionnelles, pourrait constituer une aide diagnostique restreignant d'avantage la marge d'erreur. Il en va de même pour le *DTI* qui offre des perspectives dans l'étude « in vivo » et de façon non invasive de la microstructure tissulaire normale ou pathologique. Si les premières applications de l'imagerie de diffusion ont concerné la pathologie neurologique vasculaire (Keir and Wardlaw 2000; Oppenheim, Touze et al. 2003), son intérêt a également été démontré dans plusieurs autres domaines de la neurologie tels que la sclérose en plaques (Ciccarelli, Werring et al. 2003) et la sclérose latérale amyotrophique (Toosy, Werring et al. 2003). Cette technique capable d'estimer in vivo l'altération microstructurale (Basser, Mattiello et al. 1994), se révèle être d'un apport majeur dans l'étude de la pathologie neurologique dégénérative (Schocke, Seppi et al. 2002; Yoshikawa, Nakata et al. 2004). Le rôle important de ces nouvelles séquences d'IRM doit

donc être approfondi et évalué dans le cadre d'études spécifiques telles que nous puissions déterminer sa place dans la pathologie extrapyramidale.

De nombreuses méthodes d'analyse d'imagerie ont été utilisées afin de mettre en évidence des différences morphologiques et fonctionnelles dans l'atrophie multisystématisée, la maladie de Parkinson et les autres syndromes parkinsoniens dégénératifs.

Dans notre travail, nous avons utilisé de manière combinée certaines de ces techniques et méthodes d'analyse innovantes et complémentaires: la morphométrie voxel à voxel, l'imagerie de diffusion appliquée à l'ensemble du cerveau et enfin la tractographie probabiliste.

Bien qu'appartenant au même groupe des synucléinopathies et présentant donc des caractéristiques cliniques communes, la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée sont deux entités différentes en bien des points et nous tenterons de le montrer à travers d'une part les données cliniques et d'imagerie concernant ces deux pathologies, d'autre part à travers les résultats de notre travail.

# II. La maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée : Données générales

## II.1 Historique

Initialement décrite par Sir James Parkinson en 1817 sous le terme « shaking palsy », c'est en 1880 que J. Martin Charcot désigne le premier cette affection sous le nom de maladie de Parkinson (MP). La neurochirurgie va apporter les premières avancées thérapeutiques avec Russel Meyers qui, en 1940, traite pour la première fois un parkinsonien chirurgicalement par une lésion des ganglions de la base. La lévodopa (L-Dopa), analogue de synthèse de la dopamine a révolutionné la prise en charge de la MP au début des années 1960. En 1974, la L-Dopa est commercialisée, associée à un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique, le bensératide ou la carbidopa. L'avènement des agonistes dopaminergiques, dérivés ou non de l'ergot de seigle, a permis de retarder la prescription de la L-Dopa et donc de retarder la survenue des complications motrices.

Parallèlement, les progrès de la neurochirurgie iront croissant jusqu'en 1993 date à laquelle l'équipe grenobloise réalise la première stimulation des noyaux subthalamiques

(NST) (Pollak, Benabid et al. 1993) puis dernière en date la stimulation combinée NST et noyau pédonculopontin (Stefani, Lozano et al. 2007).

C'est bien plus tard, en 1969, que la première description de l'atrophie multisystématisée sera proposée par Graham et Oppenheimer. Ce terme dont l'appellation dérive du terme anglo-saxon *multiple system atrophy* est une affection dégénérative sporadique regroupant les anciennes appellations : atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (AOPC) décrite par Déjerine et Thomas en 1900 ; syndrome de Shy Drager (SDD) décrit par les médecins éponymes en 1960 ; et la dégénérescence striatonigrique (DSN) attribuée à Adams en 1961. Ces trois entités recouvrent donc un même spectre clinique : l'AOPC où les signes cérébelleux sont au premier plan, le SDD où l'atteinte dysautonomique prédomine et la DSN où le syndrome parkinsonien prime. Les premiers critères diagnostiques établis par Quinn en 1989 sont renforcés par la découverte par Papp d'un marqueur cytopathologique de la maladie : les inclusions oligodendrogliales. Les critères de Gilman mis au point en 1989 et révisés en 2008 (Gilman, Wenning et al. 2008) constituent une aide précieuse pour le clinicien. Si l'AMS, avec la paralysie supranucléaire progressive, est le syndrome parkinsonien atypique le plus fréquent, elle reste néanmoins une pathologie rare au pronostic sombre.

La maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée font partie du groupe des synucléinopathies, maladies dites à corps de Lewy, au même titre que la démence à corps de Lewy.

## II.2 Epidémiologie

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Tanner and Goldman 1996; Elbaz, Grigoletto et al. 1999; Aarsland, Zaccai et al. 2005). Sa prévalence augmente avec l'âge, atteignant près de 2% de la population des plus de 65 ans. On estime qu'en France entre 100 000 et 150 000 personnes en souffrent. L'incidence est de l'ordre de 17 cas pour 100 000 habitants. Très faible avant 40 ans, elle augmente rapidement jusqu'à 80 ans pour décroître ensuite. Le sexe ratio est globalement de 1 même si certaines études rapportent un nombre plus élevé de MP chez les hommes que chez les femmes avec un sexe ratio de 1,2 à 1,4, présent sur tous les continents, avec un ratio maximum de 3,7 en Chine. La maladie débute le plus souvent au cours de la sixième décennie. Un début précoce avant 40 ans se voit dans 10% des cas et est exceptionnel avant l'âge de 20 ans.

L'AMS quant à elle représenterait 5 à 10% des syndromes parkinsoniens et on estime classiquement retrouver 1 AMS pour 10 à 20 MP. Sa prévalence est estimée entre 2 et 5 cas pour 100 000 habitants et son incidence à 0,6 cas pour 100 000 habitants et par an (Schrag and Quinn 1999; Chrysostome, Tison et al. 2004). La maladie débute classiquement dans la sixième décennie et on note une légère prédominance masculine, sexe ratio homme-femme 1,2-1,9 (Wenning, Ben Shlomo et al. 1994; Wenning, Tison et al. 1997). L'espérance de vie est très significativement réduite : la médiane de survie oscille entre 6 et 9,3 ans en fonction des études (Polinsky 1984; Wenning, Ben Shlomo et al. 1994).

# III. Caractéristiques de la maladie de Parkinson et de l'atrophie multisystématisée

## III.1 Clinique

Si les symptômes de la maladie de Parkinson sont multiples, incluant notamment des signes moteurs, des signes de dysfonctionnement végétatif et des signes mentaux cognitifs et psychiatriques, la MP se définit classiquement par la présence d'un tremblement de repos, une akinésie, une rigidité et une instabilité posturale. Le tremblement de repos, classiquement unilatéral au début, est le signe le plus spécifique et s'il possède une grande valeur diagnostique (Hughes, Daniel et al. 1992), il est absent dans 15 à 20% des cas. Dans 20 à 30% des cas, la maladie débute par un syndrome akinétorigide insidieux, le plus souvent unilatéral ou à nette prédominance unilatérale.

L'AMS débute par un syndrome parkinsonien dans 46% des cas, si bien qu'elle peut être aisément confondue avec la MP dans ses premières années d'évolution. Le syndrome parkinsonien, présent dans 100% des AMS de forme parkinsonienne (AMS-P) et 50% des AMS de forme cérébelleuse (AMS-C), est le plus souvent akinétorigide axial ou segmentaire non trémulant. Cependant, un tremblement est présent chez deux tiers des patients. Il est certes le plus souvent irrégulier, saccadé, postural et d'action, mais peut dans certains cas être de repos (moins de 10% des cas). Plus précisément, on distingue deux formes cliniques d' AMS (Wenning, Ben Shlomo et al. 1994) : l'AMS-P représente 80% des cas et comporte principalement une dysautonomie et un syndrome parkinsonien et l'AMS-C, au

cours de laquelle un syndrome cérébelleux est associé à la dysautonomie. Cette désignation est faite au moment de l'évaluation du patient mais peut changer au cours du temps.

Le syndrome parkinsonien dans la MP est dopasensible, ce qui constitue un élément essentiel au diagnostic. Généralement, les signes parkinsoniens de l'AMS sont peu ou non sensibles à la L-Dopa, ce critère constituant un élément fondamental dans le diagnostic différentiel vis-à-vis de la MP. Néanmoins, la réponse à la L-Dopa est excellente et prolongée pour 10% des patients présentant une AMS (Hughes, Daniel et al. 1992; Wenning, Ben Shlomo et al. 1994).

Des myoclonies peuvent être retrouvées dans les deux pathologies, plus souvent dans l'AMS (30% des cas) où elles sont distales, intéressant les membres supérieurs déclenchées par la stimulation sensitive ou le raccourcissement musculaire et sont retrouvées dans 30% des cas.

Des troubles de la marche inauguraux sont évocateurs du diagnostic d'AMS (la survenue de chutes la première année évoque d'avantage le diagnostic de paralysie supranucléaire progressive). Dans la MP, si les troubles de la marche et de la posture sont rarement constatés au stade initial, leur majoration au cours de l'évolution de la maladie constitue un des enjeux majeurs de la prise en charge.

La dysautonomie est constante au cours de l'AMS dans ses deux formes cliniques. Elle est définie par la présence d'une hypotension orthostatique, symptomatique ou non, ou de troubles vésicosphinctériens. La valeur prédictive positive du diagnostic de l'AMS devant la présence d'une dysautonomie sévère et précoce et l'absence de troubles cognitifs est de 100% (Litvan, Goetz et al. 1997). En revanche, dans la MP, l'atteinte dysautonomique est plus tardive, classiquement après 5 ans d'évolution, mais peut aussi être sévère et invalidante. Elle s'exprime par une hypersialorrhée qui peut être précoce et très gênante, une hyperséborrhée donnant cet aspect luisant du visage caractéristique de l'affection, par une atteinte du système cardiovasculaire, du tractus digestif, du contrôle sphinctérien et sexuel. La dysautonomie rencontrée dans la MP et celle rencontrée dans l'AMS diffère peu dans son expression clinique à proprement parler mais elle apparaît précocement dans l'AMS, beaucoup plus tardivement dans la MP.

La constatation d'un stridor inspiratoire constitue un élément majeur du pronostic de l'AMS et est hautement évocateur de la pathologie. Absent dans la MP, il n'est présent dans l'AMS que de manière inconstante dans 14 à 47% des cas. Sa pathogénie est controversée, à

la fois dystonique et parétique par atrophie du muscle crico-aryténoidien postérieur par dégénérescence du noyau ambigu.

Intéressant les deux pathologies, la présence de troubles du sommeil est très fréquente et non discriminante. Elle concerne plus de 60 % des parkinsoniens et près de 70% des patients présentant une AMS. Il s'agit d'insomnie d'endormissement, de réveils fréquents, d'un maintien du sommeil perturbé avec réveil précoce. Ces troubles sont d'origine multifactorielle : fluctuations motrices nocturnes, troubles sphinctériens, syndrome anxieux avec ruminations nocturnes, syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques du sommeil, troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), syndrome d'apnées obstructives du sommeil. Dans la MP, la présence de TCSP serait liée à une durée d'évolution assez courte de la maladie en moyenne 5-7 ans (Postuma, Gagnon et al. 2008). Les TCSP sont retrouvés dans toutes les synucléinopathies et décrits beaucoup plus rarement dans quelques cas de tauopathies.

Exceptée la démence, la prévalence des troubles cognitifs dans la MP est sous estimée, évaluée entre 24 et 36% des patients de novo et toucherait jusqu'à 50% des patients dans les cinq premières années d'évolution de la maladie. Ils peuvent avoir des conséquences très graves pour les patients et leurs aidants, compliquent le traitement du versant moteur de la maladie et nécessitent une prise en charge spécifique. Dans l'AMS, des troubles cognitifs sont retrouvés dans 22% des cas (Bak, Crawford et al. 2005).

L'atteinte psychiatrique est plus ou moins marquée en fonction des patients et s'exprime à des degrés variables sur les versants thymique, comportemental et psychotique. Des critères ont été validés pour le diagnostic de psychose associée à la MP (Ravina, Marder et al. 2007). Un syndrome dépressif est présent chez 39% des AMS.

Des douleurs peuvent être inaugurales dans la MP et l'AMS. D'origine multiple, ostéo articulaire, dystonique, liée à la dopathérapie, elles peuvent orienter à tort le diagnostic vers des pathologies rhumatologiques. Les douleurs sensitives primaires sont moins fréquentes dans l'AMS (28% des cas) que dans la MP (40%).

D'autres signes cliniques permettent d'aider au diagnostic différentiel entre MP et AMS, certains faisant même partie des critères d'exclusion des diagnostics. Si certains d'entre eux possèdent une valeur diagnostique différentielle certaine, d'autres sont en revanche inconstants. Parmi ces signes, la présence d'un syndrome cérébelleux exclut le diagnostic de MP et oriente vers le diagnostic d'AMS. Le syndrome cérébelleux est défini par

la présence d'une ataxie à la marche associée à l'un des signes suivants : ataxie des membres, dysarthrie ataxique ou nystagmus. S'il est inaugural et marqué dans l'AMS-C, il est en revanche inconstant, tardif dans l'AMS-P et souvent masqué par l'importance du syndrome parkinsonien. Il en va de même pour le syndrome pyramidal et les troubles oculomoteurs, tous deux absents dans la MP et présents dans l'AMS de manière fréquente pour le syndrome pyramidal (41 à 61% des cas), de manière très inconstante pour les troubles oculomoteurs. La présence d'une neuropathie axonale sensitivomotrice peu ou pas symptomatique orientera vers le diagnostic d'AMS mais celle-ci n'est retrouvée que dans 18 à 24% des cas.

### III.2 Evolution

Si à la phase initiale il peut être difficile de distinguer l'AMS de la MP, l'évolution clinique permet de préciser davantage les diagnostics.

La maladie de Parkinson a le plus souvent une évolution lente les premières, le patient présentant un syndrome parkinsonien dopasensible, un syndrome sous-cortico-frontal ayant peu de retentissement dans les activités de vie quotidienne, des signes dysautonomiques souvent minimes ou modérés répondant bien au traitement médicamenteux. Après cette période dite de « lune de miel », les bénéfices s'estompent progressivement et les complications motrices apparaissent dans plus de 80% des cas. Les fluctuations motrices et non motrices apparaissent dans 50% des cas après 18 mois d'évolution et dans 30% des cas après 10 mois d'évolution tandis que les dyskinésies surviennent dans 28% des cas à 18 mois et 16% des cas à 10 mois (DATATOP, 1989 ; Fahn et al, 2004). L'apparition de dyskinésies dopa-induites oriente de manière préférentielle vers le diagnostic de MP. Cependant 30 à 50% des patients du groupe AMS peuvent présenter des dyskinésies après 5 ans de traitement (Wenning, Ben Shlomo et al. 1994) si bien que certains patients présentant une AMS ont une histoire clinique très difficilement distinguable de celle des patients présentant une MP (Hughes, Daniel et al. 1992). Apparaissent ensuite les signes axiaux classiquement peu ou non dopa sensibles pour lesquels les mesures rééducatives permettent une amélioration certes indéniable mais transitoire: troubles de la marche, de l'adaptation posturale, dysarthrie. Les troubles cognitifs apparaissent précocement et leur spectre d'étend du mild cognitif impairment au stade de démence sous cortico-frontale. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition de troubles

psycho- comportementaux et de troubles du sommeil. L'étude des facteurs de risque montre que l'âge avancé, la survenue précoce d'hallucinations, la sévérité des signes moteurs axiaux tardifs non dopasensibles (troubles de la posture, freezing, instabilité posturale, dysarthrie, troubles de déglutition) sont associés à un risque accru de déclin cognitif rapide. Enfin, après de longues années d'évolution, peuvent survenir de surcroît des complications rhumatologiques et ostéoarticulaires telles qu'une cyphoscoliose et des déformations osseuses. L'ensemble de ces signes cliniques apparaissent et s'aggravent de manière lente et progressive en corrélation avec l'importance et la topographie des lésions neurodégénératives.

Le pronostic évolutif de l'AMS est beaucoup plus sombre et la prise en charge médicamenteuse beaucoup plus délicate et moins efficace. Le syndrome parkinsonien peut être dans certains cas dopasensible, de manière transitoire généralement, non dopasensible habituellement et le patient voit son état se dégrader inexorablement et rapidement. Après 3 ans d'évolution de maladie, le patient nécessite le plus souvent une aide à la marche, il est en fauteuil roulant après 4 à 6 ans d'évolution, est confiné au lit après 8 ans alors que le patient parkinsonien atteint ce stade de gravité en moyenne en 18 ans (Watanabe, Saito et al. 2002).

### III.3 Critères diagnostiques

Les critères les plus utilisés pour le diagnostic de MP sont ceux de la United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank (UKPDSBB), ils ont une sensibilité d'environ 80% (Hughes, Daniel et al. 1992).

Plusieurs critères diagnostiques pour l'AMS ont été successivement utilisés. Les critères de Quinn établis en 1989 et révisés en 1994 retiennent deux formes cliniques possibles : AMS-P et AMS-C, selon trois niveaux de certitude (possible, probable, certain) en utilisant des signes cliniques et paracliniques (tels que les données de l'EMG du sphincter anal strié). Leur avantage est la simplicité, leurs inconvénients leur manque de précision et le caractère opérateur dépendant de l'EMG. De nouveaux critères, plus précis, sont proposés en 1998, les critères consensuels de Gilman (Gilman, Low et al. 1999), identifiant 4 domaines : dysautonomie, syndrome parkinsonien, syndrome cérébelleux, signes corticospinaux. Les trois niveaux de certitude sont conservés.

Devant un syndrome parkinsonien avec dysautonomie sévère et précoce, et l'absence de troubles cognitifs, la VPP est de 100% pour l'AMS (Litvan, Arch 1997). La VPP est supérieure à 80% pour le diagnostic d'AMS possible ou probable (Osaki, Wenning et al. 2002).
Ces critères ont été revus lors d'une conférence de consensus (Gilman, Wenning et al. 2008).

### III.4 Evaluation clinique

i. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale: UPDRS (Fahn, Elton et al. 1987) (***annexe 6***).

Cette échelle est composée de 6 parties comportant chacune plusieurs items. Les parties I, II et III comportent des items cotés chacun de 0 à 4. Le score global va de 0 (meilleur score, absence de syndrome parkinsonien) à 108 (score maximal). La partie I (4 items) évalue l'état mental, comportemental et thymique ; la partie II (13 items) les activités de vie quotidienne en période On et Off ; la partie III (27 items) la motricité ; la partie IV (11 items), les complications du traitement ; la partie V correspond à l'échelle de Hoehn et Yahr, elle évalue le handicap moteur ; enfin la partie VI est l'échelle de Schwab et England évaluant les activités de vie quotidienne. L'UPDRS a fait l'objet d'une révision en 2008 (Goetz, Tilley et al. 2008).

ii. The Unified Multiple system atrophy Rating Scale: UMSARS (Wenning, Tison et al. 2004) (***Annexe 8***)

Cette échelle est composée de 4 parties comportant chacune plusieurs items. La partie I correspond aux données cliniques générales et comporte 12 items cotés chacun de 0 à 4 ; la partie II correspond à l'évaluation motrice et comprend 14 items cotés chacun de 0 à 4 ; la partie III correspond à l'évaluation de la dysautonomie et la partie IV est une échelle globale de handicap.

iii. Fonctions cognitives

L'évaluation des fonctions cognitives repose sur l'administration de diverses épreuves dont les principales sont citées dans la partie méthodologie.

iv. L'échelle SCOPA-AUT (Visser, Marinus et al. 2004).

L'échelle SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease pour SCOPA et AUTonomy pour AUT) évalue les différents aspects cliniques de la dysautonomie.

v. Autres échelles

De nombreuses autres échelles sont régulièrement utilisées soit dans le suivi de la maladie, soit dans les bilans préthérapeutiques (notamment bilan préchirurgical), soit encore dans le cadre de protocoles de recherche.

## III.5 Diagnostic de certitude : anatomopathologie

Le diagnostic de certitude de la MP et de l'AMS est anatomopathologique. Si les critères diagnostiques permettent d'approcher au mieux le diagnostic du vivant du patient, 55% des patients AMS décèdent avec un diagnostic erroné de MP.

Dans la MP, le cœur lésionnel est l'atteinte du système dopaminergique nigrostriatal. D'autres systèmes dopaminergiques et des systèmes non dopaminergiques peuvent être lésés, en particulier sérotoninergiques, adrénergiques, ou cholinergiques dont les atteintes rendent compte des symptômes non moteurs. Il existe un délai présymptomatique au cours duquel la dépopulation neuronale peut atteindre 50%. La réduction neuronale - qui cause le symptôme- est estimée à 50% en 5 ans puis 3%/année de maladie.

On dispose d'une description précise de la propagation du processus lésionnel qui touche dans l'ordre : le bulbe olfactif, puis le noyau dorsal du vague, le complexe cœruleus-subcœruleus, la SN, le noyau basal de Meynert (Braak and Braak 2000; Braak, Del Tredici et al. 2003).

L'AMS est caractérisée quant à elle par la combinaison d'une atteinte nigro-striée et du système olivo-ponto-cérébelleux (perte neuronale et gliose). La signature anatomopathologique de l'AMS est la présence d'inclusions de synucléine dans les oligodendrocytes. Ont été décrits une atrophie du cervelet, des olives bulbaires, du pont, du locus cœruleus, de la SN et des putamens. Il existe une atteinte de la partie caudale et latérale du tiers ventral de la SN et du putamen dorsolatéral (Fearnley and Lees 1990; Tison, Wenning et al. 1995). Une atteinte axonale et une atteinte myélinique ont été décrites dans le tractus pédonculo-cérébelleux avec pâleur myélinique, gliose et inclusions gliales cytoplasmiques (Papp, Kahn et al. 1989). Il est également décrit une atteinte du faisceau pyramidal avec dégénérescence des cellules de Betz (Tsuchiya, Ozawa et al. 2000). Il existe également une dégénérescence du cortex moteur primaire et du cortex frontal (Tsuchiya, Ozawa et al. 2000; Su, Yoshida et al. 2001).

### III.6 Intérêt des examens complémentaires (en dehors de l'imagerie cérébrale)

Plusieurs examens et tests pharmacologiques peuvent apporter une aide certaine au diagnostic différentiel entre la MP et l'AMS. Ils permettent d'explorer divers domaines cliniques avec une rentabilité variable. Il ne s'agit pas ici de lister l'ensemble des investigations possibles, mais de citer d'une part ceux qui sont les plus communément réalisés et d'autre part ceux dont la rentabilité est importante. Si l'exploration de la dysautonomie cardiovasculaire (recherche d'une hypotension orthostatique au lit du malade ou sur table basculante, enregistrement ambulatoire de la pression artérielle, mesure de l'intervalle RR, réflexe cutané sympathique) revêt une importance majeure dans le suivi clinique et la prise en charge thérapeutique, elle n'apporte aucune aide au diagnostic différentiel MP/AMS. L'exploration du système urinaire est complexe et son interprétation délicate en raison notamment de la fréquence des pathologies intercurrentes. Elle repose sur des examens morphologique (échographie vésicale), urodynamique et électrophysiologique. La dysynergie vésicosphinctérienne est présente dans l'AMS, absente dans la MP (Sakakibara, Hattori et al. 2000), et constitue donc un élément de diagnostic différentiel important. L'aspect le plus spécifique observé en électromyographie du sphincter anal repose sur l'étude des composantes tardives de l'enregistrement en fibre unique montrant un allongement aves des potentiels tardifs de bonne sensibilité diagnostique (Tison, et al. 2000). Il s'agit d'un examen offrant donc un grand intérêt dans le diagnostic différentiel. L'analyse clinique du tremblement oriente le clinicien préférentiellement vers une MP ou une AMS. Le tremblement est caractéristique, régulier, de repos dans la MP, souvent irrégulier dans l'AMS faisant suspecter la présence de myoclonies associées. La présence d'un minipolymyoclonus (aspect clinique de tremblement myoclonique irrégulier) correspondant à une forme de myoclonie corticale est un élément évocateur d'AMS, présent dans 37% des cas. La présence de myoclonies corticales est également possible dans la MP mais de manière beaucoup moins fréquente et favorisées par la L-Dopa.

## III.7 Imagerie fonctionnelle

Il s'agit d'une part des techniques de neuroimagerie fonctionnelle permettant l'étude du métabolisme et du débit sanguin cérébral, des traceurs présynaptiques du système dopaminergique et des ligands des récepteurs dopaminergiques, d'autre part de l'imagerie fonctionnelle myocardique avec la scintigraphie myocardique au $^{123}$I-MIBG.

Tout d'abord la tomographie à émission monophotonique (TEMP) utilisant le $^{99m}$Tc-HMPAO ou le $^{99m}$Tc-ECD permet d'étudier le débit sanguin cérébral (DSC), la tomographie à émission de positons (TEP) utilisant le fluoro-deoxyglucose (FDG) permet une quantification précise du métabolisme cérébral. Dans l'AMS, il existe une réduction du métabolisme ou du DSC dans les putamens et à moindre degré dans la protubérance et le cervelet chez les AMS-C et les AMS-P.

La constatation d'un hypométabolisme putaminal permet de distinguer l'AMS-P de la MP où le métabolisme est soit normal soit augmenté, dans 100% des cas pour certains (Antonini, Leenders et al. 1997) 7 à 40% des cas dans d'autres études.

De plus, la perte dopaminergique dans l'AMS touche les noyaux caudés et les putamens ; l'atteinte du caudé est plus sévère que dans la MP. La combinaison d'une atteinte caudée et du tronc cérébral en TEMP123I-β-CIT permet de distinguer 95% des MP et AMS ayant une durée d'évolution de moins de 3 ans (Scherfler, Seppi et al. 2005). En outre, le DAT qui se fixe à la surface synaptique du neurone dopaminergique, de manière indépendante des traitements antiparkinsoniens permet la mise en évidence de cette perte neuronale ; cependant son intérêt dans le diagnostic différentiel MP/AMS est quasiment nul.

L'étude des récepteurs dopaminergiques en particulier des récepteurs D2 permet de discriminer MP de l'AMS dans 80 à 100% des cas selon les études. En effet, dans la MP, la densité des récepteurs striataux est normale ou augmentée alors qu'elle est diminuée dans l'AMS.

Le MIBG est un analogue de la noradrénaline. Il a été montré que la fixation de $^{123}$I-MIBG au niveau myocardique est effondrée dans la MP où existe une atteinte postganglionnaire et est normale dans l'AMS où seule existe une atteinte préganglionnaire. Cet examen offre donc un intérêt certain dans le diagnostic différentiel MP/AMS. La diminution de la fixation de $^{123}$I-MIBG ne semble concerner que 80% des patients souffrant de MP et certains auteurs ont rapporté une diminution de fixation chez certains patients

présentant une AMS (Orimo, Ozawa et al. 1999; Saiki, Hirose et al. 2004; Spiegel, Mollers et al. 2005).

## III.8 Imagerie cérébrale conventionnelle

L'IRM conventionnelle 1.5T (séquences pondérées T1, T2 et densité de proton) ne montre pas d'anomalies spécifiques dans la maladie de Parkinson et offre donc un intérêt limité dans le diagnostic positif de la maladie. Il est donc recommandé devant un syndrome parkinsonien ne présentant cliniquement aucune atypie pour le diagnostic de MP de ne pas réaliser d'imagerie cérébrale. La présence d'une atrophie de SN, d'hyposignaux T2 dans la SN compacte et réticulée, le noyau rouge, le putamen et dans le pallidum interne ont été décrites dans la MP, témoignant d'une surcharge en fer (Savoiardo 2003; Heiss, Habedank et al. 2004).

Son intérêt réside principalement dans le diagnostic différentiel avec les autres syndromes parkinsoniens qu'ils soient dégénératifs ou entrant dans le cadre d'autres affections (vasculaire, inflammatoire, métabolique, tumorale, maladie de surcharge, hydrocéphalie chronique de l'adulte).

L'intérêt de l'IRM conventionnelle dans le diagnostic des syndromes parkinsoniens dégénératifs plus a fait l'objet de très nombreuses études et n'est plus à démontrer ; une publication récente fait la synthèse des données d'imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens (Seppi and Poewe). Différents signes radiologiques discriminants ont ainsi pu être mis en évidence pour orienter le diagnostic vers une atrophie multisystématisée. Même si actuellement les séquences morphologiques IRM représentent une aide incontestable, les anomalies observées sont parfois inconstantes ou apparaissent à un stade tardif. Ainsi on décrit pour l'AMS, des signes sus-tentoriels et des signes sous-tentoriels dont la présence est corrélée à la diffusion des lésions et à la forme clinique de la maladie. Les signes IRM décrits ont une sensibilité de 88 % et une spécificité de 91 %, mais dans 47 % des cas, l'IRM n'est pas caractéristique alors que le diagnostic clinique est possible.

### a) Signes sus-tentoriels

• *Hypersignal bordant le putamen* : uni- ou bilatéral visible sur les séquences axiales en pondération T2 **(*figure 1*)**. Cette bande hyperintense (*« hyperintense rim »* ou margination latérale) peut s'étendre de manière variable le long du putamen. Cet hypersignal est considéré comme secondaire à l'atrophie du putamen avec élargissement consécutif de l'espace interstitiel entre le putamen et la capsule externe, associé à un phénomène de gliose. La margination peut parfois être vue sous forme d'un hyposignal sur les séquences pondérées en T1. Cependant, si ces anomalies sont hautement évocatrices du diagnostic d'AMS, celles-ci sont inconstantes, souvent tardives et corrélées au degré de dégénérescence striatale (Konagaya, Konagaya et al. 1994; Lang, Curran et al. 1994). Ce signe est décrit plus particulièrement dans les AMS-P et présente une haute sensibilité et spécificité. Une margination latérale a été rapportée chez 50 % des patients présentant une AMS-P dans les 3 ans après le début des symptômes et chez 86 % des patients dans les 6 ans. Elle apparaît de façon plus tardive dans les AMS-C. La même séméiologie radiologique a été décrite chez des patients présentant une MP (Kraft, Schwarz et al. 1999; Abe, Hikita et al. 2006; Ito, Shirai et al. 2007). Sur les séquences pondérées T2 obtenues avec les machines 3T, la margination latérale du putamen semble en fait banal et non spécifique (Lee, Lee et al. 2005).

• Hyposignal uni- ou bilatéral de la partie *postérieure du putamen* (putamen sensori-moteur) sur les séquences pondérées en T2, rendant difficile la différenciation entre le putamen et le pallidum ***(figure 2)***. Cet hyposignal est attribué à une augmentation de la charge en fer dans cette structure. Ce signe n'est pas spécifique et peut également être décrit dans la PSP (24 %) et la maladie de Parkinson (9 %). L'association des deux anomalies de signal précédemment décrites au niveau du putamen semble d'une très grande spécificité pour le diagnostic positif d'AMS.

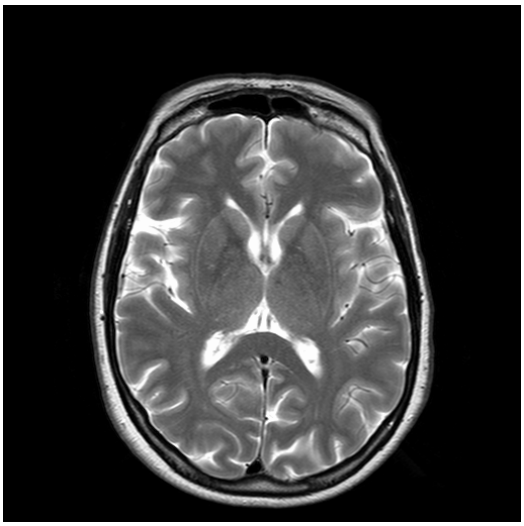


**Figure 1 : margination latérale du putamen en séquence axiale pondérée T2**

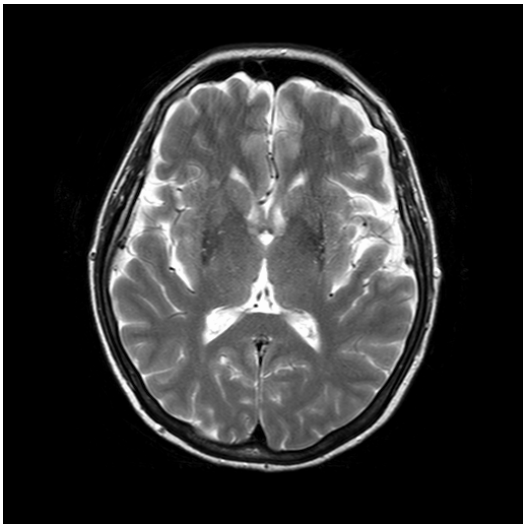


**Figure 2 : hyposignal bilatéral de la partie postérieure des putamens en séquence axiale pondérée T2**

De plus, une dégénérescence du faisceau pyramidal peut être visualisée en séquences pondérées T2 (Limberg, Jeavons et al. 2005). Certains auteurs ont enfin étudié le profil évolutif de l'atrophie cérébrale corticale au cours de l'AMS montrant une prédominance de l'atteinte corticale dans les régions temporales et frontales (Konagaya, Konagaya et al. 2002).

### b) Signes sous-tentoriels

Sur les séquences en densité de protons pour l'AMS-C, on peut observer au niveau protubérantiel le «signe de la croix », une atrophie protubérantielle, des hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens, un hyposignal du noyau dentelé et une atrophie cérébelleuse (Savoiardo, Strada et al. 1989; Kraft, Schwarz et al. 1999).

• *Atrophie protubérantielle* visible sur la coupe IRM sagittale médiane. À un stade modéré, une perte de la convexité antérieure du pont est un signe évocateur de l'atrophie.

• *Atrophie cérébelleuse* principalement vermienne, bien visualisée sur la coupe sagittale médiane

• *Dilatation du V4* en rapport avec l'atrophie cérébelleuse.

***(Figures 3 et 4)***

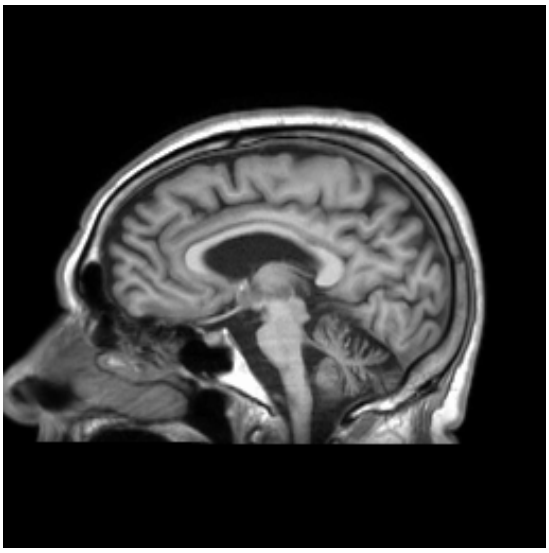


**Figure 3 : atrophie protubérantielle en coupe sagittale médiane T1**

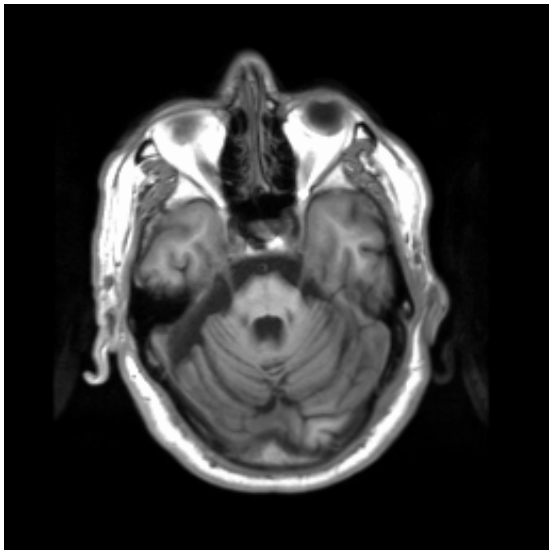


**Figure 4 : atrophie cérébelleuse vermienne et signe de croix en coupe axiale T1**

• *Hypersignal pontique en forme de croix (hot-cross bun* des Anglo-Saxons) : mieux visible sur les coupes axiales en densité de proton que sur les coupes pondérées T2. Cet hypersignal témoigne d'une atrophie et d'une gliose des fibres transverses pontocérébelleuses ***(figures 4 et 5).*** Il apparaît généralement dans les formes C dans les 2 ans après le début de la maladie et est corrélé à la durée d'évolution. Dans l'AMS-P, il survient dans seulement 20 % des cas dans les 5 ans après le début de la maladie. Le signe de la croix est associé aux symptômes cliniques cérébelleux tandis que la margination du putamen est liée aux symptômes parkinsoniens.

• *Atrophie et présence d'un hypersignal floconneux des pédoncules cérébelleux moyens* sur les séquences en densité de proton*).* L'atrophie est corrélée à l'hypersignal pontique.

• *Hyposignal des noyaux dentelés* en pondération T2 : témoin de l'augmentation de la teneur en fer.

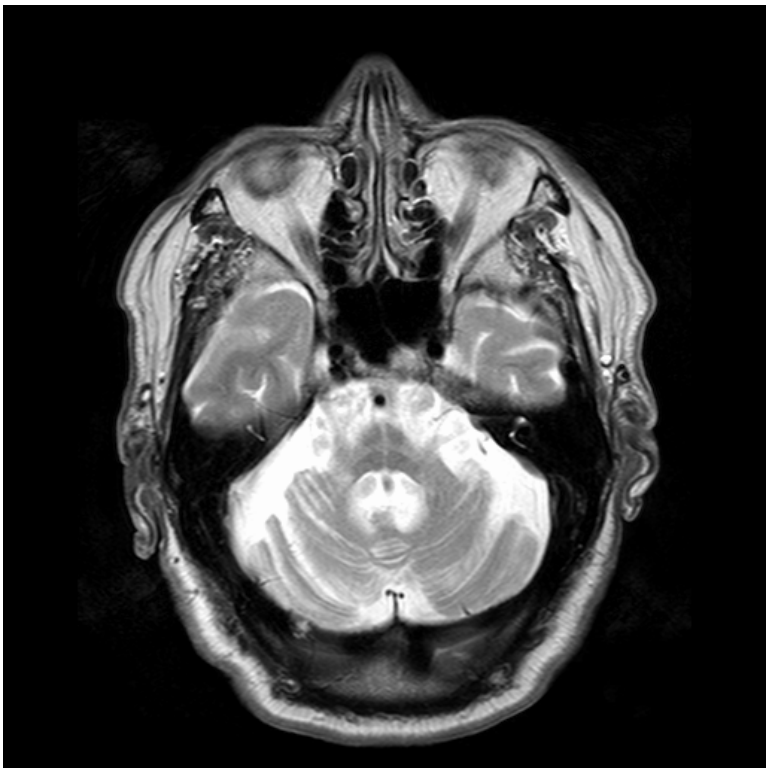


**Figure 5 : Atrophie cérébelleuse et des pédoncules cérébelleux moyens en coupe axiale pondérée T2**

# PARTIE II : NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE ET D'ANALYSE, BASES PHYSIQUES

# I. L'analyse morphométrique automatisée à l'échelle du voxel

## I.1 Définitions

L'imagerie structurelle ou morphométrie permet d'identifier et de caractériser des différences anatomiques entre deux (ou plusieurs) populations. L'analyse morphométrique voxel à voxel (ou *Voxel-Based Morphometry, VBM*) utilisant des séquences morphologiques volumiques en haute résolution, permet de déceler des variations locales de la morphologie cérébrale et ceci en tout point du cerveau. L'analyse voxel à voxel de tout le cerveau permet de détecter des différences statistiques de composition des différents tissus cérébraux (substance grise = SG, substance blanche = SB et liquide cérébrospinal = LCS) entre différents groupes de patients après qu'une déformation ait été appliquée pour normaliser l'image dans un espace de référence (Ashburner and Friston 2000).

La VBM élimine ainsi les différences globales de forme macroscopique et de position. Elle est implémentée dans tous les logiciels de traitement d'image en particulier le logiciel SPM (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK, http://.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Les différences de concentration de SG ou SB sont détectées en comparant les intensités locales des cartes des tissus. Initialement décrite par Ashburner et Friston en 2000, de nombreuses améliorations ont été proposées depuis (Good, Johnsrude et al. 2001; Senjem, Gunter et al. 2005). Ces différences méthodologiques ont également été comparées entre elles.

La méthode standard repose sur la réalisation successive de plusieurs étapes de traitement des images. Ces étapes enchaînent la normalisation affine puis non-linéaire des images sur le modèle (template) du Montreal Neurological Institute (MNI), la segmentation de l'image de SG normalisée puis le lissage de ces images. L'étape finale est la comparaison statistique des images de SG lissées et modulées entre des patients et des sujets sains appariés à l'aide d'un test-t de student.

Une méthode classiquement utilisée maintenant est la procédure optimisée décrite par Good et al. en 2001 (Good, Johnsrude et al. 2001). La procédure de VBM optimisée permet d'améliorer la segmentation en introduisant des étapes supplémentaires qui vont en particulier exclure les voxels extra-cérébraux avant la normalisation et donc avant la segmentation.

Les principales étapes supplémentaires incluent :

-une extraction complètement automatique des voxels extra cérébraux ;

-la création de templates spécifiques de la SB et de la SG permettant d'optimiser la normalisation non linéaire des images ;

-une modulation qui va compenser les variations de volume induites par la normalisation.

## I.2 Aspect méthodologique de la procédure de VBM optimisée

### Création du Template

Dans la méthode optimisée, la normalisation spatiale de chaque individu repose sur la comparaison de la segmentation de SG du sujet avec le template de SG de SPM. Elle inclut la réalisation d'un template à partir de l'ensemble des sujets de la population étudiée. Ce template permet de tenir compte des particularités de l'acquisition et de la pathologie de la population étudiée. Il a pour but d'améliorer la qualité de la segmentation et de la normalisation. Il prend en compte l'âge moyen et le sexe du groupe afin de réduire les biais possibles au cours de la normalisation. Il permet de minimiser les degrés de déplacements non linéaires au cours de la normalisation et de diminuer les erreurs de classification des tissus au cours de la segmentation, en particulier dans les zones où le contraste gris blanc est plus faible.

Les templates de SG et de SB sont issus du protocole simple exposé ci-dessous :

-normalisation affine des images anatomiques avec le template T1 de SPM

-segmentation des images normalisées (SG, SB et LCS)

-lissage avec un filtre de 8 mm.

-moyennage des images lissées pour créer un template de SG, SB et LCS.

Les images normalisées doivent avoir une haute résolution de 1 à 1,5 mm isotrope, de telle façon que l'extraction ultérieure de la substance grise ne soit pas perturbée par les effets de volume partiel, c'est à dire lorsqu'un voxel contient un mélange de différents tissus. En pratique, ce template personnalisé améliore la normalisation mais ne serait utile que lorsque la population étudiée diffère du template standard (Good, Scahill et al. 2002) comme les études avec des enfants (Wilke, Kowatch et al. 2004) ou si les techniques utilisées l'imposent (études réalisées sur des IRM de hauts champs).

## Segmentation et extraction du cerveau

Cette étape permet d'ôter le scalp, la voûte et les sinus veineux des images anatomiques et de segmenter le cerveau en ses trois composantes de SG, SB et LCS. Elle comporte une segmentation dans l'espace natif de la SG et de la SB suivie par une procédure qui élimine les voxels non rattachés au cerveau dans les images segmentées (par érosion et dilatation). La segmentation repose sur le principe qu'un voxel est classé en fonction de sa probabilité d'appartenir à une classe de tissu selon son intensité et sur une connaissance a priori de la distribution spatiale des tissus chez des sujets normaux (Ashburner and Friston 2000). Les images résultant de cette étape sont donc des images segmentées dans l'espace natif. L'étape de segmentation nécessite un bon contraste entre les tissus. Différents problèmes peuvent survenir au cours de la segmentation. Ainsi, les structures grises centrales peuvent se confondre avec la SB, et les phénomènes de volume partiel peuvent rendre les voxels situés à l'interface entre SG et SB difficiles à segmenter. Ce problème concerne aussi les voxels situés aux interfaces entre la SB et les ventricules qui apparaissent souvent segmentés comme de la SG. Puisque le modèle repose sur le principe que les voxels ne contiennent qu'un type de tissu, ceux contenant plusieurs types ne seront pas modélisés correctement. L'inhomogénéité de la séquence peut aussi entraîner une mauvaise segmentation (Ashburner and Friston 2000).

## Normalisation des images segmentées de SG et SB

Les images segmentées sont normalisées selon le template de SG et de SB éliminant ainsi toute contribution de tissu non cérébral. Comme la segmentation initiale a été réalisée sur des cerveaux dans leur espace natif alors que les images à priori sont dans l'espace de Talairach, il est donc préférable de faire la segmentation sur les images normalisées. De ce fait, les paramètres de normalisation sont appliqués à l'image T1. La normalisation se fait en deux étapes. La première étape est l'estimation des paramètres de la transformation affine. La deuxième étape prend en compte les différences de forme non linéaires. Les images finales sont ré-échantillonnées à la taille voulue. La méthode de normalisation n'a pas pour but d'apparier chaque point cortical exactement mais de s'affranchir des variations globales de forme. L'étape de normalisation est importante car, une normalisation imparfaite peut affecter la segmentation et la validité des résultats (Ashburner and Friston 2001).

## Segmentation et extraction des images normalisées T1

Le cerveau normalisé de façon optimale est segmenté en SG, SB, et LCS. Une extraction est refaite pour éliminer les voxels extra cérébraux résiduels.

## Correction des variations de volume : Etape de modulation

Après l'application des transformations de la normalisation non linéaire, certaines régions cérébrales ont pu grossir, d'autres à l'inverse rétrécir. La modulation cherche donc à compenser les effets de la normalisation spatiale. Lorsque des images sont déformées vers un template, le processus de déformation introduit des différences dans les images déformées. Par exemple si une région du cerveau d'un sujet est moitié moindre que celle du template alors son volume va doubler après normalisation. Dans l'idée de préserver le volume des tissus dans le voxel, une étape supplémentaire est alors définie. Elle consiste à multiplier (moduler) les valeurs des voxels dans les images segmentées par les déterminants jacobiens issus de la normalisation. Les déterminants jacobiens sont les transformations nécessaires pour déplacer le voxel dans son espace natif vers le voxel correspondant du template. Ainsi, si la normalisation entraîne un doublement du volume d'une structure, alors la modulation va réduire de moitié l'intensité du tissu concerné. L'étude des images modulées teste les différences de volume régional des différents tissus, tandis que l'analyse des images non modulées teste les différences de concentration. L'analyse des images modulées est celle qui se rapproche le plus de l'analyse en région d'intérêt.

En effet, chaque voxel dans le segment modulé du tissu contient le compte absolu de SG dans ce qui est comparable à une région d'intérêt qui est définie par la taille du lissage final.

La modulation est particulièrement utile lorsqu'il existe, entre deux groupes de patients, des variations de volume régional dans des régions spécifiques (comme l'hippocampe) qui risqueraient de disparaître au cours de la normalisation. De plus, ne pas corriger ces différences pourrait conduire à des faux positifs dans l'augmentation de densité de SG. Dans les études où le cerveau a une forme unique, et/ou une réduction de volume brute, cette modulation peut ne pas être désirée puisqu'elle pourrait avoir des effets sur l'intensité du signal. Enfin, la modulation permet de compenser la déformation issue de la normalisation non linéaire. Elle n'est donc pas utile après une normalisation affine seule. En effet, dans ce cas la déformation est corrigée pour la taille globale et la forme du cerveau sans modification du volume des tissus de façon régionale.

## Lissage

Les images lissées de SG vont permettre l'étude voxel à voxel. Chaque voxel dans l'image lissée et normalisée contient la concentration moyenne de substance grise dans une région dont la taille est déterminée par la valeur du lissage. Par ce lissage, les données vont avoir une distribution plus normale, augmentant ainsi la validité des tests statistiques paramétriques. L'étape de lissage permet également de compenser l'inexactitude de la normalisation spatiale.

En pratique, si l'objectif est d'augmenter la sensibilité pour que la correction pour les comparaisons multiples soit moins sévère, le lissage doit être élevé. Si l'objectif est de tester l'exactitude d'une région alors un lissage plus petit doit être appliqué mais l'inexactitude de la normalisation spatiale sera moins compensée (Good, Scahill et al. 2002).

## Statistique

L'étude statistique est réalisée selon un modèle linéaire général, afin de déterminer les régions en relation avec l'effet étudié. Ceci permet une souplesse sur les tests étudiés : différences entre groupes, identifier des régions de concentration de SG en relation avec des covariables spécifiques. Dans la comparaison de groupes, les différences statistiques voxel à voxel, sont estimées pour détecter la probabilité que chaque voxel dans un des groupes soit le même que celui de l'autre groupe. Les différences pour chaque contraste forment une carte statistique T. Si l'étape de correction de volume (modulation) est incorporée dans l'analyse, il est nécessaire d'inclure le volume intracrânien total comme covariable afin d'éliminer les variations dues à la différence de taille de la boite crânienne. Une normalisation des différences globales dans l'intensité du voxel peut être introduite en mettant comme covariable le volume de SG ou de SB dans une ancova tandis que les différences régionales subsistent.

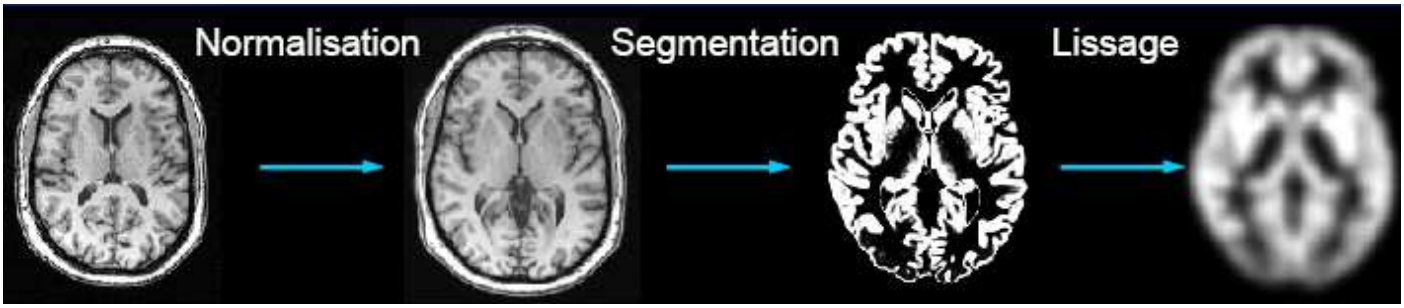



**Figure 6: Synthèse des différentes étapes de VBM optimisée d'après Good et al.**
***(Good, Johnsrude et al. 2001)***

# II. Imagerie du tenseur de diffusion – DTI

## II.1 Introduction

Les anomalies de structure au niveau microscopique peuvent être détectées grâce à l'imagerie de diffusion, technique sensible à des changements dans la diffusion des molécules d'eau. La mesure du déplacement des molécules d'eau dans le tissu cérébral renseigne sur la microstructure de celui-ci. En effet, une variation de la mobilité des molécules d'eau (mesurable par le coefficient de diffusion apparent, apparent diffusion coefficient, ADC) dans une région reflète une altération des composants tissulaires dans cette région et permet de mettre en évidence des lésions de la SB ou de la SG qui ne sont parfois pas visibles en imagerie structurelle morphologique.

## II.2 Bases physiques du tenseur de diffusion

*Un bref rappel physique de l'imagerie en résonance magnétique nucléaire est repris en annexe.*

Le phénomène de diffusion correspond aux déplacements aléatoires des molécules appelés mouvements browniens (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996). Ces mouvements sont liés principalement à l'énergie thermique des molécules et sont influencés par les interactions moléculaires avec le milieu environnant. Dans un tissu vivant, ces mouvements sont intra et extra cellulaires. Les paramètres dont dépend la diffusion d'une particule donnée sont la température du milieu T, la viscosité h et la taille de la particule. Si la molécule est de taille sphérique avec un rayon r dans un milieu homogène, la formule de Stokes permet de

calculer D qui est le coefficient de diffusion moléculaire (k est une constante liée au milieu) : coefficient de proportionnalité caractérisant la mobilité d'une molécule dans un liquide donné à une température donnée.

D = kT / 6prh

L'imagerie pondérée en diffusion est basée sur un modèle conceptuel isotropique avec une probabilité identique pour une molécule d'eau de diffuser dans une direction ou une autre. Cependant dans les tissus biologiques, la mobilité des molécules d'eau est influencée par la microstructure des tissus (membranes cytoplasmiques, myéline, cytosquelette ou organites cellulaires) constituant des obstacles physiques qui entravent la mobilité des molécules d'eau. Quelle que soit la nature des tissus biologiques, l'interaction des molécules de l'eau avec les composants tissulaires se traduit par une réduction des coefficients de diffusion de l'eau. L'interprétation de la diminution de la diffusion est donc complexe et le rôle respectif des différents facteurs comme la tortuosité du tissu, la compartimentation tissulaire en différents secteurs, le ratio des volumes des différents secteurs ou la perméabilité membranaire n'est pas résolu. L'existence de différences structurelles entre les compartiments tissulaires, avec certains degrés d'échange entre ces secteurs, pourrait être à l'origine d'une hétérogénéité du coefficient de diffusion de l'eau.

L'acquisition d'une image T2 sans gradient de diffusion ou l'acquisition de plusieurs images de diffusion avec différentes valeurs de b permet d'obtenir des images de diffusion. Le calcul du coefficient de diffusion de l'eau est simple dans les milieux où la valeur de coefficient de diffusion est homogène, indépendante du gradient utilisé et du temps de diffusion. On obtient avec l'application de deux pondérations en diffusion différentes, le signal de l'image S1, $S1= S_0 e^{-b1.ADC}$ et le signal $S2= S_0 e^{-b2.ADC}$. Le rapport $S1/S2= e^{-b1.ADC} / e^{-b2.ADC}$ et par conséquent log (S1/S2)=D (b2-b1) ; correspond donc à la pente de la droite correspondant à ln (S1/S2) en fonction de b. En pratique, pour une meilleure précision du calcul, plusieurs images pondérées en diffusion doivent être acquises pour calculer D par régression linéaire. Le coefficient de diffusion est appelé coefficient de diffusion apparent de diffusion ou ADC car d'autres mouvements moléculaires s'associent aux mouvements de diffusion. En pratique, afin de réduire l'extrême sensibilité des séquences de diffusion à toutes formes de mouvements (pulsatilité cérébrale par exemple), les séquences sont acquises en écho-planar.

Dans la substance blanche, les résultats des mesures de diffusion dépendent de l'orientation respective de la myéline et de la direction de la mesure. Les coefficients de diffusion sont plus bas quand les fibres de myéline sont perpendiculaires à la direction de mesure. Cette anisotropie est due à une baisse de la mobilité des molécules qui se déplacent perpendiculairement aux fibres de myéline. Pour calculer la diffusion et l'anisotropie de la diffusion, il est nécessaire de calculer le tenseur de diffusion (matrice décrivant le processus de diffusion en fonction de la direction).qui permet donc de caractériser, pour chaque voxel, l'ellipsoide définissant localement la diffusion des molécules d'eau, permettant ainsi d'inférer l'orientation préférentielle des molécules d'eau à partir de la mesure de l'ADC obtenue dans 6 directions (Basser, Mattiello et al. 1994).

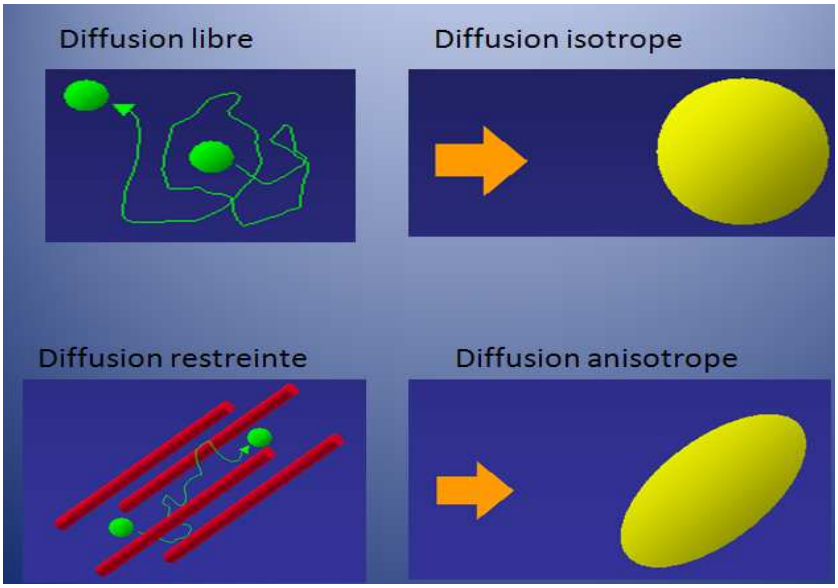



**Figure 7*: illustration de l'anisotropie***

Il est ensuite possible de calculer en tout point de l'image un vecteur principal qui représente la direction de diffusion la plus rapide, elle-même parallèle à la direction des fibres (Le Bihan et al.,2001). Un tenseur peut être représenté visuellement par une ellipse autour du centre du voxel. La forme de l'ellipse varie en fonction de l'importance de l'anisotropie. Dans l'eau libre (par exemple dans le liquide céphalo-rachidien) les mouvements des molécules d'eau sont dits browniens, c'est-à-dire aléatoires, sans direction

principale. Dans ce cas, l'ellipse deviendra une sphère. Dans la substance blanche, l'ellipse sera allongée dans les sens des fibres, d'autant plus allongée que l'anisotropie sera importante.

L'IRM de diffusion permet donc de construire des cartes de coefficient de diffusion apparent, que l'on peut comparer à la liberté de mouvements des molécules, et d'index d'anisotropie, dont la valeur indique le taux de mobilité dans une direction donnée. Ces valeurs sont des indices fonctionnels du parenchyme cérébral. La destruction pathologique des fibres neuronales, la perte de myéline et du fonctionnement des axones devrait perturber les mouvements des molécules d'eau, donc modifier la diffusion.

## II.3 Technique en tenseur de diffusion

Le degré d'anisotropie d'une structure est estimé de manière simplifiée par le rapport de la diffusion dans la direction parallèle aux fibres sur la diffusion dans la direction perpendiculaire aux fibres. L'application de trois directions de gradient a d'abord été utilisée pour caractériser l'anisotropie de la diffusion, mais les premières études ont montré que l'anisotropie calculée à partir de trois directions de gradients variait en fonction de la direction des gradients choisis et conduisait à des erreurs sur l'orientation réelle des structures (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996). Pour caractériser la géométrie du phénomène de diffusion de façon indépendante des gradients de diffusion, l'estimation d'un tenseur de diffusion a été proposée (Basser, Mattiello et al. 1994) à partir des données recueillies par l'application d'au moins 6 gradients de diffusion orientés dans 6 directions non colinéaires et non coplanaires par exemple (xx, yy, zz, xy, xz et yz). L'estimation de ce tenseur se fait au moyen d'une matrice et peut être caractérisée par 6 vecteurs qui sont fonction des directions d'applications des gradients.

### Acquisition des images de diffusion et interprétation

L'acquisition des images de diffusion se fait en faisant varier le gradient de diffusion, b. Plus b est grand, plus la pondération en diffusion est grande. Les régions à diffusion élevée apparaissent en hyposignal et les régions à diffusion basse en hypersignal.

## Représentation de la direction principale de diffusion

Différentes techniques peuvent être utilisées pour représenter l'orientation de la diffusion. La représentation du vecteur principal sur une coupe IRM 2D permet de comparer directement l'orientation des fibres de SB par exemple un codage de la direction des fibres à l'aide d'un système de couleurs RVB (rouge, vert, bleu) dans lequel les couleurs sont attribuées aux trois orientations avec une brillance proportionnelle de la fraction d'anisotropie (FA).

## Paramètres quantitatifs dérivés du tenseur de diffusion

Différents paramètres peuvent fournir des informations sur la micro structure du tissu dans chaque voxel. La Trace (D) représente la somme des ADC mesurés dans les 3 directions Dxx, Dyy et Dzz. La diffusivité moyenne D correspond à la Trace (D) divisée par 3. Elle est homogène dans le parenchyme cérébral y compris entre des structures différentes comme les SG et SB. Sa variabilité inter individuelle est faible. D est indépendant de la position et de l'orientation du patient. Ces éléments font de D un paramètre très sensible aux changements mêmes discrets dans la diffusion de l'eau.
L'anisotropie représente le degré de variation du déplacement des molécules dans l'espace et est en relation avec la présence et l'organisation du tissu. Un index d'anisotropie fiable doit être quantitatif, indépendant de l'orientation du patient et de sa position dans la machine.

L'anisotropie fractionnelle (FA) varie de 0 (isotrope) à 1 (anisotropie maximale) et représente la moyenne des 3 valeurs propres λ1, λ2 et λ3. Ces index d'anisotropie restent fortement sensibles au bruit. Par opposition à la diffusivité moyenne, l'anisotropie de la SB est également hétérogène dans le parenchyme cérébral. On retrouve des différences statistiquement significatives dans le degré d'anisotropie entre SG et SB mais aussi entre les différentes régions de la SB. Différents facteurs comme le diamètre des fibres, la densité des fibres, leur croisement, le degré de myélinisation ou la densité de cellules gliales pourraient contribuer à l'hétérogénéité de la FA dans la SB.

## Reconstruction des trajectoires des faisceaux de fibres : tractographie

La caractérisation de la direction principale des fibres par l'imagerie du tenseur permet de relier les informations de diffusion obtenues voxel par voxel pour reconstruire la trajectoire tridimensionnelle des faisceaux de fibres. Cette méthode permet d'aborder in vivo et de façon non invasive la connectivité cérébrale (Conturo, Lori et al. 1999; Poupon, Clark et al. 2000; Mori, Kaufmann et al. 2002; Mori and van Zijl 2002). Les principaux faisceaux de SB comme le corps calleux, les radiations optiques, le faisceau pyramidal et les fibres associatives ont ainsi pu être reconstruits (Poupon, Clark et al. 2000; Catani, Howard et al. 2002; Catani, Jones et al. 2003).

De nombreux algorithmes de tractographie ont été proposés pour reconstruire en 3D la trajectoire des fibres apparentes : les méthodes déterministes, les méthodes pseudoprobabilistes, et enfin les méthodes probabilistes. L'approche par suivi de vecteur repose sur l'hypothèse que la direction principale indiquée par le tenseur de diffusion en tout point (c'est à dire l'orientation du vecteur propre associé à sa plus grande valeur propre) correspond à la direction des fibres de SB en ce point. Ainsi les méthodes de suivi de vecteur consistent à démarrer chaque fibre d'un point donné,le point source ou point germe, puis à propager la fibre pas à pas dans la direction indiquée par le tenseur de diffusion local. Parmi les méthodes déterministes, citons la méthode FACT (Fiber assignment by continuous tracking), introduite par Mori et al et qui consiste à attribuer pour chacun voxel de l'image un vecteur de norme 1 correspondant au vecteur principal du tenseur de diffusion en ce voxel(Mori, Crain et al. 1999). Ensuite, lors de la propagation des fibres, la direction prise par celle ci en chaque voxel qu'elles traversent est celle indiquée par le vecteur attribué à ce même voxel. Ainsi les faisceaux reconstruits sont constitués de segment de droites concaténés, chaque segment étant orienté dans la direction attribuée au voxel auquel il appartient. Des critères d'arrêt sont nécessaires pour limiter la propagation des fibres. Le premier critère est la valeur de la fraction d'anisotropie. Dans une région de faible anisotropie, telle que la SG, la valeur de FA est de 0,1 à 0,2. Un critère simple pour arrêter la propagation est de s'arrêter lorsque la FA descend en dessous de 0,2. Le deuxième critère prend en compte l'orientation des fibres de SB. Les faisceaux d'axones forment en général des courbes lisses et l'orientation du faisceau ne devrait changer que légèrement lors du passage d'un voxel à un autre. Lors de la construction des fibres le suivi est arrêté

lorsque la direction indiquée par le tenseur de diffusion est très différente de la direction tangente à la fibre. En général, la reconstruction est interrompue lorsque l'angle entre la direction principale de diffusion et la tangente à la fibre est supérieure à 45°.
Le principal inconvénient des méthodes déterministes telles que la méthode FACT est que tout se décide très localement. En présence de perturbations locales dans les données de diffusion, dues au bruit de mesure, ou bien à l'occurrence de croisement de fibres et donc d'une chute brutale de la fraction d'anisotropie, la direction de diffusion peut être erronée et le tracé de fibre peut dévier de sa trajectoire. La DTI est incapable de distinguer au sein d'un voxel les fibres qui se croisent des fibres qui se touchent sans se croiser. Elle indique un tenseur isotrope à l'endroit où les fibres de croisent, la direction principale de diffusion est donc complètement indéterminée.

Les Méthodes pseudo probabilistes ont toutes comme objectif de résoudre le problème du croisement de fibres, et ce en suivant les trajectoires possibles à partir de chaque point germe. Certaines méthodes utilisent uniquement le vecteur propre principal (Méthode d'évolution de surface de type « Fast Marching Tractography »), d'autre la totalité du tenseur (méthode statistique) ou encore une ODF (« orientation diffusion function » ; méthode FRET ou « Font evolution algorithm »). Elles sont peu utilisées.

Enfin et contrairement aux méthodes présentées précédemment, les méthodes de tractographie probabilistes que nous avons utilisée ne cherchent pas à tracer une trajectoire à partir d'un point source, mais tentent plutôt d'établir la probabilité d'existence d'un faisceau reliant deux régions données. Elles consistent à propager des fibres le long de directions non pas fixes, mais suivant une loi de probabilité, et à compter le nombre de fois où, partant d'une région, la deuxième est atteinte. Comme les méthodes pseudo-probabilistes, ces méthodes permettent d'améliorer la prise en compte du croisement de fibres dans le sens où une multitude de trajectoires sont tracées, et que le résultat peut avoir une structure de croisement. La plus efficace de ces méthodes a été développée par Behrens et al. (Behrens et al. 2003).

Cette méthode peut être séparée en deux volets. Dans un premier temps, elle permet d'écrire la probabilité a posteriori des paramètres de la diffusion en fonction des données et de certains a priori, probabilité qu'il est possible ensuite d'estimer. Dans la seconde étape,

les paramètres ainsi estimés servent à construire des trajectoires de fibres, et à estimer enfin la probabilité de connexion entre des paires de régions du cerveau.

# PARTIE III : DONNEES DE LA LITTERATURE : MORPHOMETRIE ET IMAGERIE DE DIFFUSION DANS LA MALADIE DE PARKINSON ET L'ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE

La littérature traitant de l'imagerie cérébrale des syndromes parkinsonien en général et de l'imagerie en morphométrie et en diffusion dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée en particulier est très importante. Quelques revues ont été publiées récemment et nous citerons celle de Seppi qui a été l'une des bases à la rédaction de cette partie bibliographique (Seppi and Poewe).

# I. Les études morphométriques

## I.1 Morphométrie en IRM conventionnelle *(tableaux 1, 2, 3 et 4)*

Il s'agit de réaliser des mesures simples de structures classiquement atteintes dans les pathologies concernées : protubérance et pédoncules cérébelleux moyens atrophiés pour les patients présentant une AMS, mésencéphale atrophié pour les patients présentant une PSP. Ainsi et de manière non exhaustive, la mesure de la largeur des PCM permet de distinguer AMS de MP et témoins sains avec une valeur seuil de 8 mm avec une sensibilité et une spécificité de 100% (Nicoletti, Fera et al. 2006) et la mesure d'un index correspondant à la soustraction des ratios pont/mésencéphale et PCM/PCS (mesures effectuées en coupe sagittale T1) permet de différencier PSP de AMS-P , MP et témoins avec là encore une sensibilité et une spécificité de 100% (Quattrone, Nicoletti et al. 2008).

De la même manière, une atrophie du striatum, du tronc cérébral et du cervelet a été mise en évidence dans l'AMS (Schulz, Skalej et al. 1999) ainsi que des anomalies corticales dans les lobes frontaux et temporaux (Konagaya, Konagaya et al. 2002).

Enfin, la réduction du volume hippocampique a été décrite concernant des patients parkinsoniens déments et celle-ci semble être un marqueur précoce de détérioration cognitive (Camicioli, Moore et al. 2003; Junque, Ramirez-Ruiz et al. 2005).

## I.2 Analyse voxel à voxel

### Modifications corticales au cours de la maladie de Parkinson *(tableau 1)*

Dans la maladie de Parkinson, une atrophie corticale diffuse a été montrée en particulier au niveau des cortex temporaux et frontaux (Konagaya, Konagaya et al. 2002; Burton, McKeith et al. 2004). Une atrophie temporale a été mise en évidence non seulement chez des patients déments (Nagano-Saito, Washimi et al. 2005; Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005; Beyer, Janvin et al. 2007) , mais également chez des patients non déments (Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005; Summerfield, Junque et al. 2005) et des patients présentant un *mild cognitive impairment* (Beyer, Janvin et al. 2007). De plus, une autre étude a révélé pour des patients parkinsoniens déments une atrophie du lobe occipital (Burton, McKeith et al. 2004).

| Articles | Cohortes | Méthodes | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Kassubek, Juengling et al. 2002) | 10 MP<br>11 T | VBM<br>Tremblement unilatéral avec EMA | ↑ vol SG dans VIM c.lat au tremblement vs côté asymptomatique p<0,001<br>Correl avec amplitude du tremblement |
| (Camicioli, Moore et al. 2003) | 10 MP<br>10 MP D ou MCI<br>11 DTA<br>12 T | Morphométrie<br>ROIs : hippo, gyrus parahippo, lobes t, f, p.occ | ↓vol hippo pour MPD et DTA vs MP et T p< 0,0004.<br>Pattern vol hippo: T> MP> MPD > DTA.<br>Atrophie hippo: marqueur précoce de détérioration cognitive dans MP. |
| (Burton, McKeith et al. 2004) | 34 MP<br>31 MPD<br>35 DTA<br>20 DCL<br>39 T | VBM | ↓vol SG lobes t. comprenant hippo et parahippo, occ, f. ant d et p. g pour MPD vs T et ↓ lobes occ. vs PD.<br>↓vol SG lobes f. pour MP vs T.<br>Pas de différence MPD vs DCL sauf lobes occ. |
| (Summerfield, Junque et al. 2005) | 16 MPD<br>13 MP<br>13 T | VBM | ↓vol SG pour MPD vs T dans les régions : hippo, put, noyau accumbens, gyrus cingulaire ant d et g et gyrus parahippo et thal g<br>↓vol SG pour MP vs T dans les régions : hippo d, cingulum ant g, gyrus temp sup g<br>↓vol SG pour MPD vs MP dans les régions : gyrus t supérieur g et hippo d |
| (Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005) | 13 MP<br>16 MPD | VBM | ↓vol SG régions limbiques et paralimbiques pour MP et MPD<br>↓vol SG néocortex principalement pour MPD |
| (Junque, Ramirez-Ruiz et al. 2005) | 16 MP<br>16 MPD<br>16 T | Morphométrie hippocampe<br>Segmentation manuelle hippo et amygdale | ↓vol amygdale (p = 0,008) et hippo (p=0,004) pour MPD vs T.<br>Tendance pour MP vs T mais non significatif. |

**Tableau 1. Etudes en morphométrie classique et en VBM dans la maladie de Parkinson**

## Modifications au cours de l'Atrophie multisystématisée *(tableaux 3 et 4)*

*Anomalies sus tentorielles*

Brenneis et al ont mis en évidence une atrophie du cortex primaire sensorimoteur bilatéral, de l'aire motrice supplémentaire bilatérale et des cortex prémoteur, préfrontal et insulaire dans l' AMS-P versus MP et témoins (Brenneis, Seppi et al. 2003).

Une atrophie des régions frontales médianes, temporomésiales et insulaires a été mise en évidence dans l'AMS-C comparée à des témoins (Brenneis, Boesch et al. 2006).

Une réduction du volume putaminal a été rapportée dans l'AMS-P comparée à la MP (Brenneis, Seppi et al. 2003) de même que dans l'AMS-C (Hauser, Luft et al. 2006). Cette atteinte putaminale serait tout à fait comparable dans les deux formes cliniques de la maladie (Minnerop, Specht et al. 2007).

Une réduction de volume thalamique (Specht, Minnerop et al. 2005; Minnerop, Specht et al. 2007) ainsi que du volume caudé (Specht, Minnerop et al. 2005; Hauser, Luft et al. 2006) ont été rapportés dans la forme C de la maladie.

On notera enfin une atteinte du faisceau pyramidal dans l'AMS-C (Specht, Minnerop et al. 2003; Specht, Minnerop et al. 2005).

*Anomalies du cervelet et du tronc cérébral*

Une réduction du volume de SG dans les régions cérébelleuse et pontique a également été mise en évidence dans l'AMS-P comparée à d'autres pathologies dégénératives telles que la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la MP (Paviour, Price et al. 2006).

En outre, une atrophie cérébelleuse a été décrite à la fois chez des patients présentant une AMS-C (Specht, Minnerop et al. 2003; Specht, Minnerop et al. 2005; Minnerop, Specht et al. 2007) et chez des patients présentant une AMS-P (Minnerop, Specht et al. 2007) en bonne concordance avec les données anatomopathologiques suggérant une dégénérescence plus ou moins marquée du système olivopontocérébelleux chez la majorité des patients présentant une AMS-P (Wenning, Tison et al. 1997). Les volumes des PCM sont également diminués dans l'AMS-C (Specht, Minnerop et al. 2003; Specht, Minnerop et al. 2005).

| Articles | Cohortes | Objectifs. Méthodes | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Horimoto, Aiba et al. 2000) | 40 AMS<br>61 T | Morphométrie<br>Suivi évolutif, 1 an | Atrophie cérébrale progressive corrélée à durée d'évolution |
| (Konagaya, Konagaya et al. 2002) | 9 AMS | Morphométrie<br>Suivi évolutif, 2 IRM à 7 ans d'intervalle.<br>5 confirmations diagnostiques anatomopathologiques | Atrophie pont, cervelet, striatum, f, p, oc. et t.<br>Prédominance f. et t. |
| (Nicoletti, Fera et al. 2006) | 16 AMS<br>26 MP<br>14 T | Morphométrie<br>Mesure largeur des PCM d et g et moyenne | ↓ largeur PCM pour AMS vs MP et T<br>Avec un cut off de 8mm, distinction AMS de MP et T avec Se 100%, Spé 100%, VPP 100% |

**Tableau 2. Etudes en morphométrie classique dans l'Atrophie multisystématisée**

## Intérêt de la VBM dans le suivi évolutif de l'AMS-P (Tableaux 3 et 4)

Paviour et collaborateurs ont montré que l'atrophie pontique présente dans l'AMS-P avait un taux de progression annuelle moyen de 4,5 % et que cette atrophie était corrélée à l'aggravation clinique (Paviour, Price et al. 2006). De plus, l'atrophie corticale était corrélée à la durée d'évolution de la maladie tandis que l'atrophie striatale lui était inversement corrélée (Brenneis, Egger et al. 2007). La VBM offre donc une perspective de monitoring de maladie.

| Articles | Cohortes | Objectifs. Méthodes | Résultats |
|---|---|---|---|
| **(Brenneis, Seppi et al. 2003)** | 12 AMS-P<br>12 MP<br>12 T | VBM<br>Etude de l'atrophie corticale | Atrophie corticale nette : ↓ vol CSMP, Aire MS, CPM droit, CPF, insula, Pu, PCI pour AMS-P vs MP et T |
| **(Paviour, Price et al. 2006)** | 9 MSA-P<br>9 MP<br>18 PSP<br>18 T | Morphométrie<br>Temps t étude prospective<br>ROIs: cervelet, pont, mésencéphale, PCS, volume ventriculaire, lobe frontal, post inf. | ↓vol mésencéphale de 30% pour PSP vs MP et T p< 0,001 et de 15% vs AMS-P p<0,009<br>↓vol cervelet de 20% pour AMS-P vs MP et T et de 18% vs PSP p=0,01.<br>↓vol pontique de 30% pour AMS-P vs MP et T p<0,001 et de 25% vs PSP p=0,01.<br>Correl vol mésencéphale et scores moteurs<br>Correl vol frontal et fonctions exécutives |
| **(Paviour, Price et al. 2006)** | 11 AMS-P (9)<br>12 MP (9)<br>24 PSP (17)<br>18 T | Morphométrie<br>Profil évolutif IRM et cognition<br>BSI<br>ROIs : mésencéphale, pont, cervelet, régions frontales et post<br>Segmentation logiciel MIDAS | Atrophie globale annuelle pont 4.5% pour AMS-P.<br>Atrophie globale annuelle mésencéphale 1.2% pour PSP.<br>Correl atrophie et aggravation clinique<br>Correl atrophie frontale et fonctions exécutives pour PSP |
| **(Brenneis, Egger et al. 2007)** | 14 AMS-P<br>14 MP | VBM<br>Profil évolutif. IRM à 1 ± 0,4 an d'intervalle | Correl atrophie corticale et durée<br>Correl inverse atrophie striatum et durée |
| **(Quattrone, Nicoletti et al. 2008)** | 33 PSP<br>108 MP<br>19 AMS-P<br>50 T | Morphométrie<br>Mesure PCM, PCI, pont, mésencéphale<br>Création d'un index MR = [(pont/mésencéphale) – (PCM/PCS)] | ↓ index MR pour PSP vs MP, AMS-P et T (p<0,001)<br>Distinction avec Se 100% et Spé 100% |

**Tableau 3**. **Etudes en morphométrie classique et VBM dans l'AMS-P**

| Articles | Cohortes | Objectifs. Méthodes | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Specht, Minnerop et al. 2003) | 14 AMS-C<br>13 T | VBM | ↓vol SG dans TC et lobe antérieur du cervelet<br>↓vol SB dans PCM, cervelet et tronc cérébral<br>↑vol SB dans fx pyramidal |
| (Specht, Minnerop et al. 2005) | 14 AMS-C<br>13 T | Compléments résultats<br>VBM et VBR | ↓ vol SB dans PCM, cervelet, thal et caudé g pour AMS-C vs T.<br>↑ charge en fer Pu.<br>Anomalies Pu et fx pyramidal en VBR pour AMS-C vs T |
| (Brenneis, Boesch et al. 2006) | 13 AMS-C<br>13 T | VBM<br>Profil atrophie dans AMS-C<br>Comparaison AMS-C et SCA2 | ↓vol SG h. cérébelleux, régions f. médianes, t. mésiales, insula<br>↓vol SB, pont et mésencéphale.<br>Correl atrophie f. t et score ataxie AMS-C vs T.<br>Pas de différence AMS-C et SCA2. |
| (Hauser, Luft et al. 2006) | 14 AMS-C<br>16 T | Volumétrie 3D<br>ROIs: bulbe, pont, vermis, h. cervelet, noyau caudé, Pu<br>profil évolutif, IRM à 2 ans d'intervalle | Taux d'atrophie: Pu, vermis et hémisphères cervelet.<br>↓ SG h. cervelet, vermis, mésencéphale dorsal, Pu, caudé pour AMS-C vs T.<br>↓ SB cervelet, PC, pont, CI pour AMS-C p< 0,001<br>absence d'atrophie corticale. |
| (Minnerop, Specht et al. 2007) | 32 AMS-C<br>16 AMS-P<br>46 T | VBM et VBR | ↓ vol SG cervelet, thal d, Pu, insula, tronc cérébral pour AMS-C<br>Correl avec durée et sévérité clinique<br>↓ vol SG cervelet, mésencéphale dorsal, Pu, insula, cx f. t. p.<br>Atteinte putaminale comparable AMS-C et AMS-P |

**Tableau 4. Etudes en morphométrie et VBM dans l'AMS-C**

# II. L'imagerie de diffusion

Les techniques d'IRM de diffusion et de tenseur de diffusion étudient les mouvements aléatoires des molécules d'eau dans les tissus. Elles permettent de mesurer deux paramètres: la diffusivité de l'eau et l'orientation de ses mouvements de diffusion, variable selon les tissus et exprimée par la fraction d'anisotropie (FA). Une augmentation de la diffusivité pourrait traduire des modifications de l'organisation microstructurelle du cerveau ou bien être secondaire à l'atrophie neuronale. Typiquement, les processus pathologiques qui modifient l'intégrité tissulaire, comme les pathologies dégénératives, entraînent une augmentation de la diffusivité et une diminution de la FA (Le Bihan, Mangin et al. 2001).

L'imagerie de diffusion, accessible sur toutes les machines IRM 1.5T a montré son intérêt dans le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens, avec de bonnes sensibilité et spécificité concernant le diagnostic différentiel entre AMS-P et MP (Schocke, Seppi et al. 2002; Schocke, Seppi et al. 2004; Seppi, Schocke et al. 2004).

Plusieurs structures cérébrales sous corticales et/ou corticales, sus et sous tentorielles présentent des modifications au cours de ces deux affections.

## Modifications au cours de la maladie de Parkinson *(tableau 5)*

Alors que plusieurs équipes font état de l'absence de différence de diffusivité dans le tronc cérébral et la SN chez des patients présentant une MP comparés à des témoins sains (Schocke, Seppi et al. 2002; Seppi, Schocke et al. 2003; Schocke, Seppi et al. 2004; Seppi, Schocke et al. 2004; Blain, Barker et al. 2006; Paviour, Thornton et al. 2007; Rizzo, Martinelli et al. 2008), d'autres ont détecté une diminution de FA dans la SN de patients parkinsoniens comparés à des témoins sains (Yoshikawa, Nakata et al. 2004; Chan, Rumpel et al. 2007; Vaillancourt, Spraker et al. 2009). De surcroît, Chan retrouve une corrélation entre la diminution de FA dans la SN et la sévérité de l'atteinte motrice (Chan, Rumpel et al. 2007). Une augmentation discrète de diffusivité dans la SN a également été montrée (Gattellaro, Minati et al. 2009).

L'augmentation d'ADC dans le tractus olfactif permet de discriminer avec une sensibilité et une spécificité de 100% les patients parkinsoniens de témoins (Scherfler, Schocke et al. 2006).

Récemment certaines équipes se sont intéressées à l'imagerie de diffusion appliquée à l'ensemble du cerveau de patients parkinsoniens. Tessa a mis en évidence une augmentation

globale de FA sur l'ensemble de l'encéphale en dehors de toute modification volumique. Ces résultats concernant des parkinsoniens de novo vont dans le sens de la détection précoce de la perte neuronale (Tessa, Giannelli et al. 2008). De plus, une diminution des valeurs de FA a été retrouvée dans les lobes frontaux, l'aire pré motrice supplémentaire, le cingulum chez un groupe de parkinsoniens comparé à un groupe de témoins, alors même que l'analyse en VBM ne révélait aucune perte de volume (Karagulle Kendi, Lehericy et al. 2008).

| Articles | Cohortes | Méthodes- mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Yoshikawa, Nakata et al. 2004) | 12 MP<br>8 T | ROI: ligne entre SN et partie inférieure striatum | ↓ FA même au stade précoce de la maladie |
| (Scherfler, Schocke et al. 2006) | 12 MP<br>12 T | ROI : Tractus olfactif<br>ADC | ↑ADC tractus olfactif (P < 0.001).<br>Trace (D) cut-off : discrimination MP vs T<br>Se 100% et Spé 88% |
| (Karagulle Kendi, Lehericy et al. 2008) | 12 MP<br>13 T | Whole brain DTI | ↓ FA pour MP dans les lobes frontaux incluant Aire MS, Aire prémotrice et le cingulum.<br>Pas de différence de Trace (D) dans SB et SG |
| (Vaillancourt, Spraker et al. 2009) | 14 MP de novo<br>14 T | ROI: SN rostrale, médiane et caudale. Segmentation sur une seule coupe<br>FA ; IRM 3 T | ↓FA dans SN caudale pour MP vs T (p < 0.001).<br>Distinction MP de T Se 100% |
| (Gattellaro, Minati et al. 2009) | 10 MP<br>10 T | ROIs dans SG: SN, Thal, GP, Pu, tête NC;<br>ROIs dans SB: fx pyramidal, CC genou et splénium, fx long sup, cingulum<br>DTI: cartographies FA et MD<br>IRM 1.5T | ↑MD dans la SN (limite significatif)<br>MD normale dans le thal, GP, Pu, tête caudé<br>FA et MD normales dans fx pyramidal<br>↑MD et ↓FA dans le genou du CC et fx long sup<br>↑isolée de MD dans le cingulum |
| (Chan, Rumpel et al. 2007) | 73 MP<br>78 T | ROIs : NC, Pu, GP, thal, SN<br>FA et ADC | ↓ FA dans SN des MP (p< 0,001).<br>Corrélée à sévérité motrice |

**Tableau 5. Etudes en imagerie de diffusion dans la maladie de Parkinson**

## Modifications au cours de l'atrophie multisystématisée *(tableaux 6 et 7)*

### Modifications dans les ganglions de la base

Nombreuses sont les études qui font état d'une augmentation de diffusivité dans les putamens de patients présentant une atrophie multisystématisée de forme P (Schocke, Seppi et al. 2002; Schocke, Seppi et al. 2004; Nicoletti, Lodi et al. 2006; Seppi, Schocke et al. 2006; Kollensperger, Seppi et al. 2007). De plus, une corrélation entre cette augmentation de diffusivité et la gravité des scores cliniques a été notée dans plusieurs d'entre elles : corrélation avec l'augmentation de l'UPDRS III (Schocke, Seppi et al. 2002; Schocke, Seppi et al. 2004; Seppi, Schocke et al. 2006) et avec l'augmentation de score de handicap de Hoehn et Yahr (Paviour, Thornton et al. 2007). Par ailleurs, l'augmentation d'ADC putaminal tendrait à être plus importante dans la partie postérieure du putamen (Seppi, Schocke et al. 2006; Pellecchia, Barone et al. 2009).

Des modifications putaminales avec augmentation d'ADC ont été également largement rapportées dans la forme cérébelleuse de la maladie et semblent tout à fait comparables à celles observées dans la forme akinétorigide (Kanazawa, Shimohata et al. 2004; Ito, Watanabe et al. 2007; Pellecchia, Barone et al. 2009).

### Modifications dans le tronc cérébral et les pédoncules cérébelleux

Les mesures en région d'intérêt ont permis de montrer une augmentation d'ADC dans les PCM de patients présentant une AMS-P comparés à des patients présentant une MP, des patients présentant une PSP et des témoins (Nicoletti, Lodi et al. 2006; Paviour, Thornton et al. 2007). Cette même constatation a été faite en étudiant un groupe de patients présentant une AMS-C comparé à un groupe de patients présentant une MP (Kanazawa, Shimohata et al. 2004). L'augmentation d'ADC dans les PCM est plus marquée pour les formes cérébelleuses que les formes akinétorigides (Pellecchia, Barone et al. 2009).

L'augmentation de la diffusivité dans le pont se rencontre aussi bien dans l'AMS-P que l'AMS-C (Kanazawa, Shimohata et al. 2004; Blain, Barker et al. 2006; Ito, Watanabe et al. 2007; Paviour, Thornton et al. 2007).

La diminution de la FA dans le PCM et dans le pont constatée chez un groupe de patients présentant une AMS sans distinction de forme clinique est en relation avec l'atteinte des fibres cérébellopontiques (Shiga, Yamada et al. 2005). Blain montre de plus une corrélation entre les valeurs d'ADC dans le PCM et le pont et le score d'ataxie (Blain, Barker et al. 2006)

**Modifications dans la capsule interne**

Une diminution de FA dans la capsule interne a été rapportée pour un groupe de patients présentant une AMS sans distinction de forme clinique (Shiga, Yamada et al. 2005) et ceci en concordance avec les données anatomopathologiques (Tsuchiya, Ozawa et al. 2000).

## Intérêt de l'imagerie de diffusion dans le diagnostic différentiel AMS / MP

Toutes les études mentionnant une augmentation de diffusivité putaminale dans l'AMS versus la MP rapportent une sensibilité comprise entre 93 et 100% et une spécificité de 100% dans le diagnostic différentiel AMS, MP (Schocke, Seppi et al. 2002; Seppi, Schocke et al. 2003; Schocke, Seppi et al. 2004; Nicoletti, Lodi et al. 2006; Seppi, Schocke et al. 2006).

En IRM 3T avec trois ROIs définies (pont, putamen et cervelet), Ito constate que toutes les AMS-P ont une diminution de FA et une augmentation de trace (D) dans les 3 régions et que toutes les MP ont des valeurs de FA et de Trace (D) normales dans le pont (Ito, Watanabe et al. 2007).

Par ailleurs, la sensibilité de l'imagerie de diffusion, en montrant une augmentation de l'ADC putaminal chez les patients AMS-P, est probablement meilleure que celle à la fois du tilt test et de la scintigraphie myocardique dans le diagnostic différentiel AMS-P/MP (Kollensperger, Seppi et al. 2007).

| Articles | Cohortes | Méthodes- mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Schocke, Seppi et al. 2002) | 10 AMS-P<br>11 MP<br>7 T | ADC<br>ROIs : Pont, SN, GP, caudé, Pu, thal, SG, SB | - ↑ isolée ADC Pu AMS-P vs MP et T<br>- distinction complète AMS-P de MP<br>Se 100% Spé 100% (vs MP et T)<br>- Correl ADC Pu et UPDRS III off pour AMS |
| (Seppi, Schocke et al. 2003) | 12 AMS-P<br>13 MP<br>10 PSP | ADC<br>ROIs: pont, SN, GP, NC, Pu, thal, SG, SB | ↑ADC Pu, GP, caudé pour PSP vs MP<br>Pas de différence AMS-P vs PSP<br>Se 100% pour AMS-P<br>Spé 100% pour AMS-P vs MP |
| (Schocke, Seppi et al. 2004) | 11 AMS-P<br>17 MP<br>10 T | ADC dans les 3 plans orthogonaux<br>ROIs : pont, SN, GP, NC, Pu, thal, SG, SB | ↑ADC Pu et GP vs MP et T<br>Distinction complète AMS-P de MP et T<br>Correl Trace (D) Pu et UPDRS III<br>Se 100% et Spé 100% vs MP et T |
| (Seppi, Schocke et al. 2004) | 15 AMS-P<br>17 MP<br>10 T | ADC striatal<br>S/FC IBZM | ↓ S/FC et ↑ ADC striatal pour AMS-P vs MP et T<br>Meilleur facteur prédictif de ADC (97%) vs S/FC (75%)<br>Se 93% Spé 100% vs MP et T |
| (Seppi, Schocke et al. 2006) | 15 AMS-P<br>20 MP<br>11T | ADC<br>ROIs : Pu, Pu ant et Pu post | ↑ADC dans Pu ant et post pour AMS-P vs MP et T<br>↑plus importante dans Pu post<br>Se 93% AMS-P Spé 100% vs MP et T<br>MP = T |
| (Seppi, Schocke et al. 2006) | 10 AMS-P<br>10 MP | Profil évolutif<br>Intervalle entre 2 IRM 1,2 ans | ↑de Trace (D) Pu pour AMS-P correl à ↑ UPDRS III.<br>Pas de modification de Trace (D) dans les autres GB |
| (Nicoletti, Lodi et al. 2006) | 16 AMS-P<br>16 PSP<br>16 MP<br>15 T | ADC<br>ROIs: PCM, pont, GP, NC, Pu, thal, SG, SB | ↑ADC dans Pu pour AMS-P vs MP et T<br>Se 100% AMS-P Spé 100% vs MP et T, Spé 81% vs PSP<br>↑ADC dans PCM pour AMS-P vs MP, T et PSP<br>Se 100% AMS-P Spé 100% vs MP, T et PSP |
| (Paviour, Thornton et al. 2007) | 11 AMS-P<br>12 MP<br>20 PSP<br>7 T | ADC<br>ROIs : PCM, pont rostral et caudal, mésencéphale, décussation du PCS, thal, GP, NC, Pu, CC, SB f, SB p, CSO | ↑ADC dans PCM et pont rostral pour AMS-P vs PSP et MP<br>Correl ADC pont rostral et HY pour AMS-P<br>Correl ADC GP et HY, UPDR II et III pour PSP |
| (Kollensperger, Seppi et al. 2007) | 9 AMS-P<br>9 MP<br>16 T | ADC<br>ROI: Pu<br>H/M ratio<br>Tilt test | ↑ADC Pu pour AMS-P vs MP et T<br>↓H/M pour MP vs T.<br>chevauchement important AMS-P et MP<br>Pas de différence au tilt test AMS-P vs MP<br>DWI > MIBG et tilt test pour diagnostic différentiel AMS-P vs MP. Se 100% et Spé 100% |

**Tableau 6. Etudes en imagerie de diffusion dans l'AMS-P**

| Articles | Cohortes | Méthodes- mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Shiga, Yamada et al. 2005) | 11 AMS<br>10 T | FA<br>ROIs: PCI, PCM, PCS, pont, CI, CC | ↓FA dans PCM, pont et CI |
| (Kanazawa, Shimohata et al. 2004) | 12 AMS-C<br>11 T | ADC<br>ROIs: Pont, PCM, caudé, Pu, thal, SB cervelet, SB pariétale | ↑ADC dans PCM, pont, Pu et SB cervelet pour AMS-C vs MP et T<br>Correl entre durée et ADC dans PCM, pont et SB cervelet |
| (Blain, Barker et al. 2006) | 7 AMS-C<br>10 AMS-P<br>12 MP<br>17 PSP<br>12 T | ADC et FA<br>ROIs: PCM, pont, décussation de PCS | ↑ADC et ↓FA dans PCM pour AMS vs MP PSP et T<br>↑ADC pont pour AMS vs MP, PSP et T<br>↑ADC PCS pour PSP vs AMS, MP et T<br>↓FA dans PCS pour PSP vs MP<br>Correl score ataxie et ADC pont et PCM pour AMS |
| (Ito, Watanabe et al. 2007) | 10 AMS-C<br>10 AMS-P<br>21 MP<br>20 T | ADC et FA<br>ROIs : pont, cervelet et Pu<br>IRM 3T | ↑ADC et ↓FA dans les 3 ROIs pour AMS vs MP et T<br>Pas de différence AMS-P vs AMS-C<br>Tous les patients qui avaient ce pattern étaient des AMS-P et tous les patients qui avaient une FA normale dans le pont étaient des MP |
| (Pellecchia, Barone et al. 2009) | 12 AMS-C<br>9 AMS-P<br>11 T | ADC<br>ROIs : PCM, pont, Pu ant et post, Pu, caudé, SB cervelet | ↑ADC dans Pu et Pu ant pour AMS-P vs AMS-C et T<br>↑ADC dans Pu post pour AMS-P vs T<br>↑ADC PCM et SB cervelet pour AMS-C vs AMS-P et T<br>↑ADC pont pour AMS-C vs T<br>Plus importante ↑ADC Pu post que ant pour AMS-P et AMS-C<br>Correl durée et ADC SB cervelet pour AMS-C<br>Correl durée et ADC pont pour AMS-P<br>Correl UMSARS et UPDRS et ADC Pu et Pu post |
| (Tha, Terae et al.)2010 | 16 AMS-C<br>16 T | VB-DTI: FA et MD | ↓FA et ↑MD dans la SB sus et sous tentorielles<br>Correl avec score de Barthel, score de SARA, sévérité de l'hypotension orthostatique, durée d'évolution |

**Tableau 7. Imagerie de diffusion dans l'AMS-C**

## Intérêt de l'imagerie de diffusion dans le suivi évolutif

La quantification précise des paramètres de diffusivité et d'anisotropie (Le Bihan 2003) permet d'avoir des mesures objectives d'altération de la microstructure cérébrale pour un patient donné. De plus, les corrélations de ces paramètres avec les scores cliniques et la durée d'évolution de la maladie, rapportées par de nombreuses équipes sont des arguments forts appuyant le rôle de l'imagerie de diffusion dans le suivi évolutif. Ainsi, on notera pour l'AMS sans distinction de forme clinique, des corrélations entre valeurs d'ADC dans le pont et les PCM et score ataxie (Blain, Barker et al. 2006) d'une part, et entre les valeurs d'ADC putaminal total et d'ADC putaminal postérieur et scores de UMSARS et UPDRS (Pellecchia, Barone et al. 2009). De la même manière, pour les patients présentant une AMS-P, a été décrite une corrélation entre diffusivité putaminale et UPDRS moteur (Schocke, Seppi et al. 2002; Schocke, Seppi et al. 2004), une corrélation entre valeurs d'ADC pontique et score de handicap de Hoehn et Yahr (Paviour, Thornton et al. 2007), une corrélation entre valeurs d'ADC pontique et durée d'évolution de maladie (Pellecchia, Barone et al. 2009). Enfin, pour l'AMS-C, ont été rapportées des corrélations entre valeurs d'ADC dans les PCM, le pont et la SB cérébelleuse, et durée d'évolution de maladie (Kanazawa, Shimohata et al. 2004) ainsi qu'une corrélation entre valeurs d'ADC dans la SB cérébelleuse et durée d'évolution de la maladie (Pellecchia, Barone et al. 2009).

Ainsi, la présence de paramètres d'imagerie quantitatifs objectifs pour lesquels il a été montré à de nombreuses reprises des corrélations avec les paramètres évolutifs cliniques font de l'imagerie de diffusion un outil potentiel prometteur de monitoring de la maladie pour un patient donné.

## III. La tractographie dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée

A notre connaissance, l'intérêt de la tractographie dans la maladie de Parkinson a été très peu étudié et c'est Nilsson en 2007 qui le rapporte pour la première fois. Sur une petite cohorte de sujets en IRM 3T, en utilisant l'imagerie de diffusion et la tractographie, le diagnostic différentiel AMS/ PSP/ MP et témoin était possible en mettant en évidence une diminution de FA et une augmentation d'ADC dans les PCM dans l'AMS, une diminution du nombre de fibres dans le faisceau corticospinal dans l'AMS et la PSP, une diminution des projections corticales dans la PSP et l'AMS à un stade avancé (Nilsson, Markenroth Bloch et al. 2007).

En utilisant la tractographie probabiliste (Behrens, Johansen-Berg et al. 2003), Menke montre récemment que l'étude de la volumétrie de la SN et de ses connections avec le thalamus permet la discrimination des sujets présentant une MP versus des témoins avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% (Menke, Scholz et al. 2009).

Enfin, Prakash démontre la supériorité de la tractographie probabiliste à la fois sur la tractographie déterministe et sur l'imagerie conventionnelle dans le diagnostic différentiel d'ataxies diverses comprenant notamment l'AMS, les ataxies spinocérébelleuses de type 1 et de type 2 (Prakash, Hageman et al. 2009).

| Articles | Cohortes | Méthodes-mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Nilsson, Markenroth Bloch et al. 2007) | 9 MP<br>9 AMS<br>9 PSP<br>2 T | DTI : FA et ADC<br>Tractographie déterministe<br>IRM 3T | pour AMS : ↓FA et ↑ADC dans PCM<br>pour PSP : ↓FA et ↑ADC dans PCS<br>Pour AMS stade avancé et PSP : ↓nombre de fibres dans fx corticospinal et connections corticales |
| (Menke, Scholz et al. 2009) | 10 MP<br>10 T | DESPOT1, DTI et PDT<br>IRM 3T<br>Segmentation de SN selon ses connections avec Pu, caudé, GP et thal. | ↓ vol SN pour MP vs T.<br>Pas de modification de FA dans SN<br>Utilisation combinée de la volumétrie de la SN et étude de ses connections avec le thal permet la discrimination des MP avec une Se de 100% et une Spé de 80%. |
| (Prakash, Hageman et al. 2009) | 35 ataxies dont 8 AMS-C et 2 AMS-P<br>12 T | Tractographie déterministe (DTT)<br>Tractographie probabiliste (PDT) | Supériorité de la PDT dans le diagnostic différentiel des ataxies |

**Tableau 8. Etudes de la connectivité dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée**

# IV. Imagerie cérébrale et corrélations cognitives dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée

Nombreuses sont les études descriptives en imagerie cérébrale (morphométrie simple, VBM, imagerie de diffusion, spectroIRM, IRM fonctionnelle) qui rapportent les modifications cérébrales corticales et sous corticales dans la maladie de Parkinson, la maladie de Parkinson au stade de démence et l'atrophie multisystématisée. Certaines d'entre elles ont de surcroît évalué le profil évolutif de l'atteinte cérébrale.

Plus rares sont celles qui ont tenté de corréler les données obtenues en imagerie (volumétrie locale, volume de substance grise en VBM, paramètres de diffusion ADC, diffusivité moyenne, FA) à celles obtenues lors de l'évaluation neuropsychologique. De manière synthétique et sous forme de tableaux récapitulatifs, voici les résultats des études de corrélations imagerie-cognition dans la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée en morphométrie conventionnelle et en morphométrie voxel à voxel.

Nous n'avons pas à notre connaissance trouvé de publications étudiant les corrélations données cognitives et données d'imagerie de diffusion ni dans la maladie de Parkinson ni dans l'atrophie multisystématisée. En revanche, dans la MP, étude sur dépression et modifcations thalamiques.

| article | cohortes | Méthode-mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| **Alegret 2001** | 14 MP<br>stade avancé | RAVLT, TMT, fluences verbales, Stroop, Benton<br>Mesures ventricules, caudé, Pu, SNpc | Taille ventriculaire corrélée négativement à la RAVLT et Stroop. Pas de corrélation entre atrophie du caudé et déficit cognitif. |
| **Hue 2001** | 8 MP<br>10 T | QI global et performance<br>Temps t et suivi<br>Ensemble cerveau et ventricules | Correl entre perte annuelle de volume et déclin cognitif |
| **Isella 2002** | 30 MP<br>25 T | Performances exécutives<br>échelle d'apathie de Marin<br>Régions f.t | Correl positive entre apathie et performances exécutives.<br>Pas de Correl entre apathie et régions f.t |
| **(Paviour, Price et al. 2006)** | 9 MSA-P<br>9 MP<br>18 PSP<br>18 T | Temps t<br>Segmentation manuelle<br>ROIs: cervelet, pont, mes, PCS, volume ventriculaire, lobe frontal, post inf. | ↓vol mésencéphale de 30% pour PSP vs MP et T p< 0,001 et de 15% vs AMS-P p<0,009<br>↓vol cervelet de 20% pour AMS-P vs MP et T et de 18% vs PSP p=0,01.<br>↓vol pontique de 30% pour AMS-P vs MP et T p<0,001 et de 25% vs PSP p=0,01.<br>Correl vol mésencéphale et scores moteurs<br>Correl volume frontal et fonctions exécutives |
| **(Paviour, Price et al. 2006)** | 11 AMS-P (9)<br>12 MP (9)<br>24 PSP (17)<br>18 T | Profil évolutif IRM et cognition<br>BSI<br>segmentation manuelle<br>ROIs : mésencéphale, pont, cervelet, régions frontales et post | Atrophie globale annuelle pont 4.5% pour AMS-P.<br>Atrophie globale annuelle mésencéphale 1.2% pour PSP.<br>Correl atrophie et aggravation clinique<br>Correl atrophie frontale et fonctions exécutives pour PSP |

**Tableau 9: principales études de corrélation cognition-imagerie cérébrale dans la MP et l'AMS en morphométrie conventionnelle**

| Article | cohortes | Méthode-mesures | Résultats |
|---|---|---|---|
| (Nagano-Saito, Washimi et al. 2005) | 39 MP<br>9 MPD<br>31 T | Etude Correl vol SG et Matrices de Raven | ↓ vol SG régions limbiques et paralimbiques, CPF pour MP vs T<br>↓ vol SG régions limbiques et paralimbiques incluant gyrus cingulaire antérieur et hippo, lobe t, caudé pour MPD vs MP<br>Correl entre SG CPFDL et gyrus parahippo et Raven |
| (Sanchez-Castaneda, Rene et al. 2009) | 16 MPD<br>12 DCL<br>16 T | Continous performance test (CPT), mémoire visuospatiale<br>Etude Correl vol SG et | ↓ SG gyrus f. sup. d, aire PM d et lobe f. inf. d dans DCL vs MPD.<br>Correl entre aire cing. ant et vol aires préfrontales et les performances attentionnelles dans DCL<br>Vol hippo. d et amygdale corrélés aux capacités mnésiques visuospatiales dans DCL. |
| (Chang, Chang et al. 2009) | 10 AMS-C<br>13 AMS-P<br>37 T | IRM 3T<br>MMSE, CDR, CVLT-MS, figure de Rey, Boston, fluences verbales, Stroop, TMT, NPI | Démence chez 2 AMS-P et 3 AMS-C.<br>AMS vs T: diminution du score interférence de Stroop et allongement TMT<br>AMS-C vs AMS-P : ↓ performances mnésiques, Stroop et allongement TMT<br>AMS: atrophie cervelet, cx insulaire, gyrus fusiforme, gyrus orbitofrontal inf, gyrus temp sup et NC<br>Scores mémoire corrélés à l'atrophie frontale<br>Mise en évidence de démence dans AMS. |

**Tableau 10 : principales études de corrélation cognition-imagerie cérébrale dans la MP et l'AMS en morphométrie voxel à voxel.**

*Boston : test de dénomination de Boston ; CVLT-MS : California Verbal Learning Test (test de mémoire épisodique) ; Matrices de Raven : test d'efficience cognitiveglobale ; NPI : neuro-psychiatric inventory; TMT: Trail Making Test ; Allongement TMT: allongement du temps mis pour la réalisation de l'épreuve*

# PARTIE IV : OBJECTIFS

Les séquences morphologiques d'IRM représentent une aide certaine dans le diagnostic différentiel maladie de Parkinson et atrophie multisystématisée. Cependant les anomalies mises en évidence apparaissent le plus souvent à un stade où le diagnostic laisse peu de place au doute. L'apport des nouvelles séquences d'IRM décrit dans la littérature des syndromes parkinsoniens nécessite d'être approfondi afin de préciser au mieux leur place dans la pathologie extrapyramidale. Dans notre travail, nous avons utilisé certaines des techniques et méthodes d'analyse innovantes et complémentaires: la morphométrie voxel à voxel, l'imagerie de diffusion appliquée à l'ensemble du cerveau et enfin la tractographie probabiliste. Nous avons tout d'abord tenté de renseigner de manière simultanée et complémentaire la macro et la microstructure cérébrale dans les deux pathologies en utilisant de manière combinée les techniques de VBM et d'imagerie du tenseur de diffusion. En outre, à l'imagerie en région d'intérêt, nous avons préféré l'imagerie du tenseur de diffusion appliqué à l'ensemble du cerveau afin de ne pas méconnaître d'anomalies autres que celles classiquement décrites en régions d'intérêt préalablement définies. Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'étude de la connectivité cérébrale et des modifications des connexions cortico putaminales à l'aide de la tractographie probabiliste. Enfin, nous avons étudié la pertinence de l'évaluation cognitive classiquement utilisée dans les unités de pathologie du mouvement dans le diagnostic différentiel maladie de Parkinson et atrophie multisystématisée. A l'aide de l'imagerie du tenseur de diffusion, nous avons étudié les corrélations anatomo-cognitives dans les deux pathologies.

Nous avons ainsi tenté de dégager des stratégies d'imagerie novatrices dans l'étude, le diagnostic et le suivi de ces deux pathologies.

# PARTIE V : POPULATIONS

# I. Recrutement et déroulement

Ce projet de recherche a reçu l'accord du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale le 07 juin 2005.

Les patients ont été recrutés au sein du service de neurologie et pathologie du mouvement de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille (Pr. Alain Destée, Pr Luc Defebvre). Les témoins étaient le plus souvent les conjoints des patients. Chaque sujet a reçu une information éclairée et un consentement écrit a été obtenu. Après signature de la lettre d'informations et du consentement éclairé, un examen neurologique complet avec vérification des critères diagnostiques a été réalisé chez les malades. Pour le groupe témoin, un interrogatoire ainsi qu'un examen clinique étaient réalisés afin de s'assurer de l'absence d'affection neurologique. Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation clinique dans le service de neurologie, soit en hospitalisation, soit en consultation et d'une IRM cérébrale réalisée dans le service de neuro-radiologie (Pr. Jean-Pierre Pruvo) du CHRU de Lille, sous la direction du Dr Christine Delmaire. En cas de découverte d'autres pathologies, un suivi médical approprié a été proposé aux sujets concernés et des séquences d'imagerie supplémentaires au protocole ont été réalisées. Ces sujets étaient alors exclus du protocole. Ainsi, deux sujets présentaient des lésions vasculaires nécessitant un bilan neurovasculaire, un témoin présentait lors de l'évaluation cognitive un profil de *mild cognitive impairment* nécessitant un suivi et une prise en charge cognitive.

Tous les traitements médicamenteux ont été maintenus, la dopathérapie n'influerait pas sur les valeurs d'ADC en diffusion (Degirmenci, Yaman et al. 2007).

# II. Critères d'inclusion

## Les critères d'inclusion retenus pour les patients et les témoins étaient:

<u>Maladie de Parkinson</u>

MP définie selon les critères de Gelb (Gelb et al.,1999) de manière probable.

Durée d'évolution comprise entre 3 et 9 ans.

Atrophie multisystématisée

AMS définie selon les critères de Gilman (Gilman, Low et al. 1999) de manière probable.

Témoins

Absence d'arguments à l'interrogatoire pour une pathologie neurologique évolutive, absence de facteurs de risque vasculaires non contrôlés, absence de pathologie tumorale connue (évolutive ou antécédent).

### Les critères de non inclusion étaient:

- Contre indications à la réalisation d'une IRM cérébrale : stimulateur cardiaque ou cérébral, clips chirurgicaux ferromagnétiques, corps étranger métallique intracérébral ou intraoculaire, claustrophobie, implants cochléaires, femme enceinte, décubitus strict prolongé impossible.
- Contre indications inhérentes aux essais : non affiliation à un régime de sécurité sociale, en période d'exclusion d'une autre étude.
- Sujet incapable de recevoir une information éclairée.

## III. Evaluation clinique

L'évaluation clinique consistait en un examen clinique général et neurologique. L'évaluation motrice reposait sur la partie 3 de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III) (Fahn, Elton et al. 1987) sous dopathérapie et le score de Hoehn and Yahr (HY) (1967) (Goetz, Poewe et al. 2004). De plus, afin de réduire au maximum le risque d'erreur diagnostique entre MP et AMS, un questionnaire de dysautonomie a également été administré.

L'évaluation cognitive a été réalisée par une équipe de neuropsychologues (Pr Kathy Dujardin, Mlle Marie Delliaux, Mme Nathalie Pécheux). Celle-ci comportait une étude de l'efficience cognitive globale à l'aide de l'échelle de démence de Mattis, un test de Grober et Buschke, une évaluation des fonctions exécutives avec les tests de Stroop, le Trail Making Test, une épreuve de génération lexicale et une épreuve de mémoire de travail.

# IV. Caractéristiques cliniques des populations

## Etude 1 : VBM et VB-DTI

L'effectif était constitué de 47 sujets droitiers : 14 patients présentant une AMS-P (âge compris entre 44 et 77 ans), 19 patients présentant une MP (âge compris entre 47 et 73 ans), les deux groupes étant appariés en âge, sexe et durée d'évolution de la maladie et 14 témoins (âge compris entre 45 et 70 ans), ce dernier groupe étant apparié aux deux groupes de malades par l'âge et le sexe. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le ***tableau 11.***

| | **AMS-P** | **MP** | **Témoins** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| Nombre de sujets | 14 | 19 | 14 | *NA* |
| Age moyen ± DS (ans) | 63,6 ± 9,74 | 61,6 ± 7,6 | 59,2 ± 7,6 | 0,46 |
| Sexe (F/H) | 9 / 5 | 8 / 11 | 9 / 5 | 0,3 |
| Posologie de L-Dopa | 719 ± 450 | 691 ± 347 | *NA* | 0,97 |
| Durée d'évolution de maladie ± SD (ans) | 5,1 ± 2,2 | 6,6 ± 2,5 | *NA* | 0,27 |
| UPDRS III | 39 ± 17 | 21 ± 9 | *NA* | 0,0025 |
| HY | 3,3 ± 0,93 | 2,1 ± 0,4 | *NA* | 0,0003 |

**Tableau 11: principales caractéristiques cliniques**

*Posologie de L-Dopa : posologie en équivalent L-Dopa/ F : femme/H : homme/DS : déviation standard/ NA : non applicable*

## Etude 2 : connectivité

L'effectif était constitué de 62 sujets droitiers : 21 patients présentant une MP (âge compris entre 47 et 73 ans), 11 patients présentant une AMS-P (âge compris entre 44 et 75 ans), 16 patients présentant une AMS-C (âge compris entre 48 et 75 ans) et 14 témoins (âge compris entre 46 et 77 ans). Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le ***tableau 12***.

| | MP | AMS-P | AMS-C | Témoins | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Nombre de sujets | 21 | 11 | 16 | 14 | |
| Age (ans) | 61,1 ± 8 | 63,6 ± 8,7 | 60,4 ± 7,1 | 59,4 ± 9 | NS |
| Sexe (F/H) | 7/14 | 8/3 | 2/14 | 11/5 | 0,001 |
| Posologie de L-Dopa | 663,6 ± 382,4 | 810,5 ± 480,4 | 291,6 ± 347,4 | *NA* | 0,004*** |
| Durée | 5,9 ± 2,23 | 4,17 ± 2,37 | 3,75 ± 1,73 | *NA* | 0,008** |
| UPDRS III | 19,7 ± 9 | 41,2 ± 14,5 | 28,5 ± 14 | *NA* | 0,0006* |
| UMSARS II | *NA* | 24 ± 9,8 | 19,7 ± 7,7 | *NA* | NS |
| HY | 2,2 ± 0,4 | 3,4 ± 0,8 | 3,2 ± 0,9 | *NA* | <0,0001 |

**Tableau 12 : principales caractéristiques cliniques**

* : différence AMS-P vs MP ; ** : différence AMS-C vs MP ; *** : différence entre les 3 groupes de patients

## Etude 3 : cognition

L'effectif était constitué de 64 sujets droitiers : 19 patients présentant une MP (âge compris entre 47 et 72 ans), 9 patients présentant une AMS-P (âge compris entre 44 et 75 ans), 13 patients présentant une AMS-C (âge compris entre 48 et 75 ans) et 12 témoins (âge compris entre 46 et 66 ans). Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le ***tableau 13.***

| | MP | AMS-P | AMS-C | Témoins | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Nombre de sujets | 19 | 9 | 13 | 12 | |
| Age (ans) | 61 ± 7,9 | 64 ± 8,9 | 61 ± 7,3 | 57 ± 7,1 | NS |
| Sexe (F/H) | 6 / 13 | 7 / 2 | 2 / 11 | 9/3 | 0,001 |
| Posologie de L-Dopa | 669 ± 398 | 846 ± 529 | 270 ± 316 | *NA* | 0,004*** |
| Durée | 5,9 ± 2,3 | 4,6 ± 2,6 | 4 ± 1,8 | *NA* | 0,008** |
| UPDRS III | 19,5 ± 9,5 | 37,9 ± 13,6 | 29 ± 15,5 | *NA* | 0,0006* |
| UMSARS II | *NA* | 22,3 ± 9,4 | 19,1 ± 7,7 | *NA* | NS |
| HY | 2,1 ± 0,4 | 3,4 ± 0,8 | 3,4 ± 0,9 | *NA* | <0,0001 |

**Tableau 13 : principales caractéristiques cliniques**

# PARTIE VI : TRAVAUX PERSONNELS

## Etude 1 : utilisation combinée VBM-VB-DTI

Motor-related circuit dysfunction in MSA-P: Usefulness of combined whole-brain imaging analysis. Tir M, Delmaire C, le Thuc V, Duhamel A, Destée A, Pruvo JP, Defebvre L. Mov Disord. 2009 Apr 30;24(6):863-70.

### I. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient : 1) Evaluer les modifications cérébrales micro et macro structurelles in vivo chez les patients présentant une atrophie multisystématisée de type P (AMS-P) et ceux présentant une maladie de Parkinson (MP). 2) Caractériser les différences anatomiques observées dans les deux groupes de patients. Pour ce faire, nous avons utilisé de manière combinée les techniques de morphométrie voxel à voxel (voxel based morphometry) en séquence anatomique pondérée T1 (VBM) et en séquences de tenseur de diffusion (VB-DTI) appliquée à l'ensemble du cerveau.

### II. Paramètres d'acquisition

Les examens ont été réalisés sur une IRM 1.5 T, génération ACHIEVA (Philips Medical, Best, Netherlands).

Pour l'analyse de la VBM, les images anatomiques ont été acquises dans le plan axial en utilisant une séquence en haute résolution volumique en inversion-récupération en pondération T1 avec les paramètres suivants: temps d'écho (TE)= 3,80 ms, temps de répétition (TR)= 8 ms, temps d'inversion (TI)= 672 ms, épaisseur de coupes 1,3 mm jointives.

Le tenseur de diffusion (*DTI*) a été acquis à partir de séquences en écho planar. Les coupes axiales de *DTI* ont été obtenues à l'aide des paramètres suivants : matrice 256, TE= 54 ms, TR= 17872 ms, matrice 256, épaisseur de coupes de 2,5 mm jointives (65 coupes).

### III. Prétraitement

*Séquence anatomique T1*

La segmentation du putamen décrite ci dessous (paragraphe analyse des données) et réalisée de façon semi automatique à l'aide du logiciel MRicro est faite à partir de ces séquences.

*Analyse des volumes*

Le volume intracrânien total a été calculé par la somme des segmentations : substance grise, substance blanche et liquide cérébro spinal. L'analyse des volumes des différentes régions, ajusté sur le volume intracrânien total a été effectuée par un test t de Student de comparaison de moyennes entre 2 groupes indépendants non appariés et à variance différente.

*Imagerie du tenseur de diffusion*

A partir des données brutes d'acquisition sous format .REC et .PAR (formats de sortie PHILIPS) une conversion en un format analyse sous extensions .HDR (informations) et .IMG (image) est effectuée à l'aide du logiciel MRIcro (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html). La procédure permet d'obtenir 32 volumes cérébraux correspondant aux 32 directions de la séquence de tenseur de diffusion, obtenues avec une valeur de b0 à 800 s/ $mm^2$.
Une image de référence avec b=0, dite image pondérée T2 a également été obtenue. Les cartes de coefficient de diffusion (ADC) et d'anisotropie fractionnelle (FA) ont été calculées sur le logiciel Philips PRIDE Fiber Tracking 6.2 après correction des distorsions géométriques.

## IV. Analyse des données

*Analyse morphologique*

L'analyse est faite sur les séquences T1 haute résolution volumique. Les anomalies constatées étaient décrites et la sévérité exprimée selon trois degrés : minime, modérée, sévère.

*Procédure de Morphométrie voxel à voxel*

Le traitement et l'analyse des données était réalisée en utilisant le logiciel statistique paramétrique (SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) et MATLAB version 7.0.1 (The Mathworks, Inc., MA, USA). La procédure de VBM optimisée est celle décrite par Good (Good, Johnsrude

et al. 2001) et comprend différentes étapes. Toutes les images des patients et témoins ont été utilisées pour la création du modèle. Une modulation jacobienne a été réalisée sur les images segmentées de substance grise qui sont ensuite lissées par noyau du filtre de gaussien de largeur à mi hauteur (FHWH) = 12 mm.

*Analyse des données de diffusion.*

Les images de diffusion obtenues sans gradient de diffusion (b=0) sont normalisées spatialement à partir du *template* EPI fournit par le logiciel SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) en utilisant une déformation linéaire à 12 degrés de liberté. Les 40 images EPI sont ensuite moyennées et lissées par noyau du filtre gaussien de largeur à mi hauteur (FHWH) = 8 mm afin de créer un template spécifique. Les cartes de diffusion ADC et FA ont subi une déformation non linéaire avec un cut-off à 25 mm cut-off et 16 itérations puis sont normalisées en utilisant les paramètres déterminés lors de la normalisation de l'image b0 et enfin lissées par noyau du filtre gaussien de largeur à mi hauteur (FHWH) = 10 mm.
L'âge et le sexe étaient utilisés comme variables nuisances dans les analyses statistiques.
La comparaison de groupes a été réalisée en utilisant l'analyse de covariance (ANCOVA) fourni par SPM2 avec un seuil de significativité à p = 0.005 (corrigé pour les comparaisons multiples).

*Analyse statistique des données d'imagerie*

Les données normalisées, segmentées et lissées en *VBM* et VB *DTI* sont testées en utilisant un modèle général linéaire sur données Gaussiennes, utilisant l'analyse de covariance (ANCOVA). Des paramètres cliniques et d'imagerie ont été introduits comme variables nuisances. La carte de probabilité de différence de densité de SG et en DTI entre les deux groupes de sujets a été crée pour chaque voxel dans un espace standard de référence (MNI). Un seuil de significativité a été déterminé et utilisé pour l'ensemble des analyses puis un seuil sur l'étendue des clusters activés pour les comparaisons multiples.

*Analyse volumétrique des putamens.*

Une segmentation des putamens a été réalisée par le même opérateur à partir des séquences pondérées $T_1$ en utilisant une segmentation semi automatique à l'aide du logiciel MRIcro (http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html), comme décrit dans la littérature (Delmaire, Vidailhet et al. 2007). Les limites supérieure, médiale et latérale des putamen étaient repérées en utilisant le contraste SB/SG des structures avoisinantes (le noyau caudé, le pallidum, la capsule externe). La variabilité intra individuelle a été calculée en comparant les mesures obtenues après segmentation des putamens de 10 sujets renouvelée quelques semaines plus tard. Le pourcentage d'erreur de mesure du premier volume (V1) comparé au deuxième volume (V2) était négligeable: (|V1-V2|x2/V1+V2)=1.6 %.

## V. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été menées à partir du logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC). Les résultats sont exprimés en moyenne ± déviation standard.

Les comparaisons de populations ont été réalisées en utilisant les tests de Mann-Whitney, Kruskal Wallis ou Wilcoxon.

Le lien entre deux paramètres numériques a été évalué par le test de Spearman, avec un seuil de significativité à 0,05.

L'âge et le sexe ainsi que le volume total de SG pour la *VBM* on été introduits comme variables nuisances. La carte de probabilité de différence de densité de SG et en DTI entre les deux groupes de sujets a été crée pour chaque voxel dans un espace standard de référence (MNI). Un seuil de significativité à **p < 0,005** a été utilisé pour l'ensemble des analyses puis un seuil sur l'étendue des clusters activés a été appliqué à **p < 0,05** corrigé pour les comparaisons multiples.

## VI. Principaux résultats

*Volumes cérébral total et de substance grise*

On n'observait pas de différence significative de volume de substance grise (SG) calculé à partir des images normalisées et segmentées entre les trois groupes (AMS-P: 678.5 ± 68; MP: 700.2 ± 88; témoins: 692.6 ± 80) (p=0.78).

*Analyse de la VBM*

Pour le groupe AMS-P, il existait une réduction de densité de SG dans le cortex prémoteur (primary motor cortex, CMP) gauche par rapport au groupe MP (p< 0,05) et une réduction de densité de SG dans l'aire motrice supplémentaire gauche par rapport au groupe témoin (p<0,01).

Pour le groupe MP, il existait une réduction de densité de SG dans le cortex occipital gauche par rapport au groupe AMS-P (p<0,01) et une réduction de SG dans le cortex temporal droit par rapport au groupe témoin (p<0,05).

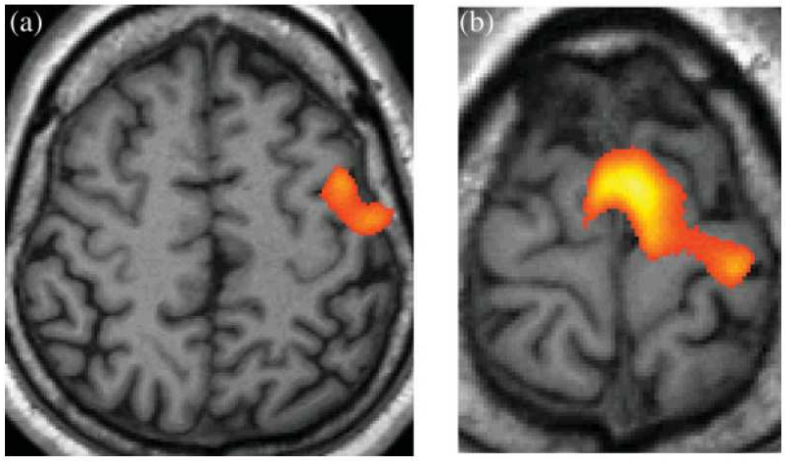



FIG. 1. Statistical parametric maps demonstrating grey matter significant clusters in the left primary motor cortex (1a: axial view passing at z coordinate = 51) and left supplementary motor area (1b: axial view passing at z coordinate = 72) in MSA-P patients.

**Figure 8 : Diminution de densité de SG dans le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire dans le groupe AMS-P**

*Analyse de la VB-DTI*

Pour le groupe AMS-P, on observait une diminution des valeurs de FA dans le CMP gauche et dans le cervelet postérieur droit (lobules VI, VIIIB and IX) (all p<0.001).

Il n'existait pas de différence significative dans les mesures d'ADC pour les trois groupes.

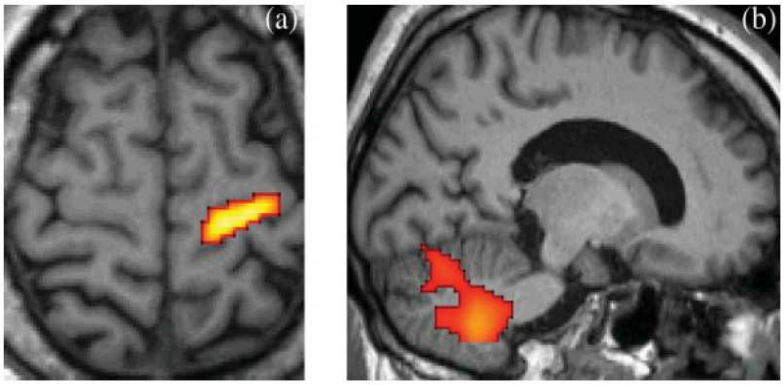



FIG. 2. Statistical parametric maps showing FA decrease in MSA-P patients compared with controls in the left primary motor cortex (2a: axial view passing at z coordinate = 60) and cerebellum (2b: sagittal view passing at x coordinate = 16).

**Figure 9: Diminution de FA dans le cortex moteur primaire et le cervelet droit dans le groupe AMS-P**

*Analyse des mesures volumétriques des putamens*

Dans les deux hémisphères, le volume putaminal des patients du groupe AMS-P (3574 ± 1836) était diminué par rapport au groupe MP (5247 ± 954; p=0.012) et par rapport au groupe témoin (6122 ± 637; p<0.0001).

*Données cliniques et corrélations*

Pour le groupe AMS-P, il existait une corrélation inverse entre le stade de HY et 1- le volume de SG (r= - 0.55; p=0.04), 2- le volume de substance blanche (SB) (r=-0.73; p=0.003), 3- le volume putaminal (r= -0.54; p=0.04). Il existait de plus une corrélation inverse entre le score UPDRS III et le volume putaminal (r= - 0.67; p=0.009). Le sous score d'akinésie (items 23 à 26 et 31) était également inversement corrélé avec le volume putaminal (r= -0.66; p=0.009).
Pour le groupe MP, il existait une corrélation inverse entre le score de HY et 1- le volume de SG (r= - 0.52; p=0.02) et 2- le volume putaminal (r= - 0.5; p=0.03).
Enfin, le sous score d'akinésie droit était plus élevé qu'à gauche pour le groupe AMS-P (p = 0.006).

## VII. Discussion

Nous avons démontré dans cette première étude qu'il existait **une atteinte spécifique du circuit moteur cortico cérébelleux dans l'AMS-P.**

L'analyse en VBM a révélé pour le groupe AMS-P une diminution de densité de SG dans le circuit moteur : dans le CMP gauche par rapport au groupe MP et dans l'aire motrice supplémentaire gauche par rapport au groupe T. De plus, l'analyse en DTI a révélé pour ce même groupe une diminution des valeurs de FA dans le CMP et le cervelet ce qui plaide en faveur de modifications microstruturelles de SB dans les voies afférentes et efférentes vers le cortex sensorimoteur et le cervelet. Ces résultats sont en bonne concordance avec les données anatomopathologiques suggérant que les aires motrices (CMP et cortex prémoteur) auparavant considérées comme indemnes dans l'AMS (Wenning, Quinn et al. 1994)) et les aires frontale et pariétale sont touchées dans cette maladie (Wakabayashi, Ikeuchi et al. 1998; Tsuchiya, Ozawa et al. 2000; Su, Yoshida et al. 2001). De plus, une récente étude en DTI a montré une dégénérescence du CMP dans l'AMS versus MP (da Rocha, Maia et al. 2007). Nos résultats confirment donc les données de la littérature mettant en évidence une réduction de volume dans les cortex prémoteur et CMP (Brenneis, Seppi et al. 2003).

La diminution des valeurs de FA dans le cervelet droit pour le groupe AMS-P versus T est également concordante avec des données récentes rapportant une diminution de FA dans le cervelet des patients présentant une AMS-P (Ito, Watanabe et al. 2007).

L'anisotropie peut être considérée comme un paramètre mesurable de l'organisation axonale; la réduction de FA peut refléter une destruction ou une réorganisation tissulaire. Les anomalies en diffusion dans le cervelet chez les patients AMS-P (en comparaison avec les témoins et sans modification de SG, c'est-à-dire sans atrophie) peuvent avoir plusieurs explications. Tout d'abord, elles peuvent être en lien avec le processus dégénératif de la maladie. Deuxièmement, celles-ci peuvent refléter la dysfonction cérébelleuse dans l'AMS-P. La dégénérescence cérébelleuse dans l'AMS-P a déjà été suggérée par une analyse VBM (Minnerop, coll. Specht 2007). Globalement, ces études confirment les constatations anatomopathologiques suggérant que la majorité des patients AMS-P présentent des modifications dégénératives modérées ou sévères dans le système olivopontocérébelleux (Wenning, Tison et al., 1997).

L'intérêt du DTI a été démontré par plusieurs auteurs et la technique semble très sensible et spécifique dans le diagnostic différentiel AMS-P /MP (Schocke, Seppi et al. 2002 ; Schocke, coll. Seppi 2004 ; Seppi, Schocke et al. 2004). De plus, le DTI permet de suivre l'évolution de la maladie et pourrait constituer un outil de monitoring de la progression de la maladie (Schocke, Seppi et al. 2002; Seppi, Schocke et al. 2006; Brenneis, Egger et al. 2007).

En VBM, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans les putamens entre les trois groupes, contrairement à d'autres études montrant une augmentation d'ADC putaminal pour les AMS-P (Schocke, Seppi et al. 2004), augmentation qui était corrélée au handicap moteur au cours de la maladie (Seppi, Schocke et al. 2006). Ce résultat trouve son explication dans la méthodologie utilisée. En effet, à notre connaissance toutes les études portant sur l'AMS ont été faites en régions d'intérêt alors que notre travail concerne l'ensemble du cerveau et ce afin de ne pas méconnaître de modifications. Récemment, Snook et al ont suggéré que les techniques de VB-DTI et de DTI en ROI étaient complémentaires (Snook, Plewes et al. 2007).

De plus, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les paramètres de diffusion (FA et ADC) et les caractéristiques cliniques (UPDRS III, et les sous scores de tremblement, akinésie et le stade de HY). Toutefois, à l'aide de la segmentation manuelle, nous avons mis en évidence une diminution du volume putaminal pour le groupe AMS-P versus PD et T reflétant la dégénérescence putaminale dans la maladie (Wenning, Tison et al. 1997), corrélée au score d'akinésie.

L'étude combinée volumétrie-DTI a été réalisée dans la paralysie supranucléaire progressive (Padovani, Borroni et al. 2006), l'étude du vieillissement (Lehmbeck, Brassen et al. 2006), la sclérose latérale amyotrophique (Thivard, Pradat et al. 2007), mais pas encore dans l'AMS.

La VBM donne des informations sur la présence d'une atrophie en tout point du cerveau. La VB-DTI permet de repérer de subtiles modifications microstructurelles. Malgré quelques limites dues au post traitement (principalement concernant le putamen), l'utilisation combinée d'une méthode d'analyse de la macrostructure cérébrale (VBM) et de la microstructure (VB-DTI) pourrait servir de marqueur de la progression de la maladie pour les structures corticales et sous corticales.

L'analyse en VBM a également montré une diminution de densité de SG dans le cortex occipital gauche et le cortex temporal droit pour le groupe MP. Dans la MP, une atrophie

cérébrale a été mise en évidence de manière générale, dans les lobes temporaux et frontaux en particulier (Konagaya, Konagaya et al. 2002). L'atrophie temporale a été rapportée dans la MP pour des patients non déments (Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005; Summerfield, Junque et al. 2005), déments (Nagano-Saito, Washimi et al. 2005; Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005; Beyer, Janvin et al. 2007) et des patients présentant un *mild cognitive impairment* (Beyer, Janvin et al. 2007). De plus, une autre étude en VBM a montré une atrophie occipitale pour les parkinsoniens déments (Burton, McKeith et al. 2004). Ainsi l'atrophie temporale constatée dans notre étude a aussi été décrite chez les parkinsoniens non déments (en concordance avec les données anatomopathologiques), l'atrophie occipitale pourrait être expliquée par le statut cognitif de nos patients. En effet, 3 des 17 patients ayant bénéficié d'une évaluation cognitive étaient déments avec un score à l'échelle de Mattis entre 125 et 132 (Bellak and Karasy 1976).

Enfin, l'analyse de corrélation a montré que la progression du handicap (stade de HY) était associée à l'atrophie corticale et sous corticale (SB et putamen) dans l'AMS-P et la MP.
Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la durée d'évolution de la maladie et la perte volumique. A durée d'évolution de maladie égale, le score UPDRS III était plus élevé dans le groupe AMS-P versus MP, en accord avec l'évolution naturelle des deux pathologies (Tison, Yekhlef et al. 2002; Seppi, Yekhlef et al. 2005).

## VIII. Conclusion

L'utilisation combinée VBM et VB-DTI a permis de mettre en évidence des anomalies macro et microstructurelles dans le circuit moteur des patients AMS-P. Ces résultats confirment que le circuit moteur est une cible privilégiée dans l'AMS (avec la voie nigrostriatale). Notre étude a permis de révéler la destruction tissulaire dans le circuit moteur - indépendamment de la perte de volume détecté par VBM et en accord avec les données anatomopathologiques et les caractéristiques cliniques motrices. Nos conclusions suggèrent que l'AMS-P se caractérise par des modifications macro et microstructurelles dans le circuit sensorimoteur.

# Etude 2: Etude de la connectivité

## I. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les modifications des **connexions cortico-putaminales** chez des patients présentant une AMS-P et des patients présentant une AMS-C comparés à un groupe de patients présentant une maladie de Parkinson et un groupe de témoins sains. L'atteinte corticale motrice et putaminale décrite dans l'AMS permet de poser l'hypothèse selon laquelle il existe potentiellement une altération des projections cortico-putaminales motrices dans l'AMS et un respect de ces projections dans la MP. Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode de connectivité probabiliste.

## II. Données anatomiques

### II.1 Données générales

Les ganglions de la base (GB) sont constitués de quatre noyaux principaux : 1. le striatum, constitué du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens 2. le globus pallidus ou pallidum, constitué du globus pallidus interne (GPi) et du globus pallidus externe (GPe) 3. la substance noire (SN) et 4. le noyau subthalamique (NST). Il faut ajouter à cette description, d'autres régions jouant un rôle majeur dans le fonctionnement du système comme le complexe central du thalamus (centre médian et noyau parafasciculaire) et le noyau pédonculo-pontin bien que l'appartenance de ces deux structures soit discutée.

L'organisation des GB repose sur les caractéristiques de convergence volumétrique, géométrique et numérique. Différents modèles de fonctionnement des GB ont été développés à partir des années 80 témoignant de sa grande complexité : le modèle convergent en 1984 (Percheron et al., 1984 ; Yelnik et al., 1984), le modèle parallèle en 1986 (Alexander et al., 1986), le double circuit en 1989 (Albin et al., 1989), et le modèle « actuel » en 1990 qui repose sur les voies directe et indirecte (Alexander et Crutcher., 1990 ; Delong., 1990), et les critiques de ce dernier à partir de 1993 (Aizman et al., 2000).

Schématiquement, on peut attribuer aux différentes structures des positions spécifiques dans l'architecture des GB. Le striatum représente l'entrée, le GPi et la SNpr représentent les

sorties, le GPe et le NST constituent des éléments de circuiterie interne, et la SNpc occupe une position de modulateur. Cependant la découverte récente de l'importance des projections cortico-subthalamiques a conduit à considérer ce dernier comme une seconde entrée du système. Par ailleurs d'autres structures peuvent être intégrées au système, comme le noyau pédonculo-pontin (NPP) ou le complexe médian-parafasciculaire du thalamus (CM-Pf), en raison de leurs fortes interconnexions avec les GB.

Enfin, les GB et le cervelet sont deux régions interconnectées avec le cortex cérébral qui influencent les aspects moteurs, cognitifs et affectifs d'une activité (Alexander et al., 1986 ; Graybiel, 1998 ; Middleton and Strick, 2000). Classiquement considérées comme deux boucles séparées avec comme seule interaction le cortex cérébral (Percheron et al., 1996), Hoshi et et al. (2005) ont récemment mis en évidence un lien direct qui permettrait aux efférences cérébelleuses de moduler le traitement des afférences au sein des GB. Il existe une voie di-synaptique entre le striatum et le noyau dentelé (moteur et non moteur) et une voie tri-synaptique entre le noyau dentelé et le GPe. Le striatum reçoit par ailleurs des projections moins importantes des noyaux fastigial et interposé. L'implication physiologique d'une voie entre le cervelet et le striatum permettrait au cervelet d'adapter l'activité des GB pour ajuster le mouvement volontaire (Doya, 2000).

## II.2 Le striatum

Le striatum reçoit des projections glutamatergiques de l'ensemble des aires corticales, excepté les aires auditives et visuelles primaires.

Les aires corticales peuvent être regroupées en trois grandes régions fonctionnelles :

**a)** Le cortex sensorimoteur, regroupant les aires somato-sensorielles (1, 2 et 3), motrice primaire (aire 4), prémotrice (aire 6), motrice supplémentaire (AMS ou aire 6 médiane) et pré-supplémentaire (pré-AMS), et cingulaire motrice (aires 23c, 24c et 6c);

**b)** le cortex impliqué dans des fonctions motivationnelles et émotionnelles, regroupant les aires orbitaires ventrales et médianes (11, 13 et 14), prélimbique (aire 32), infralimbique (aire 25), cingulaire antérieure (aire 24 a, b) et l'hippocampe.

**c)** Le cortex associatif, regroupant toutes les autres aires corticales, impliquées dans des fonctions complexes nécessitant l'intégration de différentes informations.

Jusqu'au milieu des années 2000, les modèles de fonctionnement des ganglions de la base étaient extrapolés à partir des connaissances du fonctionnement cérébral des primates.

La segmentation striatale chez l'homme a été reproduite pour la première fois avec une méthode de tractographie déterministe permettant de déterminer les compartiments moteur, associatif et limbique (Lehericy, Ducros et al. 2004). Plus récemment, les méthodes de tractographie probabiliste permettent une analyse plus fine que celle offerte par la tractographie déterministe (Behrens, Johansen-Berg et al. 2003; Leh, Ptito et al. 2007; Cohen, Schoene-Bake et al. 2009; Traynor, Heckemann et al. 2010). Ainsi, l'imagerie du tenseur de diffusion permet de reproduire les différents territoires striataux (***Figure 10***).

Nous pouvons décrire la somatatotopie striatale de la manière suivante :

- le striatum sensorimoteur comprend une large région dorso-latérale post commissurale et le bord dorso-latéral pré-commissural du putamen ainsi que la partie latérale du noyau caudé recevant des afférences des cortex moteur, prémoteur, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex sensitif
- le striatum associatif correspond à la majeure partie de la tête du noyau caudé, la région moyenne du corps et de la queue du noyau caudé, le putamen pré-commissural et ventro-médial post-commissural, recevant des afférences des cortex associatifs préfrontal, temporal, pariétal postérieur et pré-occipital
- le striatum limbique est constitué de la partie ventrale du noyau caudé et de la région ventro-médiale pré-commissurale du putamen, recevant des afférences des cortex pré-limbique et infra-limbique, de l'hippocampe, du gyrus piriforme et de l'amygdale.

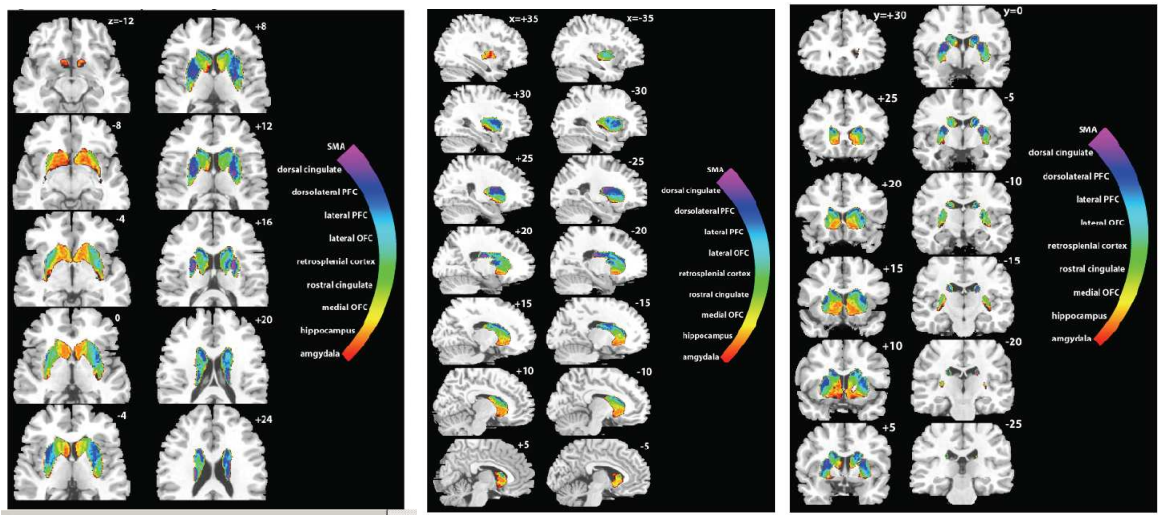



**Figure 10: somatotopie striatale issue de la tractographie probabiliste (Cohen, Schoene-Bake et al. 2009)**

## III. Paramètres d'acquisition

Les examens ont été réalisés tels que décrits dans le chapitre paramètres d'acquisition de l'étude 1.

## IV. Prétraitement

Une segmentation de la surface corticale a été effectuée de façon automatisée avec le logiciel Free Surfer. A partir de cette segmentation corticale, nous avons extrait différentes régions anatomiques correspondant aux principaux territoires fonctionnels voulus pour l'analyse de la connectivité : les régions corticales motrices (en vert), associatives (en rouge) et limbiques (en bleu).

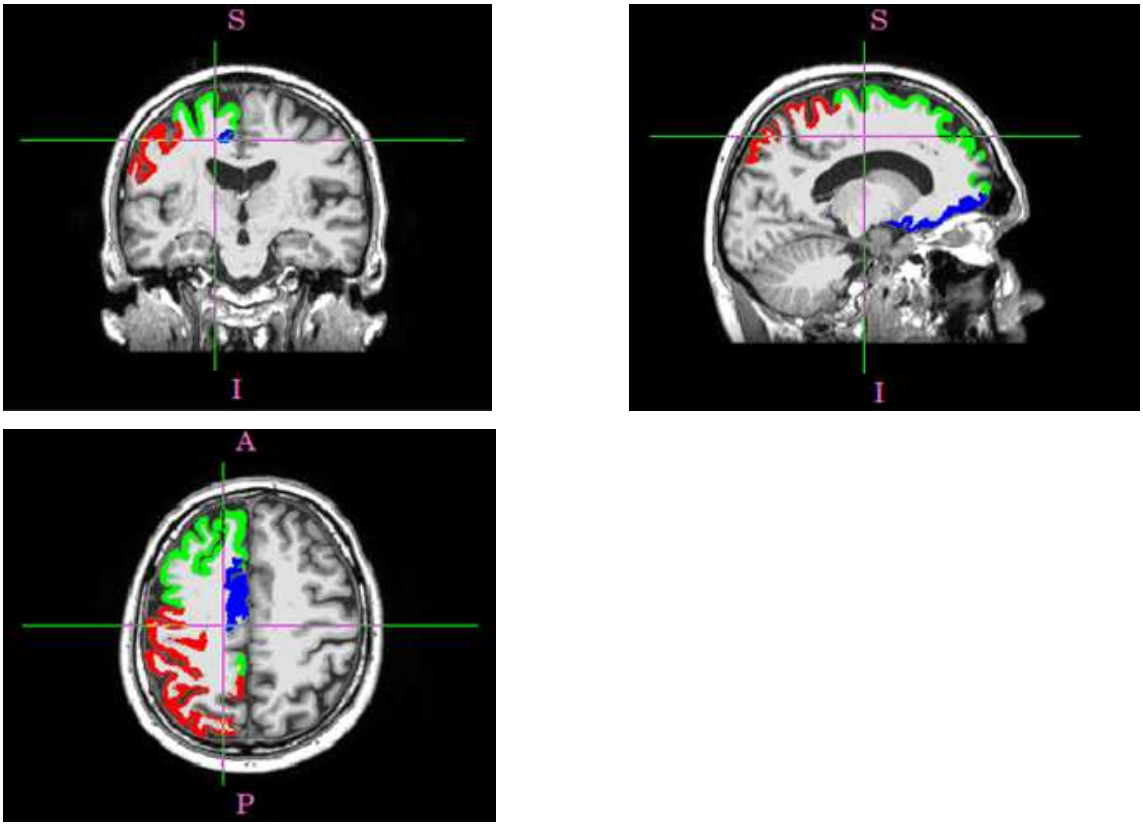



**Figure 11: Segmentation corticale selon le logiciel Free Surfer**

*Selon l'atlas de Destrieux. Territoires correspondant aux aires de Broadman suivantes : 3 ,1 ,2 ; 8 ; 9 ; 10 ; 32 ; 24 ; 23 ; 31 ; 32 ; 19 ; 39 ; 40.*

L'ensemble des régions d'intérêt corticales et putaminales créées sur l'image anatomique T1 a été recalé sur l'imagerie en tenseur de diffusion.

Nous avons ensuite calculé la probabilité de connexion de chaque voxel du putamen avec les cibles corticales préalablement définies puis nous avons créé une carte de connectivité putamino-corticale à partir d'une région source (le putamen) vers le cortex. Nous avons au sein de chaque voxel calculé les valeurs moyennes de $\boldsymbol{\lambda}_1$ (valeur propre du tenseur de diffusion), $\boldsymbol{\lambda}$ radial (moyenne entre $\boldsymbol{\lambda}_2$ et $\boldsymbol{\lambda}_3$), MD (diffusivité moyenne) et

FA (fraction d'anisotropie) ainsi que la force de connectivité des fibres issues de la région source (putamen) qui passent dans le voxel et qui aboutissent à la région cible corticale.

## V. Analyse des données

Le volume intracrânien total (VIT) correspond à la somme des volumes de substance grise, substance blanche et liquide cérébro-spinal. Les surfaces des différentes régions corticales et les volumes des putamens ajustés au VIT sont également rapportés ainsi que l'indice de connectivité putamino-corticale qui correspond à la force de la probabilité de connexion entre la région corticale (motrice, associative, limbique) et le territoire putaminal. Les valeurs de FA et MD au sein de chaque territoire putaminal, moteur, associatif et limbique sont mesurées et rapportées.

Les scores moteurs utilisés dans les corrélations imagerie-clinique étaient la partie motrice de l'UPDRS (partie III, score allant de 0 à 108), la partie motrice de la UMSARS (partie II, score allant de 0 à 52) ; le sous-score d'akinésie globale était un score composite issu de l'UPDRS, faisant la synthèse des items d'akinésie (somme des items 19, 23, 24, 25, 26, 31 ; somme allant de 0 à 40) ; les sous-scores d'akinésie droite et gauche (items 23, 24, 25, 26 ; varie de 0 à 16), de tremblement (items 20 ; varie de 0 à 20), de tremblement droit et gauche (items 20 ; varie de 0 à 8), de rigidité (items 22 ; varie de 0 à 20), de rigidité droite et gauche (items 22 ; varie de 0 à 8), et enfin le sous score axial (items axiaux 18, 27, 28, 29, 30).

# VI. Analyse statistique

## 1. Données cliniques

Les résultats des statistiques descriptives (caractéristiques démographiques de chaque groupe) étaient exprimés en médiane et quartile (médiane [premier quartile – troisième quartile]). Les comparaisons de populations ont été réalisées en utilisant les tests de Wilcoxon ou de Kruskal Wallis.

## 2. Données d'imagerie

La comparaison de tous les autres paramètres (données démographiques, données issues de l'analyse de connectivité) entre les 4 groupes a été réalisée à l'aide d'une ANOVA sur les rangs (Conover, W. J. & Iman, R. L. 1981). Si le résultat était significatif, des analyses post hoc ont été effectuées avec correction de Bonferroni afin de comparer les groupes deux à deux. Pour les données binaires un test du Chi deux ou du Fisher Exact a été réalisé. Le lien entre deux paramètres numériques a été évalué par le coefficient de corrélation de Spearman ou de Pearson. Afin d'étudier les corrélations entre toutes les données d'imagerie, des analyses en composantes principales ont été réalisées afin de retenir un ensemble de données sans colinéarité et liés au groupe. Les variables ainsi sélectionnées ont été introduites dans une régression logistique multivariée pas à pas et la stabilité du modèle a été étudiée par la méthode de Bootstrap (Sauerbrei and Schumacher 1992). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

# VII. Principaux résultats

### VII.1 Comparaison clinique

Les résultats sont synthétisés dans le ***tableau 14*** ci-dessous.

| | | | | ANOVA | | Analyse Post-hoc | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | MP | AMS-P | AMS-C | F | S | MP vs AMS-P | MP vs AMS-C | AMS-P vs AMS-C |
| Age (années) | 61,1 ± 8 | 63,6 ± 8,7 | 60,4 ± 7,1 | - | - | - | - | - |
| Durée | 5,9 ± 2,23 | 4,17 ± 2,37 | 3,75 ± 1,73 | 5,32 | 0,008 | - | + | - |
| UPDRS III | 19,7 ± 9 | 41,2 ± 14,5 | 28,5 ± 14 | 8,83 | 0,0006 | + | - | - |
| HY | 2,2 ± 0,4 | 3,4 ± 0,8 | 3,2 ± 0,9 | 14,92 | <0.0001 | + | + | - |
| Score axial | 3,38 ± 2,18 | 10,64 ± 5,82 | 7,94 ± 4,74 | 11,43 | <0.0001 | + | + | - |
| Akinésie | 9,33 ± 3,72 | 20 ± 6,83 | 13,94 ± 7,65 | 9,65 | 0,0003 | + | - | - |
| Akinésie droite | 3,19 ± 2,18 | 9 ± 2,53 | 6,13 ± 3,42 | 16,68 | <0.0001 | + | + | + |
| Akinésie gauche | 4 ± 2,43 | 6,82 ± 3,22 | 5,44 ± 3,74 | - | - | - | - | - |
| Rigidité | 3,76 ± 2,57 | 7,55 ± 3,3 | 5,19 ± 4,40 | 4,70 | 0,01 | + | - | - |
| Rigidité droite | 1,76 ± 1,57 | 3,09 ± 1,37 | 2,31 ± 2,05 | - | - | - | - | - |
| Rigidité gauche | 1,42 ± 1,28 | 2,81 ± 1,53 | 2,12 ± 1,76 | - | - | - | - | - |
| Tremblement de repos | 1,81 ± 2,42 | 1,09 ± 1,45 | 0,38 ± 0,62 | 3,71 | 0,03 | - | + | - |
| Tremblement droit | 0,66 ± 1,23 | 0,72 ± 1 | 0,18 ± 0,4 | - | - | - | - | - |
| Tremblement gauche | 1,04 ± 1,16 | 0,36 ± 0,5 | 0,18 ± 0,54 | 5,00 | 0,01 | - | - | + |

**Tableau 14 : Comparaison des scores cliniques entre les populations de patients**

*+: seuil de significativité p<0,05 ; - : non significatif ; résultats exprimés en moyenne ± déviation standard*

## VII.2 Comparaison des volumes et des surfaces

On ne retrouvait pas de différence de volume intracrânien total (VIT).

Il existait une diminution des volumes putaminaux droit et gauche dans l'AMS-P versus Témoins, MP et AMS-C (p<0,05). Ajustés au VIT, il existait une diminution des volumes putaminaux dans l'AMS-P versus T et AMS-C et dans la MP versus T (p<0,05).

Il n'existait pas de différence de surfaces corticales ajustées sur le VIT entre les 4 groupes.

## VII.3 Projections des aires corticales sur le putamen

Il existait une diminution de l'indice de connectivité putaminale gauche vers les régions motrices ipsilatérales (p=0,04). La comparaison deux à deux montrait que cette diminution concernait uniquement le groupe AMS-P versus T (p<0,05).

Il n'existait pas de différence significative concernant les territoires associatifs et limbiques des putamens entre les groupes.

## VII.4 Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne

La FA dans les territoires moteurs des putamens droit et gauche était significativement différente entre les groupes ($p<0,05$). Il existait une diminution de FA dans le territoire moteur du putamen droit pour le groupe AMS-P versus AMS-C ($p<0,05$). La comparaison deux à deux ne montrait pas de différence de FA dans ce même territoire à gauche. Il n'existait pas de différence de FA dans les autres territoires putaminaux associatifs et limbiques.

La diffusivité moyenne (MD) dans les territoires moteurs des putamens droit et gauche était significativement différente entre les groupes ($p<0,01$). En comparaisons deux à deux, on notait une augmentation de MD dans les territoires moteurs droit et gauche pour le groupe AMS-C versus MP et témoins ($p<0,05$).

## VII.5 Corrélations clinique-imagerie

### 1. Corrélations inter groupes

Il existait une corrélation négative entre les volumes putaminaux ajustés sur le VIT et :

- la durée d'évolution de la maladie (Pu D : $r= -0,39$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,35$, $p<0,05$)
- le score UPDRS III (Pu D : $r= -0,59$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,58$, $p<0,01$)
- le sous score d'akinésie globale (Pu D : $r= -0,55$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,6$, $p<0,01$)
- le sous score d'akinésie droite (Pu D : $r= -0,47$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,5$, $p<0,01$)
- le sous score d'akinésie gauche (Pu D : $r= -0,5$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,54$, $p<0,01$)
- le sous score axial (Pu D : $r= -0,41$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,5$, $p<0,01$)
- le score UMSARS (Pu D : $r= -0,5$, $p<0,01$ ; Pu G : $r=-0,6$, $p<0,01$).

L'ensemble des corrélations intergroupes imagerie-clinique figure dans le tableau ci-dessous (***tableau 15***). Ces résultats sont exprimés en fonction des territoires corticaux et putaminaux associatifs, limbiques et moteurs droit et gauche. Les scores d'imagerie pour lesquels aucun lien avec un signe clinique n'était mis en évidence, ne figurent pas.

| | Scores imagerie | Données générales | Scores cliniques globaux | Scores cliniques segmentaires et axiaux |
|---|---|---|---|---|
| Territoire associatif D | Surface | âge ; r= - 0,28* | HY ; r=-0,34* | Tal ; r=+0,51** |
| | MD | âge ; r= + 0,32** | UPDRS ; r= + 0,3*<br>UMSARS ; r=+0,59**<br>HY ; r=+0,45** | score axial ; r= + 0,33*<br>rigidité G ; r=+0,3* |
| | Conex | - | - | rigidité ; r= + 0,34*<br>rigidité G ; r= +0,32* |
| Territoire associatif G | surface | âge ; r= - 0,33** | - | Tal ; r=+0,58** |
| | FA | - | - | rigidité G ; r= +0,31* |
| | MD | - | UMSARS ; r=+0,46*<br>HY ; r= +0,32* | rigidité D ; r=+0,34*<br>rigidité G ; r=+0,4** |
| Territoire limbique D | Surface | | | Tal ; r=+0,58** |
| | MD | âge ; r= + 0,27* | UMSARS ; r=+0,5**<br>HY ; r=+0,37** | rigidité G ; r=+0,31* |
| | Conex | durée ; r= - 0,35* | - | - |
| Territoire limbique G | surface | - | - | Tal ; r=+0,44* |
| | Conex | - | - | rigidité ; r= +0,29* |
| Territoire moteur D | FA | âge ; r= -0,28* | - | - |
| | MD | - | UMSARS ; r=+0,44*<br>HY ; r=+0,38** | rigidité ; r= +0,34*<br>rigidité D ; r=+0,38**/ rigidité G ; r=+0,49**<br>Trepos G ; r=-0,3* |
| | Conex | - | UPDRS ; r=-0,31* | akinésie ; r= -0,29* |
| Territoire moteur G | Surface | âge ; r= -0,36** | HY ; r=-0,36** | Tal ; r=+0,4* |
| | MD | - | UPDRS ; r=+ 0,33*<br>UMSARS ; r=+0,48*<br>HY ; r= +0,43** | score axial ; r= + 0,34*<br>akinésie ; r= + 0,32*/akinésie G ; r= + 0,29*<br>rigidité ; r= +0, 37**<br>rigidité D ; r=+0,33*/rigidité G ; r=+0,39** |

**Tableau 15 : corrélations intergroupes scores imagerie-clinique**

*Surface : surface corticale territoire associatif, limbique ou moteur ; D : droit ; G : gauche ; MD : diffusivité moyenne dans le territoire putaminal concerné ; FA : fraction d'anisotropie dans le territoire putaminal ; conex : force de connectivité putamino-corticale; Tal : sous score manœuvre talon/genou de l'UMSARS ; r : lien entre deux paramètres numériques, coefficient de Spearman ou Pearson ; * : seuil de significativité p<0,05 ; ** : p<0,01 ; - : non significatif.*

## 2. *Corrélations intra groupes*

### 2.1. *Maladie de Parkinson*

On trouvait une corrélation négative entre les volumes putaminaux et le score akinésie (Pu D: r= - 0,5 ; p=0,02/ Pu G : r= - 0,58 ; p=0,005) et le sous score akinésie gauche (Pu D r= - 0,46 ; p=0,03/ Pu G : r= - 0,6 ; p=0,003).

Il existait une corrélation positive entre MD du territoire moteur putaminal droit et les score akinésie gauche, rigidité et rigidité gauche.

L'ensemble des résultats figurent dans le tableau ci-dessous (***tableau 16***).

| | Scores imagerie | Données générales | Scores cliniques globaux | Scores cliniques segmentaires et axiaux |
|---|---|---|---|---|
| Territoire associatif D | Surface | âge ; r=-0,52* | - | - |
| | MD | âge ; r=+0,53* | HY ; r=+0,45* | - |
| | Conex | | HY ; r=+0,53* | - |
| Territoire associatif G | surface | âge ; r=-0,63** | - | - |
| | MD | âge ; r=+0,47* | UPDRS ; r=+0,45*<br>HY ; r=+0,45* | Score axial ; r=+0, 65**<br>T repos D ; r=+0,46* |
| Territoire limbique D | Surface | âge ; r=-0,51* | - | - |
| | MD | - | - | Akinésie D ; r=+0,44* |
| Territoire limbique G | surface | âge ; r=-0,54* | - | - |
| | FA | - | - | Score axial ; r=+0,43*<br>Akinésie G ; r=+0,45* |
| Territoire moteur D | surface | âge ; r=-0,5* | - | - |
| | MD | - | - | Akinésie G ; r=-0,54*<br>Rigidité ; r=+0,6**<br>Rigidité G ; r=+0,53* |
| Territoire moteur G | Surface | âge ; r=-0,56** | - | - |
| | Conex | - | UPDRS ; r=+0,5*<br>HY ; r=+0,64** | - |

**Tableau 16: corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe maladie de Parkinson**

### ***2.2.*** *Atrophie multisystématisée-P*

On trouvait une corrélation négative entre le volume putaminal droit et les scores UPDRS (r= - 0,6 ; p=0,04), UMSARS (r= -0,6 ; p=0,02) et akinésie droite(r= -0,68 ; p=0,02).

Il existait une corrélation négative entre le volume putaminal gauche et les scores UPDRS (r= -0,7 ; p=0,01), UMSARS (r= -0,8 ; p=0,002), score axial (r= -0,7 ; p= 0,01), akinésie (r= -0,67 ; p=0,02), akinésie droite (r= -0,7 ; p=0,01).

L'ensemble des résultats figurent dans le tableau ci-dessous (***tableau 17***).

| | Scores imagerie | Scores cliniques globaux | Scores cliniques segmentaires et axiaux |
|---|---|---|---|
| Territoire associatif D | MD | UPDRS ; r=+0,76**<br>UMSARS ; r=+0,77** | Score axial ; r= +0,63*<br>Akinésie ; r=+0,66* / Akinésie G ; r=+0,61* |
| | Conex | UPDRS ; r=+0,68* | Akinésie ; r= +0,73*<br>Akinésie D ; r= +0,77** / Akinésie G ; r=+0,6*<br>Rigidité ; r=+0,69* / Rigidité G ; r=+0,71* |
| Territoire associatif G | FA | - | Akinésie ; r=+0,62* / Akinésie G ; r= +0,69*<br>Rigidité ; r=+0,66*<br>Rigidité D ; r= +0,74** / Rigidité G ; r= +0,62* |
| | MD | - | Akinésie ; r= +0,75** / Akinésie G ; r= +0,77**<br>Rigidité ; r=+0,75**<br>Rigidité D ; r= +0,66* / Rigidité G ; r= 0,8** |
| | Conex | - | Akinésie ; r= +0,69*<br>Akinésie D ; r= +0,69* / Akinésie G ; r=+0,66*<br>Rigidité ; r= +0,76**<br>Rigidité D ; r= +0,67* / Rigidité G ; r= +0,75** |
| Territoire limbique D | MD | UPDRS ; r=+0,69*<br>UMSARS ; r=+0,63* | - |
| Territoire limbique G | MD | UPDRS ; r=+0,61*<br>UMSARS ; r=+0,65* | Akinésie D ; r= +0,61*<br>Akinésie G ; r= +0,63* |
| | Conex | UPDRS ; r=+0,71*<br>UMSARS ; r=+0,68* | Akinésie ; r= +0,78**<br>Akinésie D ; r= +0,8** / Akinésie G ; r= +0,66*<br>Rigidité ; r= +0,6* / Rigidité G ; r=+0,73* |
| Territoire moteur D | surface | UMSARS ; r=+0,69* | - |
| | FA | - | Rigidité ; r=+0,63*<br>Rigidité D ; r=+0,62* |
| | MD | - | Rigidité ; r=+0,73*<br>Rigidité D ; r= +0,62* / Rigidité G ; r=+ 0,78**<br>T repos D ; r= -0,64* / T repos G ; r= -0,66* |
| | Conex | - | Rigidité ; r=+0,64* / Rigidité D ; r= +0,69*<br>T repos G ; r=-0,66* |
| Territoire moteur G | Surface | HY ; r=-0,63* | Rigidité ; r=-0,69* / Rigidité D ; r=-0,73* |
| | MD | - | Akinésie ; r= +0,68* / Akinésie G ; r= +0,67*<br>Rigidité ; r= +0,63*<br>Rigidité D ; r= +0,6* / Rigidité G ; r=+0,75** |
| | Conex | - | Rigidité ; r=+0,62* / Rigidité D ; r=+0,75** |

**Tableau 17: corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe AMS-P**

### ***2.3.*** *Atrophie multisystématisée-C*

On trouvait une corrélation négative entre les volumes putaminaux et la durée d'évolution de maladie (r= -0,7 ; p=0,002).

L'ensemble des résultats figurent dans le tableau ci-dessous (***tableau 18***).

| | Scores imagerie | Données générales | Scores cliniques globaux | Scores cliniques segmentaires et axiaux |
|---|---|---|---|---|
| Territoire associatif D | Surface | Age ; r= -0,6* | - | Akinésie ; r= +0,52*<br>Akinésie D ; r= +0,5*<br>Tal ; r=+0,56* |
| | FA | Durée ; r=-0,55* | - | Trepos G ; r=+0,57* |
| | Conex | Age ; r=+0,53* | - | - |
| Territoire associatif G | FA | Durée ; r=-0,68** | - | - |
| | Conex | - | UPDRS ; r= -0,56* | Akinésie ; r= -0,61*<br>Akinésie G ; r= -0,58* |
| Territoire limbique D | Surface | Age ; r=-0,55* | - | - |
| | Conex | | | Akinésie G ; r=-0,52* |
| Territoire limbique G | surface | Age ; r=-0,7** | - | - |
| Territoire moteur D | FA | Durée ; r=-0,58* | | Trepos G ; r=+0,53* |
| | Conex | - | UPDRS ; r=-0,5*<br>UMSARS ; r= -0,54*<br>HY ; r=-0,54* | - |
| Territoire moteur G | Surface | Age ; r=-0,6** | - | - |
| | FA | Durée ; r=-0,6* | - | - |
| | MD | - | - | Trepos ; r=+0,5* |

**Tableau 18: corrélations scores imagerie-clinique dans le groupe AMS-C**

## VII.6 Analyse multivariée

En combinant durée d'évolution de maladie, score UPDRS III, sous score de tremblement, volume putaminal droit et surface corticale associative, l'analyse multivariée permet de discriminer AMS-P de AMS-C de MP et Témoin avec une sensibilité de 75%.

| | | | | | ANOVA | | Comparaisons de groupes | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **MP** | **AMS-P** | **AMS-C** | **Témoins** | F | S | MP AMS-P | MP AMS-C | MP T | AMS-P AMSC | AMS-P T | AMS-C T |
| **VIT** | $152.10^4$ [$122.10^4$ ; $197.10^4$] | $145.\ 10^4$ [$126.10^4$ ; $158.10^4$] | $155.10^4$ [$127.10^4$-$183.10^4$] | $144.10^4$ [$119.10^4$-$160.10^4$] | 2.81 | * | - | - | - | - | - | - |
| **Pu D** | 3463 [2048 ; 5484] | 1441[598 ; 3631] | 4350 [1934 ; 5872] | 4075 [3216 ; 4737] | 12 | *** | * | - | - | * | * | - |
| **Pu D /VIT** | 0.0024 [0.0014 ; 0.0039] | 0.0010 [0.0004 ; 0.0026] | 0.0029 [0.0011 ; 0.0043] | 0.0028 [0.0022 ; 0.0033] | 11.93 | *** | - | - | * | * | * | - |
| **Pu G** | 3533 [1960 ; 5106] | 1556 [580 ; 3773] | 4104 [1819 ; 5528] | 3906 [3410 ; 4764] | 9.78 | *** | * | - | - | * | * | - |
| **Pu G /VIT** | 0.0023 [0.0014 ; 0.0036] | 0.0010 [0.0004 ; 0.0027] | 0.0026 [0.0011 ; 0.0040] | 0.0029 [0.0023 ; 0.0035] | 8.92 | *** | - | - | * | * | * | - |
| **Asso D /VIT** | 0.0094 [0.0082 ; 0.0110] | 0.0090 [0.0074 ; 0.0101] | 0.0094 [0.0081 ; 0.0104] | 0.0096 [0.0088 ; 0.0109] | 2.23 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Asso G /VIT** | 0.0088 [0.0076 ; 0.0104] | 0.0086 [0.0071 ; 0.0091] | 0.0089 [0.0074 ; 0.0101] | 0.0091 [0.0078 ; 0.0103] | 1.70 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Limb D /VIT** | 0.0086 [0.0077 ; 0.0094] | 0.0083 [0.0074 ; 0.0091] | 0.0083 [0.0072 ; 0.0093] | 0.0086 [0.0075 ; 0.0095] | 0.72 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Limb G /VIT** | 0.0077 [0.0059 ; 0.0094] | 0.0086 [0.0074 ; 0.0091] | 0.0084 [0.0073 ; 0.0092] | 0.0087 [0.0076 ; 0.0092] | 0.68 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Mot D /VIT** | 0.0078 [0.0066 ; 0.0094] | 0.0078 [0.0073 ; 0.0088] | 0.0078 [0.0059 ; 0.0095] | 0.0080 [0.0070 ; 0.0093] | 0.71 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Mot G /VIT** | 0.0077 [0.0059 ; 0.0094] | 0.0074 [0.0068 ; 0.0082] | 0.0075 [0.0066 ; 0.0083] | 0.0078 [0.0068 ; 0.0088] | 1.00 | - | - | - | - | - | - | - |

**Tableau 19** ***: Volumes putaminaux et surfaces corticales***

*VIT : volume intra crânien total ; Pu : putamen ; Asso : cortex associatif ; Limb : cortex limbique ; Mot : cortex moteur ; D : droit ; G : gauche. Volumes exprimés en millimètres cubes. Surfaces exprimées en millimètres carrés. Seuils de significativité : * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,001*

| | | | | | K W | ANOVA | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **MP** | **AMS-P** | **AMS-C** | **Témoins** | P | F | S | MP AMSP | MP AMSC | MP T | AMSP AMSC | AMSP T | AMSC T |
| **Conex Asso D** | 5720 [9.74 ; 9968] | 8262 [363 ; 12157] | 6575 [3866 ; 10097] | 6725 [3068 ; 8024] | - | 0.92 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Conex Asso G** | 7112 [60.45 ; 12319] | 7884 [0 ; 11521] | 7832 [5168 ; 10612] | 7833 [4218 ; 10633] | - | 0.10 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Conex Limb D** | 8814 [2695 ; 13280] | 9850 [458 ; 14435] | 8609 [3731 ; 12701] | 9012 [1625 ; 10931] | - | 0.36 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Conex Limb G** | 10513 [3673 ; 14062] | 11861[427 ; 15876] | 11117 [8258 ; 14871] | 11920 [1684 ; 14839] | - | 0.19 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Conex Mot D** | 5980 [0 ; 9438] | 4178 [0 ; 9349] | 6502 [1727 ; 12004] | 5609 [2987 ; 9436] | - | 1.74 | - | - | - | - | - | - | - |
| **Conex Mot G** | 7035 [0 ; 12413] | **5142 [0 ; 10036]** | 6763 [3457 ; 9801] | 7487 [5143 ; 10479] | **0.04** | 2.91 | 0.04 | - | - | - | - | **<0.05** | - |

**Tableau 20** ***: connexions putamino-corticales***

*Abréviations selon le modèle : Conex Asso D, indice de connectivité entre la région corticale associative droite et le territoire putaminal associatif droit*

| | | | | | K W | ANOVA | | Comparaisons de groupes | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **MP** | **AMS-P** | **AMS-C** | **Témoins** | P | S | F | MP AMSP | MP AMSC | MP T | AMSP AMSC | AMSP T | AMSC T |
| **FA Asso D** | 0.20 [0.16 ; 0.61] | 0.21 [0.16 ; 0.24] | 0.21 [0.18 ; 0.27] | 0.21[0.17 ; 0.25] | - | 0.86 | - | - | - | - | - | - | - |
| **FA Asso G** | 0.21[0.17 ; 0.56] | 0.21 [0 ; 0.24] | 0.22 [0.20 ; 0.28] | 0.20 [0.17 ; 0.24] | - | 1.34 | - | - | - | - | - | - | - |
| **FA Limb D** | 0.21[0.17 ; 0.61] | 0.22 [0.19 ; 0.32] | 0.23 [0.19 ; 0.27] | 0.22 [0.18 ; 0.27] | - | 1.23 | - | - | - | - | - | - | - |
| **FA Limb G** | 0.20 [0.16 ; 0.61] | 0.22 [0.16 ; 0.30] | 0.23 [0.19 ; 0.27] | 0.21 [0.17 ; 0.27] | - | 0.96 | - | - | - | - | - | - | - |
| **FA Mot D** | 0.20 [0 ; 0.25] | 0.19 [0 ; 0.25] | 0.22 [0.17 ; 0.29] | 0.21 [0.16 ; 0.24] | **0.01** | 4.13 | **0.01** | - | - | - | **<0.05** | - | - |
| **FA Mot G** | 0.20 [0 ; 0.28] | 0.18 [0 ; 0.24] | 0.21 [0.18 ; 0.27] | 0.21 [0.16 ; 0.28] | **0.04** | 2.94 | **0.04** | - | - | - | - | - | - |

**Tableau 21** ***: Valeurs de FA dans les territoires putaminaux***

*Asso : territoire putaminal associatif ; Limb : territoire putaminal limbique ; Mot : territoire putaminal moteur*

| | | | | | K W | ANOVA | | Comparaisons de groups | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **MP** | **AMS-P** | **AMS-C** | **Témoins** | P | F | S | MP AMSP | MP AMSC | MP T | AMSP AMSC | AMSP T | AMSC T |
| **MD Asso D** | 76 [72 ; 147] | 82 [72 ; 145] | 78 [75 ; 103] | 75 [72; 82] | - | 1.86 | - | - | - | - | - | - | - |
| **MD Asso G** | 77 [73; 155] | 79 [0; 104] | 78 [74; 98] | 76 [73; 85] | - | 1.34 | - | - | - | - | - | - | - |
| **MD Limb D** | 79 [74; 152] | 86 [74; 97] | 81 [77; 102] | 78 [75; 87] | - | 1.52 | - | - | - | - | - | - | - |
| **MD Limb G** | 79 [76; 154] | 79 [76; 111] | 81 [75; 91] | 79 [76 ; 81] | - | 1.45 | - | - | - | - | - | - | - |
| **MD Mot D** | 76 [0 ; 92] | 75 [0 ; 143] | 80 [77 ; 101] | 76 [72 ; 84] | **0.01** | 4.10 | **0.01** | - | **<0.05** | - | - | - | **<0.05** |
| **MD Mot G** | 78 [0 ; 91] | 88 [0 ; 162] | 81 [75 ; 115] | 77 [70 ; 91] | **0.006** | 4.97 | **0.004** | - | **<0.05** | - | - | - | **<0.05** |

**Tableau 22** ***: valeurs de MD dans les territoires putaminaux***

*Asso : territoire putaminal associatif ; Limb : territoire putaminal limbique ; Mot : territoire putaminal moteur*

# VIII. Discussion

Nous avons mis en évidence une atteinte des projections putamino-corticales motrices dans l'atrophie multisystématisée comparée à la maladie de Parkinson et à un groupe de sujets sains. La technique de tractographie probabiliste que nous avons utilisée a été validée dans l'étude des ganglions de la base en général, du striatum en particulier (Cohen, Schoene-Bake et al. 2009). Cette méthode permet de segmenter les différents territoires de façon reproductible et proche des données anatomopathologiques connues (Behrens, Johansen-Berg et al. 2003). L'interprétation des données offertes par la tractographie comprenant l'analyse quantitative et qualitative des projections cortico-sous corticales se doit d'être prudente. En effet, une diminution de l'indice de connectivité peut être en rapport avec une diminution de surface soit de la région source soit de la région cible ou avec une altération réelle des connexions par atteinte des fibres de substance blanche. Nous avons objectivé une diminution des volumes putaminaux dans l'AMS-P versus Témoins, MP et AMS-C en bonne concordance avec les données de la littérature rapportant cette diminution volumique dans les deux formes cliniques de la maladie (Brenneis, Seppi et al. 2003; Hauser, Luft et al. 2006; Minnerop, Specht et al. 2007).

Nous n'avons pas objectivé de différence de surfaces corticales entre les 4 groupes concernant les régions motrices, associatives et limbiques. Brenneis et al (2003), en utilisant la technique de VBM, ont mis en évidence une atrophie du cortex primaire sensorimoteur bilatéral, de l'aire motrice supplémentaire bilatérale et des cortex prémoteur, préfrontal et insulaire dans l'AMS-P versus MP et témoins. Nous avions également montré en VBM dans l'AMS-P une atrophie du cortex prémoteur versus MP et une atrophie de l'aire motrice supplémentaire versus témoin. Il s'agissait cependant de la même population, à la seule différence que l'effectif des AMS-P dans l'étude de VBM (n= 14) était un peu plus important que dans cette étude (n= 11). La détection de l'atteinte corticale semble meilleure en VBM, atteinte corticale motrice de surcroît bien décrite en anatomopathologie (Tsuchiya, Ozawa et al. 2000; Su, Yoshida et al. 2001). De plus, les surfaces corticales étudiées dans ce travail étaient très étendues en comparaison de la dimension de la seule région motrice, région au sein de laquelle la modification de signal a été objectivée en VBM. L'atteinte motrice est

focale et n'atteint donc pas la sensibilité de la méthode utilisée consistant à mesurer la surface corticale motrice dans sa totalité.

Il existait dans notre étude une diminution de l'indice de connectivité putaminale gauche vers les régions motrices ipsilatérales concernant l'AMS-P versus Témoin. Nous n'avons donc pas observé de modifications des surfaces corticales entre les groupes de sujets, la diminution de la connectivité putaminale vers les régions motrices dans l'AMS-P ne saurait donc être expliquée par une réduction de surface corticale. En revanche, on observait une diminution de volume putaminal chez ce groupe de patients. Nous n'avons pas étudié les volumes des différents sous-territoires putaminaux, mais les données anatomopathologiques concernant l'AMS font état d'une réduction volumique concernant préférentiellement les régions dorsolatérales des putamens, à savoir les territoires moteurs. Ainsi la réduction de l'indice de connectivité motrice peut être en partie expliquée par l'atrophie de la région source. Enfin, nous n'avons pas trouvé d'augmentation de l'indice de connectivité corticale dans les autres territoires putaminaux. L'ensemble de ces constatations va dans le sens d'une altération des projections putamino-corticales motrices dans l'AMS-P.

En outre, nous avons trouvé des modifications des valeurs de FA et MD dans les territoires moteurs des putamens pour les patients présentant une AMS : 1. diminution de FA dans le territoire moteur du putamen droit pour le groupe AMS-P versus AMS-C 2. augmentation de diffusivité moyenne dans les territoires moteurs des putamens droit et gauche pour le groupe AMS-C versus MP et témoins. Il n'existait pas de différence de FA dans les autres territoires putaminaux associatifs et limbiques.

L'interprétation des altérations de FA au sein de la substance grise reste à ce jour discutée. Classiquement, une diminution de la fraction d'anisotropie caractérise une altération de l'organisation en faisceaux de la substance blanche. En substance grise, plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de la FA au sein des ganglions de la base dans la sclérose en plaques (augmentation de la FA au sein du thalamus) et dans la maladie de Huntington (augmentation de la FA au sein du striatum). Cette augmentation est interprétée comme une réorganisation des fibres au cours de la maladie (pour la sclérose en plaques), ou l'atteinte sélective des projections striato pallidales dans la maladie de Huntington (Douaud, Behrens et al. 2009; Tovar-Moll, Evangelou et al. 2009).

A l'inverse, une diminution de FA au sein de la substance noire a été rapportée dans la maladie de Parkinson (Chan, Rumpel et al. 2007; Vaillancourt, Spraker et al. 2009) reflétant la classique perte neuronale nigro-striée. Récemment a été mise en évidence à l'aide de l'imagerie de diffusion appliquée à l'ensemble du cerveau de patients parkinsoniens, une augmentation globale de FA sur l'ensemble de l'encéphale en dehors de toute modification volumique allant dans le sens d'une détection précoce de la perte neuronale (Tessa, Giannelli et al. 2008).

L'interprétation des modifications de la diffusivité moyenne (MD) au sein de la substance grise est plus consensuelle que les modifications de connectivité ou de FA. Ainsi, dans l'AMS, une riche littérature témoigne des modifications de diffusivité putaminale (Schocke, Seppi et al. 2002; Kanazawa, Shimohata et al. 2004; Schocke, Seppi et al. 2004; Nicoletti, Lodi et al. 2006; Seppi, Schocke et al. 2006; Ito, Watanabe et al. 2007; Kollensperger, Seppi et al. 2007; Pellecchia, Barone et al. 2009). Nos résultats vont également dans ce sens, confortant la dégénérescence du putamen sensorimoteur.

Concernant les données cliniques, à durée d'évolution comparable, le score UPDRS III était plus élevé dans le groupe AMS-P que MP ce qui est tout à fait concordant avec l'évolution naturelle de la maladie. Le syndrome akinétorigide était beaucoup plus marqué dans l'AMS-P que dans la MP, de même que l'atteinte axiale. Le score UMSARS ne différait pas dans les groupes AMS-P et AMS-C.

L'analyse de corrélations inter-groupes montrait de nombreuses corrélations entre les différents paramètres d'imagerie et les scores cliniques, cohérentes et en concordance avec les mécanismes physiopathologiques dégénératifs des deux pathologies pour la majorité d'entre elles. Ce sont les corrélations positives entre diffusivité putaminale – excepté le seul territoire limbique gauche – et score de handicap de HY, scores moteurs globaux UPDRS et UMSARS et sous scores d'akinésie et de rigidité qui sont au premier plan. On observait également une corrélation négative entre volumes putaminaux et durée d'évolution de la maladie, scores UPDRS et UMSARS ainsi que divers sous-scores cliniques en particulier la rigidité et l'akinésie. Ces données sont également en accord avec les données de la littérature renforçant le rôle de l'imagerie de diffusion dans le monitoring de la maladie. Dans la maladie de Parkinson, toutes les surfaces corticales motrices, associatives et limbiques droites et gauches étaient corrélées de manière négative à l'âge. En revanche, peu de corrélations cliniques sortaient entre paramètres de diffusion putaminaux (FA et MD)

et scores cliniques, ce qui est concordant avec le respect anatomopathologique des putamens dans la MP. Dans l'atrophie multisystématisée de forme parkinsonienne, la diffusivité putaminale était fortement corrélée à l'akinésie et à la rigidité, de manière prédominante dans les régions motrices, mais aussi dans une moindre mesure, les territoires associatifs et limbiques gauche. Par ailleurs, l'indice de connectivité putamino-corticale motrice était corrélée à la rigidité droite et gauche. Enfin, alors qu'on notait une augmentation de diffusivité putaminale pour le groupe AMS-C, aucune corrélation clinique n'a été trouvée avec celle-ci.

L'analyse multivariée a permis de construire un modèle prédictif de diagnostic AMS-P versus AMS-C versus MP et témoins. En combinant durée d'évolution de maladie, score UPDRS III, sous-score de tremblement, volume putaminal droit et surface corticale associative, nous pouvons discriminer AMS-P de AMS-C de MP et Témoin avec une sensibilité de 75%. La sensibilité de l'examen est discrètement inférieure à celle de la scintigraphie myocardique au MIBG qui approche les 80% dans le diagnostic différentiel AMS/MP. L'échelle UMSARS n'a pas été administrée pour les patients présentant une MP, aussi son potentiel dans le diagnostic différentiel AMS versus MP n'a pas été évalué. En outre, il n'existait pas de différence significative du score entre les deux formes cliniques de l'AMS. De très nombreuses similitudes existent entre les deux échelles motrices UPDRS et UMSARS, cette dernière ayant la caractéristique de tenir compte de l'atteinte cérébelleuse. Cependant, ces items sont peu nombreux expliquant pourquoi cette échelle qui a un intérêt notable dans le suivi évolutif des patients ne permette pas de discriminer les deux formes cliniques de la maladie.

Ainsi, les modifications putaminales, les modifications de paramètres de diffusion (FA et MD) et leurs corrélations cliniques respectives étudiées à l'aide de la tractographie probabiliste confirment les données de la littérature. Rares sont les études de connectivité cortico sous-corticale dans les syndromes parkinsoniens et celle-ci est à notre connaissance la seule rapportant les modifications putamino-corticales dans l'atrophie multisystématisée. L'interprétation des données doit être délicate en raison des limites méthodologiques des différentes étapes (traitements des images, segmentation des régions d'intérêt, recalages des images, technique dépendante des volumes étudiés…) et de l'effectif modeste de notre

population. De plus, le noyau caudé n'a pas été segmenté rendant impossible l'étude de l'ensemble des modifications striato-corticales.

Enfin, l'écueil le plus important est l'absence de certitude diagnostique, point commun à de nombreuses études. L'erreur diagnostique reste encore une problématique importante même si les critères diagnostiques régulièrement révisés et de plus en plus sensibles sont utilisés et si les examens complémentaires à notre disposition sont de plus en plus nombreux et précis. La tractographie probabiliste semble offrir un moyen supplémentaire, complémentaire aux moyens dont nous disposons.

# IX. Conclusion

L'analyse de la connectivité cortico sous-corticale en imagerie du tenseur de diffusion explore les modifications des connexions anatomiques de groupes de patients. Elle permet une analyse qualitative et quantitative de ces connexions à un stade précoce de la maladie et dans le suivi des pathologies impliquant les circuits cortico sous corticaux comme la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée. Son intérêt à un stade évolué d'une maladie neurodégénérative est plus limité, stade au cours duquel la clinique est le plus souvent évocatrice.

# Etude 3: cognition

## I. Objectifs

Les objectfs de cette étude étaient : 1) Décrire les profils cognitifs de patients présentant une AMS (AMS-P et AMS-C) et ceux présentant une maladie de Parkinson 2) Evaluer la pertinence de l'évaluation cognitive classiquement réalisée dans les unités de pathologie du mouvement dans le diagnostic différentiel AMS et MP 3) Corréler les scores cognitifs aux données de l'imagerie VB-DTI.

## II. Protocole d'évaluation cognitive

La procédure d'examen des fonctions cognitives était celle couramment utilisée dans les unités de pathologies du mouvement (Dujardin and Defebvre 2007). Elle avait pour objectif de quantifier le niveau d'efficience globale, de rechercher un profil sous-cortico-frontal des troubles cognitifs et de mettre en évidence d'éventuels signes de dysfonctionnement du cortex associatif postérieur et des régions temporo-limbiques.

Elle comportait une évaluation de :

- l'efficience cognitive globale au moyen de l'échelle de démence de Mattis (Mattis S 1976) dont le score total est sur 144. Le score sur 30 au Mini Mental State Examination (MMSE) était également recueilli.
- la mémoire de travail au moyen d'épreuves de rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse. Au cours de ces épreuves, des séries de chiffres de taille progressivement croissante (à partir de 3 items en ordre direct et 2 en ordre inverse) étaient présentées oralement. Immédiatement après la présentation de chaque série, le sujet avait pour consigne de les rappeler soit exactement dans le même ordre (dans la tâche de rappel en ordre direct), soit en ordre inverse (dans la tâche de rappel en ordre inverse). Trois essais étaient administrés pour chaque taille de série et l'épreuve s'arrêtait quand le sujet échouait à deux essais d'une même taille. La performance se

mesurait par l'empan qui correspond à la taille de la plus grande série rappelée correctement lors de deux essais au moins.

- la mémoire épisodique verbale au moyen du test de rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke (Van der Linden, Coyette et al. 2004). La performance était exprimée par le nombre de mots (/16) correctement encodés et le nombre de mots (/48) correctement rappelés lors des trois essais de rappel libre et de rappel indicé.
- la vitesse de traitement de l'information et l'attention au moyen d'une version orale du "Symbol Digit Modalities Test" (Smith 1982). Au cours de ce test, le sujet parcourait ligne par ligne une feuille remplie de symboles et avait pour consigne d'associer oralement ces symboles à des chiffres au moyen d'un code mettant neuf symboles sans signification en correspondance avec les chiffres de 1 à 9. Le code restait en permanence visible. La durée de l'épreuve était limitée à 90 secondes et on notait le nombre de symboles correctement transcodés pendant ce temps.
- les fonctions exécutives au moyen de plusieurs épreuves :

1) le test de Stroop : une version à 50 items de ce test était utilisée. Elle comportait une première phase au cours de laquelle le sujet était invité à dénommer la couleur (verte, rouge ou bleue) de séries de croix et une deuxième phase au cours de laquelle il devait dénommer la couleur (verte, rouge ou bleue) dans laquelle étaient écrits les mots "BLEU", "VERT" et "ROUGE", sachant qu'aucun de ces mots n'était écrit dans la couleur qu'il désigne afin de générer une interférence entre la réponse de dénomination demandée et la réponse de lecture des mots qui est plus automatique. Dans chaque phase, on mesurait le temps nécessaire à la dénomination des 50 items que comportait la feuille ainsi que le nombre d'erreurs. A partir de ces temps de dénomination, un indice d'interférence était calculé. Il correspondait à la différence entre le temps mis pour dénommer la couleur des mots (phase 2) et le temps mis pour dénommer la couleur des croix (phase 1).
2) une épreuve de séquencement de lettres et de nombres (Trail Making Test, TMT) au cours d'une première phase, on demandait au sujet de réciter l'alphabet et ensuite de compter de 1 à 26. On mesurait le temps mis pour énumérer chacune de ces séries automatiques ainsi que le nombre d'erreurs. Lors d'une deuxième phase, on demandait au sujet de citer alternativement et dans l'ordre une lettre de l'alphabet et un nombre.

L'épreuve s'arrêtait quand le sujet avait énoncé 26 items. On mesurait le temps et le nombre d'erreurs. La performance s'exprimait sous forme du coût lié à l'alternance qui correspond à la différence entre le temps mis pour réaliser la phase 2 et le temps moyen mis pour réaliser la phase 1.

3) une épreuve de génération de mots réalisée dans quatre conditions : sur base d'un indice phonémique (citer le plus possible de mots commençant par la lettre "P"), sur base d'un indice sémantique (citer le plus possible de noms d'animaux), en alternance entre deux lettres (citer en alternance le plus possible de mots commençant par les lettres "T" et "V"), en alternance entre une lettre et une catégorie sémantique (citer en alternance un mot commençant par la lettre "R" et une profession). Chaque condition était limitée à 60 secondes et la performance correspondait au nombre de mots différents générés dans chaque condition.
4) les épreuves des ordres contraires et du Go No Go de la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale de Dubois (Dubois, Slachevsky et al. 2000). Chaque épreuve était cotée sur 3.

Cette évaluation des fonctions cognitives était complétée par un entretien visant à dépister les troubles psycho-comportementaux et permettant d'évaluer la sévérité des symptômes anxio-dépressifs (score /60) au moyen de l'échelle MADRS (Montgomery and Asberg 1979). L'ensemble de ces épreuves était administré au cours d'un seul examen d'une durée moyenne de deux heures.

De plus, à partir de l'ensemble des tests administrés aux sujets, des indices globaux permettant de synthétiser au maximum l'information ont été construits. Il s'agit de 6 scores composites, sous forme de variables continues, utilisés ensuite dans les corrélations imagerie-cognition. Il s'agissait de :

1) « Eff_Glo » (pour efficience globale) qui correspond simplement au score à l'échelle de démence de Mattis, il varie entre 0 et 144.
2) « MCT » (pour mémoire à court terme) il reflète les capacités de maintien des informations en mémoire à court terme.
3) « ME_rec » (pour récupération en mémoire épisodique), il est calculé à partir de la performance au test de rappel libre/rappel indicé à 16 items et reflète les stratégies de

récupération spontanée en mémoire à long terme épisodique pour un matériel verbal. Le score varie entre 0 et 100.

4) « ME_stock » (pour stockage en mémoire épisodique), calculé à partir de la performance au test de rappel libre/rappel indicé à 16 items. Il reflète les capacités de stockage en mémoire à long terme épisodique pour un matériel verbal. Le score varie entre 0 et 100.
5) « Exe » (pour fonctionnement exécutif), il fait la synthèse de la performance à toutes les épreuves évaluant les fonctions exécutives (test de Stroop, Trail Making Test, génération lexicale, mémoire de travail). Le score varie entre 0 et 40.
6) « Vitesse » (pour vitesse de traitement de l'information), il tient compte de la rapidité d'exécution des épreuves chronométrées. Le score varie entre 0 et 1.

## III. Paramètres d'acquisition de l'imagerie

Les examens ont été réalisés sur une IRM 1.5 T, génération ACHIEVA (Philips Medical, Best, Netherlands). Le tenseur de diffusion (*DTI*) a été acquis à partir de séquences en écho planar. Les coupes axiales de *DTI* ont été obtenues à l'aide des paramètres suivants : matrice 256, TE= 54 ms, TR= 17872 ms, matrice 256, épaisseur de coupes de 2,5 mm jointives (65 coupes). Le délai moyen entre IRM et évaluation neuropsychologique était de 7 ± 7,6 mois : 7 ±7,3 mois (min 0 ; max 23) pour le groupe MP ; 3,1 ±7,5 mois (min 0 ; max 23) pour le groupe AMS-P ; 4±6 mois (min 0 ; max 19) pour le groupe AMS-C et 12,7 ± 6,9 mois (min 1 ; max 22) pour le groupe témoin.

## IV. Prétraitement

Le prétraitement effectué des images de DTI est décrit précédemment.

# V. Analyse des données

*Analyse morphologique*

Elle était réalisée à partir des séquences pondérées T1 en haute résolution volumique. Les anomalies constatées étaient décrites et la sévérité exprimée selon trois degrés : minime, modérée, sévère.

*Analyse des données de diffusion.*

L'analyse effectuée est celle décrite précédemment.

# VI. Analyse statistique

## 1. Données comportementales

Les analyses statistiques ont été menées avec le logiciel SPSS (version 15.0). Les résultats sont exprimés en moyenne ± déviation standard.

Les comparaisons de populations ont été réalisées en utilisant des tests non paramétriques. Un test de Kruskal-Wallis a été réalisé pour vérifier s'il y avait un effet du groupe sur chaque variable étudiée. Chaque fois qu'il y avait un effet significatif du facteur "groupe", des comparaisons a posteriori ont été faites avec le test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité était fixé à $p = 0,05$ pour l'ensemble des analyses**.**

## 2. Données d'imagerie

Les corrélations entre les modifications structurelles (imagerie anatomique) et micro structurelles (MD et FA) et les scores cognitifs (Eff_Glo, ME_rec, ME_stock, MCT, Exe, vitesse) ont été testés sur les différents groupes : MP, AMS total (AMS-C et AMS-P) et sur l'ensemble des patients inclus dans un même groupe. L'âge et le sexe ont été introduits comme covariable. Les cartes ont été seuillées à $p<0,001$ pour l'ensemble des volumes étudiés. Les clusters (regroupements de voxels) ont été considérés significatifs pour $p <0,05$.

# VII. Résultats

## VII.1 Evaluations cognitives

Sur les vingt patients du groupe MP, quatre répondaient au critère de démence ; leur score à l'échelle de Mattis était inférieur percentile 5 de la population de référence. Dans le groupe des 9 AMS-P, trois étaient déments avec des scores de Mattis compris entre 108 et 117, parmi les 13 AMS-C, deux étaient déments avec des scores respectivement de 119 et 122. L'ensemble des résultats des tâches cognitives est repris dans le tableau ci-dessous (***tableau 23***).

| Epreuves cognitives | | AMS-P | AMS-C | MP | Témoins |
|---|---|---|---|---|---|
| MMSE (/30) | | 26,33 ± 2,29* | 27,83 ± 2,41 | 27,79 ± 2,64 | 28,92 ± 1,56 |
| MATTIS (/144) | | 128,8 ± 12,25* | 131,77 ± 6,76* | 136,6 ± 7,25 | 141,5 ± 2,54 |
| Rappel libre/ Rappel indicé | R_i (/16) | 14,9 ± 1,66 | 14,77 ± 1,48* | 14,8 ± 1,11* | 16 ± 0 |
| | R_l (/48) | 24,8 ± 8,52* | 25,77 ± 4,85* | 27,65 ± 8,78* | 35,5 ± 4,01 |
| | R_i (/48) | 44,1 ± 6,56* | 45,31 ± 4,71 | 44,05 ± 5,11* | 47,33 ± 1,72 |
| SDMT | | 27,11 ± 15,41* | 31,67 ± 9,74* | 37,3 ± 12,14* | 50,25 ± 4,47 |
| Stroop | | 40,6 ± 18,23* + | 26,33 ± 29,18 | 28,6 ± 18,45 | 23,58 ± 13,81 |
| Séquencement lettres et nombres | | 36,86 ± 23,08* | 31,75 ± 29,04* | 26,25 ± 20,39 | 20,04 ± 8,47 |
| Mots en 60 s | N mots par "P" | 13,33 ± 5,43 | 9,19 ± 4,87* | 13,2 ± 5,48 | 16 ± 3,1 |
| | N de noms d'animaux | 14,89 ± 5,42* | 14,19 ± 4,46* | 17,3 ± 6,5* | 23,67 ± 2,67 |
| | N mots par "T" et "V" | 8,25 ± 3,73* | 6 ± 4,47* | 9,37 ± 4,21* | 11,92 ± 2,64 |
| | N mots par "R" et professions | 9,38 ± 4,37* | 7,36 ± 3,32* | 8,89 ± 4,91* | 12,83 ± 2,33 |
| BREF | ordres contraires (/3) | 2,63 ± 1,06 | 2,5 ± 0,97 | 2,44 ± 1,03 | 2,83 ± 0,39 |
| | Go No Go (/3) | 1 ± 1,31 | 1,5 ± 1,35 | 1,69 ± 1,4 | 2,33 ± 1,07 |
| Empan en ordre direct | | 5,5 ± 0,97 | 5,15 ± 0,99 | 5,55 ± 1,05 | 6,17 ± 0,94 |
| Empan en ordre inverse | | 3,9 ± 1,79 | 3,54 ± 0,97 | 4,05 ± 1,19 | 4,67 ± 1,23 |

**Tableau 23: Performances moyennes (± déviation standard) aux évaluations cognitives**

R_l : rappel libre ; R_i : rappel indicé selon la procédure de Gröber et Buschke;N : nombre ; SDMT : Symbol Digit Modalities test (nombre de symboles transcodés en 90 secondes) ; Stroop : Test de Stroop, indice d'interférence ; Séquencement lettres et nombres (Trail Making Test) : Séquencement de lettres et de nombres (coût lié à l'alternance) ; Mots en 60 s : Génération de mots en 60 secondes ; BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale

* Différence significative (p<0,05) par rapport au groupe témoin ;

+ Différence significative (p<0,05) par rapport au groupe MP

1. Comparaison MP/témoin

*Scores cliniques*

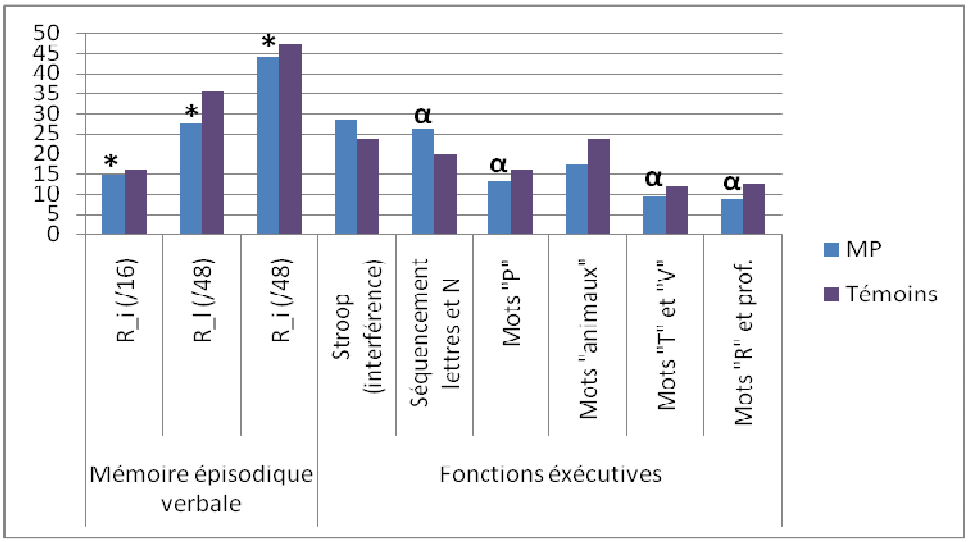



**Figure 12 : Epreuves cognitives dans le groupe maladie de parkinson versus témoins**

*α : seuil de significativité p<0.05 ; * : seuil de significativité p<0.01*

L'analyse statistique ne révélait pas de différence significative en termes d'efficience cognitive (Mattis, p=0,2 ; MMSE, p=0,12). Les scores obtenus au test de rappel libre/rappel indicé à 16 items étaient significativement diminués pour le groupe MP comparativement aux témoins sains : rappel immédiat (Z=-3,45 ; p<0,01), rappel libre (Z=-2,55 ; p<0,01), rappel indicé (Z=-2,84 ; p<0,01). Au test de Stroop, il existait un allongement significatif du temps de réponse dans le groupe MP (phase 1, Z=-2,79 ; p<0,05 ; phase 2, Z=-2,12 ; p<0,05), par contre, l'indice d'interférence n'était pas différent (p=0,4). On observait un allongement du temps mis pour le séquencement lettres et nombres (Z=-2,1 ; p<0,05). Il existait une diminution de la génération de mots en condition d'alternance pour T/V (Z=-2,05, p<0,05) et R/profession (Z=-2,85, p<0,05) et pas en condition simple (nombre de mots commençant par la lettre P ; p=0,15 ; nombre de noms d'animaux, p=0,05). La vitesse de traitement de l'information était significativement diminuée (Z=-3,12, p<0,01).

*Scores construits*

Il n'y avait pas de différence d'efficience cognitive globale (p=0,12). Il existait une diminution significative du score de récupération en mémoire épisodique (Z=-2,56, p<0,01), du score de stockage en mémoire épisodique (Z=-2,84, p<0,01), du score exécutif (Z=-2,57, p<0,01) et un

allongement du temps nécessaire à la réalisation des épreuves (Z=-3,12, p<0,01) dans le groupe MP.

**2.** Comparaison AMS-P/témoin

*Scores cliniques*

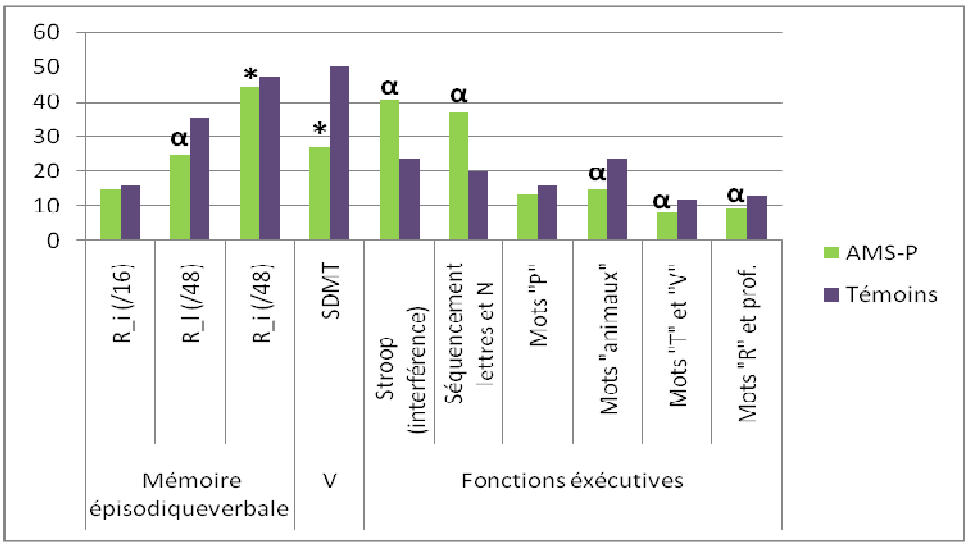



**Figure 13: Epreuves cognitives dans le groupe AMS-P versus témoins**

On observait une diminution de l'efficience cognitive concernant la Mattis (Z=-2,67, p<0,01) et le MMSE (Z=-2,95, p<0,01). Deux des scores obtenus à la G&B étaient significativement diminués pour le groupe AMS-P vs T : rappel libre (Z=-3,08 ; p<0,01), rappel indicé (Z=-2,20 ; p<0,05) ; le score de rappel immédiat était à la limite de la significativité (p=0,05). Il existait un allongement du temps de réalisation de la Stroop dans le groupe AMS-P : phase 1 (Z=-3,1 ; p<0,01), phase 2 (Z=-2,9 ; p<0,01) ; l'indice d'interférence était significativement augmenté (Z=-2,38 ; p<0,05). On observait un allongement du temps mis pour le séquencement lettres et mots (Z=-2,08 ; p<0,05). Il existait une diminution de la génération de mots pour Animaux (Z= -3 ; p<0,05), T/V (Z=-2,41 ; p<0,05) et R/profession (Z=-2,17 ; p<0,05) et pas de différence pour P (p=0,13). Le score de SDMT était significativement diminué (Z=-2,99, p<0,01).

*Scores construits*

L'efficience cognitive globale était significativement diminuée dans l'AMS-P (Z=-2,95 ; p<0,05). Il existait une diminution significative du score de récupération en mémoire épisodique (Z=-3,08 ; p<0,01), du score de stockage en mémoire épisodique (Z=-2,20 ;

p<0,05), du score exécutif (Z=-3,17 ; p<0,01) et un allongement de la vitesse de traitement (Z=-3,17 ; p<0,01) dans le groupe AMS-P.

### 3. Comparaison AMS-C/témoin

*Scores cliniques*

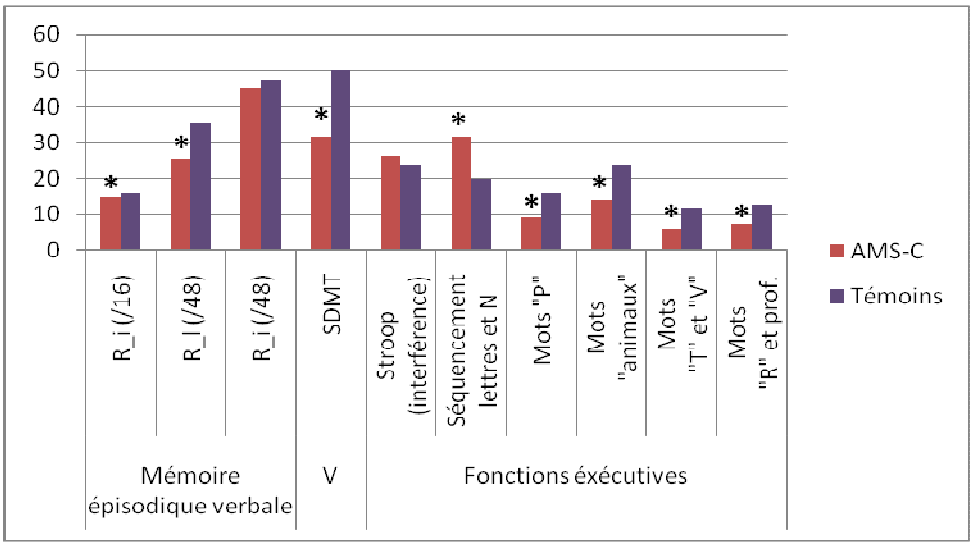



**Figure 14**: **Epreuves cognitives dans le groupe AMS-C versus témoins**

On observait une diminution de l'efficience cognitive concernant la Mattis (Z=-3,74 ; p<0,001) dans le groupe AMS-C. Le MMSE n'était pas différent (p=0,15). Deux des scores obtenus à la G&B étaient significativement diminués pour le groupe AMS-C vs T : rappel immédiat (Z=-3,16 ; p<0,01), rappel libre (Z=-3,61 ; p<0,01) ; le score de rappel indicé n'était pas différent (p=0,1). Il existait un allongement du temps de réalisation de la Stroop dans le groupe AMS-C : phase 1 (Z=-3,62 ; p<0,01), phase 2 (Z=-2,71 ; p<0,01) ; l'indice d'interférence n'était pas différent (p=0,98). On observait un allongement du temps mis pour le séquencement lettres et mots (Z=-3,47 ; p<0,01). Il existait une diminution de la génération de mots pour P (Z=-3,22 ; p<0,01), Animaux (Z= -3,9 ; p<0,01), T/V (Z=-3,14 ; p<0,01) et R/profession (Z=-3,64 ; p<0,01). Le score SDMT était significativement diminué (Z=-4,02 ; p<0,01).

*Scores construits*

L'efficience cognitive globale était significativement diminuée dans l'AMS-C (Z=-3,74 ; p<0,001). Il existait une diminution significative du score de récupération en mémoire épisodique (Z=-3,61 ; p<0,001), du score exécutif (Z=-4 ; p<0,001) et un allongement de la vitesse de traitement (Z=-4,11 ; p<0,001) dans le groupe AMS-C. Le stockage en mémoire épisodique n'était pas différent (p=0,98).

**4.** Comparaison MP/AMS-P

*Scores cliniques*

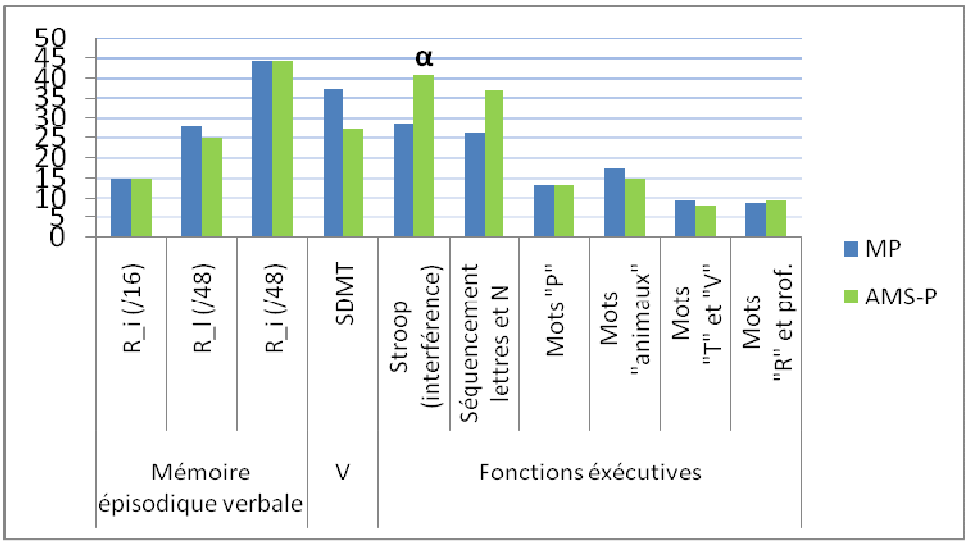



**Figure 15: Comparaisons des épreuves cognitives dans le groupe AMS-P versus MP**

Il existait un allongement du temps de réalisation du test de Stroop dans le groupe AMS-P : phase 1 (Z=-2,05 ; p<0,05), phase 2 (Z=-2,24 ; p<0,05) et une augmentation de l'indice d'interférence (Z= -2,25 ; p<0,05). Il n'y avait aucune autre différence ni concernant l'efficience cognitive ni concernant les autres épreuves.

*Scores construits*

Il existait un allongement de la vitesse (Z=-4,11 ; p<0,001) dans le groupe MP (Z=-2,13, p<0,05). On ne notait pas d'autre différence.

**5.** Comparaison MP/AMS-C

*Scores cliniques*

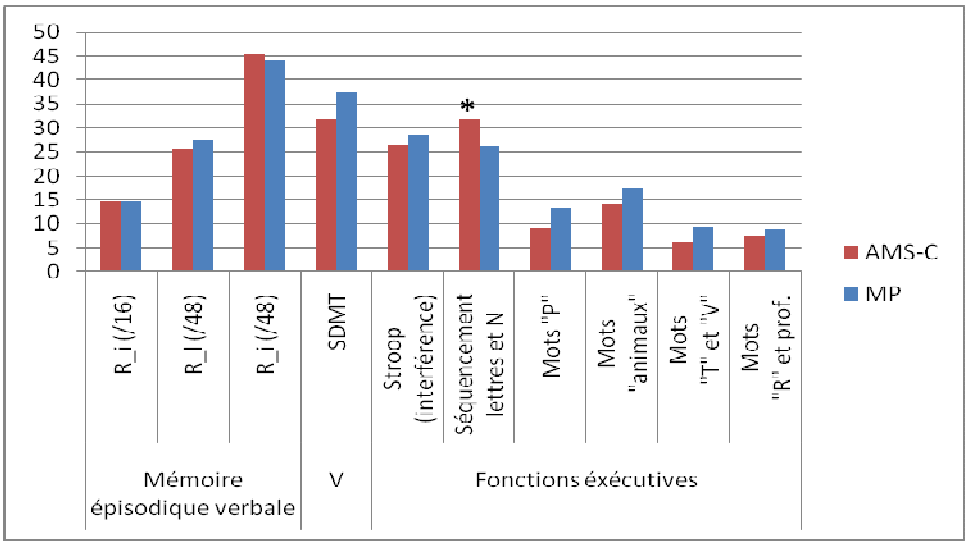



**Figure 16: Comparaisons des épreuves cognitives dans le groupe AMS-C versus MP**

On observait un allongement du temps mis pour le séquencement lettres et mots dans l'AMS-C (Z= -2,65 ; p<0,01). Il existait un allongement du temps de réalisation de la Stroop dans le groupe AMS-C pour la phase 1 (Z=-2,39 ; p<0,05) ; pas de différence pour la phase 2 (p=0,39) et pour l'indice d'interférence (p=0,43). Il n'y avait pas d'autre différence.

*Scores construits*

Il n'y avait aucune différence.

**6.** Comparaison AMS-P/AMS-C

*Scores cliniques*

Il existait une augmentation de l'indice d'interférence du test de Stroop dans l'AMS-P vs AMS-C (Z=-2,38, p<0,05). Aucune autre différence n'était retrouvée.

*Scores construits*

Aucune différence n'était retrouvée.

## VII.2 Analyse morphologique

Elle était réalisée à partir des séquences pondérées T1 en haute résolution volumique. Les anomalies constatées étaient décrites et la sévérité exprimée selon trois degrés : minime, modérée, sévère.

### *1. Témoins*

L'IRM était strictement normale pour 9 sujets, montrait un parenchyme cérébral normal associé à une malformation d'Arnold Chiari de type 1 pour un sujet, une discrète leucopathie des centres semi-ovales pour 1 sujet, de nombreux Virchow Robin associés à une atrophie corticale discrète globale pour le dernier sujet.

### 2. Maladie de Parkinson

L'IRM était considérée comme strictement normale pour 10 sujets, subnormale pour 1 avec hyposignal mésencéphalique marqué. Quatre patients avaient une atrophie corticale discrète associée pour trois d'entre eux à une leucopathie périventriculaire discrète. Trois patients avaient une lacune thalamique (droite pour l'un, gauche pour l'autre, gauche pour le dernier associée à des lacunes dans le tronc cérébral et une atrophie frontale interne marquée). Le dernier sujet avait une atrophie putaminale modérée.

### 3. AMS-P

L'IRM était considérée comme normale dans un cas. Trois patients présentaient une atrophie corticale modérée frontale dans deux cas, diffuse dans un cas. Dans cinq cas, il existait une atrophie putaminale bilatérale modérée, sévère dans un cas. Il existait une atrophie protubérantielle modérée dans un cas.

### 4. AMS-C

On notait des anomalies putaminales dans 4 cas : atrophie bilatérale minime dans 2 cas, atrophie modérée à prédominance postérieure dans 1 cas, margination latérale dans 1 cas. Chez 9 patients, il existait une atrophie cérébelleuse : modérée dans 4 cas, sévère dans les 5 autres. Il existait une atrophie protubérantielle sévère dans 3 cas. On notait une atrophie

cortico sous-corticale modérée dans 1 cas, une leucopathie périventriculaire modérée dans 2 cas. L'IRM était considérée comme normale dans 1 cas.

## VII.3 Analyse en T1

L'ensemble des résultats est représenté sous forme de tableaux synthétiques donnant les coordonnées anatomiques des régions au sein desquelles les corrélations (positives ou négatives) densité de SG - score cognitif étaient retrouvées.

### *1.* Maladie de Parkinson

| Score cognitif | Sens de corrélation | Localisations anatomiques | AB | Côté | Coordonnées MNI (mm) | | | Z-score | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | x | y | z | | |
| Exe | Positive | Hémisphère cérébelleux | - | D | 15 | -84 | -43 | 4,07 | 0,031 |
| ME_rec | Négative | Corps calleux | - | - | 0 | -44 | 9 | 4,13 | 0,001 |
| | | Gyrus cingulaire postérieur | **29** | G | -5 | -51 | 11 | 4,40 | 0,001 |

**Tableau 24: coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1 dans la MP**

*AB : aire de Broadman ; G : gauche ; D : droit ; coordonnées MNI : coordonnées anatomiques selon le Montréal Institute ; p : seuil de significativité*

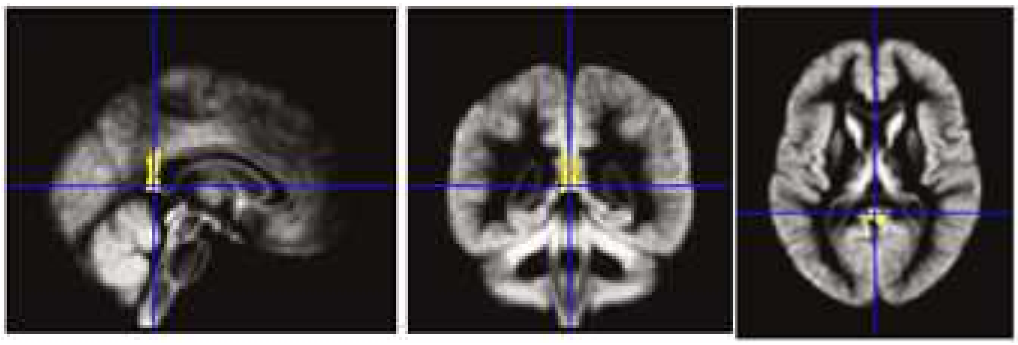


**Figure 17: corrélation négative entre densité de SG et score ME_rec dans le gyrus cingulaire postérieur dans la MP**

## 2. AMS-C

| **Score cognitif** | **Sens de corrélation** | **Localisations anatomiques** | **AB** | **Côté** | ***Coordonnées MNI (mm)*** | | | **Z-score** | **p-values** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | x | *y* | *z* | | |
| Eff_Glo | Négative | Gyrus temporal supérieur | 22 | D | 61 | -23 | 0 | 4,29 | 0,000 |
| Exe | Négative | Gyrus frontal moyen | **9** | G | -47 | 20 | 34 | 4,79 | 0,033 |
| | | gyrus frontal supérieur | **8** | D | 14 | 47 | 49 | 3,27 | 0,006 |
| | | Gyrus temporal moyen | **21** | G | -61 | -1 | -11 | 3,92 | 0,003 |
| ME_rec | Négative | Gyrus temporal supérieur | **22** | D | 64 | -9 | 2 | 4,27 | 0,008 |
| | | Gyrus temporal moyen | **21** | D | 62 | -11 | -8 | 3,41 | 0,008 |
| | | Gyrus frontal inférieur | **6** | D | 62 | 7 | 14 | 4,22 | 0,019 |
| ME_stock | Négative | Gyrus temporal moyen | **21** | D | 54 | -10 | -3 | 3,99 | 0,007 |

***Tableau 25 :*** **coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1**

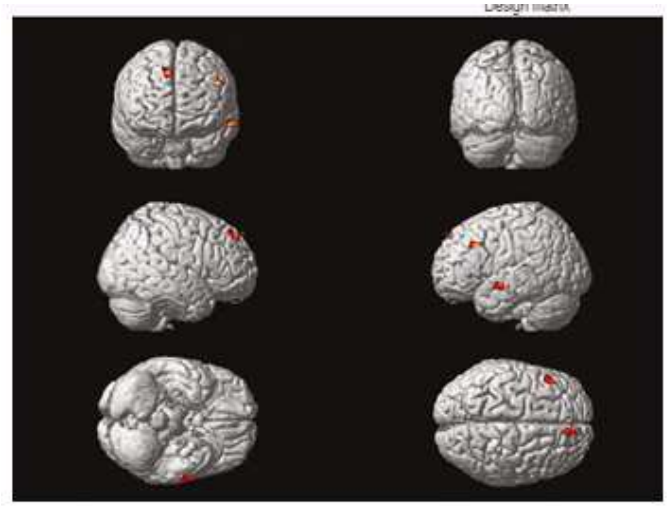


***Figure 18****: corrélation négative entre densité de SG et score Exe dans les gyri frontal supérieur droit, frontal moyen gauche et temporal moyen gauche dans l'AMS-C*

### 3. AMS « total »: AMS-C et AMS-P

| Score cognitif | Sens de corrélation | Localisations anatomiques | Côté | *Coordonnées MNI (mm)* | | | Z-score | p-values |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | x | *y* | *z* | | |
| ME_rec | Positive | Putamen | D | 16 | *15* | *-5* | 3,97 | 0,004 |
| | | Noyau caudé | D | 14 | *8* | *12* | 3,11 | 0,004 |

***Tableau 26:*** **coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1 dans le groupe AMS total**

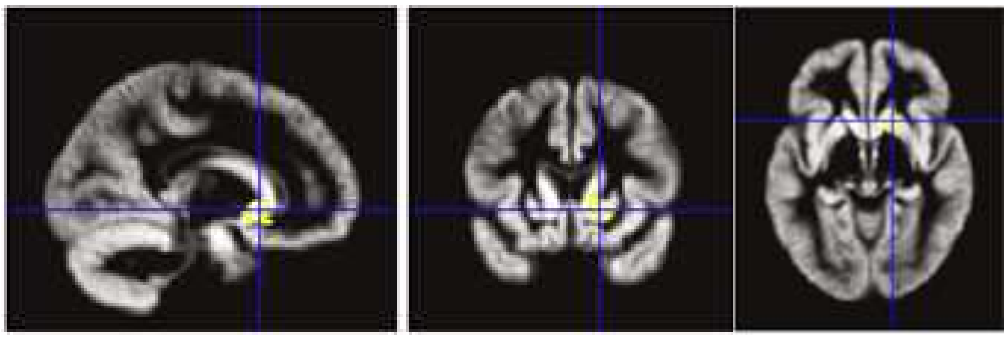


***Figure 19: corrélation négative entre densité de SG et score ME_rec dans la région striatale droite dans l'AMS***

### 4. Ensemble des patients : MP, AMS-C, AMS-P

| Score cognitif | Sens de corrélation | Localisations anatomiques | AB | Côté | *Coordonnées MNI (mm)* | | | Z-score | p-values |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | x | *y* | *z* | | |
| Eff_Glo | Positive | Gyrus frontal supérieur | **6** | G | -15 | *-8* | *65* | 4,71 | 0,007 |
| | | Insula | | G | -38 | *10* | *-4* | 4,36 | 0,003 |
| | | Gyrus frontal inférieur | **47** | G | -23 | *12* | *-17* | 3,69 | 0,003 |

***Tableau 27:*** **coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en T1 dans le groupe ensemble des patients**

## VII.4 Analyse de la VB DTI

L'ensemble des résultats est représenté sous forme de tableaux synthétiques donnant les coordonnées anatomiques des régions au sein desquelles les corrélations (positives ou négatives) entre score cognitif et score de diffusion (FA et MD) étaient retrouvées.

### 1. Maladie de Parkinson

| | **Score cognitif** | **Sens de corrélation** | **Localisations anatomiques** | **AB** | **Côté** | ***Coordonnées MNI (mm)*** | | | **Z-score** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | x | *y* | z | | |
| **FA** | ME_rec | Négative | Gyrus fusiforme | 37 | D | 34 | -44 | -12 | 5,94 | < 0,001 |
| | ME_stock | Négative | Hémisphère cérébelleux | - | G | -36 | -82 | -30 | 7,38 | < 0,001 |
| | | | gyrus occipital moyen | **18** | D | 12 | -98 | 8 | 6,45 | < 0,001 |
| **MD** | Exe | Négative | Pariétal postérieur | 7 | D | 24 | -76 | 48 | 6,07 | < 0,001 |

**Tableau 28**: **coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI dans le groupe MP**

## 2. AMS-C

| | **Score cognitif** | **Sens de corrélation** | **Localisations anatomiques** | **AB** | **Côté** | ***Coordonnées MNI (mm)*** | | | **Z-score** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | x | *y* | *z* | |
| **FA** | ME_rec | Négative | Putamen postérieur | - | D | 26 | 0 | 10 | 8,15 |
| | | | Putamen postérieur | - | G | -28 | -12 | 10 | 7,71 |
| | | | Centre ovale antérieur | **10** | D | 22 | 38 | -4 | 7,45 |
| | ME_stock | Négative | Gyrus occipital moyen | 18-19 | G | -36 | -86 | -2 | 9,84 |
| | Exe | Négative | Cingulaire postérieur | 31 | G | -2 | -58 | 10 | 3,68 |
| **MD** | Eff_Glo | Positive | Cuneus | 18 | G | -8 | -72 | 16 | 7,42 |

**Tableau 29: coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI dans le groupe AMS-C** (seuil de significativité p<0,05)

### *3.* AMS « total »: AMS-P et AMS-C

| | Score cognitif | Sens de corrélation | Localisations anatomiques | AB | Côté | *Coordonnées MNI (mm)* | | | Z-score |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | x | y | z | |
| **FA** | **ME_rec** | Positive | Capsule externe | | G | -30 | 0 | 26 | 5,47 |
| | | | Centre ovale antérieur | | G | -26 | 2 | 34 | 5,47 |
| | **Vitesse** | Positive | Gyrus frontal médian | 8 | G | -2 | 34 | 48 | 5,44 |
| | | | gyrus cingulaire postérieur | 5 | G | -8 | -30 | 48 | 5,04 |
| **MD** | **ME_rec** | Négative | Insula | | G | -26 | -2 | 0 | 5,47 |
| | | | Putamen | | G | -32 | 0 | 16 | 3,95 |
| | **Vitesse** | Négative | Sensitif primaire | 3 | D | 56 | -10 | 52 | 7,91 |
| | | | Gyrus frontal moyen | 8 | D | 42 | 30 | 44 | 5,83 |
| | | | Précentral | 4 | G | -46 | 0 | 52 | 5,82 |
| | | | Gyrus frontal supérieur | 8 | D | 2 | 36 | 54 | 5,17 |
| | | | Aire motrice supplémentaire | 6 | G | -4 | 2 | 72 | 5,07 |
| | | | Aire motrice supplémentaire | 6 | D | 2 | 12 | 56 | 4,89 |

**Tableau 30: coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI dans le groupe AMS total** (seuil de significativité p<0,05)

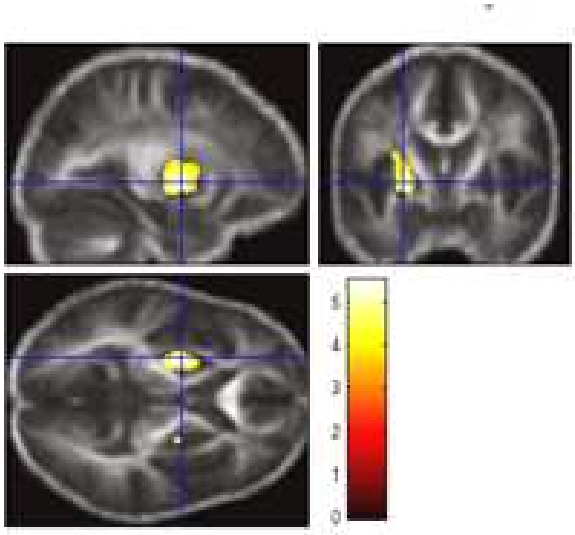


***Figure 20:*** **corrélation négative entre ME_rec et MD dans le putamen gauche dans le groupe AMS total**

***a.*** ***b.***

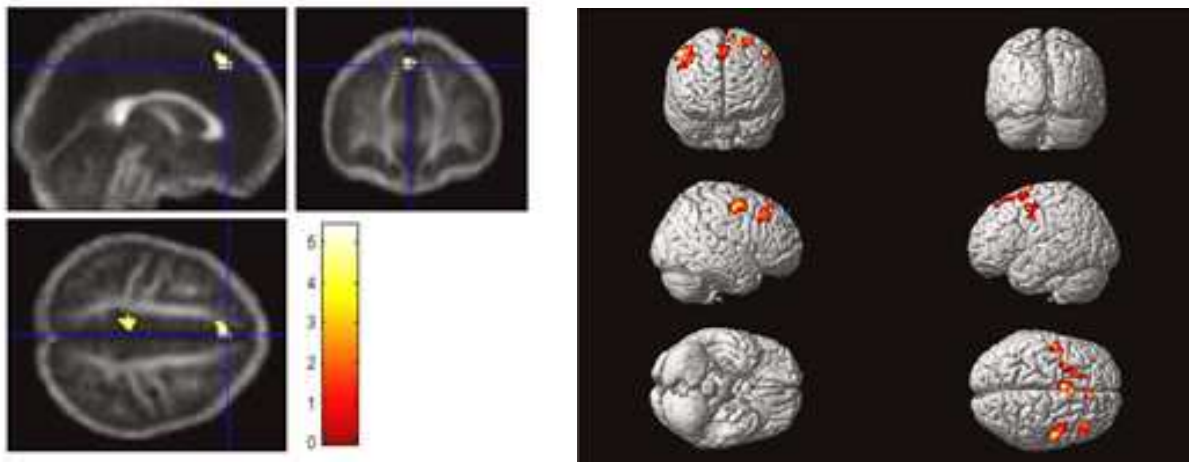


**Figure 21: corrélation positive entre vitesse et FA (a) et corrélation négative entre vitesse et MD (b) dans le circuit moteur et prémoteur**

### 4. Ensemble des patients : MP, AMS-P et AMS-C

| | **Score cognitif** | **Sens de corrélation** | **Localisations anatomiques** | **Côté** | ***Coordonnées MNI (mm)*** | | | **Z-score** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | x | *y* | z | |
| **FA** | ME_rec | Positive | Capsule externe | G | -32 | 0 | 12 | 4,04 |
| | | | Faisceau longitudinal supérieur | G | -32 | 0 | 22 | 4,04 |
| **MD** | ME_rec | Négative | Putamen postérieur | G | -26 | -6 | 2 | 4,08 |

**Tableau 31: coordonnées anatomiques des corrélations imagerie-cognition en VB DTI dans le groupe ensemble des patients** (seuil de significativité p<0,05)

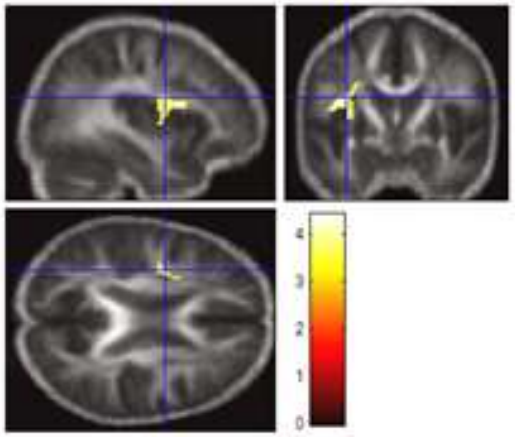


**Figure 22: corrélation positive entre ME_rec et FA dans le faisceau arqué ou faisceau longitudinal supérieur et la capsule externe dans groupe 'ensemble des patients'**

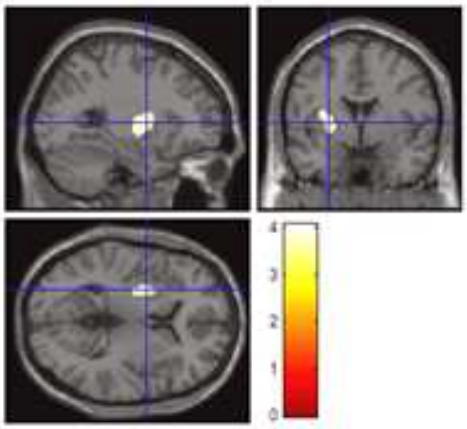


**Figure 23: corrélation négative entre ME_rec et MD dans le putamen postérieur gauche dans groupe 'ensemble des patients'**

# VIII. Discussion

L'efficience cognitive globale évaluée par le score obtenu à l'échelle de Mattis dans le groupe MP n'était pas différente de celle des témoins. Le spectre des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson s'étend jusqu'au stade de démence (Caviness, Driver-Dunckley et al. 2007) et cette évolution vers un syndrome démentiel répondant aux critères du DSM-IV peut se voir après plusieurs années d'évolution dans 20 à 40% des cas, selon la sensibilité des tests utilisés (Aarsland and Kurz; Biggins, Boyd et al. 1992). Le diagnostic de démence dans la maladie de Parkinson répond à des critères définissant celui-ci comme probable, incertain ou l'excluant (Emre, Aarsland et al. 2007). De plus, l'étude des facteurs de risque montre que l'âge avancé, la survenue précoce d'hallucinations, la sévérité des troubles moteurs, notamment des signes non dopa sensibles (troubles de la marche, posture, dysarthrie), sont associés à un risque accru de déclin cognitif rapide. Dans notre étude, 4 des 20 patients présentant une MP étaient déments selon les critères d'Emre et Aarsland. Il n'y avait pas de différence d'âge ni de durée d'évolution de la maladie entre les patients parkinsoniens déments et les non déments. Si l'UPDRS III n'était pas différent, les patients déments avaient une atteinte axiale beaucoup plus marquée que les patients non déments (sous-score axial significativement plus élevé, p=0,023).

Selon Quinn, l'atrophie multisystématisée n'entraîne pas de baisse globale de l'efficience cognitive (Quinn 1989). Dans notre étude, il existait une diminution de l'efficience cognitive dans l'AMS-P et l'AMS-C comparativement au groupe des témoins sains et l'efficience cognitive entre les trois groupes de patients AMS-P, AMS-C et MP n'était pas différente. De plus, selon les critères de la conférence de consensus, la présence d'un syndrome démentiel constituant un critère d'exclusion du diagnostic d'AMS doit faire rediscuter le diagnostic, soit en évoquant d'autres pathologies, soit en recherchant des associations nosologiques (Piao, Hayashi et al. 2001; Rusina, Bourdain et al. 2007). Cependant, l'existence d'une démence dans l'AMS est de plus en plus rapportée dans la littérature et incite à rediscuter des critères diagnostiques (Brown, Lacomblez et al.; Chang, Chang et al. 2009; Kitayama, Wada-Isoe et al. 2009; Wenning and Brown 2009). Dans notre population, 5 patients présentant une AMS étaient déments soit 22% de l'effectif : 3 des 9 AMS-P et 2 des 13 AMS-C. Aucun élément clinique ne permettait de retenir un autre

diagnostic que celui d'AMS. A l'instar des patients parkinsoniens déments, les patients AMS déments avaient une atteinte axiale bien plus marquée que les patients non déments (score axial p= 0,011). On n'observait pas de différence d'âge, de durée d'évolution de la maladie ni de score UPDRS entre les deux sous-groupes. En revanche, le score UMSARS était significativement plus élevé dans le groupe de déments versus non déments (p=0,025). La fréquence de patients déments dans notre étude est tout à fait comparable aux données de Chang qui retrouve 2 déments sur 13 AMS-P et 4 déments sur 10 AMS-C soit dans 26% des cas d'AMS (Chang, Chang et al. 2009). Kitayama rapporte la présence d'une démence dans 17% des cas à partir d'une cohorte de 58 patients répondant au diagnostic d'AMS (49 AMS-C et 9 AMS-P) soit 10 patients, tous de phénotype cérébelleux (Kitayama, Wada-Isoe et al. 2009). Parmi ces 10 sujets AMS-C déments (critère retenu : MMSE inférieur à 24 et CDR supérieur ou égal à 1), il distingue 2 groupes : un groupe de 7 patients ayant débuté la maladie par une ataxie et présentant une atrophie frontale marquée sur l'IRM cérébrale sans anomalie de substance blanche et un second groupe de 3 sujets dont le mode d'entrée était cognitif et qui présentaient des hypersignaux de substance blanche. La scintigraphie myocardique au MIBG – classiquement normale dans l'AMS – était altérée dans le groupe déments versus groupe non déments.

Dans les groupes MP et AMS (AMS-P et AMS-C) comparés au groupe témoin, les scores obtenus aux épreuves évaluant les fonctions exécutives étaient altérés témoignant de la présence d'un syndrome dysexécutif classiquement rencontré dans les deux affections. Il existait en effet un allongement du temps de réalisation du test de Stroop avec plus ou moins une augmentation de l'indice d'interférence, une dégradation des capacités de séquencement de lettres et nombres, une diminution de la génération lexicale. Le score Exe faisant la synthèse des scores obtenus aux épreuves exécutives était significativement diminué dans les groupes MP, AMS-P et AMS-C comparativement aux témoins sains. Ces difficultés résultent du dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral entraîné par la déplétion dopaminergique nigrostriatale et mésocorticale à laquelle il faut ajouter la probable implication du système cholinergique. Peu de différences dans le bilan cognitif étaient retrouvées entre AMS-P, AMS-C et MP, ce qui concorde avec les données de la littérature. On observait un allongement de temps mis pour réaliser le test de Stroop dans les groupes AMS-P et AMS-C vs MP et une augmentation de l'indice d'interférence pour AMS-P vs MP.

Deux « écoles » semblent s'opposer quant à la présence ou non de différences dans le profil cognitif des patients présentant une MP et ceux présentant une AMS. L'utilisation de tests spécifiques liés au fonctionnement frontal révèle des profils d'atteinte cognitive très proches (Robbins, James et al. 1994). Testa, en utilisant des tests moins spécifiques, propose que MP et AMS aient des profils similaires concernant le ralentissement psychomoteur, les troubles de l'organisation visuospatiale et les difficultés visuospatiales (Testa, Fetoni et al. 1993).
D'autres équipes plaident pour la présence de différences dans les profils cognitifs. Si Pillon et al. proposent que le syndrome dysexécutif dans l'AMS soit plus sélectif que dans la MP avec respect de la flexibilité réactive et atteinte de la flexibilité spontanée (Pillon, Gouider-Khouja et al. 1995), d'autres auteurs en revanche rapportent une atteinte des deux sous-types de flexibilité avec un déficit plus marqué pour la flexibilité réactive (Meco, Gasparini et al. 1996). Enfin, Dujardin et al. rapportent que le syndrome dysexécutif est plus marqué dans l'AMS que dans la MP ; la flexibilité réactive est atteinte seulement dans la MP et les flexibilités spontanée et réactive atteintes dans l'AMS (Dujardin, Defebvre et al. 2003). L'étude spécifique des flexibilités spontanée et réactive n'a pu être réalisée dans notre étude, celle-ci nécessitant un matériel particulier et n'entrant pas dans le cadre de l'évaluation cognitive classiquement réalisée dans notre centre comme dans la plupart des centres spécialisés en pathologie du mouvement. Des différences anatomopathologiques entre les deux pathologies AMS et MP peuvent expliquer que le syndrome dysexécutif dans l'AMS prenne un caractère plus diffus que dans la MP. En effet, dans la MP, la perte des neurones dopaminergiques concerne exclusivement la substance noire. La déplétion dopaminergique qui en résulte va perturber le fonctionnement striatal notamment dans ses connexions avec le cortex préfrontal. Dans l'AMS, la perte neuronale touche de surcroît le striatum entraînant des déficits fonctionnels et structuraux dans le striatum. Concernant les corrélations imagerie-cognition, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les scores exécutifs et les régions frontales.

L'étude de la mémoire épisodique verbale a mis en évidence dans le groupe MP, une diminution des performances à la G&B concernant le rappel immédiat et le rappel libre. Le rappel indicé était amélioré de prés de 50% sans atteindre pour autant des valeurs maximales. Ce contraste entre déficit aux épreuves de rappel libre et intégrité de la performance aux épreuves de rappel indicé et de reconnaissance est un constat classique dans la MP. En effet, les capacités des patients à encoder, stocker et consolider des

souvenirs sont intactes. Ce sont les capacités de récupération du contenu de la mémoire qui sont déficitaires. Ce déficit est classiquement considéré comme l'expression d'un trouble des fonctions exécutives. Dans les deux formes cliniques de l'AMS, il existait le même profil. Concernant les corrélations imagerie-cognition, nous avons mis en évidence une corrélation positive entre le score cognitif ME_rec et la FA dans le faisceau arqué dans le groupe AMS total et dans le groupe ensemble des patients. Ce résultat s'explique par le matériel utilisé pour la tâche. S'agissant d'un matériel verbal, la mise en œuvre du circuit du langage est tout à fait en adéquation avec les données anatomiques et physiologiques. En étudiant le groupe MP, nous n'avons pas retrouvé ce pattern. Nous avons également observé une corrélation négative entre ME_rec et MD dans le putamen droit dans le groupe AMS total et dans le groupe ensemble des patients. Nous n'avons pas davantage observé ce pattern en étudiant le groupe MP seul. Ce résultat est en bonne concordance avec les données anatomo fonctionnelles selon lesquelles il existe un circuit putamen-cortex moteur pour l'apprentissage de séquences motrices (Seger and Cincotta 2005; Grahn, Parkinson et al. 2008). Enfin, dans le groupe MP, nous avons trouvé une corrélation négative entre ME_rec et FA dans le gyrus fusiforme sans toutefois apporter d'explication à ce résultat.

La vitesse de traitement de l'information était diminuée dans les groupes MP et AMS vs Témoin témoignant du ralentissement psychomoteur rencontré dans les deux pathologies. En imagerie, nous avons observé dans le circuit moteur et le circuit prémoteur dans le groupe AMS total, une corrélation positive entre vitesse et FA et une corrélation négative entre vitesse et MD. Les tâches cognitives étant pour certaines motrices, le ralentissement psychomoteur observé chez les patients peut tout à fait expliquer ce résultat. Il est surprenant que nous n'ayons pas retrouvé ce résultat ni dans le groupe MP ni pour l'ensemble des patients.

Sur le plan thymique et comportemental, nous avons noté dans notre étude que le score de dépression de MADRS était significativement augmenté dans l'AMS-P et l'AMS-C par rapport au groupe témoin pouvant participer au fait que l'efficience cognitive globale soit diminuée dans les groupes AMS-P et AMS-C par rapport au groupe témoins. L'atteinte cognitive peut être amplifiée par la présence d'un syndrome dépressif ou l'effet délétère de certains médicaments antiparkinsoniens à la fois dans la MP et dans l'AMS. Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition de troubles psycho- comportementaux (troubles de l'humeur, anxiété, apathie, trouble du contrôle des

émotions, troubles psychotiques) et de troubles du sommeil que nous n'avons pas évalué dans notre étude.

De manière générale et concernant les patients présentant une AMS, nous avons observé que la plupart des scores cognitifs étaient plus altérés dans le groupe AMS-P que dans le groupe AMS-C vs témoins, résultat tout à fait comparable à celui de Kawai à partir d'une cohorte de 35 AMS (21 AMS-C et 14 AMS-P) (Kawai, Suenaga et al. 2008). Chang et al.retrouvait une augmentation des scores d'anxiété dans l'AMS-C par rapport à l'AMS-P. Par ailleurs, à l'inverse du profil observé dans notre étude, les scores obtenus par le groupe AMS-C étaient davantage altérés que dans le groupe AMS-P comparé au groupe témoins.

Nombreuses sont les études descriptives en imagerie cérébrale (morphométrie simple, VBM, imagerie de diffusion, spectro IRM, IRM fonctionnelle) qui rapportent les modifications cérébrales corticales et sous corticales dans la maladie de Parkinson, la maladie de Parkinson au stade de démence et l'atrophie multisystématisée (Camicioli, Moore et al. 2003; Burton, McKeith et al. 2004; Ramirez-Ruiz, Marti et al. 2005; Summerfield, Junque et al. 2005). Certaines d'entre elles ont de surcroît évalué le profil évolutif de l'atteinte cérébrale. Plus rares sont celles qui ont tenté de corréler les données obtenues en imagerie à celles obtenues lors de l'évaluation neuropsychologique. Citons les études en morphométrie conventionnelle mettant en évidence une corrélation négative entre efficience cognitive globale et fonctions exécutives d'une part et volume ventriculaire d'autre part (Alegret, Junque et al. 2001). Les résultats des principales études en morphométrie sont résumés dans le tableau 9. En VBM, ont été rapportées des corrélations positives entre efficience cognitive globale et densité de substance grise dans le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus parahippocampique (Nagano-Saito, Washimi et al. 2005), entre les scores de mémoire épisodique et l'atrophie des régions préfrontales (Chang, Chang et al. 2009).

Plusieurs études évaluant les corrélations entre données cognitives et paramètres d'imagerie cérébrale en diffusion ont été publiées concernant soit le fonctionnement cognitif normal, la sénescence, la maladie d'Alzheimer et le *mild cognitive impairment* et dans bien d'autres pathologies (schizophrénie, sclérose en plaques, épilepsie, pathologie vasculaire cérébrale, lésions post traumatiques, lésions post anoxiques...) (Morikawa, Kiuchi et al.; Konrad, Vucurevic et al. 2009). La quasi-totalité concerne l'imagerie de diffusion avec souvent la tractographie dont la tractographie probabiliste (TBSS). A notre connaissance

aucune étude de corrélation imagerie-cognition en imagerie de diffusion dans la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée n'a été publiée.

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Tout d'abord, nous n'avions pas prévu initialement d'étudier les fonctions cognitives de nos patients au moment de la mise en place de l'étude. De plus, une fois l'évaluation cognitive intégrée au travail, l'objectif était d'étudier les performances cognitives obtenues à l'aide d'une batterie de tests standardisée. Nous n'avons donc pas au préalable créé d'épreuves nouvelles qui auraient permis d'apprécier des différences cognitives entre MP et AMS. Ce principal défaut méthodologique constitue paradoxalement l'un des points forts de cette étude puisqu'il permet de mettre en lumière la faible pertinence de l'évaluation cognitive telle qu'elle est réalisée actuellement dans le diagnostic différentiel de ces deux pathologies. Il semble donc impératif de repenser le bilan cognitif dans le diagnostic différentiel en utilisant d'autres épreuves cognitives validées et en créant de nouvelles épreuves notamment cérébelleuses, visuospatiales, d'évaluation des différents aspects de la flexibilité cognitive. Enfin, les principales corrélations positives entre score cognitif et FA et négatives entre score cognitif et MD sont en bonne concordance avec d'une part les données d'imagerie de diffusion selon lesquelles diminution de FA et augmentation de MD sont en faveur d'une destruction tissulaire et d'autre part les données de la littérature sur les régions anatomiques sous-tendant les processus cognitifs étudiés.

# IX. Conclusion

Ainsi, le profil cognitif observé pour nos patients présentant une maladie de Parkinson est tout à fait conforme aux données de la littérature. S'il en va de même pour la majorité des patients présentant une AMS, il apparaît qu'un syndrome démentiel peut être présent dans l'AMS, ce qui va dans le sens des dernières publications remettant en question les critères diagnostiques de l'atrophie multisystématisée. L'écueil principal de cette étude est l'absence d'anatomopathologie post mortem venant confirmer le diagnostic clinique. Nous ne pouvons donc pas formellement exclure des associations nosologiques. De plus, nous avons montré que l'évaluation cognitive telle qu'elle est pratiquée dans la majorité des services de pathologie du mouvement est d'un intérêt mineur dans le diagnostic différentiel maladie de Parkinson et atrophie multisystématisée. La mise au point d'épreuves cognitives nouvelles, réalisables en pratique clinique semble nécessaire dans cet objectif.

Par ailleurs, les principales corrélations imagerie-cognition sont en bonne concordance avec les données de la littérature. L'implication du système moteur dans l'AMS, que nous avons souligné au cours de l'étude précédente sur le versant moteur, semble se confirmer sur le plan cognitif. Enfin, une étude de tractographie probabiliste avec corrélations cognitives serait particulièrement intéressante à réaliser dans le cadre de la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée.

# PARTIE VII : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée, comme l'ensemble des pathologies neurologiques dégénératives, ont ceci de particulier que le diagnostic de certitude ne peut être obtenu du vivant du patient. L'un des enjeux actuels est d'approcher au plus près le diagnostic clinique réel du patient, prérequis indispensable à une analyse fiable des données épidémiologiques de la maladie, à la bonne pratique des études de recherche pharmaceutique, à l'évaluation clinique des thérapeutiques innovantes. La littérature concernant l'apport des nouvelles techniques d'IRM dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée est riche, aussi est-il légitime de s'interroger sur l'intérêt d'études supplémentaires. Tout d'abord, confirmer les résultats connus dans un domaine où le diagnostic de certitude est encore anatomopathologique, reste essentiel. Ensuite, les nouvelles techniques et la possibilité d'effectuer des analyses multimodales, constitue un champ d'étude inépuisé. Enfin, se pose la question de la distinction des deux formes cliniques de l'AMS, distinction artificielle, la détermination dans les sous-groupes cérébelleux ou parkinsonien pouvant évoluer dans le cours évolutif de la maladie.

Dans notre travail, nous avons utilisé de manière combinée certaines de ces techniques et méthodes d'analyse innovantes et complémentaires : la morphométrie voxel à voxel, l'imagerie de diffusion appliquée à l'ensemble du cerveau et enfin la tractographie probabiliste. La première partie de notre travail confirme les données maintenant acquises, à savoir l'atrophie putaminale dans l'AMS-P et l'augmentation de la diffusivité putaminale, résultats qui font parfaitement écho aux constatations anatomopathologiques. En utilisant de manière combinée VBM et VB-DTI, nous avons de surcroît mis en évidence des anomalies macro et microstructurelles dans le circuit moteur des patients AMS-P en y révélant une destruction tissulaire – indépendamment de la perte de volume détecté par VBM – et en accord avec les données anatomopathologiques et les caractéristiques cliniques motrices. De plus, la tractographie probabiliste a permis de mettre en évidence pour la première fois une altération des projections putamino-corticales motrices dans l'AMS-P en bonne concordance avec l'atteinte du putamen moteur, dorsolatéral dans la maladie et l'atteinte corticale motrice et prémotrice. L'analyse multivariée a permis de construire un modèle

prédictif de diagnostic AMS-P versus AMS-C versus MP et témoins avec une sensibilité de 75%. Par ailleurs, l'étude des corrélations clinique-imagerie nécessite vigilance et rigueur : d'abord dans le choix des variables à étudier, ensuite dans l'analyse des sens de corrélations, enfin, dans l'interprétation finale et la corrélation physiopathologique ou anatomopathologique sous-jacente. Des corrélations claires ont été mises en évidence entre d'un côté volumes putaminaux et diffusivité putaminale, de l'autre scores de gravité motrice, score de handicap et sous-scores de rigidité et d'akinésie. Cette constatation renforce l'idée que ces techniques pourraient constituer des outils de monitoring de la progression de la maladie.

Enfin, nous avons tenté de décrire les profils cognitifs des patients présentant une AMS (AMS-P et AMS-C) et ceux présentant une MP et de dégager des corrélations imagerie-cognition à l'aide la VB-DTI. La pertinence de l'évaluation neuropsychologique dans le diagnostic différentiel MP/AMS telle qu'elle est réalisée dans les unités de pathologies du mouvement est faible, il est donc impératif de repenser le bilan cognitif dans le diagnostic différentiel en utilisant d'autres épreuves cognitives validées et en en créant de nouvelles notamment des épreuves cérébelleuses, des épreuves visuospatiales, et des épreuves d'évaluation des différents aspects de la flexibilité cognitive. De plus, les principales corrélations imagerie-cognition sont en bonne concordance avec les données de la littérature. L'implication du système moteur que nous avions souligné dans l'AMS sur le versant moteur semble se confirmer sur le plan cognitif. A notre connaissance aucune étude de corrélation imagerie-cognition en imagerie de diffusion dans la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée n'a été publiée. Enfin, si la présence d'un syndrome démentiel demeure un critère d'exclusion du diagnostic d'AMS, son existence a été décrite récemment dans l'AMS par quelques équipes. Dans notre effectif, 22% des AMS présentaient une démence. Ces constatations incitent à repenser les derniers critères diagnostiques d'AMS.

La prudence est de règle pour l'interprétation des données offertes par ces nouvelles techniques. Les limites méthodologiques précédemment décrites concernent toutes les étapes de traitement et de post traitement. De plus, les techniques de VBM et de VB-DTI ne sont applicables pour le moment qu'à l'échelon de population. En outre, les résultats de la tractographie probabiliste dépendent du degrès d'atrophie des structures cérébrales étudiées ce qui rend son intérêt à un stade évolué d'une maladie neurodégénérative plus limité. Dans l'étude de connectivité cortico putaminale, nous n'avons pas segmenté le noyau

caudé, ce qui rend incomplète l'analyse des modifications des projections cortico striatales. Enfin, deux syndromes cliniques majeurs dans l'atrophie multisystématisée n'ont pas été exploités : l'atteinte cérébelleuse et l'atteinte dysautonomique.

Les perspectives de travail sont multiples. Premièrement, une seconde IRM de suivi a été faite chez plusieurs patients dans l'objectif de réaliser une étude longitudinale permettant d'étudier les profils évolutifs des anomalies observées en VBM et en imagerie du tenseur de diffusion. Deuxièmement, l'étude des voies corticocérébelleuses est en cours. La tractographie probabiliste est de nouveau utilisée et étudie les projections cérébello-thalamiques et thalamo-corticales. Troisièmement, en segmentant les noyaux caudés, nous souhaitons d'une part compléter l'étude des projections cortico-striatales sur le plan moteur d'une part, sur le plan cognitif d'autre part.

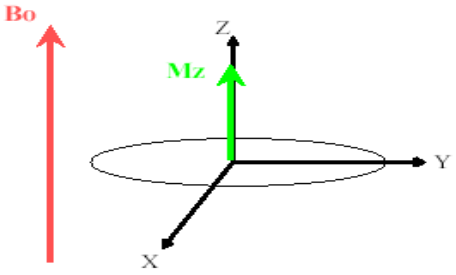
# ANNEXES

## *Annexe 1. Bases physiques de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire*

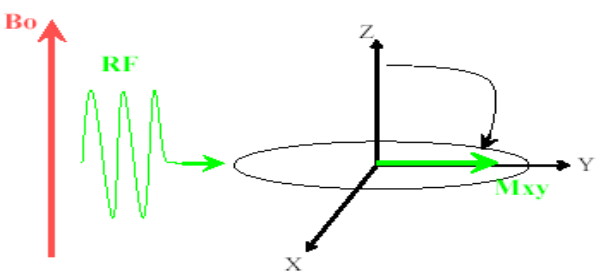
Les mouvements collectifs des protons (spin) génèrent un champ magnétique, à l'origine du signal de résonance. Seul le noyau d'hydrogène formé d'un seul proton, a un moment magnétique intrinsèque élevé et donne lieu au phénomène de résonance. Si on applique un champ magnétique constant et homogène, appelé champ $B_0$, les protons s'orientent dans la direction du champ magnétique. Un second champ est appliqué (onde de radiofréquence) pour basculer l'aimantation longitudinale. A l'arrêt de l'onde RF, l'aimantation longitudinale repousse pour retourner à l'état d'équilibre : c'est la phase de relaxation. Le signal ainsi généré est recueilli par une antenne qui le transforme en signal électrique mesurable. On distingue 2 temps de relaxation : relaxation transversale ou relaxation T2 (spin-spin), relaxation longitudinale T1. La séquence écho de spin comporte l'application d'une impulsion de 90° suivie d'une impulsion de 180° qui provoque l'apparition d'un écho. La périodicité d'acquisition de ces différents signaux définit le temps de répétition.

Le contraste des images correspond à la traduction en niveaux de gris et traduit essentiellement la différence de temps de relaxation T1 et T2 entre les tissus. La modulation des paramètres TE et TR permet de pondérer variablement les images en T1 et T2. Schématiquement, pour obtenir une séquence T1, il faut un T1 et un TE courts, pour une séquence T2, il faut un TE et TR longs. La séquence d'inversion récupération permet d'augmenter le contraste gris-blanc.

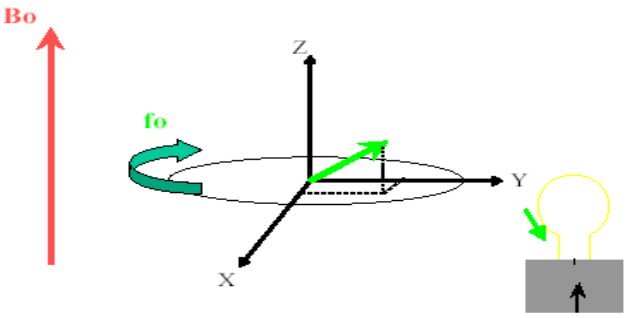
A/ Equilibre : Aimantation longitudinale maximum



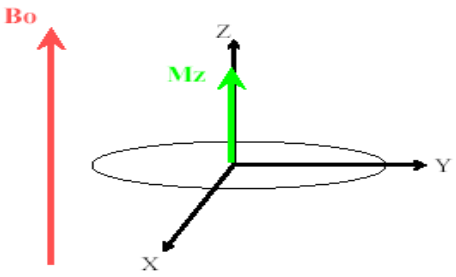

B/ Bascule de l'aimantation par une onde RF




C/ Enregistrement d'un courant dans la bobine de réception




D/ Retour de l'aimantation à l'état d'équilibre




***Application d'une onde de RF dans un champ magnétique***

## *Annexe 2. Critères diagnostiques maladie de Parkinson*

*United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank (UKPDSBB) (Hughes, Daniel et al. 1992)*

**Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien**

Bradykinésie et au moins un des signes suivants :
Rigidité musculaire
Tremblement de repos 4 à 6 Hz
Instabilité posturale non expliquée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

**Etape 2 : Absence de critères d'exclusion**

Antécédents d'AVC répétés et progression par à-coups
Antécédents de Traumatismes crâniens répétés
Antécédents documentés d'encéphalite
Crises oculogyres
Traitement neuroleptique durant les premiers symptômes
Antécédents familiaux de plusieurs cas de syndromes parkinsoniens
Rémission prolongée
Signes strictement unilatéraux après 3 ans d'évolution
Paralysie supranucléaire du regard
Syndrome cérébelleux
Dysautonomie sévère et précoce
Démence précoce et sévère avec troubles de mémoire, langage et praxies
Signe de Babinski
Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante à l'imagerie cérébrale
Absence d'amélioration sous fortes doses de L-Dopa (en l'absence de malabsorption)
Exposition au MPTP

**Etape 3 : critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic**

Début unilatéral
Présence d'un tremblement de repos
Evolution progressive
Amélioration significative (> 70%) par la L-Dopa du côté initialement atteint
Mouvements choréiques intenses induits par la L-Dopa
Sensibilité à la L-Dopa pendant au moins 4 ans
Durée d'évolution supérieure à 9 ans

## *Annexe 3. Critères diagnostiques d'atrophiemultisystématisée*

*Conférence de consensus (Gilman, Wenning et al. 2008)*

Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte > 30 ans

**AMS probable**

- une dysautonomie avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) ou hypotension orthostatique (HO) survenant dans les 3 minutes du lever avec avec chute de la PAs d'au moins 30 mmHg ou de la PAd de 15 mmHg
- **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopasensible
- **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonctionnement oculomotrice cérébelleuse)

**AMS possible**

- un signe suggérant une dysautonomie : mictions impérieuses sans autres explications, dysfonction érectile chez les hommes, **ou** HO n'ayant pas les critères exigés dans la MSA probable
- **et** un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale)
- **ou** un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonctionnement oculomotrice cérébelleuse)
- **et** au moins un des critères additionnels cliniques ou radiologiques

***Critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible***

| |
|---|
| **AMS-P ou AMS-C possible** |
| Syndrome pyramidal : signe de Babinski et hyperréflexie |
| Stridor |
| **AMS-P possible** |
| Syndrome parkinsonien rapidement progressif |
| Réponse pauvre à la L-Dopa |
| Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs |
| Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse |
| Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs |
| Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale |
| Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-TEP |
| **AMS-C possible** |
| Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité) |
| Atrophie du putamen, du pédoncule cérébelleux moyen, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale |
| Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP |
| Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en SPECT ou PET |

### *Drapeaux rouges évoquant le diagnostic d'AMS et signes non évocateurs*

| En faveur du diagnostic | A l'encontre du diagnostic |
|---|---|
| Dystonie orofaciale | Tremblement classique d'émiettement |
| Antécolis disproportionné | Neuropathie cliniquement significative |
| Camptocormie ou syndrome de Pise | Hallucinations non induites par des drogues |
| Contractures des mains ou des pieds | Début après 75 ans |
| Troubles respiratoires (stridor inspiratoire diurne ou nocturne, ronflements accrus ou nouveaux) | Histoire familiale d'ataxie ou de syndrome parkinsonien |
| Dysphonie sévère | Démence (critères DSM-IV) |
| Dysarthrie sévère | Lésions de SB à l'IRM suggérant une SEP |
| Phénomènes de Raynaud, mains ou pieds froids | |
| Rires ou pleurer spasmodique | |
| Tremblement irrégulier myoclonique, postural ou d'action | |

## *Annexe 4. Critères de démence selon le DSM-IV*

*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth édition*

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois:

1) Une altération de ma mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)

2) Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
   - Aphasie
   - Apraxie
   - Agnosie
   - Perturbation des fonctions exécutives

B. Les déficits cognitifs des critères A 1) et A 2) sont tous deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur

C. Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales figurant sur la liste ci-dessous.

D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium)
   - Due à la maladie liée au VIH
   - Due à un traumatisme crânien
   - Due à la maladie de Parkinson
   - Due à la maladie de Huntington
   - Due à la maladie de Pick
   - Due à la maladie de Creutzfeldt Jakob
   - Due à d'autres affections médicales générales
   - Due à une cause non spécifiée

## *Annexe 5. Caractéristiques de la démence dans la maladie de Parkinson (MPD)* *(Emre, Aarsland et al. 2007)*

**I. Critères principaux**

1. Diagnostic de MP selon UKPDBB
2. Syndrome démentiel avec début insidieux et progression lente dans un contexte de diagnostic établi de MP et diagnostiqué selon les critères suivants
   - déclin dans plus d'un domaine de la cognition
   - déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur
   - retentissement sur les activités de vie quotidienne non attribuable ni aux symptômes moteurs ni aux symptômes dysautonomiques

**II. Signes cliniques associés**

1. Caractéristiques cognitives
   - perturbations de l'attention. Atteinte de l'attention soutenue et partagée, performances pouvant fluctuer d'un moment à l'autre de la journée ou d'un jour à l'autre
   - perturbation des fonctions exécutives. Atteinte de l'initiation, de la planification, de la conceptualisation, d'abstraction, maintien d'une consigne et passage à une consigne nouvelle, bradyphrénie.
   - Perturbations des fonctions visuospatiales. Atteinte des fonctions d'orientation visuospatiale de perception et de construction.
   - Perturbations de la mémoire. Atteinte du rappel libre et des faits récents ou des tâches nécessitant l'apprentissage d'un matériel nouveau, amélioration par l'indiçage, reconnaissance meilleure que le rappel libre.
   - Principaux domaines du langage préservés. Manque du mot et difficultés de compréhension de phrases complexes peuvent être observés.
2. Caractéristiques comportementales
   - Apathie : diminution de la spontanéité, perte de motivation, perte d'intérêt, effort nécessaire
   - Modifications de personnalité et d'humeur incluant des signes dépressifs et d'anxiété
   - Hallucinations : le plus souvent visuelles, souvent complexes, visions déformées (personnes, animaux, objets)
   - Idées délirantes souvent paranoïdes avec thème infidélité, présence de fantômes
   - Somnolence diurne excessive

**III. Critères n'excluant pas le diagnostic de MPD mais le rendant incertain**

- Présence de tout autre cause associée de déclin cognitif (par ex : pathologie vasculaire significative à l'imagerie cérébrale)
- Intervalle de temps entre apparition des signes moteurs et des signes cognitifs inconnu

**IV. Critères excluant le diagnostic de MPD**

- Symptômes cognitifs et comportementaux dans le cadre
  - ✓ d'un syndrome confusionnel dû à une pathologie générale ou à une origine iatrogène
  - ✓ d'une dépression majeure selon le DSM-IV
- Clinique compatible avec le diagnostic de démence vasculaire selon les critères de NINDS-AIREN

# Critères diagnostiques MPD

**Démence probable**

I. **Critères principaux tous présents**
II. **Signes cliniques associés**
- Profil cognitif typique incluant au moins deux des quatre domaines principaux de la cognition (atteinte attentionnelle possiblement fluctuante, atteinte exécutive, atteinte des fonctions visuospatiales, atteinte du rappel libre corrigé par l'indiçage)
- Présence d'au moins un signe comportemental (apathie, dépression, anxiété, hallucinations, délires, somnolence diurne excessive). L'absence de signes comportementaux n'exclut pas le diagnostic.

III. **Aucun critère III**
IV. **Aucun critère IV**

**Démence possible**

I. **Critères principaux tous présents**
II. **Signes cliniques associés**
- Profil d'atteinte cognitive atypique dans un ou plusieurs domaines tels que aphasie fluente, atteinte mnésique pure (sans correction de l'indiçage), attention préservée
- Signes comportementaux présents ou absents

**OU**

III. **Un ou plusieurs critères III présents**
IV. **Aucun des critères IV**

## *Annexe 6. Unified Parkinson's disease Rating Scale*

*(Fahn, Elton et al. 1987)*

**I) Etat mental, comportemental, thymique**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. affaiblissement intellectuel | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. troubles de la pensée | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. dépression | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. motivation-initiative | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**II) activités dans la vie quotidienne**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5. parole | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. salivation | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. déglutition | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. écriture | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. s'alimenter | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. habillage | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. hygiène | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. se retourner dans le lit | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. chutes non liées au piétinement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. piétinement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. marche | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. tremblement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. douleurs | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**III) examen moteur**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18. parole | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. expression faciale | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. tremblement de repos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. tremblement d'action | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. rigidité | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. tapotement des doigts | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. mouvements des mains | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. mouvements alternatifs | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. agilité de la jambe | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. se lever d'une chaise | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. posture | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29. stabilité posturale | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30. démarche | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 31. bradykinésie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

**IV) Complications du traitement**

A - DYSKINESIES

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 32. durée | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 33. incapacité | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 34. dyskinésies douloureuses | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

35. dyskinésies matinale précoce : oui = 1 non = 2

B – FLUCTUATIONS CLINIQUES

36. périodes off prédictives : oui = 1 non = 2

37. périodes off non prédictives : oui = 1 non = 2

38. périodes off brutales : oui = 1 non = 2

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 39. proportion de off | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

C – AUTRES COMPLICATIONS

40. anorexie, nausées, vomissements : oui = 1 non = 2

41. insomnies, somnolence : oui = 1 non = 2

42. hypotension orthostatique : oui = 1 non = 2

Stades de HOEHN et YAHR

Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5

AVQ – SCHWAB et ENGLAND

100% - totalement indépendant
90% - indépendant mais plus lent
80% - indépendant conscient de sa lenteur
70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent)
60% - partiellement dépendant
50% - aidé dans 50% des activités
40 % - très dépendant
30% - peu d'activités effectuées seul
20% - ne fait rien seul – aidé légerement
10 % - alité – totalement dépendant
0 % : alité – troubles végétatifs

## *Annexe 7. Cotation de la partie motrice de l'UPDRS*

**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= léger et rarement présent
1= tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente
2= tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps
4= tremblement d'amplitude marqué 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= modérée 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= minime ou apparaissant lors des manœuvres 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 démarrgae 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 du mouvement
3= sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4= peut à peine effectuer le mouvement

**25. Mouvements alternatifs rapides** (mouvement de pronosupination es 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 du mouvement
3= sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4= peut à peine effectuer le mouvement

**26. Agilité de la jambe** (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant le pied ; l'amplitude doit être d'environ 7,5 cm ; 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 du mouvement
3= sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement ou arrêt en cours de mouvement
4= peut à peine effectuer le mouvement

**27. Se lever d'une chaise** (le patient essaie 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= posture 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'examinateur
3= très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4= incapable de se tenir debout sans aide

**30. Démarche**

0= normale

1= marche lentement, peut traîner les pides 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 délié, pourait être normale 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, certaine réduction d'amplitude

3= lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4= lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

## *Annexe 8. Cotation de la partie motrice de l'UMSARS*

*(Wenning, Tison et al. 2004)*

**1. Expression faciale**
0= normale
1= hypomimie minime, peut être normale (visage impassible)
2= légère mais diminution nettement anormale de l'expression faciale
3= hypomimie modérée ; parfois lèvres entrouvertes
4= masque facial ou faciès figé avec perte sévère ou complète de l'expression faciale, lèvres entrouverts à 0,6 cm ou plus

**2. Parole**
Le patient doit répéter plusieurs fois une phrase standard
0= normale
1= légèrement ralentie, bredouillée et/ ou dysphonique. N'a pas besoin de répéter les phrases
2= modérément ralentie, bredouillée et/ou dysphonique. On ui demande fréquemment de répéter les phrases
4= incompréhensible

**3. Oculomotricité**
(Les mouvements des yeux sont examinés en demandant au sujet de suivre lentement du regard les déplacements en horizontal du doigt de l'examinateur, de fixer latéralement le doigt dans différentes positions et accomplir les saccades entre deux doigts, chaque prise a une position excentrique approximativement de 30 degrés. L'examinateur évalue les anomalies de la poursuite : 1. Poursuite lente entre coupée ; 2. Nystagmus évoqué dans une position de l'œil en dessous de 45 degrés ; 3. Au dessus de 45 degrés ; 4. Saccade hypermétrique. Le signe 3. Implique qu'il existe au moins deux signes oculomoteurs anormaux, le signe 2. Etant présent.
0= normale
1= un signe oculomoteur anormal
2= deux anormaux
3= trois anormaux
4= quatre anormaux

**4. Tremblement de repos**
(Coter le membre le plus affecté)
0= absent
1= léger et rarement présent
2= faible amplitude et persistant ou amplitude modérée et intermittent
3= amplitude modérée et présent la plupart du temps
4= amplitude marquée et présent la plupart du temps

**5. Tremblement d'action**
(Evaluer le tremblement postural bras tendus (condition A) et tremblement d'action au pointage du doigt (condition B). Coter le tremblement sévère et maximal dans la condition la plus perturbée et concernant le membre le plus touché)
0= absent
1= léger tremblement de faible amplitude (condition A). Condition B normale.

2= amplitude modérée (A). Quelques interférences (B).
3= amplitude marquée (A). Interférences marquées (B).
4= amplitude sévère (A). B impossible.

**6. Rigidité**

(Jugée lors des mouvements passifs es principales articulations avec un malade relaxé en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée ? Coter le membre le plus touché)
0= absente
1= légère ou détectable seulement lors des manœuvres de sensibilisation
2= légère à modérée
3= marquée mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément
4= sèvère, les mouvements sont effectués avec difficulté

**7. Mouvements alternatifs rapides des mains**

(Mouvements de prono-supination es mains, verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains séparément. Coter le membre le plus touché)
0= normal
1= légèrement perturbé
2= modérément perturbé
3= sévèrement perturbé
4= peut à peine effectuer la tâche

**8. Tapotement des doigts**

(Le patient tape le pouce avec l'index en succession rapide avec la meilleure amplitude possible. Chaque main pendant au moins 15 à 20 secondes. Coter le membre le plus touché)
0= normal
1= légèrement perturbé
2= modérément perturbé
3= sévèrement perturbé
4= peut à peine effectuer la tâche

**9. Agilité de la jambe**

(Le patient est assis et tape le talon sur le sol en une succession rapide, en soulevant entièrement la jambe, l'amplitude doit être autour de 10 cm. Coter la jambe la plus touchée).
0= normal
1= légèrement perturbé
2= modérément perturbé
3= sévèrement perturbé
4= peut à peine effectuer la tâche

**10. Test talon-genou**

(On demande au patient de lever une jambe et placer le talon sur le genou de la jambe controlatérale, au repos et glisser le talon le long de la crête tibiale antérieure vers la cheville. Une fois cette manœuvre réalisée, il soulève la jambe à environ 40 cm du lit puis recommence au moins trois fois la manœuvre de chaque côté. Coter le membre le plus affecté).
0= normal
1= légèrement dysmétrique et ataxique
2= modérément dysmétrique et ataxique
3= sévèrement dysmétrique et ataxique
4= peut à peine effecteur la tâche

**11. Se lever d'une chaise**
(Le patient essaie de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine).
0= normal
1= maladroit 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 plusieurs fois mais peut se lever sans aide
4= incapable de se lever sans aide
**12. Posture**
0= normale
1= pas tout à fait droite, posture légèrement courbée, peut être normale pour une personne plus âgée
2= posture modérément courbée, nettement anormale ; peut être légèrement penchée d'un côté
3= posture sévèrement courbée avec cyphose : peut être modérément penchée d'un côté
4= courbure marquée avec posture très anormale
**13. Oscillations du corps**
(Evaluer les oscillations spontanées du corps et la 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= normal
1= faibles oscillations du corps et/ou rétropulsion avec un rétablissement de l'équilibre sans aide
2= oscillations modérées et/ou absence de réponse posturale ; peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examinateur
3= sévères oscillations du corps. Très instable. Tend à perdre l'équilibre spontanément.
4= incapable de se tenir debout sans aide
**14. Marche**
0= normale
1= légèrement perturbée
2= modérément perturbée, marche avec difficulté mais nécessite peu ou pas d'aide.
3= sévèrement perturbée, nécessite une aide.
4= ne peut pas marcher même avec une aide.

## *Annexe 9. Echelle de Hoehn et Yahr (1967)*

| | |
|---|---|
| Stade 0 | Pas de signes parkinsoniens |
| Stade I | Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne |
| Stade II | Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap |
| Stade III | Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome |
| Stade IV | Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie |
| Stade V | Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome |

# BIBLIOGRAPHIE


Aarsland, D. and M. W. Kurz "The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease." J Neurol Sci **289**(1-2): 18-22.

Aarsland, D., J. Zaccai, et al. (2005). "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(10): 1255-63.

Abe, K., T. Hikita, et al. (2006). "The "cross" signs in patients with multiple system atrophy: a quantitative study." J Neuroimaging **16**(1): 73-7.

Alegret, M., C. Junque, et al. (2001). "MRI atrophy parameters related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease." Neurologia **16**(2): 63-9.

Antonini, A., K. L. Leenders, et al. (1997). "Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease." Brain **120 ( Pt 12)**: 2187-95.

Ashburner, J. and K. J. Friston (2000). "Voxel-based morphometry--the methods." Neuroimage **11**(6 Pt 1): 805-21.

Ashburner, J. and K. J. Friston (2001). "Why voxel-based morphometry should be used." Neuroimage **14**(6): 1238-43.

Bak, T. H., L. M. Crawford, et al. (2005). "Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA)." Neurocase **11**(4): 268-73.

Basser, P. J., J. Mattiello, et al. (1994). "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo." J Magn Reson B **103**(3): 247-54.

Behrens, T. E., H. Johansen-Berg, et al. (2003). "Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging." Nat Neurosci **6**(7): 750-7.

Bellak, L. and T. Karasy (1976). "Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient." Geriatric Psychiatry. New York, Grune and Stratton: 77-121.

Beyer, M. K., C. C. Janvin, et al. (2007). "A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(3): 254-9.

Biggins, C. A., J. L. Boyd, et al. (1992). "A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(7): 566-71.

Blain, C. R., G. J. Barker, et al. (2006). "Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI." Neurology **67**(12): 2199-205.

Braak, H. and E. Braak (2000). "Pathoanatomy of Parkinson's disease." J Neurol **247 Suppl 2**: II3-10.

Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Brenneis, C., S. M. Boesch, et al. (2006). "Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based morphometry study." Mov Disord **21**(2): 159-65.

Brenneis, C., K. Egger, et al. (2007). "Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study." J Neurol **254**(2): 191-6.

Brenneis, C., K. Seppi, et al. (2003). "Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy." Mov Disord **18**(10): 1132-8.

Brown, R. G., L. Lacomblez, et al. "Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." Brain.

Burton, E. J., I. G. McKeith, et al. (2004). "Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls." Brain **127**(Pt 4): 791-800.

Camicioli, R., M. M. Moore, et al. (2003). "Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy." Mov Disord **18**(7): 784-90.

Catani, M., R. J. Howard, et al. (2002). "Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain." Neuroimage **17**(1): 77-94.

Catani, M., D. K. Jones, et al. (2003). "Occipito-temporal connections in the human brain." Brain **126**(Pt 9): 2093-107.
Caviness, J. N., E. Driver-Dunckley, et al. (2007). "Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease." Mov Disord **22**(9): 1272-7.
Chan, L. L., H. Rumpel, et al. (2007). "Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(12): 1383-6.
Chang, C. C., Y. Y. Chang, et al. (2009). "Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration." Eur J Neurol **16**(10): 1144-50.
Chrysostome, V., F. Tison, et al. (2004). "Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France." Neuroepidemiology **23**(4): 201-8.
Ciccarelli, O., D. J. Werring, et al. (2003). "A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging--evidence of Wallerian degeneration." J Neurol **250**(3): 287-92.
Cohen, M. X., J. C. Schoene-Bake, et al. (2009). "Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics." Nat Neurosci **12**(1): 32-4.
Conturo, T. E., N. F. Lori, et al. (1999). "Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(18): 10422-7.
Degirmenci, B., M. Yaman, et al. (2007). "The effects of levodopa use on diffusion coefficients in various brain regions in Parkinson's disease." Neurosci Lett **416**(3): 294-8.
Delmaire, C., M. Vidailhet, et al. (2007). "Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp." Neurology **69**(4): 376-80.
Douaud, G., T. E. Behrens, et al. (2009). "In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease." Neuroimage **46**(4): 958-66.
Dubois, B., A. Slachevsky, et al. (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology **55**(11): 1621-6.
Dujardin, K. and L. Defebvre (2007). Neuropsychologie de la Maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Paris, Elsevier-Masson.
Dujardin, K., L. Defebvre, et al. (2003). "Executive function differences in multiple system atrophy and Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **9**(4): 205-11.
Elbaz, A., F. Grigoletto, et al. (1999). "Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. EUROPARKINSON Study Group." Neurology **52**(9): 1876-82.
Emre, M., D. Aarsland, et al. (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." Mov Disord **22**(12): 1689-707; quiz 1837.
Fahn, S., R. Elton, et al. (1987). Unified Parkinson's disease Rating Scale. Recent developments in Parkinson's disease. M. C. Fahn S, Caln DB, Goldstein M**:** 153-63.
Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1990). "Striatonigral degeneration. A clinicopathological study." Brain **113 ( Pt 6)**: 1823-42.
Gattellaro, G., L. Minati, et al. (2009). "White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study." AJNR Am J Neuroradiol **30**(6): 1222-6.
Gilman, S., P. A. Low, et al. (1999). "Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." J Neurol Sci **163**(1): 94-8.
Gilman, S., G. K. Wenning, et al. (2008). "Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." Neurology **71**(9): 670-6.
Goetz, C. G., W. Poewe, et al. (2004). "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations." Mov Disord **19**(9): 1020-8.
Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Mov Disord **23**(15): 2129-70.
Good, C. D., I. S. Johnsrude, et al. (2001). "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains." Neuroimage **14**(1 Pt 1): 21-36.
Good, C. D., R. I. Scahill, et al. (2002). "Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias." Neuroimage **17**(1): 29-46.

Grahn, J. A., J. A. Parkinson, et al. (2008). "The cognitive functions of the caudate nucleus." Prog Neurobiol **86**(3): 141-55.
Hauser, T. K., A. Luft, et al. (2006). "Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy." Mov Disord **21**(10): 1674-81.
Heiss, W. D., B. Habedank, et al. (2004). "Metabolic rates in small brain nuclei determined by high-resolution PET." J Nucl Med **45**(11): 1811-5.
Hughes, A. J., S. E. Daniel, et al. (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(3): 181-4.
Ito, M., H. Watanabe, et al. (2007). "Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(7): 722-8.
Ito, S., W. Shirai, et al. (2007). "Evaluating posterolateral linearization of the putaminal margin with magnetic resonance imaging to diagnose the Parkinson variant of multiple system atrophy." Mov Disord **22**(4): 578-81.
Junque, C., B. Ramirez-Ruiz, et al. (2005). "Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia." Mov Disord **20**(5): 540-4.
Kanazawa, M., T. Shimohata, et al. (2004). "Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging." J Neurol **251**(9): 1121-4.
Karagulle Kendi, A. T., S. Lehericy, et al. (2008). "Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease." AJNR Am J Neuroradiol **29**(3): 501-5.
Kawai, Y., M. Suenaga, et al. (2008). "Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P." Neurology **70**(16 Pt 2): 1390-6.
Keir, S. L. and J. M. Wardlaw (2000). "Systematic review of diffusion and perfusion imaging in acute ischemic stroke." Stroke **31**(11): 2723-31.
Kitayama, M., K. Wada-Isoe, et al. (2009). "Assessment of dementia in patients with multiple system atrophy." Eur J Neurol **16**(5): 589-94.
Kollensperger, M., K. Seppi, et al. (2007). "Diffusion weighted imaging best discriminates PD from MSA-P: A comparison with tilt table testing and heart MIBG scintigraphy." Mov Disord **22**(12): 1771-6.
Konagaya, M., Y. Konagaya, et al. (1994). "Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(12): 1528-31.
Konagaya, M., Y. Konagaya, et al. (2002). "Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy." J Neurol Sci **195**(2): 123-7.
Konrad, A., G. Vucurevic, et al. (2009). "Correlation of brain white matter diffusion anisotropy and mean diffusivity with reaction time in an oddball task." Neuropsychobiology **60**(2): 55-66.
Kraft, E., J. Schwarz, et al. (1999). "The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy?" Arch Neurol **56**(2): 225-8.
Lang, A. E., T. Curran, et al. (1994). "Striatonigral degeneration: iron deposition in putamen correlates with the slit-like void signal of magnetic resonance imaging." Can J Neurol Sci **21**(4): 311-8.
Le Bihan, D. (2003). "Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI." Nat Rev Neurosci **4**(6): 469-80.
Le Bihan, D., J. F. Mangin, et al. (2001). "Diffusion tensor imaging: concepts and applications." J Magn Reson Imaging **13**(4): 534-46.
Lee, W. H., C. C. Lee, et al. (2005). "Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T." AJNR Am J Neuroradiol **26**(9): 2238-42.
Leh, S. E., A. Ptito, et al. (2007). "Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study." Neurosci Lett **419**(2): 113-8.
Lehericy, S., M. Ducros, et al. (2004). "Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans." Ann Neurol **55**(4): 522-9.

Lehmbeck, J. T., S. Brassen, et al. (2006). "Combining voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging to detect age-related brain changes." Neuroreport **17**(5): 467-70.
Limberg, N., S. Jeavons, et al. (2005). "Pyramidal tract imaging in multiple-system atrophy." Mov Disord **20**(11): 1527-8.
Litvan, I., C. G. Goetz, et al. (1997). "What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study." Arch Neurol **54**(8): 937-44.
Mattis S (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. Geriatric Psychiatry. Bellak L and T. Karasy. New York, Grune and Stratton**:** 77-121.
Meco, G., M. Gasparini, et al. (1996). "Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **60**(4): 393-8.
Menke, R. A., J. Scholz, et al. (2009). "MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study." Neuroimage **47**(2): 435-41.
Minnerop, M., K. Specht, et al. (2007). "Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters." Neuroimage **36**(4): 1086-95.
Montgomery, S. A. and M. Asberg (1979). "A new depression scale designed to be sensitive to change." Br J Psychiatry **134**: 382-9.
Mori, S., B. J. Crain, et al. (1999). "Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging." Ann Neurol **45**(2): 265-9.
Mori, S., W. E. Kaufmann, et al. (2002). "Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking." Magn Reson Med **47**(2): 215-23.
Mori, S. and P. C. van Zijl (2002). "Fiber tracking: principles and strategies - a technical review." NMR Biomed **15**(7-8): 468-80.
Morikawa, M., K. Kiuchi, et al. "Uncinate fasciculus-correlated cognition in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study by tractography." Psychogeriatrics **10**(1): 15-20.
Nagano-Saito, A., Y. Washimi, et al. (2005). "Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease." Neurology **64**(2): 224-9.
Nicoletti, G., F. Fera, et al. (2006). "MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease." Radiology **239**(3): 825-30.
Nicoletti, G., R. Lodi, et al. (2006). "Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy." Brain **129**(Pt 10): 2679-87.
Nilsson, C., K. Markenroth Bloch, et al. (2007). "Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders--a pilot study." Neuroradiology **49**(2): 111-9.
Oppenheim, C., E. Touze, et al. (2003). "[Diffusion tensor MRI of Wallerian degeneration: a case report]." Rev Neurol (Paris) **159**(6-7 Pt 1): 670-2.
Orimo, S., E. Ozawa, et al. (1999). "(123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(2): 189-94.
Osaki, Y., G. K. Wenning, et al. (2002). "Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy?" Neurology **59**(10): 1486-91.
Padovani, A., B. Borroni, et al. (2006). "Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(4): 457-63.
Papp, M. I., J. E. Kahn, et al. (1989). "Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome)." J Neurol Sci **94**(1-3): 79-100.
Paviour, D. C., S. L. Price, et al. (2006). "Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy." Brain **129**(Pt 4): 1040-9.
Paviour, D. C., S. L. Price, et al. (2006). "Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations." Mov Disord **21**(7): 989-96.
Paviour, D. C., J. S. Thornton, et al. (2007). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy." Mov Disord **22**(1): 68-74.

Pellecchia, M. T., P. Barone, et al. (2009). "Diffusion-weighted imaging in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes." Mov Disord **24**(5): 689-96.
Piao, Y. S., S. Hayashi, et al. (2001). "Co-localization of alpha-synuclein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration." Acta Neuropathol **101**(3): 285-93.
Pierpaoli, C., P. Jezzard, et al. (1996). "Diffusion tensor MR imaging of the human brain." Radiology **201**(3): 637-48.
Pillon, B., N. Gouider-Khouja, et al. (1995). "Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(2): 174-9.
Polinsky, R. J. (1984). "Multiple system atrophy. Clinical aspects, pathophysiology, and treatment." Neurol Clin **2**(3): 487-98.
Pollak, P., A. L. Benabid, et al. (1993). "[Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]." Rev Neurol (Paris) **149**(3): 175-6.
Postuma, R. B., J. F. Gagnon, et al. (2008). "Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder." Mov Disord **23**(12): 1665-72.
Poupon, C., C. A. Clark, et al. (2000). "Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles." Neuroimage **12**(2): 184-95.
Prakash, N., N. Hageman, et al. (2009). "Patterns of fractional anisotropy changes in white matter of cerebellar peduncles distinguish spinocerebellar ataxia-1 from multiple system atrophy and other ataxia syndromes." Neuroimage **47 Suppl 2**: T72-81.
Quattrone, A., G. Nicoletti, et al. (2008). "MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy." Radiology **246**(1): 214-21.
Quinn, N. (1989). "Multiple system atrophy--the nature of the beast." J Neurol Neurosurg Psychiatry **Suppl**: 78-89.
Ramirez-Ruiz, B., M. J. Marti, et al. (2005). "Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia." J Neurol **252**(11): 1345-52.
Ravina, B., K. Marder, et al. (2007). "Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group." Mov Disord **22**(8): 1061-8.
Rizzo, G., P. Martinelli, et al. (2008). "Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease." Brain **131**(Pt 10): 2690-700.
Robbins, T. W., M. James, et al. (1994). "Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(1): 79-88.
Rusina, R., F. Bourdain, et al. (2007). "[Multiple system atrophy and Alzheimer's disease: a case report of a rare association of two neuro-degenerative disorders]." Rev Neurol (Paris) **163**(12): 1239-41.
Saiki, S., G. Hirose, et al. (2004). "Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD." J Neurol Sci **220**(1-2): 105-11.
Sakakibara, R., T. Hattori, et al. (2000). "Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation?" J Neurol Neurosurg Psychiatry **68**(1): 65-9.
Sauerbrei, W. and M. Schumacher (1992). "A bootstrap resampling procedure for model building: application to the Cox regression model." Stat Med **11**(16): 2093-109.
Savoiardo, M. (2003). "Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging." Neurol Sci **24 Suppl 1**: S35-7.
Savoiardo, M., L. Strada, et al. (1989). "MR imaging in progressive supranuclear palsy and Shy-Drager syndrome." J Comput Assist Tomogr **13**(4): 555-60.
Scherfler, C., M. F. Schocke, et al. (2006). "Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease." Brain **129**(Pt 2): 538-42.

Scherfler, C., K. Seppi, et al. (2005). "Voxel-wise analysis of [123I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease." Brain **128**(Pt 7): 1605-12.

Schocke, M. F., K. Seppi, et al. (2002). "Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD." Neurology **58**(4): 575-80.

Schocke, M. F., K. Seppi, et al. (2004). "Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease." Neuroimage **21**(4): 1443-51.

Schrag, A. and N. Quinn (1999). "Disorders of the basal ganglia and their modern management." J R Coll Physicians Lond **33**(4): 323-7.

Schulz, J. B., M. Skalej, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." Ann Neurol **45**(1): 65-74.

Seger, C. A. and C. M. Cincotta (2005). "The roles of the caudate nucleus in human classification learning." J Neurosci **25**(11): 2941-51.

Senjem, M. L., J. L. Gunter, et al. (2005). "Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease." Neuroimage **26**(2): 600-8.

Seppi, K. and W. Poewe "Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes." Neuroimaging Clin N Am **20**(1): 29-55.

Seppi, K., M. F. Schocke, et al. (2004). "Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease." Mov Disord **19**(12): 1438-45.

Seppi, K., M. F. Schocke, et al. (2003). "Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy." Neurology **60**(6): 922-7.

Seppi, K., M. F. Schocke, et al. (2006). "Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study." Neuroimage **31**(1): 240-5.

Seppi, K., M. F. Schocke, et al. (2006). "Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study." Mov Disord **21**(6): 847-52.

Seppi, K., F. Yekhlef, et al. (2005). "Progression of parkinsonism in multiple system atrophy." J Neurol **252**(1): 91-6.

Shiga, K., K. Yamada, et al. (2005). "Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy." J Neurol **252**(5): 589-96.

Smith, A., Ed. (1982). Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Western Psychological Services.

Snook, L., C. Plewes, et al. (2007). "Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment." Neuroimage **34**(1): 243-52.

Specht, K., M. Minnerop, et al. (2003). "In vivo voxel-based morphometry in multiple system atrophy of the cerebellar type." Arch Neurol **60**(10): 1431-5.

Specht, K., M. Minnerop, et al. (2005). "Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry." Neuroimage **25**(1): 287-93.

Spiegel, J., M. O. Mollers, et al. (2005). "FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease." Mov Disord **20**(5): 552-61.

Stefani, A., A. M. Lozano, et al. (2007). "Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease." Brain **130**(Pt 6): 1596-607.

Su, M., Y. Yoshida, et al. (2001). "Primary involvement of the motor area in association with the nigrostriatal pathway in multiple system atrophy: neuropathological and morphometric evaluations." Acta Neuropathol **101**(1): 57-64.

Summerfield, C., C. Junque, et al. (2005). "Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study." Arch Neurol **62**(2): 281-5.

Tanner, C. M. and S. M. Goldman (1996). "Epidemiology of Parkinson's disease." Neurol Clin **14**(2): 317-35.

Tessa, C., M. Giannelli, et al. (2008). "A whole-brain analysis in de novo Parkinson disease." AJNR Am J Neuroradiol **29**(4): 674-80.

Testa, D., V. Fetoni, et al. (1993). "Cognitive and motor performance in multiple system atrophy and Parkinson's disease compared." Neuropsychologia **31**(2): 207-10.

Thivard, L., P. F. Pradat, et al. (2007). "Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(8): 889-92.

Tison, F., G. K. Wenning, et al. (1995). "[Multiple system atrophy with Lewy bodies]." Rev Neurol (Paris) **151**(6-7): 398-403.

Tison, F., F. Yekhlef, et al. (2002). "Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease." Mov Disord **17**(4): 701-9.

Toosy, A. T., D. J. Werring, et al. (2003). "Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(9): 1250-7.

Tovar-Moll, F., I. E. Evangelou, et al. (2009). "Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T." AJNR Am J Neuroradiol **30**(7): 1380-6.

Traynor, C., R. A. Heckemann, et al. (2010). "Reproducibility of thalamic segmentation based on probabilistic tractography." Neuroimage **52**(1): 69-85.

Tsuchiya, K., E. Ozawa, et al. (2000). "Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in multiple system atrophy: a clinicopathological study of seven autopsy cases." Acta Neuropathol **99**(6): 628-36.

Vaillancourt, D. E., M. B. Spraker, et al. (2009). "High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease." Neurology **72**(16): 1378-84.

Van der Linden, M., F. Coyette, et al. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation des troubles de la mémoire. M. Van der Linden and GREMEM. Marseille, Solal**:** 25-47.

Visser, M., J. Marinus, et al. (2004). "Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT." Mov Disord **19**(11): 1306-12.

Wakabayashi, K., T. Ikeuchi, et al. (1998). "Multiple system atrophy with severe involvement of the motor cortical areas and cerebral white matter." J Neurol Sci **156**(1): 114-7.

Watanabe, H., Y. Saito, et al. (2002). "Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients." Brain **125**(Pt 5): 1070-83.

Wenning, G. K., Y. Ben Shlomo, et al. (1994). "Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases." Brain **117 ( Pt 4)**: 835-45.

Wenning, G. K. and R. Brown (2009). "Dementia in multiple system atrophy: does it exist?" Eur J Neurol **16**(5): 551-2.

Wenning, G. K., N. Quinn, et al. (1994). ""Minimal change" multiple system atrophy." Mov Disord **9**(2): 161-6.

Wenning, G. K., F. Tison, et al. (1997). "Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases." Mov Disord **12**(2): 133-47.

Wenning, G. K., F. Tison, et al. (2004). "Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)." Mov Disord **19**(12): 1391-402.

Wilke, M., R. A. Kowatch, et al. (2004). "Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results." Psychiatry Res **131**(1): 57-69.

Yoshikawa, K., Y. Nakata, et al. (2004). "Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(3): 481-4.