

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Inès DOGHRI

Née le 14/01/1993 à PARIS (75)

Mesure de l'activation du cortex préfrontal par spectroscopie aux rayons proches de l'infrarouge (fNIRS) lors de la réalisation d'une double tâche à la marche chez des patients parkinsoniens.

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA, Neurologie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Bernard FOUQUET, Médecine physique et de réadaptation, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Vincent CAMUS, Psychiatrie d'adultes, Faculté de Médecine – Tours

Monsieur Fabrice PRIEUR, STAPS, MCU, Université d'Orléans – Tours

Directrice de thèse : Docteur Canan OZSANCAK, Neurologie, PH, CHR Orléans – Orléans

RESUME

Introduction : Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson participent à la réduction de l'autonomie. Réaliser une double tâche (DT) lors de la marche serait particulièrement difficile chez ces patients. La spectroscopie fonctionnelle aux rayons proches de l'infrarouge (fNIRS) a pu être utilisée pour analyser l'activation cérébrale lors de DT chez des sujets sains jeunes, âgés et dans certaines pathologies comme la maladie de Parkinson.

Objectif : Mesurer l'activation préfrontale de sujets parkinsoniens (PD) lors d'une DT à la marche, en comparaison à des sujets âgés sains (SA). Rechercher une corrélation entre l'activation préfrontale et la perception de la difficulté de la tâche et analyser la performance motrice et cognitive en DT.

Méthodes : 12 sujets parkinsoniens étaient appariés sur l'âge et le niveau d'activité physique à 12 sujets âgés. Un dispositif de fNIRS mesurait l'oxygénation préfrontale gauche lors de la marche seule ou associée à une épreuve de génération aléatoire de chiffres effectuées sur un tapis roulant à deux vitesses différentes (vitesse spontanée ou imposée de 3 km/h). Les participants devaient évaluer la difficulté ressentie après chaque épreuve.

Résultats : Un effet de la tâche sur l'activation préfrontale était mis en évidence en faveur d'une activation plus importante lors de la DT. Mais il n'y avait pas de différence entre les groupes au niveau de l'activation préfrontale, des performances motrice ou cognitive. Le groupe PD trouvait les épreuves significativement plus difficiles que les sujets âgés, et cette difficulté était corrélée à leur activation préfrontale.

Conclusion : La DT à la marche augmente l'activation préfrontale par rapport à la marche seule, cette activation est en partie expliquée par la difficulté ressentie chez les parkinsoniens. Le caractère fiable, reproductible et bien toléré de la fNIRS et de la marche sur tapis roulant pourrait permettre des applications dans le domaine de la rééducation de la maladie de Parkinson.

Mots-clés

Maladie de Parkinson, fNIRS, marche, double tâche, cortex préfrontal, tapis roulant.

ABSTRACT

Prefrontal cortex activation measured by near-infrared spectroscopy in patients with Parkinson's disease during dual task walking.

Background: Gait impairment in Parkinson's disease is involved in reduction of autonomy. Performing a dual task (DT) while walking is particularly difficult among these patients. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) have been used to assess cerebral activation during DT in healthy young and older adults, and in some conditions such as Parkinson's disease (PD).

Objective: Measuring prefrontal activation of PD patients during dual task walking, in comparison to healthy older adults. Assessing their cognitive and motor performances and whether prefrontal activation was correlated to perceived mental effort.

Methods: 12 patients with PD were paired with 12 healthy older adults based on their age and their level of physical activity. A fNIRS device was used to measure left prefrontal oxygenation during walking alone or while performing a random number generation on a treadmill at two different speeds (self-selected or imposed of 3 km/h). Participants were asked to rate their perceived mental effort after each condition.

Results: A task effect on prefrontal activation was found, towards an increased activation during DT. But no significant difference was found between PD patients and older adults in their prefrontal activation, motor or cognitive performances. PD patients found the conditions significantly harder than older adults, and this mental effort was correlated to their prefrontal activation.

Conclusion: Dual task walking increases prefrontal activation in comparison to normal walking, and perceived mental effort accounts for some of this activation in PD patients. fNIRS and walking on a treadmill are safe, reproducible, and reliable methods that could allow applications in rehabilitation programs in Parkinson's disease.

Keywords:

Parkinson's disease, fNIRS, gait, dual task, prefrontal cortex, treadmill.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAÏSSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de
mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et
méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury

A Monsieur le Professeur Philippe CORCIA :

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury. J'admire votre implication auprès des patients et dans le domaine de la recherche. Je vous remercie de votre soutien au cours de ma formation et de votre confiance.

A Monsieur le Professeur Bernard FOUQUET :

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et d'avoir accepté d'être présent dans mon jury. J'espère à l'avenir avoir l'opportunité de travailler avec vous à nouveau.

A Monsieur le Professeur Vincent CAMUS :

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité et espère avoir de nouveau l'occasion de travailler avec vous.

A Monsieur Fabrice PRIEUR :

Je te remercie pour ta grande disponibilité, ta pédagogie et ton écoute tout au long de ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec toi et je suis heureuse de te compter parmi les membres de ce jury.

A Madame le Docteur Canan OZSANCAK :

Je vous remercie pour votre soutien durant ma formation et votre confiance. Vos connaissances et qualités relationnelles auprès des patients, des équipes médicales et paramédicales sont un exemple pour moi. Je vous remercie infiniment de votre grande aide, de votre disponibilité et de m'avoir accordé votre confiance.

A Monsieur le Docteur Pascal AUZOU

Je vous remercie sincèrement de m'avoir permis de participer à ce travail. J'admire votre pédagogie et l'implication dont vous avez preuve dans ma formation et c'est un grand honneur de pouvoir continuer à travailler avec vous. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Remerciements

A toute l'équipe de neurologie du CHU, infirmières, aides-soignantes, orthophoniste et secrétaires. Merci pour votre gentillesse, votre incroyable accueil et votre aide au quotidien. Vous m'avez vu et aidé à grandir (ou pas !) ces dernières années, votre soutien et votre bonne humeur ont été indispensables pour moi. Je suis très heureuse de pouvoir continuer à faire un bout de chemin avec vous.

A mes chefs et collègues, Marie, Mariam, Séverine, Oana, Stéphane, Jérémie, Julien, Coline, Anne-Sophie, Elisabeth, Nadège, Anna-Chloé, Emilie, Natalia, Alice, merci de votre encadrement, de tout ce que j'ai pu apprendre et que je continuerais à apprendre à vos côtés. Merci beaucoup à Aude pour ton soutien et tes encouragements. Merci au Docteur Renard pour son accueil, sa pédagogie et son enthousiasme.

A mes co-internes, amis, Céline, Arnaud, Sofiane, Auriane, Cynthia, ma petite Clémence, aux plus jeunes Pauline, Solenne, et aussi aux désormais plus « vieux », Lucile, Juliette, Christophe, Alexandre, Natalie, et à la vieille mais jeune dans sa tête Emilie, ce fut un plaisir d'avoir partagé tous ces moments avec vous et de pouvoir continuer à le faire à l'hôpital et surtout en dehors. A mes co-internes, colocataires mais avant tout amis, Rémi, Guillaume, merci pour votre soutien et votre compagnie pas si désagréable.

A Flo, Emilie, Danou, Céline, Bertille, Doris, merci pour tous ces souvenirs et moments passés ensemble, aussi bien sur les bancs de la fac, qu'autour de festins ou sous la pluie écossaise et bien qu'aux quatre coins de France (ou du globe pour certaines !) pour tous les autres à venir. A Marion pour ton amitié et (un peu) ta folie, Jordan, Romain pour les soirées karaoké improvisées et les prochaines.

A mes parents et mes frères, merci de m'avoir soutenue et parfois supportée, sans vous je n'y serais pas arrivée, sincèrement. Merci à Rahma pour les heures passées au téléphone à supporter mes multiples questions. Merci à ma famille, ici ou ailleurs, pour tous leurs encouragements et leur soutien.

A Dadi.

Table des matières

1	INTRODUCTION	14
1.1	Troubles de la marche dans la maladie de Parkinson	14
1.2	Principe de la fNIRS.....	14
1.3	Marche et activation cérébrale	15
1.3.1	Marche normale	15
1.3.2	Double tâche à la marche.....	15
1.3.3	Vieillessement normal.....	16
1.3.4	Pathologies neurologiques.....	16
1.3.5	Maladie de Parkinson	16
1.4	Objectif de l'étude	17
2	SUJETS ET METHODES	18
2.1	Population de l'étude	18
2.2	Méthodes	18
2.2.1	Procédure.....	18
2.2.2	Déroulement du test.....	18
2.2.3	Mesures.....	19
2.2.4	Analyses statistiques	21
3	RESULTATS.....	22
3.1	Caractéristiques des sujets.....	22
3.2	Activation du cortex préfrontal au cours de la marche et de la double tâche	23
3.3	Performance motrice et cognitive à la double tâche	25
3.4	Perception de la difficulté de la tâche	25
3.5	Corrélation entre activation cérébrale et difficulté perçue	26
4	DISCUSSION	27
4.1	Double tâche dans la maladie de Parkinson : activation cérébrale.....	27
4.1.1	Résultats de la littérature en fNIRS.....	27
4.1.2	Interprétation de l'hyperactivation frontale	28
4.1.3	Performance cognitive.....	32
4.1.4	Performance de marche	32
4.1.5	Corrélation entre performance et activation cérébrale	32
4.2	Limites	33
4.2.1	Choix de la technique de fNIRS	33

4.2.2	Design de l'étude	34
4.2.3	Sélection des sujets	34
4.3	Avantages.....	35
4.3.1	Reproductibilité et faisabilité.....	35
4.3.2	Intérêt dans la rééducation	35
5	CONCLUSION	36
6	BIBLIOGRAPHIE.....	37
7	ANNEXES.....	43
7.1	Annexe 1. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (Hughes et al. 1992)...	43
7.2	Annexe 2. Stades de Hoehn et Yahr (1967)	44
7.3	Annexe 3. Mini Mental State Examination (MMSE).....	45
7.4	Annexe 4. Echelle Gériatrique de Dépression (GDS)	47
7.5	Annexe 5. Questionnaire d'activités physiques (Modifiable Activities Questionnaire : MAQ) (Vuillemin et al. 2000).....	48
7.6	Annexe 6. Echelle UPDRS (Fahn et Elton, 1987)	49
7.7	Annexe 7. Echelle de difficulté perçue (Delignières et al. 1994).....	50

Abréviations

fNIRS : spectroscopie fonctionnelle aux rayons proches de l'infrarouge (*functional near-infrared spectroscopy*)

IRM : imagerie par résonance magnétique

TEP-TDM : tomographie par émissions de positon couplée au scanner

MMSE : *Mini Mental State Evaluation*

GDS : *Geriatric Depression Scale*

MAQ : *Modifiable Activity Questionnaire*

UPDRS III : *Unified Parkinson Disease Rating Scale*, partie motrice

GAC : génération aléatoire de chiffres

CGAC : tâche contrôle de génération aléatoire de chiffres

EPD : échelle de perception de la difficulté

O₂Hb : oxyhémoglobine

HbR : hémoglobine réduite ou désoxyhémoglobine

STps : marche seule à vitesse spontanée (*single task preferred speed*)

STis : marche seule à vitesse imposée (*single task imposed speed*)

DTps : double tâche à vitesse spontanée (*double task preferred speed*)

DTis : double tâche à vitesse imposée (*double task imposed speed*)

SMT : stimulation magnétique transcrânienne

1 INTRODUCTION

1.1 Troubles de la marche dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième pathologie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer, son incidence est estimée entre 10-50 cas pour 100 000 personnes par an, avec une prévalence variable selon les tranches d'âge entre 100 et 300 pour 100 000 personnes [1]. Elle est caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire entraînant une diminution du taux de dopamine dans le striatum et une perturbation du contrôle moteur. L'étiologie et la physiopathologie conduisant à l'installation de la neurodégénérescence sont encore incomplètement élucidées, mais le rôle toxique d'agrégats de protéine alpha synucléine mal conformée serait établi, avec une accumulation de ceux-ci au sein des « corps de Lewy ».

Elle est responsable de troubles de la marche apparaissant de manière constante avec l'évolution de la maladie. Initialement peu marqués avec seulement une gêne pour accélérer le pas, la vitesse de marche se ralentit progressivement, les pas se raccourcissent, le démarrage devient plus difficile et la posture se modifie en antéflexion, et cela même par rapport à des personnes âgées sujettes à des chutes. Ces troubles de la marche augmentent le risque de chute, de handicap et contribuent à la réduction de l'autonomie. Des études prospectives montrent qu'entre 45 et 68% des parkinsoniens chuteraient chaque année [2], dont une proportion importante (50-86%) chuteraient de manière répétée [3]. Les troubles de la marche sont d'autant plus importants lorsque l'environnement se complexifie, comme pendant une double tâche ou lors du franchissement d'un obstacle [4], qui nécessitent l'utilisation de ressources motrices et cognitives supplémentaires.

En comparaison à des sujets âgés, la réalisation d'une double tâche pendant la marche chez le parkinsonien altère davantage les performances de marche telles que la vitesse ou la longueur du pas, et particulièrement la variabilité de la marche. Ces performances sont détériorées quel que soit le type de double tâche réalisée (calcul, moteur, langage, mémoire) [5] et seraient corrélées à de moins bonnes fonctions exécutives [6], [7]. En effet les patients parkinsoniens non déments sont moins performants que des sujets âgés sains aux épreuves testant les fonctions exécutives telles que l'attention divisée, la planification, l'inhibition, la mémoire de travail, la flexibilité mentale ou le raisonnement abstrait. Ces fonctions exécutives, gérées par le cortex préfrontal, constitueraient le domaine cognitif le plus atteint dans la maladie de Parkinson [8] expliquant en partie le développement des troubles de la marche.

Compte tenu de l'impact des troubles de la marche dans la maladie de Parkinson, la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques et de l'effet des thérapeutiques améliorerait le pronostic de ces malades.

1.2 Principe de la fNIRS

La spectroscopie fonctionnelle dans le proche infrarouge (fNIRS) utilise des rayons lumineux compris dans une fenêtre optique de 700 à 900 nm, afin de quantifier certains constituants des tissus biologiques, tels que l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine, grâce à leurs propriétés d'interactions avec ces rayons. Dans la mesure optique, l'oxyhémoglobine serait le paramètre le plus représentatif des modifications de flux sanguin cérébral régional, illustrant de manière indirecte l'activité cérébrale et ses variations [9]. La fNIRS est une technique d'imagerie fonctionnelle validée face à d'autres méthodes telles que l'IRM fonctionnelle ou la TEP TDM en terme de résolution spatiale et temporelle [10].

L'avantage de cette technique par rapport aux autres imageries fonctionnelles est la possibilité de mesurer l'activation cérébrale en conditions dynamiques, comme lors de déplacements ou de mouvements, jusque-là étudiés par des tâches imaginées (*motor imagery*), permettant un reflet plus fiable de l'activation cérébrale réelle liée à une action. Son utilisation est en essor, essentiellement dans le domaine de la recherche en neurosciences [11] mais cette technique se développe également dans d'autres applications telles que la chirurgie (notamment vasculaire).

1.3 Marche et activation cérébrale

1.3.1 Marche normale

La marche est un comportement ciblé, dont l'initiation se fait par un signal volontaire via le cortex cérébral ou un signal émotionnel via le système limbique notamment l'hypothalamus (réponse de type « combat-fuite »). La commande du mouvement est ensuite transmise par des projections jusqu'au tronc cérébral au niveau de la région locomotrice mésencéphalique (comprendant le noyau pédonculopontin et cunéiforme) et la moelle épinière avec ses interneurons spinaux générateurs de rythme. Ces deux dernières structures participent au contrôle automatique de la marche, notamment l'ajustement postural et la production de mouvements rythmiques. Cette automaticité reste sous la surveillance des structures supra spinales via des projections ascendantes (spinothalamique, spinocérébelleuse, spinoréticulaire) permettant leur réadaptation [12].

L'implication des structures corticales lors de la marche a pu être illustrée par leur activation en imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle, TEP TDM, fNIRS) dans de nombreuses études s'intéressant à différentes conditions et populations [13], [14]. Les réseaux neuronaux seraient différents entre la marche réelle et imaginée ce qui rendrait la fNIRS plus intéressante dans l'étude de la locomotion [15], [16]. Les études en fNIRS de la marche simple chez des sujets jeunes sains retrouvent principalement une implication du cortex primaire sensorimoteur médial et de l'aire motrice supplémentaire [16], [17], mais également de l'aire prémotrice et du cortex préfrontal [18]. Lorsque les conditions de marche se complexifient, par exemple une modification de la vitesse [18], [19] ou une exigence de pas précis [20], le cortex préfrontal, notamment à gauche, est particulièrement activé. Cette hyperactivation a également été mise en évidence avant même que l'action ne débute, la préparation à la marche (par exemple en prévenant le sujet avant le démarrage d'un tapis roulant) entraîne l'activation du cortex préfrontal et prémoteur avant même le démarrage et persiste pendant toute la durée de la marche. Cette activation anticipée peut expliquer les meilleures performances de marche constatées chez les sujets prévenus par rapport à ceux qui ne l'ont pas été [21].

Certaines structures semblent donc plutôt participer à l'automaticité de la marche et d'autres permettent la préparation et l'adaptation du programme moteur à l'environnement ou la volonté du sujet.

1.3.2 Double tâche à la marche

Les fonctions exécutives en particulier les capacités attentionnelles et de double tâche, contrôlées au niveau du cortex préfrontal, jouent un rôle dans les performances de marche. L'altération des fonctions exécutives liée au vieillissement serait fortement corrélée au risque de chute [22], au handicap et à la mortalité [23]. Ce déclin des fonctions exécutives entraîne un ralentissement de la marche [24], [25], une plus grande variabilité de la longueur des pas [26] et cet impact serait spécifique aux fonctions exécutives. En effet l'étude de *van Iersel et al* [27] retrouvait cette association entre variabilité de la marche et fonctions exécutives, testées par la vitesse de traitement au *Trail Making Test* et l'inhibition au test de *Stroop*, mais pas avec les fonctions mnésiques.

Chez le sujet sain, les études en fNIRS lors d'une double tâche à la marche montrent principalement un niveau d'activation du cortex préfrontal supérieur à celui de la marche seule, quels que soient l'âge et les tâches cognitives réalisées (épreuves de fluence verbale [28] ou de soustraction successive [29]). De plus il existerait une latéralisation préférentielle à gauche de cette activation lors d'une double tâche cognitive [23]. Cette hyperactivation ne serait pas seulement une réponse à la tâche cognitive mais reflèterait la charge supplémentaire que représente l'association des deux actions [30].

1.3.3 Vieillesse normale

Les troubles de la marche et en particulier le ralentissement de la vitesse de marche constatés avec le vieillissement seraient prédictifs de l'évolution vers un déclin cognitif. Cela participe à l'intérêt d'étudier l'effet du vieillissement sur la physiopathologie de la marche comme la réponse hémodynamique cérébrale. L'activation préfrontale des sujets âgés augmenterait dès la marche simple et davantage lors de la double tâche en comparaison à des sujets jeunes [31], [32]. Cette hyperactivation servirait à compenser la diminution des ressources liée au vieillissement et permettrait d'améliorer les performances cognitives et motrices, comme la longueur du pas [23]. Toutefois cette hyperactivation pourrait s'avérer insuffisante pour maintenir ces capacités : dans l'étude d'*Harada et al* [18] chez des sujets âgés, une activation plus importante du cortex préfrontal gauche était retrouvée dans le groupe ayant de moins bonnes performances de marche (ralentissement de la vitesse). Un constat similaire est fait lorsque davantage de ressources cognitives sont requises comme pour franchir un obstacle [33]

Cette capacité de compensation pourrait donc être limitée, l'activation préfrontale serait moins latéralisée et moins efficace avec le vieillissement, notamment lors d'une double tâche [34]. En faveur de cette inefficacité, l'étude de *Holtzer et al* [28] retrouvait à l'inverse une activation préfrontale plus faible chez les sujets âgés lors d'une simple ou d'une double tâche en comparaison à des sujets jeunes.

1.3.4 Pathologies neurologiques

Cette diminution des ressources préfrontales avec le vieillissement normal aurait également été décrite dans certaines pathologies neurologiques. Chez des sujets atteints de trouble cognitif débutant (*Mild Cognitive Impairment*), une activation frontale plus importante est mise en évidence de manière similaire lors d'une double tâche à la marche par rapport à la marche normale, et serait aussi corrélée avec l'atteinte des fonctions exécutives (mesurée par test de Stroop) [35]. Dans la sclérose en plaques, la marche seule et en double tâche active davantage le cortex préfrontal que chez des sujets sains [36]. Quant aux personnes ayant un antécédent d'AVC avec séquelles motrices, l'activation frontale en marche simple et en double tâche est plus importante et plus soutenue que chez des sujets sains jeunes et âgés, d'autant plus lorsque le déficit moteur est important, pouvant traduire à nouveau de ce phénomène de compensation [31].

1.3.5 Maladie de Parkinson

Les structures cérébrales impliquées dans la marche seraient identiques entre les parkinsoniens et les sujets sains [37] :

- les ganglions de la base : sélection des programmes moteurs ;
- le cervelet : génération des rythmes ;
- le cortex sensoriel : gestion des afférences extérieures proprioceptives ;
- le cortex temporopariétal : intégration sensorielle multimodale des informations externes et mise à jour des données environnementales ;
- le cortex préfrontal : sélection des informations sensorielles pertinentes et adaptation du programme de marche.

Toutefois le degré d'implication de ces structures dans la maladie de Parkinson serait différente [38]–[40]. Plusieurs études se sont intéressées à l'activation cérébrale dans la maladie de Parkinson lors de la marche simple ou en double tâche. Dans l'étude de *Maidan et al* [38], des sujets parkinsoniens et des sujets âgés étaient soumis à des épreuves de marche virtuelles (marche normale, franchissement d'obstacle, navigation dans un parcours) et l'activation cérébrale était mesurée par IRM fonctionnelle. Il était retrouvé une plus grande activation frontale, occipitale et cérébelleuse chez les parkinsoniens lors de la marche normale et avec obstacle, qui d'après les auteurs, suggérerait également l'existence d'un mécanisme de compensation dans cette maladie. Cependant lors de la

navigation virtuelle, cette hyperactivation n'était pas retrouvée, ce qui serait expliqué par un niveau de difficulté différent pouvant dépasser ces capacités de compensation.

L'utilisation de la fNIRS permet de tester de manière non virtuelle l'implication des régions corticales dans la marche sous différentes conditions chez le sujet parkinsonien [41]. Des études s'intéressant à l'activation du cortex préfrontal en fNIRS lors de la marche simple ont montré une augmentation de cette activation [42]–[44], surtout lorsque les performances de marche sont moins bonnes comme chez les patients sujets au freezing [44] ou avec une vitesse de marche inférieure à 1m/seconde [43]. Chez ces patients « moins bons marcheurs » l'activation préfrontale serait en particulier augmentée lors du demi-tour ou du franchissement d'obstacle en comparaison à des sujets âgés ou des parkinsoniens sans troubles de marche [42]. La fNIRS a également été utilisée pour explorer la double tâche à la marche dans la maladie de Parkinson. Dans l'étude de *Nieuwhof et al* [45], les sujets devaient réaliser trois tâches cognitives différentes lors de la marche (compter, soustraire de 3 en 3, répéter des séries de chiffres), une augmentation de l'activation préfrontale était mise en évidence quelle que soit la tâche cognitive. Dans la deuxième étude, celle de *Maidan et al* [42], la réalisation d'une soustraction de 3 en 3 lors de la marche ne montrait au contraire pas d'augmentation de l'activation préfrontale chez le sujet parkinsonien, alors que c'était le cas chez le sujet âgé et chez les parkinsoniens lors de la marche simple ou du franchissement d'obstacle. La modification de l'activation cérébrale lors de la double tâche paraît donc discutée, le cortex préfrontal pourrait être sollicité à des degrés variables selon la tâche réalisée ou les caractéristiques des patients, et des phénomènes physiopathologiques différents pourraient être impliqués.

1.4 Objectif de l'étude

La mesure de l'activité cérébrale par fNIRS lors de la double tâche à la marche a déjà fait l'objet de nombreuses études chez les sujets sains, jeunes et âgés, mais peu d'études dans la maladie de Parkinson et avec des résultats discordants. Leurs différences pourraient être liées à une hétérogénéité de population, du nombre de sujets, de conditions de réalisation des épreuves de marche ou de performance des sujets à la tâche cognitive (non contrôlées dans ces études). La mise en évidence d'une activation préfrontale plus importante pourrait être en faveur d'un mécanisme de compensation, alors que son absence orienterait vers une perte d'efficacité de l'activation cérébrale à l'origine des troubles de la marche dans la maladie de Parkinson.

Notre objectif principal était d'étudier l'activation préfrontale en fNIRS lors de la marche chez des sujets parkinsoniens en fonction de la réalisation ou non d'une double tâche cognitive, et de les comparer à des sujets âgés sains.

Nous avons également cherché l'existence d'une différence de performance cognitive ou motrice entre les sujets lors de la double tâche ou la présence d'une corrélation entre la perception de la difficulté et l'activation cérébrale susceptible d'expliquer d'éventuelles différences entre les sujets.

2 SUJETS ET METHODES

2.1 Population de l'étude

Au total, 24 sujets ont été inclus dans l'étude : 12 patients parkinsoniens et 12 sujets sains âgés, appariés sur le sexe, l'âge et le niveau d'activité physique (actifs ou inactifs). Les patients parkinsoniens étaient inclus si le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique était conforme aux critères de la *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (UKPDSBB, **annexe 1**) [46], si leur maladie était légèrement ou modérément sévère telle que définie par un stade Hoehn et Yahr entre I ou II (**annexe 2**), si le traitement médicamenteux antiparkinsonien n'avait pas été modifié au cours du dernier mois et s'ils n'avaient aucun antécédent de chute ou de trouble cognitif majeur. Les sujets contrôles devaient être âgés de 60 à 85 ans, être capables de marcher plus de 5 minutes sans aide technique et ne pas avoir de trouble cognitif ou psychiatrique.

Les sujets étaient exclus en cas de pathologie orthopédique ou neurologique susceptible de retentir sur la marche, de score MMSE inférieur à 24/30 (*Mini Mental State Evaluation*, **annexe 3**), de stade Hoehn et Yahr supérieur ou égal à III, d'instabilité posturale ou d'anomalie cardiaque au repos (hypertension artérielle ou anomalie à l'ECG). Un syndrome dépressif identifié par un score d'échelle gériatrique de dépression (*Geriatric Depression Scale* ou GDS, **annexe 4**) supérieur à 10 ne constituait pas un critère d'exclusion.

Les sujets sains âgés ont été recrutés par le biais d'annonces locales et les sujets parkinsoniens au sein des patients suivis dans le service de neurologie du CHR d'Orléans. Tous les participants avaient remis leur consentement écrit avant la participation à l'étude, approuvée par le Comité de Protection des Personnes Ile de France VI le 30/01/2019 et déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

2.2 Méthodes

2.2.1 Procédure

Tous les participants devaient au préalable répondre au questionnaire MAQ (*Modifiable Activity Questionnaire*, **annexe 5**) [47] sur la quantité d'activité physique pratiquée, permettant leur qualification en sujets actifs ou inactifs. Cette classification avait été définie grâce à la comparaison du score MAQ de volontaires à leur auto-qualification en tant que personnes actives physiquement ou non. L'inactivité était retenue si les sujets effectuaient moins de 2 heures d'activité physique par semaine et ils étaient considérés actifs au-delà de 4h/semaine.

Lors de la visite d'inclusion, les caractéristiques suivantes étaient recueillies pour tous les sujets : âge, poids, taille, tension artérielle, score gériatrique de dépression (GDS) et MMSE. Dans le groupe parkinson, étaient également déterminés : le score UPDRS III (*Unified Parkinson Disease Rating Scale*, partie motrice, **annexe 6**), le stade Hoehn et Yahr, la durée d'évolution de la maladie, le traitement en équivalent dopa/jour, la présence d'un freezing ou d'une festination. Tous les participants devaient effectuer un essai de génération aléatoire de chiffres (GAC) debout au repos pendant une minute, un test de station unipodale et un test de marche de 6 minutes.

2.2.2 Déroulement du test

Le jour du test, le sujet se familiarisait tout d'abord avec le tapis roulant, en marchant pendant une minute à une « vitesse imposée » de 3 km/heure, cette vitesse a été choisie car étant relativement faible et sans risque pour les sujets, la plupart n'ayant jamais marché sur un tapis roulant. Elle correspond aussi à la vitesse moyenne de marche en conditions simples chez des parkinsoniens décrite dans la littérature [48]. Ensuite, afin de déterminer leur vitesse confortable (appelée « vitesse spontanée »), chaque sujet devait marcher à des vitesses progressivement croissantes sur le tapis roulant jusqu'à identifier celle où il se sentait capable de marcher plusieurs minutes sans difficulté. Nous avons supposé que la réalisation du test à deux vitesses différentes permettrait d'éviter que la vitesse ne constitue un biais, en étant soit trop rapide ou lente, tout en garantissant des conditions

d'épreuves identiques entre les participants. Le sujet était ensuite équipé d'un capteur de fNIRS au niveau frontal gauche et de la cuisse enregistrant respectivement l'oxygénation préfrontale gauche et l'oxygénation musculaire (non abordée dans cette étude).

L'épreuve débutait immobile, en position assise pendant 3 minutes puis debout sur le tapis roulant pendant 5 minutes. Le sujet devait ensuite énoncer des chiffres de 0 à 9 tout d'abord dans l'ordre pendant 2 minutes (tâche contrôle de génération aléatoire de chiffres ou CGAC), puis dans un ordre aléatoire (génération aléatoire de chiffres ou GAC) pendant 2 minutes. La première partie de l'épreuve se terminait par 2 minutes de repos debout. Puis quatre tâches de marche différentes étaient soumises dans un ordre randomisé, déterminé pour chaque participant par tirage au sort lors de la visite d'inclusion. Ces épreuves étaient séparées à chaque fois par 2 minutes de repos debout sur le tapis et comprenaient : deux tâches de marche seule durant 2 minutes chacune à 3 km/h et à la vitesse spontanée et de même deux doubles tâches de 2 minutes aux deux vitesses associant la marche et la GAC. A la fin de chaque tâche, il était demandé au sujet de qualifier la difficulté ressentie de la tâche à l'aide d'une échelle de perception de la difficulté (EPD, *annexe 7*).

Un déroulement type du test est illustré dans la figure suivante (**Figure 1**).

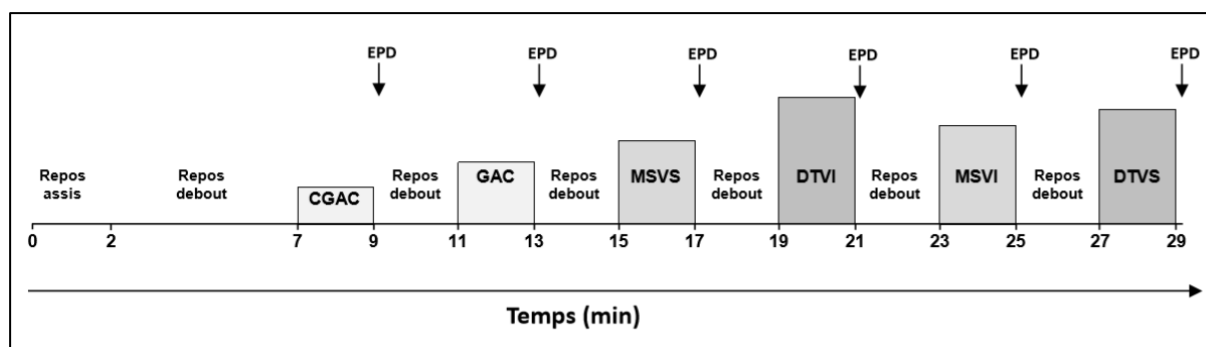


Figure 1 : Déroulement du test.

CGAC : tâche contrôle de génération aléatoire de chiffres ; **GAC** : tâche génération aléatoire de chiffres ;

MSVI : marche simple à vitesse imposée ; **MSVS** : marche simple à vitesse spontanée ;

DTVI : double tâche à vitesse imposée ; **DTVS** : double tâche à vitesse spontanée ;

EPD : échelle de perception de la difficulté.

2.2.3 Mesures

Activation préfrontale (ou oxygénation préfrontale)

L'oxygénation était mesurée de manière continue, par un dispositif de spectrométrie dans le proche infrarouge fNIRS (Oxymon, Artinis Medical system, Pays-Bas) permettant l'analyse de la concentration d'oxyhémoglobine (O_2Hb), de désoxyhémoglobine (HbR : hémoglobine réduite) et d'hémoglobine totale, représentant respectivement l'apport en O_2 , l'extraction d' O_2 , et le volume sanguin. La lumière était émise aux longueurs d'onde de 764 et 857 nm. Le dispositif fNIRS choisi est un modèle à onde continue, le seul capable de déterminer de faibles changements hémodynamiques lors de l'activation cérébrale en comparaison à d'autres types de fNIRS (comme celui à domaine fréquentiel ou à résolution temporelle), et il correspond à la technique la plus utilisée dans la littérature.

Le dispositif de fNIRS était constitué d'un photorécepteur et de deux diodes émettrices de lumière proche infrarouge, les sources et le détecteur étaient séparés de 38 mm, permettant une pénétration de la lumière jusqu'à 19 mm de profondeur et ainsi une mesure de l'oxygénation corticale. Il était positionné sur le front du sujet, d'après le système EEG 10-20 (à hauteur de 10% entre le nasion et l'inion et à distance du nasion de 5% de la circonférence du crane vers la gauche), ciblant approximativement l'aire 10 de Brodmann à gauche correspondant au cortex préfrontal antérieur et dorsolatéral gauche. Le choix de cette localisation unique permettait de rendre l'installation du dispositif d'enregistrement et l'analyse de données plus faciles, et a été guidé par l'implication de cette zone dans la marche, la réalisation de tâche cognitive et la double tâche comme mentionné

précédemment. Le logiciel Oxysoftversion 2.0.49 (Artinis Medical Systems, Elst, the Netherlands) a été utilisé pour la collecte des données, et permettait entre autres de vérifier continuellement la qualité du signal et l'absence d'artéfacts. De plus afin de minimiser les artéfacts de lumière et de mouvement, les optodes étaient masquées de la lumière environnante par un élastique et un bonnet de bain et les câbles étaient suspendus. Il était demandé au sujet lors des phases de repos d'éviter de penser et de bouger, de même lors des tâches de marche il devait garder la tête et les yeux les plus immobiles possibles pour éviter l'enregistrement de réponses physiologiques parasites. Le signal fNIRS était recueilli à une fréquence de 10 Hz (soit 10 mesures par seconde) et moyenné toutes les secondes.

Lors de chaque repos les mesures de concentration d'oxyhémoglobine et d'hémoglobine des 45 premières secondes et des 15 dernières secondes étaient exclues pour éviter d'enregistrer l'activité résiduelle de la tâche réalisée précédemment et celle correspondant à l'anticipation de la tâche suivante. Une valeur moyenne d'oxygénation cérébrale était ainsi générée pour chaque période de repos. Pour chaque tâche, la mesure était réalisée sur la totalité des 2 minutes. La moyenne obtenue pour chaque tâche était alors comparée à celle du repos la précédant définissant ainsi une variation moyenne d'oxygénation cérébrale. Si nous avons comparé l'oxygénation de chaque tâche à un seul enregistrement de repos au début de l'épreuve, il y aurait un risque d'obtenir une variation erronée en fin d'enregistrement pouvant être liée à la fatigue, d'où la décision d'interposer un repos entre chaque tâche.

Performance cognitive

La génération aléatoire de chiffres (GAC) consistait à réciter à voix haute et le plus rapidement possible sur 2 minutes, des chiffres au hasard compris entre 0 et 9, en veillant à ne pas donner deux fois le même chiffre ou deux chiffres qui se suivent (exemple 3-4 ou 8-7 : appelés « adjacences »). Afin d'encourager la réaction la plus naturelle possible, il n'était pas précisé au sujet s'il devait prioriser la tâche cognitive ou motrice. La génération aléatoire de chiffres est une épreuve testant les fonctions exécutives [49], comme l'attention, l'inhibition et la mémoire de travail. Elle présente l'avantage de pouvoir être répétée sans entraîner d'apprentissage, contrairement à d'autres tests comme la fluence verbale ou le Stroop [50] [51]. Un autre avantage est la possibilité d'obtenir une évaluation de la performance cognitive, en analysant le nombre de chiffres émis, la capacité de suppression des réponses habituelles (comme les adjacences) ou l'adoption de stratégies alternatives. Différentes stratégies ont été décrites dans la littérature [52], ayant donné lieu à plusieurs définitions, telles que :

- la répétition :
 - o « *redundancy* » : répétition préférentielle de certains chiffres,
 - o « *coupon* » : correspondant au nombre de réponses produites avant que toutes les alternatives de réponses n'aient été données ;
- la production de cycles :
 - o « *repetition gap* » : intervalle entre la répétition d'un même chiffre,
 - o « *turning point index ou TPI* » : nombre de réponses données jusqu'à un changement entre des valeurs ascendantes et descendantes ;
- la production de séries (*runs* : séries de chiffres croissants).

Chaque épreuve de génération aléatoire de chiffres bénéficiait d'un enregistrement vocal, un logiciel permettait a posteriori de comptabiliser le nombre de chiffres émis, d'erreurs ou l'utilisation de stratégies alternatives. Dans notre étude, nous avons choisi de retenir les adjacences et le nombre de chiffres émis comme indicateurs de la performance cognitive, il était émis l'hypothèse qu'ils s'agiraient des paramètres les plus sensibles dans notre population. Une lenteur de production pourrait être attendue dans la maladie de Parkinson, ce qui réduirait le nombre de chiffres émis, et les adjacences font partie des erreurs à la GAC les plus fréquentes [53]. Le score d'adjacences était défini par le nombre de paires de chiffres accolés (qu'ils soient dans un ordre croissant ou décroissant) en comparaison au nombre total de paires de chiffres. Il était exprimé en pourcentage et pouvait être compris entre 0% en l'absence de paires adjacentes et 100% si la séquence de chiffres produite par le sujet en était entièrement composée.

Performance motrice

La vitesse étant imposée par le rythme du tapis roulant, c'est le coefficient de variation de la longueur du pas qui a été choisi comme indicateur de la performance motrice (ou coefficient de variabilité de la marche) [54]. La mesure de la longueur du pas était effectuée grâce à un système d'analyse du mouvement et d'évaluation fonctionnelle (OptoGait, Microgait, Bolzano, Italia). Cet appareil était constitué de deux rails d'un mètre, fixés sur les côtés du tapis roulant et collectant les données à l'aide d'un logiciel (OptoGait version 1.12.1.0). Le coefficient de variabilité de la marche était calculé grâce au rapport de l'écart-type de la longueur du pas sur sa moyenne, ainsi une variation de 10 cm sur une longueur de 1 m était équivalente à une variation de 5 cm sur 50 cm.

Perception de la difficulté de la tâche

La difficulté était déterminée à la fin de chaque tâche grâce à une échelle de perception de la difficulté (EPD) composée de 15 échelons permettant une description subjective verbale allant de 1 « extrêmement facile » à 15 « extrêmement difficile » [55]. Cette échelle était présentée aux participants quinze secondes après la fin de chaque tâche.

2.2.4 Analyses statistiques

La comparaison entre les moyennes de variations de O₂Hb, HbR, des EPD et des indicateurs de performance (motrice et cognitive) ont été réalisées pour les 4 tâches à l'aide d'un test de Student apparié ou un test des rangs signés de Wilcoxon. La performance n'a été évaluée que lors des doubles tâches car le but était de déterminer l'impact de la double tâche sur la performance dans la maladie de Parkinson. Compte tenu de la répétition des comparaisons, les valeurs de « p » ont été ajustées par la méthode de Holm.

Afin d'évaluer le rôle du cortex préfrontal lors de tâche de complexité croissante, une ANOVA à un facteur intra-sujet et une analyse post-hoc (test de Tukey) ont été utilisées pour comparer les moyennes de variation d'O₂Hb dans chaque groupe et pour chacune des 4 tâches. La même méthode a été employée pour comparer les moyennes de l'échelle de perception de la difficulté.

Dans le but de déterminer l'existence d'un lien entre l'activation préfrontale et la difficulté perçue de la tâche, un modèle linéaire a été créé dans chaque groupe. Dans ces modèles, la variable dépendante était la variation d'O₂Hb, et la puissance de la relation entre ces deux paramètres était indiquée par le coefficient de détermination « R² ajusté », reflétant la part de la variance d'O₂Hb expliqué par la difficulté ressentie.

Ces analyses statistiques ont été exécutées grâce au logiciel R v.3.6.0 et RStudio (package lme4, psych, multcomp et ade4).

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques cliniques et démographiques des sujets sont résumées dans le **Tableau 1**. Les séniors et les parkinsoniens étaient relativement actifs physiquement, seules 2 paires de séniors/parkinsoniens étaient considérés comme peu actifs. A noter qu'une patiente du groupe parkinsonien bénéficiait d'un traitement par stimulation sous-thalamique bilatérale depuis 6 ans.

Les seules différences significatives entre les deux groupes sont la vitesse de marche spontanée sur tapis roulant ($p = 0,009$) et la distance parcourue au test de marche de 6 min ($p = 0,02$), plus faibles dans le groupe Parkinson. Dans le groupe de sujets âgés sains, la vitesse spontanée sur le tapis roulant est toujours supérieure ou égale à la vitesse imposée de 3 km/h. Alors que dans le groupe des sujets parkinsoniens, la vitesse moyenne est inférieure à 3 km/h, à titre individuel cela concernait 3 patients (les 8 autres ont une vitesse spontanée plus élevée que la vitesse imposée de 3 km/h). A noter qu'une patiente parkinsonienne n'a pas été capable de marcher à la vitesse imposée de 3 km/h, il s'agissait d'une femme de 66 ans qui avait la vitesse spontanée sur le tapis roulant la plus faible à 1,8 km/h, la durée d'évolution de la maladie la plus longue et la dose équivalent lévodopa la plus élevée du groupe parkinson. Cette patiente ainsi que son sujet apparié ont été exclus des analyses statistiques suivantes, qui ont donc été réalisées sur 11 parkinsoniens et leurs 11 sujets appariés.

	Parkinsoniens (n=12)	Sujets âgés (n=12)	p
Age (années)	65,5 ± 4 (58-71)	67,1 ± 2,8 (64-71)	0,27
Sexe (H/F)	6/6	6/6	/
Taille (cm)	164,2 ± 7,3 (157-182)	166,3 ± 10 (152,5-187)	0,56
Poids (kg)	64,5 ± 5,2 (56-73)	66,9 ± 11,7 (48-79)	0,54
Durée maladie (années)	6,4 ± 6,3 (1-20)	/	/
UPDRS-III (/56)	10,1 ± 4,5 (5-20)	/	/
Hoehn & Yahr	1,4 ± 0,5 (1-2)	/	/
LED (mg/j)	410 ± 312 (100-1175)	/	/
MMSE	29,2 ± 0,7 (28-30)	28,7 ± 1,4 (25-30)	0,37
GDS	6,2 ± 6,1 (1-22)	3,8 ± 3,3 (0-9)	0,2
MAQ	5,6 ± 4,3 (2,1-18,2)	6,6 ± 3,9 (1,54-15,31)	0,55
Distance au TM6M (m)	563,2 ± 61,7 (505-668)	648,7 ± 100,2 (460-766)	0,02*
TW-PS (km/h)	3 ± 0,6 (1,8-3,8)	3,7 ± 0,5 (2,8-4,4)	0,009*

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets

UPDRS-III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, partie motrice ; **LED** = levodopa equivalent dose ; **MMSE** = Mini Mental State Evaluation ; **GDS** : Geriatric Depression Scale ; **MAQ** = Modifiable Activity Questionnaire ; **TM6M** = test de marche de 6 minutes ; **TW-PS** = vitesse de marche spontanée sur tapis roulant (« treadmill walking preferred speed »)
Données exprimées en moyenne ± déviation standard ; (minimum – maximum) ; ou en ratio.

3.2 Activation du cortex préfrontal au cours de la marche et de la double tâche

Les valeurs moyennes des variations d'O₂Hb et HbR pour chaque groupe et chaque tâche de marche (simple et double tâche) sont résumées dans le **Tableau 2** et la **Figure 2**.

	O ₂ Hb			HbR		
	Parkinsoniens	Sujets âgés	p	Parkinsoniens	Sujets âgés	p
STps	0.23 (0.52)	-0.06 (0.79)	0.577	-0,24 (0,37)	-0,31 (0,54)	1
STis	0.69 (0.66)	0.01 (0.38)	0.054	-0,20 (0,43)	-0,27 (0,48)	1
DTps	0.83 (1.0)	0.29 (0.85)	0.412	-0,18 (0,51)	-0,49 (0,29)	0,097
DTis	1.41 (1.36)	0.61 (0.72)	0.249	-0,35 (0,81)	-0,51 (0,48)	0,02

Tableau 2 : Comparaison des mesures moyennes d'O₂Hb et HbR entre parkinsoniens et sujets âgés

O₂Hb : oxyhémoglobine ; **HbR** : désoxyhémoglobine ; **STps** : marche simple à vitesse imposée ; **STis** : marche simple à vitesse spontanée ; **DTps** : double tâche à vitesse de marche spontanée ; **DTis** : double tâche à vitesse de marche imposée. Données exprimées en moyenne (écart-type).

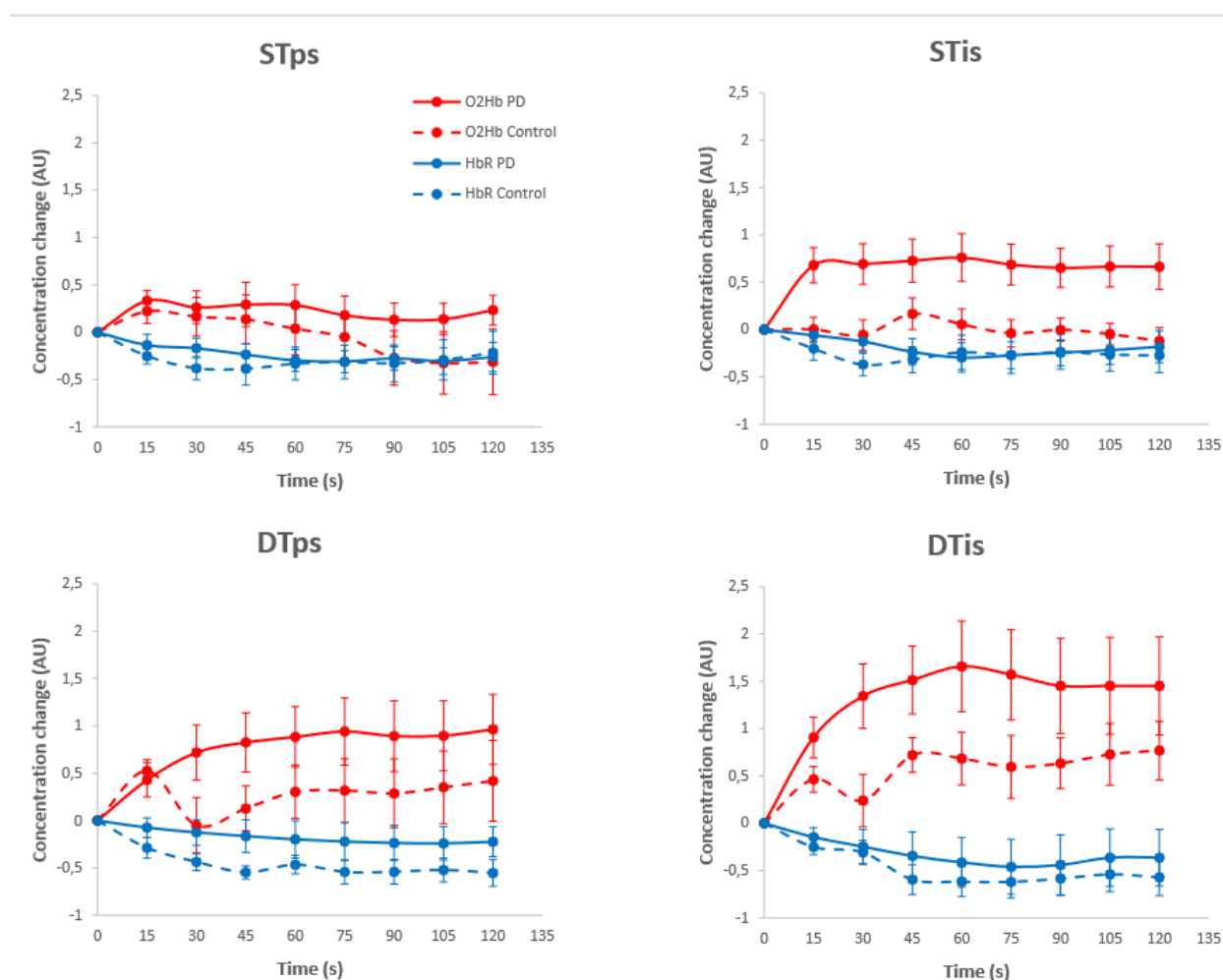


Figure 2 : Evolution au cours des épreuves de la concentration d'O₂Hb et HbR dans les deux groupes

STps : marche simple à vitesse spontanée, **STis** : marche simple à vitesse imposée, **DTps** : double tâche à vitesse spontanée, **DTis** : double tâche à vitesse imposée, **O₂Hb** : oxyhémoglobine, **HbR** : désoxyhémoglobine, **PD** : groupe parkinson, **Control** : groupe sujets âgés

Il est observé une réponse hémodynamique similaire entre les groupes avec une augmentation de O₂Hb en parallèle d'une réduction de HbR au cours des quatre tâches (illustrée dans la **Figure 2**). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de O₂HB ou HbR entre les deux groupes, quelle que soit la tâche réalisée (**Tableau 2**) après ajustement de la significativité par la méthode de Holm.

Au sein du groupe parkinson, il existe cependant un effet général de la tâche sur l'oxygénation cérébrale « O₂Hb » ($p=0,0248$), l'analyse post-hoc retrouve cette différence significative entre la marche seule à vitesse spontanée et la double tâche en vitesse imposée ($p=0,00637$). De même, dans le groupe de sujets âgés, cet effet global de la tâche est aussi mis en évidence ($p=0,0262$), l'analyse post-hoc identifie cette différence significative entre la double tâche en vitesse imposée et la marche simple à vitesse spontanée ($p=0,0205$) et la marche seule à vitesse imposée ($p=0,0385$) (voir **Figure 3**). Aucun résultat significatif n'était retrouvé avec le paramètre HbR.

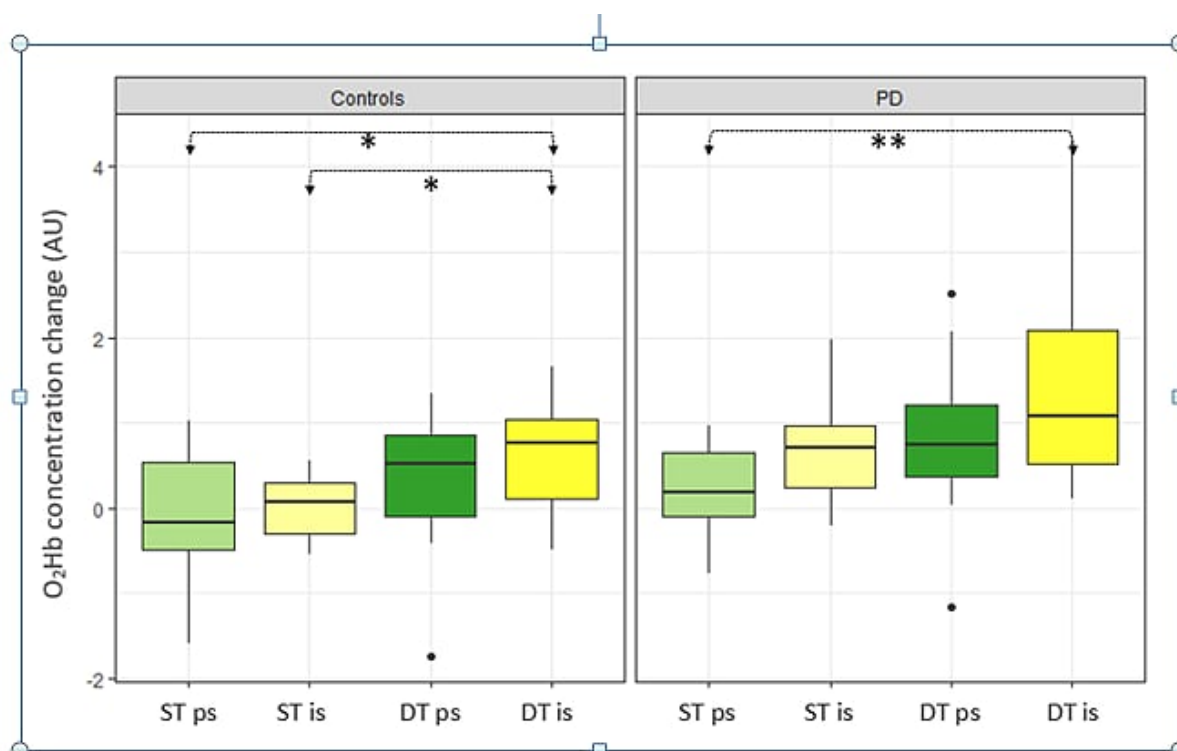


Figure 3 : Comparaison de la concentration d'O₂Hb entre les tâches au sein de chaque groupe

Controls = séniors appariés ; **PD** = groupe parkinson.

ST ps = marche seule à vitesse spontanée ; **ST is** = marche seule à vitesse imposée ; **DT ps** = double tâche à vitesse spontanée ; **DT is** = double tâche à vitesse imposée.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.3 Performance motrice et cognitive à la double tâche

La performance cognitive et motrice des deux groupes lors des doubles tâches est exposée dans le **Tableau 3**. Il n'est pas mis en évidence de différence significative de performance à la génération aléatoire de chiffres entre les deux groupes, quel que soit le paramètre analysé (nombre de chiffres émis ou d'adjacences produites). Il n'y a pas non plus de différence de variation de la longueur du pas entre les deux groupes, exprimée par le coefficient de variation (CV). Les parkinsoniens semblent donc avoir réussi à maintenir leurs capacités motrices et cognitives en double tâche.

		Parkinsoniens	Sujets âgés	p ajusté
DTps	Nombre/2min	86.6 (23.7)	80.4 (30.5)	1
	Adjacence (%)	13.8 (8.6)	16.8 (13.2)	1
	Longueur du pas (CV)	5.38 (2.9)	4.50 (1.9)	0.34
DTis	Nombre/2mn	91.6 (29.8)	90.8 (17.2)	1
	Adjacence (%)	15.9 (10.4)	17.3 (15.4)	1
	Longueur du pas (CV)	4.14 (1.1)	5.4 (2.9)	0.20

Tableau 3 : Performance cognitive et motrice des parkinsoniens et sujets âgés lors de la double tâche

DTps = double tâche à vitesse de marche spontanée ; **DTis** = double tâche à vitesse de marche imposée ; **CV** = coefficient de variation. Données exprimées en moyenne (écart-type).

3.4 Perception de la difficulté de la tâche

Les valeurs des scores de l'échelle de perception de la difficulté (EPD) des deux groupes et lors des 4 conditions sont données dans le **Tableau 4** et illustrées par la **Figure 4**. La double tâche est perçue comme plus difficile que la simple tâche dans les deux groupes ($p < 0.001$). L'analyse post-hoc appariée retrouve dans les deux groupes une différence significative entre la marche seule à vitesse spontanée et la double tâche aux deux vitesses ($p < 0.001$), et entre la marche seule à vitesse imposée et la double tâche aux deux vitesses ($p < 0.001$). Mais il n'y a pas de différence retrouvée au sein de chaque tâche selon la vitesse (**Figure 4**).

De plus, il existe une différence significative entre les deux groupes, la double tâche et la marche seule à vitesse spontanée sont perçues comme plus difficiles dans le groupe Parkinson avec un p à 0,016 (**Tableau 4**).

	Parkinsoniens	Sujets âgés	p
STps	5,1 (± 1,5)	3,6 (± 1,6)	0,016
STis	4,9 (± 2,1)	4,4 (± 2,1)	0,34
DTps	10,6 (± 1,8)	8,1 (± 1,6)	0,016
DTis	10,6 (± 2,4)	8,4 (± 2,5)	0,107

Tableau 4 : Perception de la difficulté des épreuves de marche chez les parkinsoniens et sujets âgés.

STps = marche seule à vitesse spontanée ; **STis** = marche seule à vitesse imposée ; **DTps** = double tâche à vitesse spontanée ; **DTis** = double tâche à vitesse imposée. Données exprimées en moyenne (écart-type).

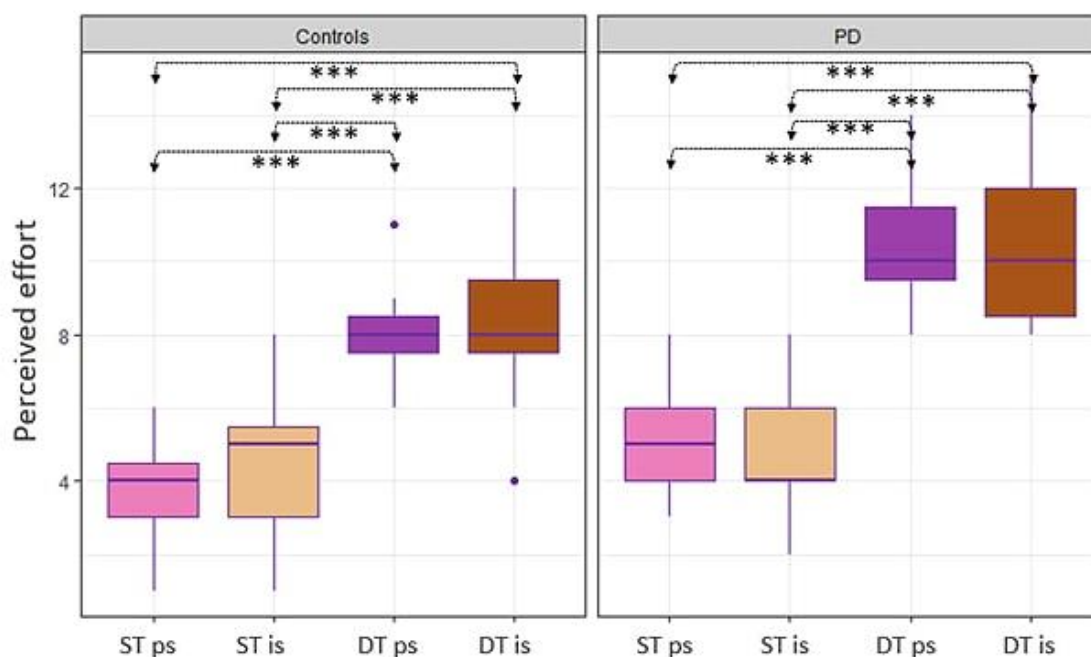


Figure 4 : Perception de la difficulté des épreuves de marche au sein de chaque groupe

STps = marche seule à vitesse spontanée, *STis* = marche seule à vitesse imposée, *DTps* = double tâche à vitesse spontanée ; *DTis* = double tâche à vitesse imposée. **PD** = groupe parkinson, **Controls** = séniors appariés, *** $p < 0.001$

3.5 Corrélation entre activation cérébrale et difficulté perçue

Il existe une association entre la perception de la difficulté de la tâche et l'activation préfrontale (mesurée par la variation de O_2Hb) dans le groupe Parkinson. Dans ce groupe, jusqu'à 60% de la variation d' O_2Hb est expliquée par le modèle. Dans le groupe de sujets âgés, il n'y a pas de corrélation significative entre l'activation préfrontale et la difficulté perçue (**Tableau 5**).

	Parkinsoniens		Sujets âgés	
	R^2 ajusté	p	R^2 ajusté	p
STps	0.1120684	0.1532769	- 0.0845674	0.7138939
STis	0.6026616	0.0018135	- 0.0943473	0.8247896
DTps	0.4799118	0.0075006	0.0296511	0.2745876
DTis	0.5633353	0.0029728	- 0.0823076	0.0151981

Tableau 5 : Relation entre la perception de la difficulté de la tâche et O_2Hb (modèle de régression linéaire)

STps = marche seule à vitesse spontanée ; *STis* = marche seule à vitesse imposée ; *DTps* = double tâche à vitesse spontanée ; *DTis* = double tâche à vitesse imposée.

4 DISCUSSION

4.1 Double tâche dans la maladie de Parkinson : activation cérébrale

4.1.1 Résultats de la littérature en fNIRS

4.1.1.1 Effet tâche

L'augmentation de l'activation préfrontale entre la double tâche et la marche simple que nous retrouvons a déjà été mise en évidence dans de nombreuses études chez le sujet âgé [23], [30], [56], [57]. Seule l'étude de *Beurskens et al* [58] ne retrouvait pas de différence d'activation préfrontale lors d'une double tâche verbale (marcher en récitant l'alphabet) par rapport à la marche seule, et à l'inverse une diminution de l'activité préfrontale lors d'une double tâche visuelle. L'explication avancée serait celle d'un report de l'activation vers d'autres régions cérébrales lors de la double tâche pour compenser l'insuffisance du réseau neuronal préfrontal et maintenir le niveau de performance.

Chez les sujets parkinsoniens, l'étude de *Nieuwhof et al* [45] montrait également une activation préfrontale plus importante lors d'une double tâche cognitive à la marche quelle que soit la tâche cognitive réalisée (compter, soustraction, récitation de séries de chiffres). Toutefois, cette activation était comparée à une activité de repos debout, l'écart de niveau de difficulté pourrait expliquer une partie de la différence d'activation préfrontale décrite. Dans l'étude d'*Al Yahya et al* [59], réalisée en conditions similaires à notre étude (mesure par fNIRS lors de la marche sur tapis roulant associée à une épreuve cognitive de soustraction de 7 en 7), il existait également une augmentation de l'activation préfrontale entre la simple et la double tâche à la marche chez les parkinsoniens et les sujets âgés, concordant avec l'effet tâche retrouvé dans notre étude.

4.1.1.2 Effet groupe

Seules trois études en fNIRS se sont intéressées à l'activation préfrontale lors d'une double tâche cognitive à la marche chez des parkinsoniens [45], dont deux incluaient également des sujets âgés contrôles [42], [59].

L'étude d'*Al Yahya et al* [59] ne retrouvait pas non plus d'effet groupe : il n'y avait pas de différence d'activation préfrontale à la marche ou à la double tâche entre les parkinsoniens et les sujets âgés, mais les participants n'étaient pas appariés sur leur niveau d'activité physique et les parkinsoniens étaient significativement plus âgés que le groupe contrôle. De plus, il n'y avait pas eu de contrôle de la performance à l'épreuve cognitive (une soustraction de 7 en 7 dans cette étude), l'absence de différence d'activation préfrontale à la double tâche pourrait donc être expliquée par une priorisation de la marche au détriment de la tâche cognitive.

Dans l'étude de *Maidan et al* [42], des sujets âgés et des parkinsoniens réalisaient des épreuves de marche simple, de double tâche cognitive à la marche (soustraction de 3 en 3) ou de franchissement d'obstacle. Il était retrouvé un effet groupe lors de la marche normale, en faveur d'une activation préfrontale plus importante chez les parkinsoniens, ce que nous n'avons pas mis en évidence. Lorsque la double tâche était comparée à la marche simple, cet effet groupe persistait mais perdait sa significativité lorsqu'il était ajusté au score de performance des fonctions exécutives. L'activation plus importante à la double tâche dans le groupe parkinson serait donc en partie liée à leurs moins bonnes performances exécutives. Or, il n'existait pas de différence de performance cognitive entre les deux groupes dans notre étude, ce qui peut expliquer l'absence de différence d'activation préfrontale. Par ailleurs, dans l'étude de *Maidan et al*, la double tâche chez les parkinsoniens était associée à un coût sur leurs performances de marche (diminution de la longueur du pas et de la vitesse de marche) qui n'était pas retrouvé chez les sujets âgés, ce qui a pu encore participer à la différence d'activation qu'ils mettaient en évidence.

4.1.1.3 Effet vitesse

Certaines études s'étaient intéressées à l'effet de la vitesse sur l'activation préfrontale en fNIRS. Dans l'étude d'*Al Yahya et al* [59] et de *Meester et al* [60], les tâches étaient effectuées à une vitesse spontanée confortable et à une vitesse 20% plus rapide en simple et double tâche chez des sujets jeunes, et l'étude d'*Eggenberg et al* [61] s'intéressait à la marche seule de sujets âgés à deux vitesses différentes, préférée ou plus rapide de 2 km/h. Aucune de ces études ne montrait d'effet de l'accélération sur l'activation préfrontale.

Quelques études chez des sujets sains retrouvaient en revanche un effet de la vitesse sur l'activation préfrontale. Dans l'étude de *Suzuki et al* [19] chez des adultes jeunes, l'augmentation de l'activation préfrontale était significative lorsque les sujets couraient à 9 km/h, par rapport à une vitesse de 3 ou 5 km/h à la marche, ce qui n'était pas le cas des autres régions cérébrales analysées (cortex prémoteur, cortex sensorimoteur). Dans l'étude de *Harada et al* [18] chez des sujets âgés, l'activation préfrontale à une vitesse élevée (70% de l'intensité maximale) était significativement plus élevée qu'à vitesse moyenne ou faible (50 et 30% d'intensité), d'autant plus chez des sujets avec de mauvaises capacités de marche.

Le cortex préfrontal pourrait donc être impliqué dans le contrôle de la vitesse de marche d'autant plus avec le déclin lié au vieillissement. Ce rôle pourrait plutôt être de nature adaptative, l'intensité de l'implication du cortex préfrontal serait alors associée à l'exacerbation du caractère contraignant et pas uniquement proportionnelle à la vitesse. Lorsqu'une vitesse est imposée, le cortex préfrontal serait plus sollicité qu'à une vitesse confortable où le contrôle est plus automatique. Les parkinsoniens pourraient être plus sensibles à cette contrainte pourtant faible de vitesse imposée, qui représenterait un coût plus élevé se rapprochant de celui de la double tâche. Cela expliquerait pourquoi nous ne retrouvons pas de différence significative entre la double et simple tâche à vitesse imposée chez nos parkinsoniens, contrairement aux sujets âgés. En faveur de ce rôle adaptatif du cortex préfrontal, l'étude de *Koenraadt et al* [20] retrouvait une activation préfrontale plus importante lorsque les sujets marchaient à la même vitesse de 3 km/h sur un tapis roulant mais avec une tâche de précision supplémentaire (emplacements prédéfinis pour le pied droit et gauche).

A noter que la patiente parkinsonienne incapable de marcher à la vitesse imposée de 3 km/h, était celle qui avait la maladie la plus évoluée (durée, dose de lévodopa, score UPDRS) et la vitesse spontanée sur tapis roulant la plus lente, soulignant une fois de plus la charge que peut représenter un changement de vitesse même peu important chez les parkinsoniens, surtout chez les plus évolués.

4.1.2 Interprétation de l'hyperactivation frontale

4.1.2.1 La théorie de la compensation ou de la dédifférenciation

Les modifications de l'oxygénation cérébrale lors de la marche et la double tâche chez les sujets âgés et les parkinsoniens ont fait l'objet de plusieurs interprétations. Les études retrouvant une augmentation de l'activation préfrontale émettent l'hypothèse que cette hyperactivation serait compensatoire. C'est le cas de l'étude de *Maidan et al* [42] qui montrait une plus grande activation du cortex préfrontal lors de la marche normale et lors du franchissement d'obstacle chez le parkinsonien. Les auteurs expliquent que la réalisation d'une tâche même simple chez les parkinsoniens nécessiterait tout de même l'utilisation de ressources cognitives pour la planification motrice (comme le franchissement d'un obstacle), ce qui n'est pas le cas chez le sujet âgé. Dans cette étude, il n'est pas mis en évidence d'hyperactivation frontale lors de la double tâche chez les parkinsoniens à l'inverse des seniors sains, mais leur performance à la tâche cognitive et leur vitesse de marche étaient moins bonnes. Cette compensation par l'hyperactivation frontale pourrait donc être vite dépassée par le niveau de difficulté comme lors d'une double tâche et décliner avec l'évolution de la maladie, retentissant sur les performances des parkinsoniens.

L'autre hypothèse serait celle d'une dédifférenciation : les processus neuronaux perdraient en sélectivité et spécificité et seraient donc moins efficaces. Cela expliquerait les mauvaises performances retrouvées dans certaines études contrastant avec l'augmentation de l'activation cérébrale, deux mécanismes ont pu être décrits : la mise en place de stratégies cognitives multiples inefficaces ou la

perte de sélectivité de l'activation cérébrale liée à la réduction de la communication entre les deux hémisphères avec l'âge [31] [62].

La théorie de la compensation serait celle privilégiée dans la littérature, notamment grâce aux données des études se servant de la fonction activatrice ou inhibitrice de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT). Celle de *Rossi et al* [63] utilisait la fonction inhibitrice de la SMT répétitive chez des sujets âgés qui avaient une activation préfrontale bilatérale lors d'une tâche de mémoire, et mettait en évidence une altération de la performance après stimulation quel que soit le côté. À l'inverse, la fonction activatrice de la SMT appliquée au niveau préfrontal chez des sujets âgés améliorait leurs résultats à une tâche de mémoire visuelle [64].

Un autre phénomène observé avec l'âge pourrait être en faveur d'une compensation : la réduction de l'asymétrie de l'activation cérébrale, concept décrit par *Cabeza* en 2002 (*HAROLD : Hemispheric asymmetry reduction in older adults*) [65]. Pour une même tâche, notamment cognitive, l'activation préfrontale chez les sujets âgés a tendance à être moins latéralisée que chez les sujets jeunes avec un engagement plus important du cortex préfrontal gauche. Dans l'étude de *Rossi et al* [63], la SMT altérait la performance cognitive lors de la stimulation bilatérale chez le sujet âgé, et seulement unilatérale chez le sujet jeune (à droite). Cette réduction de l'asymétrie est également décrite lors de la marche et serait la garantie du maintien de bonnes performances : dans l'étude d'*Albinet et al* [66], les sujets âgés moins performants activaient de manière bilatérale leur cortex préfrontal à la marche alors que les sujets plus performants activaient davantage leur cortex préfrontal droit.

Ces descriptions réalisées essentiellement chez des sujets âgés, pourraient s'appliquer dans la maladie de Parkinson et être amplifiées par la neurodégénérescence.

4.1.2.2 *Hyperactivation préfrontale comme reflet d'un dysfonctionnement des ganglions de la base*

Dans l'hypothèse d'une compensation, cette hyperactivation préfrontale pourrait avoir deux origines :

- la compensation du déclin de l'efficacité préfrontale : un lien aurait été montré entre une atrophie locale et l'hyperactivation, qui viendrait donc compenser les modifications structurelles [67] [68] ;
- la compensation de déficiences d'autres zones cérébrales via des projections corticales altérées. Cela a déjà été décrit dans le domaine neurocognitif, avec des études retrouvant une hyperactivation préfrontale en parallèle de l'hypoactivation d'autres zones [62] : par exemple, le lobe temporal mésial normalement activé chez le jeune lors d'une tâche mnésique, mais sous-utilisé chez le sujet âgé chez qui l'activation préfrontale est augmentée [69].

Une des zones cérébrales déficientes impliquées pourrait être le système des ganglions de la base. La perte précoce et préférentielle des neurones dopaminergiques de la partie dorsale des ganglions de la base entraînerait une diminution de l'automatisme et une augmentation du contrôle cognitif des mouvements via les projections vers le cortex frontal [70]. L'augmentation du recours aux ressources cognitives servirait à compenser ce dysfonctionnement et serait illustré par cette hyperactivation préfrontale. Il existe une connectivité à double sens entre les ganglions de la base et le cortex frontal, avec notamment des projections inhibitrices du globus pallidum interne vers le cortex frontal via le thalamus. Dans l'étude de *Dirnberger et al* [53], cette connexion fronto-striatale chez les parkinsoniens serait également mise en jeu lors de la réalisation d'une génération aléatoire de chiffres. Dans cette étude en TEP TDM, la réalisation de la GAC à un rythme de plus en plus rapide dans le groupe parkinson mettait en évidence une diminution du flux sanguin régional dans le globus pallidum interne droit et une augmentation dans ses sites de projections frontales (cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, gyrus précentral latéral gauche) alors que l'inverse était retrouvé dans le groupe contrôle. Plus la tâche serait difficile, plus les parkinsoniens auraient des difficultés à moduler l'activation frontale. L'altération des fonctions exécutives et de l'activation préfrontale constatées

dans la maladie de Parkinson pourrait donc en partie être liée à des mécanismes fronto-striataux déficients plutôt qu'une dysfonction préfrontale intrinsèque seule [53].

4.1.2.3 *L'hyperactivation frontale comme reflet d'une atteinte périphérique*

L'hyperactivation préfrontale pourrait ne pas être uniquement liée à des processus neuronaux cérébraux inefficaces mais refléter l'atteinte de structures périphériques au sein du circuit de la marche automatique. L'étude de *Clark et al* [71] chez des sujets âgés avec des troubles de marche retrouvait une moindre activation préfrontale bilatérale en fNIRS lors du port de chaussures texturées ou pieds nus (par rapport à des chaussures normales). L'amélioration du feedback somatosensoriel par les chaussures texturées permettrait de réduire l'activation préfrontale, traduisant la diminution du recours au contrôle volontaire de la marche et l'amélioration de l'automatisme. L'altération des afférences somato-sensorielles apparaissant avec l'âge pourrait donc expliquer en partie l'hyperactivation préfrontale.

En faveur également d'une participation périphérique aux troubles de la marche chez les parkinsoniens, l'étude d'*Al Yahya et al* [59] associait un enregistrement de l'activation cérébrale en fNIRS à une mesure du réflexe H au niveau soléaire lors de la marche. Le réflexe H était plus bas chez les parkinsoniens lors de la double tâche, les auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe une atteinte du fonctionnement sensorimoteur réduisant la sensibilité des réflexes périphériques, responsable en partie de l'instabilité à la marche chez les parkinsoniens.

4.1.2.4 *Autres études montrant à l'inverse une diminution de l'activation préfrontale*

D'autres études retrouvaient à l'inverse une diminution de l'activation préfrontale lors de la double tâche, comme dans l'étude de *Beurskens et al* [58]. Une diminution de l'activation préfrontale lors d'une tâche visuelle à la marche était présente chez des sujets âgés, mais absente chez des sujets jeunes. Les auteurs supposent que le caractère exigeant de la double tâche serait plus coûteux avec l'âge, le plafond des ressources disponibles serait plus vite atteint et nécessiterait l'utilisation d'autres réseaux neuronaux, dont l'activation n'est pas enregistrée par l'optode de fNIRS placée au niveau préfrontal. Cette hypoactivation avec l'âge avait été décrite dans d'autres études en TEP TDM dans certaines régions cérébrales, elle peut être causée par des modifications structurelles telles que l'atrophie ou liée au remplacement de certaines stratégies par d'autres impliquant des régions cérébrales différentes [62]. Il n'y a pas à notre connaissance de résultat similaire retrouvé dans la maladie de Parkinson [72].

4.1.2.5 *Hyperactivation préfrontale et troubles de la marche, chutes*

L'augmentation de l'activation préfrontale serait donc le reflet d'une utilisation plus importante des ressources cognitives visant à compenser des mécanismes déficients avec le vieillissement et les pathologies neurodégénératives pour maintenir les performances comme la marche et la double tâche.

Cependant, lorsque les conditions de marche sont plus exigeantes, cette stratégie s'avérerait insuffisante entraînant les troubles de la marche et les chutes [30] [23]. L'hyperactivation préfrontale pourrait illustrer l'augmentation du recours aux ressources exécutives qui a pu être associée à une augmentation du risque de chutes [73].

La modification de ces patterns d'activation cérébrale et en particulier lors de la double tâche surviendrait précocement, avant même que les difficultés comme les chutes ne soient détectables. Dans l'étude de *Verghese et al* [56], une plus grande activation du cortex préfrontal gauche était retrouvée uniquement lors de la marche en double tâche (contrairement à la marche ou la tâche cognitive seule) parmi des sujets âgés initialement sains chez qui des chutes sont apparues ultérieurement.

4.1.2.6 Effet de l'indication externe chez les parkinsoniens : amélioration de la marche et réduction de l'hyperactivation préfrontale

L'indication externe (par exemple grâce à un rythme imposé), permet d'améliorer le rythme et l'automatisme de la marche chez les parkinsoniens. Dans l'étude de *Thumm et al* [74], la mesure en fNIRS lors de la marche avec et sans indication extérieure (rythme de la marche donné par un tapis roulant) retrouve une diminution de l'activation du cortex préfrontal lors de la marche guidée. Lorsque la marche est aidée par des stimuli extérieurs, la boucle cognitive entre le cortex et les ganglions de la base pourrait en partie être court-circuitée, permettant d'améliorer l'automatisme de la marche. Des travaux précédents en TEP TDM suggéraient que les processus dirigés par des stimuli externes (comme les obstacles) impliqueraient l'aire motrice supplémentaire caudale et le cortex temporo occipital postérieur, alors que les processus volontaires (stimuli internes) seraient contrôlés par l'AMS rostrale et le cortex préfrontal dorso latéral [75].

4.1.2.7 L'hyperactivation préfrontale lors d'autres tâches

L'hyperactivation préfrontale que nous retrouvons avec la double tâche cognitive à la marche a également été décrite au cours d'autres types d'action dans la maladie de Parkinson. Dans l'étude en IRM fonctionnelle de *Wu et al* [76], des parkinsoniens et des sujets âgés devaient taper des doigts tout en réalisant une tâche cognitive (compter des lettres). La double tâche activait les mêmes zones cérébrales dans les deux groupes, mais l'activation était plus intense chez les parkinsoniens, notamment au niveau du cortex préfrontal.

Bien que notre étude se soit surtout intéressée à la marche et la double tâche à la marche, des résultats similaires ont pu être mis en évidence lors d'épreuves cognitives seules. L'activation préfrontale serait plus importante avec l'âge lors de la réalisation de soustraction de 7 en 7 [77], d'épreuve d'inhibition comme le test de Stroop [78], [79]. Une différence a également pu être retrouvée dans la maladie de Parkinson, en faveur d'une activation plus importante lors d'une tâche cognitive simple (compter debout immobile) [80] par rapport à des sujets âgés sains. L'activation cérébrale pendant l'épreuve de génération aléatoire de chiffres a fait l'objet d'études en TEP TDM, chez des sujets sains jeunes [50], âgés et chez des parkinsoniens [53]. Il était montré une activation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche chez les jeunes et les sujets âgés mais également d'autres régions comme le cortex pariétal supérieur et mésial, à l'inverse il n'y aurait pas d'hyperactivation chez les parkinsoniens interprétée comme une modulation dysfonctionnelle de l'activation préfrontale liée à l'atteinte exécutive [53]. L'implication du cortex préfrontal dorsolatéral gauche serait en particulier liée à son rôle dans l'inhibition des réponses automatiques ou habituelles (comme le comptage, une fonction gérée par le cortex temporal superficiel gauche) [50]. Il n'y a pas à notre connaissance d'études ayant mesuré en fNIRS l'activation cérébrale lors de la génération aléatoire de chiffres chez des sujets âgés et parkinsoniens.

4.1.2.8 Activation durant le freezing

Le cortex préfrontal joue également un rôle dans le freezing à la marche chez les parkinsoniens. Dans l'étude de *Maidan et al* [44], une hyperactivation préfrontale était retrouvée lors du demi-tour uniquement chez les patients qui présentaient un freezing. Les parkinsoniens sujets au freezing auraient une plus grande altération de leurs fonctions exécutives et de leur automatisme, expliquant l'hyperactivation préfrontale compensatoire en comparaison aux parkinsoniens « non-freezer ». Lors du freezing, la communication entre le cortex préfrontal et les ganglions de la base serait particulièrement altérée, probablement en raison du dysfonctionnement du circuit des ganglions de la base et ce découplage serait à l'origine du freezing [81].

4.1.3 Performance cognitive

La génération aléatoire de chiffres engage un certain nombre de fonctions exécutives, et permet d'analyser la capacité à passer d'un processus automatique (compter) à un processus contrôlé. Il existe plusieurs types d'erreurs aux épreuves de génération aléatoire de réponses déjà mentionné précédemment, les plus fréquents chez le sujet sain et parkinsonien sont la tendance à éviter les répétitions et à compter [82].

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence significative de performance à la GAC entre les deux groupes. C'est le cas également dans l'étude de *Brown et al* [82], même si les erreurs avaient tendance à être différentes entre les deux groupes. Le groupe de sujets âgés contrôles faisait plutôt des erreurs de type à compter deux par deux, et les parkinsoniens comptaient d'un en un. Cette absence de différence entre les deux groupes dans notre étude pourrait être liée à un mauvais choix de paramètres de GAC. La tendance à compter d'un en un ou de deux en deux (respectivement « CS1 » et « CS2 » dans la littérature) pourrait être les indices les plus sensibles et précoces d'un dysfonctionnement exécutif chez les parkinsoniens.

Une différence aurait pu être retrouvée en accroissant la difficulté de la tâche cognitive, comme dans l'étude de *Dirnberger et al* [53], où l'accélération du rythme de génération de chiffres augmentait significativement le nombre d'erreurs chez les patients parkinsoniens (CS1) par rapport à des seniors sains appariés.

D'autres explications pourraient être proposées pour cette absence de différence de performance à la GAC, en premier lieu un manque de puissance. La sélection des parkinsoniens de notre étude pourrait aussi en être responsable, ceux-ci avaient un niveau cognitif préservé (score MMSE moyen à 28.75) et comparable aux seniors sains. Cela pourrait également être lié au niveau d'activité physique élevé de nos sujets, en effet, hormis quatre sujets considérés comme inactifs, la majorité était active physiquement. Or les fonctions cognitives notamment exécutives, seraient meilleures chez les personnes avec un bon niveau d'activité physique. Dans l'étude de *Albinet et al* [66], la comparaison entre des sujets âgés de sexe féminin classés dans deux groupes, bonne condition physique et moins bonne condition physique, montrait de meilleures performances à la génération aléatoire de chiffres dans le groupe « bonne condition physique ».

4.1.4 Performance de marche

Nos sujets parkinsoniens, malgré l'absence de trouble de la marche connu, avaient tout de même une vitesse spontanée sur tapis roulant plus lente et une distance parcourue au test de marche de 6 minutes moindre que les sujets sains appariés. Dans l'étude de *Holtzer et al* [23], la double tâche chez des sujets âgés provoquait une diminution de la longueur et de la rapidité du pas par rapport à la marche seule, mais la marche était effectuée sur sol normal alors qu'elle se faisait sur tapis roulant dans notre étude ce qui imposait le rythme de marche aux sujets. Il n'y avait cependant pas de différence de variabilité de la longueur du pas entre les deux groupes dans notre étude. Les parkinsoniens avaient donc des performances similaires aux sujets âgés lors des doubles tâches, sans qu'aucune tâche cognitive ou motrice n'ait été priorisée par rapport à l'autre. Bien que nous n'ayons pas réussi à démontrer de différence d'oxygénation entre les deux groupes, l'activation préfrontale pourrait davantage refléter les ressources engagées par les sujets, contrairement aux études n'ayant pas contrôlé les réponses motrices et cognitives.

4.1.5 Corrélation entre performance et activation cérébrale

Alors que les sujets des deux groupes étaient comparables, que leurs performances à la GAC ne différaient pas, les parkinsoniens trouvaient tout de même les épreuves de marche et de double tâche plus difficiles que les seniors sains, uniquement à la vitesse spontanée. La vitesse imposée représenterait une contrainte similaire entre les deux groupes, mais le maintien de la performance cognitive et motrice à une vitesse confortable est moins coûteuse chez les sujets âgés que chez les parkinsoniens. Ceci est illustré par la corrélation entre l'activation préfrontale et la difficulté perçue de

la tâche retrouvée dans le groupe Parkinson, expliquant une partie de la variation d'oxygénation cérébrale. Cela a pu être mis en évidence chez des sujets âgés, lors de l'accroissement de la difficulté cognitive d'une tâche [79], par exemple par l'ajout d'une consigne [83] responsable d'une augmentation de l'oxyhémoglobine au niveau du cortex préfrontal. Cette corrélation renforce l'hypothèse d'un mécanisme de compensation de la charge cognitive par l'augmentation de l'activation préfrontale permettant le maintien de la performance. Dans le cas de la maladie de Parkinson, ce mécanisme s'épuiserait plus rapidement avec l'évolution de la neurodégénérescence et une fois dépassé, entraîneraient les troubles constatés avec la progression de la maladie.

L'existence d'une corrélation entre activation cérébrale et performance (cognitive ou motrice) est discutée dans la littérature. Deux théories sont proposées pour expliquer les différences de résultats trouvées dans la littérature en ce qui concerne l'existence ou non d'une corrélation [23] :

- la théorie de la « *compensatory reallocation* » en présence d'une corrélation, prédisant qu'une plus grande activation bilatérale du cortex préfrontal serait associée à une meilleure performance [65] ;
- la théorie de la « *neural compensation* » en l'absence de corrélation : le niveau d'activation est celui uniquement nécessaire pour réaliser la tâche sans influence sur la performance [84].

Dans l'étude de Holtzer *et al* [23], les auteurs avancent que ces deux mécanismes pourraient être associés, et expliquer leurs résultats mitigés avec des corrélations entre l'activation cérébrale et certains paramètres de performance (comme la longueur de la foulée, ou la performance cognitive) mais pas d'autres (comme la vitesse de marche). Cela pourrait aussi être dû à des différences inter-individuelles dans la manière d'appréhender la demande cognitive de la locomotion.

4.2 Limites

4.2.1 Choix de la technique de fNIRS

La fiabilité de la mesure des variations hémodynamiques en fNIRS peut être compromise par l'existence de faux positifs et de faux négatifs liée à la technique. Une partie de la variation de l'oxygénation mesurée peut être liée à l'artéfact hémodynamique cutané, qui varie selon la localisation au niveau du scalp ainsi que l'activité pratiquée, certaine activant fortement la réponse hémodynamique systémique dont la réponse cutanée fait partie. Elle peut également être influencée par la vascularisation systémique via les modifications du rythme cardiaque et de la pression artérielle, et par l'oxygénation cérébrale de repos. Les fluctuations de débit cardiaque ont pu retentir en partie sur la variation de l'activité préfrontale entre le repos debout et la marche, d'autant plus que nous n'avons pas confronté la variation du signal fNIRS à celle de la fréquence cardiaque, le degré d'influence de la fréquence cardiaque est décrite comme variable dans la littérature [85].

La technique de fNIRS permet une bonne résolution temporelle mais pas spatiale (seulement quelques centimètres sous le scalp), de plus la mesure était uniquement localisée en regard du cortex préfrontal gauche avec un risque que l'optode ait pu être mal placée ou se déplacer. L'interprétation de l'activation préfrontale pourrait être aidée par l'analyse concomitante d'autres zones corticales, une zone sous-activée en parallèle d'une autre hyperactivée pourrait orienter vers l'origine du dysfonctionnement. Cela pourrait permettre de conforter l'hypothèse du mécanisme compensatoire de cette hyperactivation. L'utilisation d'une optode unique a pu augmenter le risque d'avoir mesuré un artéfact. Un appareillage avec davantage d'optodes pourrait augmenter la fiabilité de la mesure de l'activation locale et établir une cartographie plus globale des zones activées et hypoactivées.

4.2.2 Design de l'étude

Chaque tâche n'ayant été réalisée qu'une seule fois pendant deux minutes, cela expose au risque d'avoir enregistré une activité non représentative omettant les possibles variations intra-individuelles. Ce biais aurait pu être évité en faisant effectuer au sujet plusieurs fois la même tâche par blocs de plusieurs dizaines de secondes afin d'obtenir une activation cérébrale moyenne. Cette méthode est employée dans certaines études, comme celles de *Nieuwhof et al* [45] ou *Maidan et al* [42] chez des sujets parkinsoniens où chaque tâche était réalisée 5 fois par blocs de 20 secondes. Nous n'avons pas retenu la méthode des blocs, par crainte d'une durée d'épreuve trop longue susceptible de fatiguer les sujets et fausser l'analyse, mais nous avons choisi d'interposer des enregistrements de repos entre chaque tâche pour l'activité soit la plus représentative de l'effet de la tâche.

La plupart des études de marche en fNIRS chez des parkinsoniens ont été réalisées sur sol normal, à notre connaissance seulement deux l'ont été sur tapis roulant comme dans notre étude [59], [74]. En standardisant la marche, il est possible que nous ayons évité que les variations de vitesse ne modifient l'activité hémodynamique cérébrale et que les différences enregistrées entre les deux groupes ne soient liées à une performance de marche altérée dans le groupe parkinson. Cela permettrait également de maintenir le niveau de difficulté de la double tâche en évitant que les participants ne favorisent l'épreuve cognitive au détriment de la qualité de la marche. Toutefois l'utilisation d'un tapis roulant pourrait constituer un biais dans la mesure de l'oxygénation cérébrale, dans l'étude de *Thumm et al* [74] le taux d'O₂Hb préfrontal était plus bas lors de la marche sur tapis roulant que lors de la marche sur sol normal chez des sujets parkinsoniens. Lorsque la marche est guidée de manière externe (rythme imposé par le tapis roulant), l'activation préfrontale est réduite chez les patients parkinsoniens, ce qui pourrait illustrer la diminution du recours au contrôle volontaire [74]. L'utilisation du tapis roulant aurait pu diminuer la probabilité d'enregistrer des variations significatives de l'activation préfrontale dans notre étude mais garantir une interprétation plus fiable de l'activation cérébrale.

4.2.3 Sélection des sujets

Malgré un appariement sur l'âge et l'activité physique permettant d'optimiser la comparabilité des groupes, nos sujets parkinsoniens pourraient ne pas être représentatifs des sujets étudiés dans la littérature et de la majorité des patients parkinsoniens. Leur maladie paraît moins évoluée, avec un âge relativement faible, moins de troubles axiaux et un traitement dopaminergique à dose relativement peu élevée. L'âge pourrait en effet jouer un rôle, dans l'étude de *Hawkins et al* [31], les sujets plus âgés avaient un niveau d'activation préfrontale significativement plus élevé à la marche que des sujets plus jeunes. L'activation préfrontale pourrait également être influencée par la qualité de la marche, dans l'étude de *Harada et al* [18], les sujets âgés ayant de moins bonnes capacités de marche avaient une activation préfrontale plus élevée que ceux ayant de meilleures performances de marche. Or les capacités de marche de nos sujets étaient préservées, le stade moins avancé de la maladie de nos patients aurait pu diminuer la possibilité de retrouver cette différence d'activation décrite dans la littérature chez les parkinsoniens.

Les sujets de l'étude pourraient être en meilleures conditions physiques que ceux des autres études, or nous ne savons pas dans quelle mesure le niveau d'activité physique peut influencer la qualité du réseau vasculaire et les réponses enregistrées chez nos participants. Il a déjà été montré dans la littérature que l'oxygénation cérébrale préfrontale pouvait être plus importante chez des sujets actifs physiquement [66] [86]. L'activité physique améliorerait le réseau capillaire cortical de modèles animaux, une vascularisation et une oxygénation plus efficace pourrait permettre d'économiser la variation de débit sanguin régional nécessaire lors d'une tâche simple. Notre sélection de patients présenterait toutefois l'avantage de s'intéresser à un stade léger de la maladie, qui pourrait rendre compte de modifications précoces de la vascularisation cérébrale, sans altération surajoutée liée au vieillissement ou à la réduction de la mobilité.

4.3 Avantages

4.3.1 Reproductibilité et faisabilité

Parmi les trois études s'étant intéressées à la double tâche chez des sujets parkinsoniens en fNIRS [42], [45], [59] une seule était effectuée sur tapis roulant [59]. La réalisation de notre étude sur tapis roulant renforce l'intérêt de cette méthode qui permet une marche standardisée et réalisable dans un espace réduit, tout en garantissant son caractère sans risque chez des parkinsoniens (notamment de chute), encourageant son utilisation dans d'autres études. L'équilibre et la marche des sujets parkinsoniens serait meilleure que sur sol normal [74], ce qui permettrait l'étude de patients plus avancés dans la maladie. L'intérêt et la fiabilité de la fNIRS se confirme dans notre étude, retrouvant des résultats concordants avec la littérature sur la double tâche. Elle confirme également la sensibilité du paramètre O_2Hb notamment par rapport à HbR pour le repérage de faibles changements hémodynamiques. Notre étude comporte peu de sujets, ce qui en limite la puissance, mais il s'agissait en partie d'une étude préliminaire s'assurant sur un petit effectif de la faisabilité de la procédure. Il pourrait aussi être envisagé un développement avec un plus grand nombre de patients ou un appareillage de fNIRS avec davantage d'optodes.

4.3.2 Intérêt dans la rééducation

Le caractère non invasif et facilement reproductible de la méthode fNIRS serait intéressant pour les études cherchant à déterminer l'efficacité de programmes de rééducation. En effet, cela permettrait de comparer leur impact sur l'oxygénation cérébrale et les capacités de plasticité cérébrale de sujets parkinsoniens. Ainsi, il serait possible d'adapter les ressources thérapeutiques aux réponses de chaque patient, et de cibler la méthode la plus susceptible de conduire à un bénéfice à long terme, notamment sur les troubles de la marche et les chutes. Il existe dans la littérature des arguments en faveur d'effet de certains programmes de rééducation sur la neuroplasticité et la neuroprotection. Certains programmes physiques amélioreraient l'expression de récepteur à la dopamine en TEP scanner (sur tapis roulant [87]) ou la connectivité en IRM fonctionnelle [88], [89]. Mais la preuve d'un lien direct entre programmes de rééducation, effet sur la neuroplasticité et efficacité clinique n'est pas établi. Il y a peu d'études explorant les changements induits par l'exercice dans la maladie de Parkinson, celles-ci comportent un faible nombre de patients et n'incluent pas de procédure contrôle, ce qui ne permet pas d'affirmer une corrélation entre l'amélioration clinique et l'effet fonctionnel ou structural après une intervention [70]. Des études en IRM fonctionnelle sont en cours chez des parkinsoniens afin de déterminer l'effet de programmes d'entraînement cognitif sur les performances cognitives [90] ou de programmes de rééducation physique sur les performances de marche et d'équilibre [91].

Les bienfaits de la pratique d'une activité physique sont bien connus, elle permettrait d'améliorer le fitness cardiorespiratoire, la vascularisation cérébrale, la conduction synaptique et la neurogénèse dans des modèles animaux [92]. Elle serait bénéfique dans la préservation des performances cognitives et physiques déclinant avec le vieillissement [93], voire préviendrait le développement de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer [94] ou la maladie de Parkinson [95]. Dans la maladie de Parkinson, il existe plusieurs évidences dans la littérature en faveur de bienfaits de programmes d'activité physique sur les troubles de la marche et de l'équilibre [96], [97], sur la cognition [98], notamment avec des programmes sur tapis roulant [99], [100]. Dans une récente étude de *Maidan et al* [101], un programme d'entraînement physique sur tapis roulant d'une durée de 6 semaines (par séances de 45 minutes) chez des parkinsoniens montrait une réduction de l'activation préfrontale en fNIRS dans le groupe avec entraînement, lors de la marche avec et sans double tâche cognitive.

En somme, la fNIRS pourrait constituer une alternative facile d'emploi et plus accessible dans l'étude de l'efficacité et de la neuroplasticité de programmes de rééducation dans la maladie de Parkinson, notamment par l'activité physique.

5 CONCLUSION

En conclusion, l'activation préfrontale augmenterait lors de la réalisation d'une double tâche par rapport à la marche seule, chez des parkinsoniens et des sujets âgés. Bien que nous n'ayons pas retrouvé de différence significative d'activation entre les deux groupes, il existerait des éléments orientant vers une hyperactivation compensatoire se mettant en place précocement chez les parkinsoniens lorsque la difficulté d'une tâche s'accroît. Alors que les sujets parkinsoniens parviennent à maintenir leurs performances cognitives et motrices au même niveau que des sujets âgés sains, cela se ferait au prix d'une difficulté plus importante expliquant une partie de l'activation préfrontale mise en évidence chez les parkinsoniens. Cette différence pourrait avoir un caractère précoce et prédictif des détériorations cliniques à venir et illustrer les mécanismes compensatoires mis en place. Le caractère fiable, reproductible et bien toléré de la fNIRS et de la marche sur tapis roulant pourrait permettre des applications dans le domaine de la rééducation de la maladie de Parkinson.

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, et T. D. L. Steeves, « The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis: PD PREVALENCE », *Mov Disord.*, vol. 29, n° 13, p. 1583-1590, nov. 2014, doi: 10.1002/mds.25945.
- [2] P. H. S. Pelicioni, J. C. Menant, M. D. Latt, et S. R. Lord, « Falls in Parkinson's Disease Subtypes: Risk Factors, Locations and Circumstances », *IJERPH*, vol. 16, n° 12, p. 2216, juin 2019, doi: 10.3390/ijerph16122216.
- [3] N. E. Allen, A. K. Schwarzel, et C. G. Canning, « Recurrent Falls in Parkinson's Disease: A Systematic Review », *Parkinson's Disease*, vol. 2013, p. 1-16, 2013, doi: 10.1155/2013/906274.
- [4] L. Alcock, B. Galna, J. M. Hausdorff, S. Lord, et L. Rochester, « Gait & Posture Special Issue: Gait adaptations in response to obstacle type in fallers with Parkinson's disease », *Gait & Posture*, vol. 61, p. 368-374, mars 2018, doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.01.030.
- [5] T. E. Raffegau *et al.*, « A meta-analysis: Parkinson's disease and dual-task walking », *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 62, p. 28-35, mai 2019, doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.12.012.
- [6] M. Plotnik, Y. Dagan, T. Gurevich, N. Giladi, et J. M. Hausdorff, « Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations », *Exp Brain Res*, vol. 208, n° 2, p. 169-179, janv. 2011, doi: 10.1007/s00221-010-2469-y.
- [7] G. Yogev, N. Giladi, C. Peretz, S. Springer, E. S. Simon, et J. M. Hausdorff, « Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? », *European Journal of Neuroscience*, vol. 22, n° 5, p. 1248-1256, sept. 2005, doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04298.x.
- [8] G. S. Watson et J. B. Leverenz, « Profile of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease », *Brain Pathology*, vol. 20, n° 3, p. 640-645, mai 2010, doi: 10.1111/j.1750-3639.2010.00373.x.
- [9] Y. Hoshi, N. Kobayashi, et M. Tamura, « Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model », *Journal of Applied Physiology*, vol. 90, n° 5, p. 1657-1662, mai 2001, doi: 10.1152/jappl.2001.90.5.1657.
- [10] G. Strangman, J. P. Culver, J. H. Thompson, et D. A. Boas, « A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation », *Neuroimage*, vol. 17, n° 2, p. 719-731, oct. 2002.
- [11] P. Pinti *et al.*, « The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience », *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. 1464, n° 1, p. 5-29, mars 2020, doi: 10.1111/nyas.13948.
- [12] K. Takakusaki, « Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe: Neurophysiology of Gait », *Mov Disord.*, vol. 28, n° 11, p. 1483-1491, sept. 2013, doi: 10.1002/mds.25669.
- [13] D. Hamacher, F. Herold, P. Wiegel, D. Hamacher, et L. Schega, « Brain activity during walking: A systematic review », *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 57, p. 310-327, oct. 2015, doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.002.
- [14] P. H. S. Pelicioni, M. Tijsma, S. R. Lord, et J. Menant, « Prefrontal cortical activation measured by fNIRS during walking: effects of age, disease and secondary task », *PeerJ*, vol. 7, p. e6833, mai 2019, doi: 10.7717/peerj.6833.
- [15] C. la Fougère *et al.*, « Real versus imagined locomotion: A [18F]-FDG PET-fMRI comparison », *NeuroImage*, vol. 50, n° 4, p. 1589-1598, mai 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.060.
- [16] I. Miyai *et al.*, « Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study », *NeuroImage*, vol. 14, n° 5, p. 1186-1192, nov. 2001, doi: 10.1006/nimg.2001.0905.
- [17] M. Mihara, I. Miyai, M. Hatakenaka, K. Kubota, et S. Sakoda, « Sustained prefrontal activation during ataxic gait: A compensatory mechanism for ataxic stroke? », *NeuroImage*, vol. 37, n° 4, p. 1338-1345, oct. 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.014.

- [18] T. Harada, I. Miyai, M. Suzuki, et K. Kubota, « Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly », *Exp Brain Res*, vol. 193, n° 3, p. 445-454, mars 2009, doi: 10.1007/s00221-008-1643-y.
- [19] M. Suzuki *et al.*, « Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study », *NeuroImage*, vol. 23, n° 3, p. 1020-1026, nov. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.002.
- [20] K. L. M. Koenraadt, E. G. J. Roelofsen, J. Duysens, et N. L. W. Keijsers, « Cortical control of normal gait and precision stepping: An fNIRS study », *NeuroImage*, vol. 85, p. 415-422, janv. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.070.
- [21] M. Suzuki, I. Miyai, T. Ono, et K. Kubota, « Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study », *NeuroImage*, vol. 39, n° 2, p. 600-607, janv. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.044.
- [22] T. Herman, A. Mirelman, N. Giladi, A. Schweiger, et J. M. Hausdorff, « Executive Control Deficits as a Prodrome to Falls in Healthy Older Adults: A Prospective Study Linking Thinking, Walking, and Falling », *The Journals of Gerontology: Series A*, vol. 65A, n° 10, p. 1086-1092, oct. 2010, doi: 10.1093/gerona/glq077.
- [23] R. Holtzer, J. R. Mahoney, M. Izzetoglu, C. Wang, S. England, et J. Verghese, « Online fronto-cortical control of simple and attention-demanding locomotion in humans », *NeuroImage*, vol. 112, p. 152-159, mai 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.002.
- [24] F. C. Kearney, R. H. Harwood, J. R. F. Gladman, N. Lincoln, et T. Masud, « The Relationship between Executive Function and Falls and Gait Abnormalities in Older Adults: A Systematic Review », *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 36, n° 1-2, p. 20-35, 2013, doi: 10.1159/000350031.
- [25] N. L. Watson *et al.*, « Executive Function, Memory, and Gait Speed Decline in Well-Functioning Older Adults », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 65A, n° 10, p. 1093-1100, oct. 2010, doi: 10.1093/gerona/glq111.
- [26] O. Beauchet, C. Annweiler, M. Montero-Odasso, B. Fantino, F. R. Herrmann, et G. Allali, « Gait control: a specific subdomain of executive function? », *J NeuroEngineering Rehabil*, vol. 9, n° 1, p. 12, 2012, doi: 10.1186/1743-0003-9-12.
- [27] M. B. v. Iersel, R. P. C. Kessels, B. R. Bloem, A. L. M. Verbeek, et M. G. M. Olde Rikkert, « Executive Functions Are Associated With Gait and Balance in Community-Living Elderly People », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 63, n° 12, p. 1344-1349, déc. 2008, doi: 10.1093/gerona/63.12.1344.
- [28] R. Holtzer, J. R. Mahoney, M. Izzetoglu, K. Izzetoglu, B. Onaral, et J. Verghese, « fNIRS Study of Walking and Walking While Talking in Young and Old Individuals », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 66A, n° 8, p. 879-887, août 2011, doi: 10.1093/gerona/glr068.
- [29] A. Hill, C. Bohil, J. Lewis, et M. Neider, « Prefrontal Cortex Activity During Walking While Multitasking: An fNIR Study », *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, vol. 57, n° 1, p. 1224-1228, sept. 2013, doi: 10.1177/1541931213571272.
- [30] A. Mirelman *et al.*, « Increased frontal brain activation during walking while dual tasking: an fNIRS study in healthy young adults », *J NeuroEngineering Rehabil*, vol. 11, n° 1, p. 85, 2014, doi: 10.1186/1743-0003-11-85.
- [31] K. A. Hawkins *et al.*, « Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits: Interpretation and functional implications », *Human Movement Science*, vol. 59, p. 46-55, juin 2018, doi: 10.1016/j.humov.2018.03.010.
- [32] A. Mirelman, I. Maidan, H. Bernad-Elazari, S. Shustack, N. Giladi, et J. M. Hausdorff, « Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions », *Brain and Cognition*, vol. 115, p. 41-46, juill. 2017, doi: 10.1016/j.bandc.2017.04.002.
- [33] M. Chen, S. Pillemer, S. England, M. Izzetoglu, J. R. Mahoney, et R. Holtzer, « Neural correlates of obstacle negotiation in older adults: An fNIRS study », *Gait & Posture*, vol. 58, p. 130-135, oct. 2017, doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.07.043.

- [34] N. Takeuchi, T. Mori, Y. Suzukamo, N. Tanaka, et S.-I. Izumi, « Parallel processing of cognitive and physical demands in left and right prefrontal cortices during smartphone use while walking », *BMC Neurosci*, vol. 17, n° 1, p. 9, déc. 2016, doi: 10.1186/s12868-016-0244-0.
- [35] T. Doi *et al.*, « Brain activation during dual-task walking and executive function among older adults with mild cognitive impairment: a fNIRS study », *Aging Clin Exp Res*, vol. 25, n° 5, p. 539-544, oct. 2013, doi: 10.1007/s40520-013-0119-5.
- [36] M. E. Hernandez *et al.*, « Brain activation changes during locomotion in middle-aged to older adults with multiple sclerosis », *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 370, p. 277-283, nov. 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.10.002.
- [37] C. Tard *et al.*, « Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease », *Neuroscience*, vol. 307, p. 281-301, oct. 2015, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.063.
- [38] I. Maidan *et al.*, « Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease », *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 25, p. 91-96, avr. 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.025.
- [39] D. S. Peterson, K. A. Pickett, R. P. Duncan, J. S. Perlmuter, et G. M. Earhart, « Brain activity during complex imagined gait tasks in Parkinson disease », *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, n° 5, p. 995-1005, mai 2014, doi: 10.1016/j.clinph.2013.10.008.
- [40] Y.-Y. Wai *et al.*, « Cortical involvement in a gait-related imagery task: Comparison between Parkinson's disease and normal aging », *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 18, n° 5, p. 537-542, juin 2012, doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.004.
- [41] S. Stuart, R. Vitorio, R. Morris, D. N. Martini, P. C. Fino, et M. Mancini, « Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review », *Maturitas*, vol. 113, p. 53-72, juill. 2018, doi: 10.1016/j.maturitas.2018.04.011.
- [42] I. Maidan *et al.*, « The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study », *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 30, n° 10, p. 963-971, nov. 2016, doi: 10.1177/1545968316650426.
- [43] I. Maidan, H. Bernad-Elazari, N. Giladi, J. M. Hausdorff, et A. Mirelman, « When is Higher Level Cognitive Control Needed for Locomotor Tasks Among Patients with Parkinson's Disease? », *Brain Topogr*, vol. 30, n° 4, p. 531-538, juill. 2017, doi: 10.1007/s10548-017-0564-0.
- [44] I. Maidan, H. Bernad-Elazari, E. Gazit, N. Giladi, J. M. Hausdorff, et A. Mirelman, « Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures », *J Neurol*, vol. 262, n° 4, p. 899-908, avr. 2015, doi: 10.1007/s00415-015-7650-6.
- [45] F. Nieuwhof *et al.*, « Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: feasibility of using a new portable fNIRS device », *Pilot Feasibility Stud*, vol. 2, n° 1, p. 59, déc. 2016, doi: 10.1186/s40814-016-0099-2.
- [46] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, et A. J. Lees, « Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. », *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 55, n° 3, p. 181-184, mars 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
- [47] A. Vuillemin *et al.*, « Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity », *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 32, n° 6, p. 1119-1124, juin 2000, doi: 10.1097/00005768-200006000-00013.
- [48] M. E. Morris, R. Iansek, T. A. Matyas, et J. J. Summers, « Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. », *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 57, n° 12, p. 1532-1534, déc. 1994, doi: 10.1136/jnnp.57.12.1532.
- [49] A. Baddeley, « Exploring the Central Executive », *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, vol. 49, n° 1, p. 5-28, févr. 1996, doi: 10.1080/713755608.
- [50] M. Jahanshahi, T. Saleem, A. K. Ho, G. Dirnberger, et R. Fuller, « Random number generation as an index of controlled processing. », *Neuropsychology*, vol. 20, n° 4, p. 391-399, juill. 2006, doi: 10.1037/0894-4105.20.4.391.

- [51] J. N. Towse et J. D. Valentine, « Random Generation of Numbers: A Search for Underlying Processes », *European Journal of Cognitive Psychology*, vol. 9, n° 4, p. 381-400, déc. 1997, doi: 10.1080/713752566.
- [52] J. N. Towse et D. Neil, « Analyzing human random generation behavior: A review of methods used and a computer program for describing performance », *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, vol. 30, n° 4, p. 583-591, déc. 1998, doi: 10.3758/BF03209475.
- [53] G. Dirnberger, C. D. Frith, et M. Jahanshahi, « Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal–frontal processing », *NeuroImage*, vol. 25, n° 2, p. 588-599, avr. 2005, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.11.023.
- [54] J. M. Hausdorff, « Gait variability: methods, modeling and meaning », *J NeuroEngineering Rehabil*, vol. 2, n° 1, p. 19, 2005, doi: 10.1186/1743-0003-2-19.
- [55] Delignieres, D., Famose, J., Gentil, J., « Validation d'une échelle de catégories pour la perception de la difficulté », *STAPS* 34, p. 77–88, 1994.
- [56] J. Verghese, C. Wang, E. Ayers, M. Izzetoglu, et R. Holtzer, « Brain activation in high-functioning older adults and falls: Prospective cohort study », *Neurology*, vol. 88, n° 2, p. 191-197, janv. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003421.
- [57] S. A. Fraser, O. Dupuy, P. Pouliot, F. Lesage, et L. Bherer, « Comparable Cerebral Oxygenation Patterns in Younger and Older Adults during Dual-Task Walking with Increasing Load », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 08, oct. 2016, doi: 10.3389/fnagi.2016.00240.
- [58] R. Beurskens, I. Helmich, R. Rein, et O. Bock, « Age-related changes in prefrontal activity during walking in dual-task situations: A fNIRS study », *International Journal of Psychophysiology*, vol. 92, n° 3, p. 122-128, juin 2014, doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.03.005.
- [59] E. Al-Yahya, W. Mahmoud, D. Meester, P. Esser, et H. Dawes, « Neural Substrates of Cognitive Motor Interference During Walking; Peripheral and Central Mechanisms », *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 12, p. 536, janv. 2019, doi: 10.3389/fnhum.2018.00536.
- [60] D. Meester, E. Al-Yahya, H. Dawes, P. Martin-Fagg, et C. Piñon, « Associations between prefrontal cortex activation and H-reflex modulation during dual task gait », *Front Hum Neurosci.*, vol. 8, p. 78, 2014, doi: 10.3389/fnhum.2014.00078.
- [61] P. Eggenberger, M. Wolf, M. Schumann, et E. D. de Bruin, « Exergame and Balance Training Modulate Prefrontal Brain Activity during Walking and Enhance Executive Function in Older Adults », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 8, avr. 2016, doi: 10.3389/fnagi.2016.00066.
- [62] P. A. Reuter-Lorenz et K. A. Cappell, « Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis », *Curr Dir Psychol Sci*, vol. 17, n° 3, p. 177-182, juin 2008, doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x.
- [63] S. Rossi, « Age-Related Functional Changes of Prefrontal Cortex in Long-Term Memory: A Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Study », *Journal of Neuroscience*, vol. 24, n° 36, p. 7939-7944, sept. 2004, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0703-04.2004.
- [64] C. Solé-Padullés et al., « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Brain Function and Cognition among Elders with Memory Dysfunction. A Randomized Sham-Controlled Study », *Cerebral Cortex*, vol. 16, n° 10, p. 1487-1493, oct. 2006, doi: 10.1093/cercor/bhj083.
- [65] R. Cabeza, « Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. », *Psychology and Aging*, vol. 17, n° 1, p. 85-100, 2002, doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85.
- [66] C. T. Albinet, K. Mandrick, P. L. Bernard, S. Perrey, et H. Blain, « Improved cerebral oxygenation response and executive performance as a function of cardiorespiratory fitness in older women: a fNIRS study », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, oct. 2014, doi: 10.3389/fnagi.2014.00272.
- [67] J. Persson et al., « Structure–Function Correlates of Cognitive Decline in Aging », *Cerebral Cortex*, vol. 16, n° 7, p. 907-915, juill. 2006, doi: 10.1093/cercor/bhj036.
- [68] G. Kalpouzos, J. Persson, et L. Nyberg, « Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging », *Neurobiology of Aging*, vol. 33, n° 3, p. 623.e1-623.e13, mars 2012, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.021.

- [69] A. H. Gutchess *et al.*, « Aging and the Neural Correlates of Successful Picture Encoding: Frontal Activations Compensate for Decreased Medial-Temporal Activity », *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 17, n° 1, p. 84-96, janv. 2005, doi: 10.1162/0898929052880048.
- [70] G. M. Petzinger, B. E. Fisher, S. McEwen, J. A. Beeler, J. P. Walsh, et M. W. Jakowec, « Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease », *The Lancet Neurology*, vol. 12, n° 7, p. 716-726, juill. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70123-6.
- [71] D. J. Clark, E. A. Christou, S. A. Ring, J. B. Williamson, et L. Doty, « Enhanced Somatosensory Feedback Reduces Prefrontal Cortical Activity During Walking in Older Adults », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 69, n° 11, p. 1422-1428, nov. 2014, doi: 10.1093/gerona/glu125.
- [72] M. Kahya *et al.*, « Brain activity during dual task gait and balance in aging and age-related neurodegenerative conditions: A systematic review », *Experimental Gerontology*, vol. 128, p. 110756, déc. 2019, doi: 10.1016/j.exger.2019.110756.
- [73] D. J. Clark, D. K. Rose, S. A. Ring, et E. C. Porges, « Utilization of central nervous system resources for preparation and performance of complex walking tasks in older adults », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, août 2014, doi: 10.3389/fnagi.2014.00217.
- [74] P. C. Thumm *et al.*, « Treadmill walking reduces pre-frontal activation in patients with Parkinson's disease », *Gait & Posture*, vol. 62, p. 384-387, mai 2018, doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.03.041.
- [75] I. H. Jenkins, M. Jahanshahi, M. Jueptner, R. E. Passingham, et D. J. Brooks, « Self-initiated versus externally triggered movements », *Brain*, vol. 123, n° 6, p. 1216-1228, juin 2000, doi: 10.1093/brain/123.6.1216.
- [76] T. Wu et M. Hallett, « Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease », *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 79, n° 7, p. 760-766, juill. 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.126599.
- [77] H. Ohsugi, S. Ohgi, K. Shigemori, et E. B. Schneider, « Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults », *BMC Neurosci*, vol. 14, n° 1, p. 10, déc. 2013, doi: 10.1186/1471-2202-14-10.
- [78] M. L. Schroeter, S. Zysset, F. Kruggel, et D. Y. von Cramon, « Age dependency of the hemodynamic response as measured by functional near-infrared spectroscopy », *NeuroImage*, vol. 19, n° 3, p. 555-564, juill. 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00155-1.
- [79] K. L. Bierre, S. J. E. Lucas, H. Guiney, J. D. Cotter, et L. Machado, « Cognitive Difficulty Intensifies Age-related Changes in Anterior Frontal Hemodynamics: Novel Evidence from Near-infrared Spectroscopy », *GERONA*, vol. 72, n° 2, p. 181-188, févr. 2017, doi: 10.1093/gerona/glw061.
- [80] J. R. Mahoney, R. Holtzer, M. Izzetoglu, V. Zemon, J. Verghese, et G. Allali, « The role of prefrontal cortex during postural control in Parkinsonian syndromes a functional near-infrared spectroscopy study », *Brain Research*, vol. 1633, p. 126-138, févr. 2016, doi: 10.1016/j.brainres.2015.10.053.
- [81] J. M. Shine *et al.*, « Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia », *Brain*, vol. 136, n° 12, p. 3671-3681, déc. 2013, doi: 10.1093/brain/awt272.
- [82] R. G. Brown, P. Soliveri, et M. Jahanshahi, « Executive processes in Parkinson's disease—random number generation and response suppression », *Neuropsychologia*, vol. 36, n° 12, p. 1355-1362, déc. 1998, doi: 10.1016/S0028-3932(98)00015-3.
- [83] N. Miura, N. Shirasawa, et S. Kanoh, « Left Lateral Prefrontal Activity Reflects a Change of Behavioral Tactics to Cope with a Given Rule: An fNIRS Study », *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 10, nov. 2016, doi: 10.3389/fnhum.2016.00558.
- [84] Y. Stern, « Cognitive reserve☆ », *Neuropsychologia*, vol. 47, n° 10, p. 2015-2028, août 2009, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
- [85] I. Tachtsidis et F. Scholkmann, « False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward », *Neurophoton*, vol. 3, n° 3, p. 031405, mars 2016, doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031405.

- [86] O. Dupuy *et al.*, « Higher levels of cardiovascular fitness are associated with better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women », *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 9, févr. 2015, doi: 10.3389/fnhum.2015.00066.
- [87] B. E. Fisher *et al.*, « Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease: », *NeuroReport*, vol. 24, n° 10, p. 509-514, juill. 2013, doi: 10.1097/WNR.0b013e328361dc13.
- [88] J. L. Alberts, S. M. Linder, A. L. Penko, M. J. Lowe, et M. Phillips, « It's not about the Bike, It's About the Pedaling: Forced-Exercise and Parkinson's Disease », *Exercise and Sport Sciences Reviews*, p. 1, juill. 2011, doi: 10.1097/JES.0b013e31822cc71a.
- [89] E. B. Beall *et al.*, « The Effect of Forced-Exercise Therapy for Parkinson's Disease on Motor Cortex Functional Connectivity », *Brain Connectivity*, vol. 3, n° 2, p. 190-198, avr. 2013, doi: 10.1089/brain.2012.0104.
- [90] T. D. van Balkom *et al.*, « COGTIPS: a double-blind randomized active controlled trial protocol to study the effect of home-based, online cognitive training on cognition and brain networks in Parkinson's disease », *BMC Neurol*, vol. 19, n° 1, p. 179, déc. 2019, doi: 10.1186/s12883-019-1403-6.
- [91] E. Franzén *et al.*, « The EXPANd trial: effects of exercise and exploring neuroplastic changes in people with Parkinson's disease: a study protocol for a double-blinded randomized controlled trial », *BMC Neurol*, vol. 19, n° 1, p. 280, déc. 2019, doi: 10.1186/s12883-019-1520-2.
- [92] S. J. Colcombe *et al.*, « Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, n° 9, p. 3316-3321, mars 2004, doi: 10.1073/pnas.0400266101.
- [93] A. F. Kramer *et al.*, « Ageing, fitness and neurocognitive function », *Nature*, vol. 400, n° 6743, p. 418-419, juill. 1999, doi: 10.1038/22682.
- [94] A. F. Kramer, S. J. Colcombe, E. McAuley, P. E. Scalf, et K. I. Erickson, « Fitness, aging and neurocognitive function », *Neurobiology of Aging*, vol. 26, n° 1, p. 124-127, déc. 2005, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.009.
- [95] Q. Xu *et al.*, « Physical activities and future risk of Parkinson disease », *Neurology*, vol. 75, n° 4, p. 341-348, juill. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1597.
- [96] N. E. Allen, C. Sherrington, S. S. Paul, et C. G. Canning, « Balance and falls in Parkinson's disease: A meta-analysis of the effect of exercise and motor training: Exercise And Motor Training For Balance In PD », *Mov. Disord.*, vol. 26, n° 9, p. 1605-1615, août 2011, doi: 10.1002/mds.23790.
- [97] M. Schenkman, D. A. Hall, A. E. Barón, R. S. Schwartz, P. Mettler, et W. M. Kohrt, « Exercise for People in Early- or Mid-Stage Parkinson Disease: A 16-Month Randomized Controlled Trial », *Physical Therapy*, vol. 92, n° 11, p. 1395-1410, nov. 2012, doi: 10.2522/ptj.20110472.
- [98] F. C. da Silva *et al.*, « Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years », *PLoS ONE*, vol. 13, n° 2, p. e0193113, févr. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0193113.
- [99] T. Herman, N. Giladi, et J. M. Hausdorff, « Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review », *J Neural Transm*, vol. 116, n° 3, p. 307-318, mars 2009, doi: 10.1007/s00702-008-0139-z.
- [100] A. Nadeau, E. Pourcher, et P. Corbeil, « Effects of 24 wk of Treadmill Training on Gait Performance in Parkinson's Disease: », *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol. 46, n° 4, p. 645-655, avr. 2014, doi: 10.1249/MSS.0000000000000144.
- [101] I. Maidan *et al.*, « Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease », *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 32, n° 3, p. 200-208, mars 2018, doi: 10.1177/1545968318763750.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (Hughes et al. 1992)

Step 1. Diagnosis of Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- At least one of the following
 - Muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3 supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease in combination with step one

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of ten years or more

7.2 Annexe 2. Stades 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

7.3 Annexe 3. Mini Mental State Examination (MMSE)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

☐
☐
☐
☐
☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

☐
☐
☐
☐
☐

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | ☐ |
| 15. | 86 | ☐ |
| 16. | 79 | ☐ |
| 17. | 72 | ☐ |
| 18. | 65 | ☐ |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

☐
☐
☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

☐
☐
☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

☐

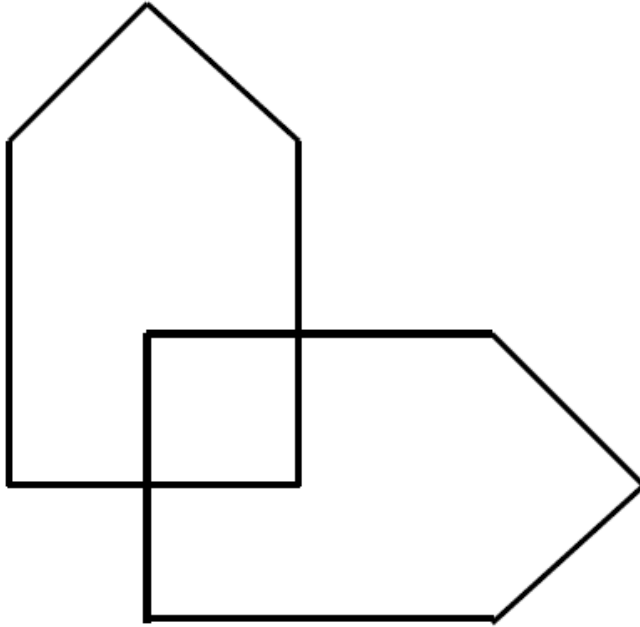
Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

☐

« FERMEZ LES YEUX »



7.4 Annexe 4. Echelle Gériatrique de Dépression (GDS)

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprouvez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Chaque réponse marquée * vaut un point.

Score 0 à 5 : normal
Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression
Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression

Nom : _____ **Prénom :** _____ **Date de naissance :** _____

Avez-vous des problèmes cardiaques ?
 Avez-vous des problèmes neurologiques ?
 Avez-vous été victime récemment d'un malaise ?
 Avez-vous été hospitalisé récemment ?
 Avez-vous des médicaments prescrits contre l'hypertension ?
 Sur une échelle de 1 à 5, comment estimez-vous votre état général de santé ?

1. Très mauvais 2. Mauvais 3. Moyen 4. Bon 5. Excellent

Parmi les activités listées ci-dessous, cochez celles que vous avez pratiquées **au moins 10 fois au cours des 12 derniers mois**.

Aérobic		Handball		Rugby	
Badminton		Hockey		Skateboard	
Basket-ball		Jardinage		Ski alpin	
Bowling		Jogging		Ski de fond	
Boxe		Karaté Judo		Ski nautique	
Canoë		Kayak		Squash	
Chasse		Marche		Surf	
Cheval		Moto cross		Tennis	
Course cross		Natation		Vélo	
Danse		Patinage		Planche à voile	
Escalade		Pêche		Voile	
Football		Ping-pong		Volley-ball	
Frisbee		Plongée sous marine		VTT	
Golf		Randonnée		Yoga	
Gymnastique		Roller-Skate		Autres ...	

Reportez ces activités sur le tableau ci-dessous en ajoutant les activités physiques quotidiennes régulières (jardinage, bricolage, ménage, déplacement en vélo, travaux...). Indiquez l'intensité de la pratique, le nombre de mois et le nombre de fois par mois où vous avez effectué ces activités **au cours des 12 derniers mois**. Puis notez le temps passé pour chaque activité.

[illegible]

7.6 Annexe 6. Echelle UPDRS (Fahn et Elton, 1987)

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

D = droit ; G = gauche

FORMES CLINIQUES : AH = AKINETO-HYPERTONIQUE ; M = MIXTE ; T = TREMBLANTE

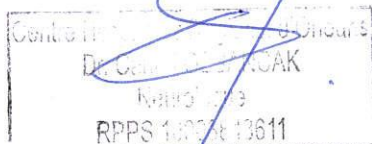
NOM :		Date :		UPDRS =	
Année de naissance :		stable : Oui Non		prédominance : D – G – AH – M – T	
Début de maladie :		début de traitement :		cocher : ☐ seul ☐ conjoint ☐ enfant ☐ autre	

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						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 matinales précoces oui = 1 non = 2					
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						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					
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						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 légèrement 10 % - alité – totalement dépendant 0 % : alité – troubles végétatifs					

7.7 Annexe 7. Echelle de difficulté perçue (Delignières et al. 1994)

1	
2	EXTREMEMENT FACILE
3	
4	TRES FACILE
5	
6	FACILE
7	
8	UN PEU DIFFICILE
9	
10	DIFFICILE
11	
12	TRES DIFFICILE
13	
14	EXTREMEMENT DIFFICILE
15	

Vu, le Directeur de Thèse



Dr. C. OLSANCAK.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Inès DOGHRI

53 pages – 5 tableaux – 4 figures

Résumé :

Introduction : Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson participent à la réduction de l'autonomie. Réaliser une double tâche (DT) lors de la marche serait particulièrement difficile chez ces patients. La spectroscopie fonctionnelle aux rayons proches de l'infrarouge (fNIRS) a pu être utilisée pour analyser l'activation cérébrale lors de DT chez des sujets sains jeunes, âgés et dans certaines pathologies comme la maladie de Parkinson. **Objectif :** Mesurer l'activation préfrontale de sujets parkinsoniens (PD) lors d'une DT à la marche, en comparaison à des sujets âgés sains (SA). Rechercher une corrélation entre l'activation préfrontale et la perception de la difficulté de la tâche et analyser la performance motrice et cognitive en DT. **Méthodes :** 12 sujets parkinsoniens étaient appariés sur l'âge et le niveau d'activité physique à 12 sujets âgés. Un dispositif de fNIRS mesurait l'oxygénation préfrontale gauche lors de la marche seule ou associée à une épreuve de génération aléatoire de chiffres effectuées sur un tapis roulant à deux vitesses différentes (vitesse spontanée ou imposée de 3 km/h). Les participants devaient évaluer la difficulté ressentie après chaque épreuve. **Résultats :** Un effet de la tâche sur l'activation préfrontale était mis en évidence en faveur d'une activation plus importante lors de la DT. Mais il n'y avait pas de différence entre les groupes au niveau de l'activation préfrontale, des performances motrice ou cognitive. Le groupe PD trouvait les épreuves significativement plus difficiles que les sujets âgés et cette difficulté était corrélée à leur activation préfrontale. **Conclusion :** La DT à la marche augmente l'activation préfrontale par rapport à la marche seule, cette activation est en partie expliquée par la difficulté ressentie chez les parkinsoniens. Le caractère fiable, reproductible et bien toléré de la fNIRS et de la marche sur tapis roulant pourrait permettre des applications dans le domaine de la rééducation de la maladie de Parkinson.

Mots clés : Maladie de Parkinson, fNIRS, double tâche, marche, cortex préfrontal, tapis roulant

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe CORCIA
Directrice de thèse : Docteur Canan OZSANCAK
Membres du Jury : Professeur Vincent CAMUS
Professeur Bernard FOUQUET
Monsieur Fabrice PRIEUR

Date de soutenance : 19 octobre 2020