

Université de Liège

**Réentrainement à l'effort et relations entre  
aptitude physique et préservation neuronale dans  
la maladie de Parkinson**

Effects of exercise reconditioning and neural correlates with  
physical fitness in Parkinson's disease

par Marie Demonceau

Département des sciences de la Motricité  
Faculté de Médecine

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences de la Motricité

Février 2018



# Résumé

---

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative chronique et incurable pour les quelques 30 000 à 50 000 cas estimés en Belgique. La dégénérescence neuronale touche principalement la substance noire mésencéphalique, et cause des symptômes moteurs caractéristiques tels qu'une lenteur des mouvements, de la rigidité musculaire, des tremblements ou encore des troubles posturaux. Des symptômes non-moteurs variés tels que troubles cognitifs, neuropsychologiques ou logopédiques sont aussi susceptibles d'apparaître. Malheureusement, le traitement médicamenteux ne permet pas à l'heure actuelle de maîtriser complètement ces symptômes ; c'est l'une des raisons pour laquelle les soins s'orientent actuellement vers une prise en charge multidisciplinaire.

Le niveau d'activité physique, particulièrement faible de cette population, a motivé l'étude des effets de programmes d'exercices physiques très variés. Les principaux résultats de ces travaux attestent d'effets bénéfiques sur différents aspects de la motricité et de la mobilité des patients. En outre, l'exercice aérobie appliqué à divers modèles animaux de la MP favoriserait des phénomènes de plasticité dans les circuits nigro-striés cérébraux. Les effets neuroprotecteurs de l'exercice physique sont également supportés par quelques études montrant un impact sur l'expression de récepteurs dopaminergiques striataux ou l'activité cérébrale de petits échantillons de patients. Cependant, des inconnues subsistent encore, notamment quant au type d'exercice à privilégier dans cette population. Ceci est attribuable au manque de comparaison directe entre interventions, ainsi qu'à une certaine confusion entre exercice physique et réapprentissage d'une tâche motrice spécifique telle que la marche ou l'équilibre. Le choix judicieux de programmes d'exercices nous semble préalablement passer par un état des lieux exhaustif du niveau d'aptitude physique de base des patients.

Les recherches originales de ce travail s'articulent autour de quatre chapitres. Les deux premiers ont étudié de manière contrôlée des marqueurs d'aptitude physique ainsi que des modifications de la qualité de la marche dans un échantillon contrôlé de 60 patients souffrant de MP débutante à modérée. Les domaines de l'aptitude physique étudiés relèvent des performances aérobies et de la force musculaire mesurée au niveau de l'articulation du genou. La marche a été observée au moyen d'un accéléromètre lombaire et de tests fonctionnels. Les résultats montrent une réduction des performances aérobies ainsi qu'une perte non homogène de la force. L'analyse de marche confirme un ralentissement des pas associé avant tout à un défaut de régulation de la longueur des pas. Cependant, nous n'observons pas d'impact disproportionné d'une tâche cognitive concurrente lors de la marche après avoir tenu compte des modifications déjà présentes en marche de confort.

Nous avons également étudié l'impact de 12 semaines de reconditionnement physique chez 52 patients en comparant les effets du reconditionnement aérobie ou du renforcement musculaire au

traitement standard. Le reconditionnement physique a permis d'améliorer les performances physiques des patients en cohérence avec le type d'exercice proposé. Les effets sur la mobilité sont plus limités, bien que le renforcement musculaire ait significativement amélioré le périmètre de marche des patients et ait potentialisé l'effet de l'entraînement aérobie chez les sujets les plus faibles. Les interventions ont également permis de modifier le comportement des participants vers un mode de vie plus actif.

En raison du caractère neurodégénératif de la MP, nous avons finalement étudié les liens entre performances physiques et préservation de la matière grise à l'intérieur de régions cérébrales particulièrement fragilisées de 41 patients parkinsoniens. La méthode choisie est basée sur une étude volumétrique, mais aussi de la microstructure de matière grise à l'échelle du voxel. Les principaux résultats attestent d'un lien entre les performances aérobies et volume de matière grise dans le striatum dorsal antérieur droit. Cette structure est notamment associée aux fonctions cognitives exécutives particulièrement à risque de déclin chez les personnes souffrant de MP.

En conclusion, ce travail présente pour originalité d'étudier plusieurs domaines de l'aptitude physique, ainsi que la marche dans un échantillon commun de patients atteint de MP débutante à modérée. Ceci a permis une approche intégrative de l'état physique des patients, ainsi que l'étude des interrelations entre ces variables. L'étude interventionnelle montre que le reconditionnement physique de patients est possible et affecte positivement certains aspects de la fonction physique, de la mobilité et du comportement des patients. Ceci a aussi permis de proposer des recommandations pour optimiser la prise en charge des patients en revalidation. En outre, ce travail est le premier à montrer une association entre préservation neuronale structurelle et aptitude physique dans des zones cérébrales clés pour la MP.

Ces résultats mettent en lumière la spécificité des liens entre différents domaines de l'aptitude physique, les aptitudes fonctionnelles et la neuro-protection dans la MP. Ils ouvrent des perspectives de recherches multidisciplinaires notamment sur les effets cérébraux et cognitifs de programmes de reconditionnement aérobies chez les patients parkinsoniens. Ils encouragent aussi au développement d'interventions de reconditionnement en complément au traitement habituel de la MP.

**Mots-clés :** maladie de Parkinson, aptitude physique, reconditionnement physique, marche, matière grise cérébrale.

# Abstract

---

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder affecting between 30 000 and 50 000 people in Belgium. The main anatomic feature of PD is the loss of neurons from the mesencephalic substantia nigra, causing motor symptoms like bradykinesia, rigidity, tremor or impaired postural adaptation. Non-motor symptoms can also affect cognitive function, mood or speech. Up to now, dopaminergic medication is unable to fully compensate for these symptoms, and multidisciplinary care is therefore recommended.

The reduced physical activity level of PD patients also motivated the study of the impact of various physiotherapy and exercise interventions in this population. The range of interventions studied is especially large, from gait and balance training to Chinese gym or strength training. Previous studies mainly showed positive effects on patient's motor symptoms and mobility. Besides, studies on animal models of the disease showed that aerobic training could prevent degeneration of nigrostriatal circuits. These findings were recently supported by human studies showing positive effects of intensive aerobic training on striatal dopamine receptors density or brain activity in few patients suffering from PD. However the lack of direct comparison between interventions and the confusion between goal-directed motor learning and general fitness training still need to be addressed in clinical studies in order to guide the rehabilitation programs. In our opinion, effective exercise prescription first needs a thorough examination of patient's physical fitness and functional abilities.

The original contribution of this thesis consisted first in describing physical fitness and gait of 60 patients suffering from mild to moderate PD, in comparison with healthy matched controls. Physical fitness was appraised by mean of an incremental maximal exercise test and an isokinetic measure of knee muscles strength. We observed reduced peak aerobic performances and loss of strength prevailing in knee flexors muscles. Accelerometer-based gait analysis showed impaired stride length regulation. However dual-tasking cost during walking was not significantly worse in PD patients than healthy controls.

We also studied the effects of 12 weeks of physical conditioning in 52 patients. Patients were allocated to an aerobic cycling group, a strength training group or received standard care. Physical trainings improved physical fitness of the patients in line with the training goals. Yet, strength training improved the walking capacity of the patients. Importantly, both interventions encouraged a more active behaviour for PD patients.

In order to explore the neuroprotective effects of physical fitness in this neurodegenerative disease, we studied correlations between aerobic performances, muscle strength or physical activity level and grey matter preservation through voxel-based structural MRI analyses. This study was confined to brain regions that showed signs of grey matter shrinking or microstructural damages specific to the sample of patients and affected by PD according to the literature. A significant correlation existed between aerobic fitness and grey matter volume in the right dorsal anterior striatum. This region is associated with executive cognitive functions that are at high risk of impairment in PD.

In conclusion, this study provided an integrative overview of physical and functional impairment in mild to moderate PD. It also highlighted relevant relationships between physical fitness and (1) mobility, (2) grey matter integrity. The rehabilitation program showed that physical conditioning of patients is feasible and has positive effects on physical function, mobility and behaviour. Some practical recommendations could also be pointed out, in order to optimise exercise interventions and physical testing in this population. What's more the MRI study showed for the first time an association between aerobic fitness and preservation of grey matter in key regions for PD. The results of this study support further interdisciplinary researches between sport sciences, movement disorders and cognitive sciences; it also supports the inclusion of high-intensity physical rehabilitation to multidisciplinary care of PD patients.

**Keywords:** Parkinson's disease, physical fitness, physical conditioning, gait, brain

## Liste des abréviations

---

<b>1RM</b>	1 résistance maximum ou maximum sur 1 répétition. En musculation, correspond à la charge que l'on peut soulever une seule fois
<b>BOLD</b>	Blood Oxygen Level-Dependent- IRM fonctionnelle reflétant l'activation neuronale.
<b>CCI</b>	coefficient de corrélation intra-classe
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>EJL</b>	Equivalent journalier en Lévodopa (mg)
<b>EMG</b>	Electromyographie, électromyographique
<b>FCpic</b>	Fréquence cardiaque mesurée à l'effort aérobie « pic », c'est-à-dire lorsque les critères de maximalité métabolique de l'effort ne sont pas systématiquement remplis
<b>FSS</b>	Fatigue Severity Scale- Echelle ordinale d'évaluation de la fatigue
<b>H&amp;Y</b>	Stade de Hoehn and Yahr (sévérité de la maladie de 0 à 5)
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale- questionnaire évaluant les troubles anxieux et dépressifs en 7 items chacun.
<b>IAV</b>	Index d'Accélération Volontaire- se réfère à l'index de variation des paramètres de marche entre allure de confort et allure rapide
<b>IQQ</b>	Intervalle Inter-quartile
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>MDRS</b>	Mattis Dementia Rating Scale
<b>MFM</b>	Moment de Force Maximal
<b>Mfmflx+</b>	Moment de Force Maximal de flexion du côté le plus atteint pour les patients atteints de MP, moyenne bilatérale pour les sujets sains
<b>MNI</b>	Montréal Neurology Institute- se réfère au référentiel tridimensionnel de coordonnées cérébrales permettant de localiser n'importe quel point dans le cerveau d'un individu
<b>MP</b>	Maladie de Parkinson
<b>MT</b>	<i>Magnetization Transfer</i> , Transfert de magnétisation. Modalité d'analyse IRM structurelle sensible aux protons liés aux macromolécules, susceptible de représenter l'intégrité des membranes
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale pour la Santé
<b>PASS</b>	Physical Activity Status Scale, questionnaire d'activité physique
<b>PDQ-39</b>	Parkinson's Disease Quotation- Questionnaire de qualité de vie en 39 items
<b>PMA</b>	Puissance maximale aérobie
<b>pu</b>	Per unit- unité réduite
<b>R2*</b>	Signal IRM et modalité d'analyse structurelle basée sur la relaxométrie et sensible à la présence d'éléments paramagnétiques tels que le fer.
<b>T6M</b>	Test de marche de six minutes
<b>TEP</b>	Tomodensitométrie par émission de positrons

<b>TUG</b>	Timed Up and Go test
<b>ua</b>	Unité arbitraire
<b>UFOGS</b>	Unified Freezing Of Gait Scale, questionnaire d'auto-évaluation de la marche et du freezing
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>VO<sub>2</sub></b>	Volume d'oxygène consommé à un temps du test à l'effort
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Consommation maximale d'oxygène
<b>VO<sub>2</sub>pic</b>	Consommation d'oxygène observée lors d'un effort aérobie « pic », c'est-à-dire lorsque les critères de maximalité métabolique de l'effort ne sont pas systématiquement remplis

---

# Remerciements

---

Je souhaite témoigner toute ma reconnaissance à celles et ceux qui m'ont accompagnée dans ce projet qui n'aurait pu aboutir sans leur aide.

Je remercie mes promoteurs, Les professeurs Gaëtan Garraux et Didier Maquet, pour le travail particulièrement passionnant qu'ils m'ont proposé, leurs conseils ainsi que leur confiance.

Pour leurs avis judicieux, leurs nombreux conseils, ainsi que l'apprentissage dans leurs laboratoires, j'adresse toute ma gratitude au Professeur Thierry Bury, au Professeur Jean-Louis Croisier, au Professeur Anne-Françoise Donneau ainsi qu'au Professeur Marguerite Foidart-Dessalle et au Professeur Boris Jidovtseff.

Je remercie très sincèrement les patients et participants qui ont consacré de leur temps et de leur énergie à cette étude. Leur courage, leur gentillesse et leur volonté leurs resterons des leçons de vie ; mention toute particulière à la *Dream Team* d'Esneux.

Je remercie les membres de l'équipe de recherche MOVERE pour leur collaboration et leur aide. Mes pensées vont tout particulièrement à Katherine Baquero Duarte, Mohamed Boutayamou, Frédérique Depierreux, Sophie Gillain et Eva Skaviniak. Je leur souhaite succès dans leurs projets de recherche et tout le soutien nécessaire pour les mener à terme dans les meilleures conditions.

Je remercie également les étudiants de Master en Kinésithérapie qui ont participé à ce projet dans le cadre de leur mémoire de fin d'étude ; et tout particulièrement pour leur investissement remarquable : Kinja Kalimira, Florence Naveau, Marie Pincemin, Emmanuel Raveau, Noémie Thibaut et Arnaud Turquand.

Pour ses conseils et le coaching durant les moments de doutes, j'adresse toute ma gratitude au Docteur Christophe Demoulin. J'adresse également un très chaleureux *Merci* aux collègues du Département des sciences de la Motricité de l'ULiège et du Blanc Gravier. Assistants, secrétaires, kinésithérapeutes, professeurs, et Sharan, ... ces années passées à vos côtés resterons des moments dont je me souviendrais.

« *Ce n'est pas tant l'aide de nos amis, mais la certitude que nous pourrons toujours compter sur eux* » - Epicure. Tout d'abord, je remercie Dadette, ma maman, d'avoir usé ses yeux en relectures, mais aussi pour ses attentions de tous les jours qui furent de véritables dopants tout au long du parcours. Xavier, ta patience, ton soutien, ta force tranquille et nos projets de vie furent mon oxygène ; je suis si impatiente de découvrir les nouvelles aventures qui nous attendent. Aussi à Papou, Catherine et les Waths, Olivier et les Castors : merci car nous formons une sacré équipe !

Toute ma reconnaissance va également à Elise Vandomme, Sabine Wislet, Xavier Giffroy, madame Fanny Muniken pour leur exemple, leurs conseils, leur écoute, ou leur bonne humeur à toute épreuve. Merci enfin à toutes celles et ceux qui m'ont ravitaillé en bons moments et distractions lorsque le chemin paraissait long.



# Table des matières

---

<b>CHAPITRE I: ETAT DE LA QUESTION.....</b>	<b>1</b>
1. Description de la maladie de Parkinson.....	5
1.1. Epidémiologie.....	5
1.2. Définition neuropathologique.....	5
1.3. Etiopathogénie.....	6
1.4. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MP.....	6
1.5. Symptômes moteurs.....	8
1.6. Symptômes non-moteurs.....	11
1.7. Critères diagnostiques.....	12
1.8. Echelles d'évaluation de la sévérité de la maladie.....	12
1.9. Contribution de l'imagerie cérébrale.....	13
1.10. Traitements.....	16
2. Troubles de la marche.....	17
2.1. La marche saine.....	17
2.2. Modifications de la marche associées à la MP.....	19
2.2.1. Les troubles continus de la marche du sujet atteint de MP.....	19
2.2.2. Les troubles épisodiques de la marche du sujet atteint de MP.....	23
2.2.3. Effets d'une double tâche sur la marche des patients MP.....	23
2.2.4. Evolution des troubles de la marche.....	26
3. L'exercice à visée thérapeutique.....	28
3.1. Sédentarité au XXI siècle : quand l'exercice se prescrit.....	28
3.2. Recommandations.....	28
3.3. Activité physique et neuroplasticité.....	29
3.4. Vieillesse cérébrale et activité physique.....	31
4. Maladie de Parkinson, activités et performances physiques.....	37
4.1. Niveau d'activité physique des patients atteints de MP.....	37
4.2. Effets neuro-protecteurs de l'activité physique chez les patients atteints de MP.....	37
5. Performances physiques des patients atteints de MP.....	39
5.1. Méthodes d'évaluation de la force musculaire.....	39
5.2. La force musculaire des patients atteints de MP.....	40
5.3. Performances cardio-respiratoires des patients MP.....	47
6. Effets de l'exercice physique structuré chez les patients atteints de MP.....	52
6.1. Promotion de l'activité physique pour les patients atteints de MP.....	52

6.2.	Effets de programmes de renforcement musculaire chez les patients atteints de MP .....	53
6.2.1.	Recommandations destinées à la population âgée .....	53
6.2.2.	Adhésion des patients.....	54
6.2.3.	Efficacité du renforcement musculaire chez les patients MP .....	54
6.2.4.	Effets fonctionnels du renforcement musculaire chez les patients MP .....	55
6.3.	Effets de programmes de reconditionnement aérobie chez les patients atteints de MP .....	59
6.3.2.	Faisabilité et efficacité de programmes aérobies .....	59
6.3.3.	Effets de l'entraînement aérobie sur la motricité, la mobilité et la participation des patients .....	60
7.	Conclusions relatives à l'état de la question et objectifs de notre contribution .....	64
8.	Bibliographie .....	69

## **CHAPITRE II : CARACTÉRISATION DES PERFORMANCES PHYSIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON AU STADE DÉBUTANT À MODÉRÉ ..... 83**

1.	Introduction .....	87
2.	Méthode.....	89
2.1.	Populations et recrutement.....	89
2.2.	Protocole expérimental.....	90
2.2.1.	Évaluation isocinétique de la force des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou.....	91
2.2.2.	Test d'effort cardio-respiratoire de type maximal .....	91
2.2.3.	Questionnaires.....	92
2.2.4.	Niveau d'activité physique.....	92
2.3.	Analyses statistiques .....	93
3.	Résultats.....	95
3.1.	Caractéristiques des populations .....	95
3.2.	Force musculaire .....	96
3.3.	Performances aérobies .....	97
3.4.	Niveau d'activité physique .....	99
3.5.	Influences du niveau d'activité physique et du groupe sur les performances .....	100
3.6.	Premières modifications et évolution avec la progression de la maladie .....	102
4.	Discussion.....	104
4.1.	Niveau d'activité physique .....	104
4.2.	Force musculaire .....	107
4.3.	Performances aérobies .....	110

5. Conclusion .....	114
6. Bibliographie .....	115

**CHAPITRE III : CARACTERISATION DE LA MOBILITE DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE PARKINSON AU STADE DEBUTANT A MODERE PAR ANALYSE ACCELEROMETRIQUE ET FONCTIONNELLE DE LA MARCHÉ .....** 119

1. Introduction .....	123
2. Méthode.....	125
2.1. Population et recrutement.....	125
2.2. Protocole expérimental.....	125
2.2.1. Analyse instrumentale de la marche.....	125
2.2.2. Questionnaire de Freezing .....	128
2.2.3. Évaluation fonctionnelle de la mobilité .....	129
2.3. Analyses statistiques .....	129
3. Résultats.....	130
3.1. Caractéristiques des populations .....	130
3.2. Analyse accélérométrique - allure de confort .....	132
3.3. Analyse accélérométrique - Marche la plus rapide possible .....	133
3.4. Analyse accélérométrique - Marche en double tâche.....	134
3.5. Tests et échelles fonctionnels .....	136
4. Discussion.....	138
4.1. Marche à allure de confort.....	138
4.2. Fluctuations pas-à-pas de la marche : indices de régularité et de symétrie .....	139
4.3. Analyse de marche en conditions complexes .....	140
4.4. Liens entre marche et performances physiques .....	142
4.5. Evaluation fonctionnelle de la marche.....	143
5. Conclusion .....	145
6. Bibliographie .....	147

**CHAPITRE IV : EFFETS ET SPECIFICITES DE DEUX INTERVENTIONS DE RECONDITIONNEMENT PHYSIQUE SUR LES PERFORMANCES PHYSIQUES, LA MOBILITE ET LA PARTICIPATION DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON ..... 151**

1. Introduction ..... 155

2. Méthode..... 157

2.1. Recrutement et critères d’inclusion ..... 157

2.2. Protocole expérimental..... 157

2.3. Interventions ..... 157

2.3.1. Entraînement aérobic ..... 158

2.3.2. Renforcement musculaire..... 158

2.3.3. Groupe contrôle..... 159

2.4. Evaluations de l’efficacité des traitements ..... 159

2.5. Analyses statistiques ..... 160

3. Résultats ..... 163

3.1. Participation, tolérance aux programmes et effets indésirables ..... 163

3.2. Données démographiques et cliniques ..... 163

3.3. Effets des interventions ..... 165

3.3.1. Force musculaire..... 165

3.3.2. Performances aérobies mesurées lors du test d’effort..... 169

3.3.3. Mobilité..... 170

3.3.4. Qualité de vie, humeur et activité physique ..... 170

3.3.5. Suivi à un an : qualité de vie et niveau d’activité physique..... 174

4. Discussion ..... 176

4.1. Adaptations des programmes pour la population étudiée ..... 176

4.2. Effets des interventions observés sur les performances physiques ..... 178

4.2.1. Force musculaire..... 178

4.2.2. Performances Aérobies..... 180

4.3. Effets des interventions sur la mobilité..... 180

4.4. Effets des entraînements sur la qualité de vie et le niveau d’activité physique ..... 182

5. Conclusion et principales implications cliniques..... 184

6. Bibliographie ..... 185

## **CHAPITRE V MARQUEURS D'APTITUDE PHYSIQUE ET PRESERVATION DE REGIONS CEREBRALES AFFECTEES PAR LA MALADIE DE PARKINSON ..... 189**

1. Introduction .....	193
2. Méthode.....	196
2.1. Population et recrutement.....	196
2.2. Evaluations physiques .....	197
2.3. Analyses statistiques .....	197
2.4. Etapes de traitement des données issues de l'imagerie IRM .....	197
2.5. Analyse des cartes de matière grise (VBM), de R2* et de MT (VBQ) à l'aide du logiciel SPM.....	203
2.6. Inférence statistique .....	206
2.7. Présentation des résultats .....	206
3. Résultats.....	208
3.1. Données biométriques, cliniques et physiques.....	208
3.2. Etude des volumes cérébraux totaux.....	209
3.3. Etude comparative de la structure cérébrale entre sujets sains et patients MP. ....	209
3.4. Etude corrélative entre performances physiques et matière grise cérébrale.....	212
4. Discussion.....	214
4.1. Analyse comparative.....	214
4.2. Analyse corrélative.....	216
4.2.1. Performances aérobies et volume de matière grise .....	217
4.2.2. Force musculaire et volume de matière grise.....	220
4.2.3. Niveau d'activité physique et volume de matière grise.....	220
4.2.4. Signal R2* .....	221
4.3. Considérations méthodologiques .....	222
5. Conclusions .....	223
6. Bibliographie .....	224
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>229</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>229</b>
<b>PUBLICATIONS ASSOCIÉES.....</b>	<b>261</b>



# Table des Annexes

<b>Chapitre I</b> Etat de la question		
I-1	Echelle UPDRS	p. 247
I-2	Effets de la MP sur la régularité des cycles de marche	p.251
<b>Chapitre II</b> Caractérisation des performances physiques		
II-1	Questionnaire d'activité physique PASS	p.252
II-2	Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et physiques entre patients MP ayant atteint ou non les valeurs prédites de VO <sub>2</sub> pic	p.253
<b>Chapitre III</b> Mobilité		
III-1	Etablissement d'un seuil de régularité en double tâche permettant d'identifier les patients à risque de chute	p.254
<b>Chapitre IV</b> Effets du reconditionnement physique		
IV-1	Programmes de renforcement musculaire et reconditionnement aérobie	p.256
IV-2	Etude d'un seuil de force de prédiction de réponse au renforcement musculaire	p.258



# CHAPITRE I

## Etat de la Question

---



*"A man who has no imagination has no wings"*

*-Mohamed Ali.*

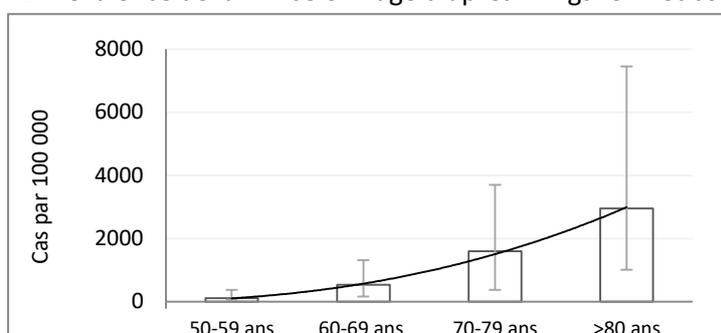


# 1. Description de la maladie de Parkinson

## 1.1. Épidémiologie

La maladie de Parkinson (MP) est en prévalence la seconde maladie neurodégénérative de l'adulte après la démence d'Alzheimer. Celle-ci est estimée dans les pays industrialisés à 0.3% de la population, et son incidence varie entre huit à 18 nouveaux cas par 100 000 habitants/an.<sup>1</sup> En Belgique, bien que nous ne disposions pas de recensement officiel, ces chiffres correspondent à une prévalence de 30 000 à 50 000 cas déclarés, et une incidence de 900 à 2000 nouveaux cas par an.<sup>2</sup> Cependant, les épidémiologistes prévoient que le nombre de cas en 2030 aura doublé par rapport aux statistiques récoltées en 2005.<sup>3</sup> L'âge est un facteur de risque majeur, la MP étant rarement déclarée avant l'âge de 50 ans, mais sa prévalence augmente de manière très importante au-delà de 60 ans (cf. Figure I-1).<sup>4</sup>

Figure I-1 Prévalence de la MP selon l'âge d'après Pringsheim et coll., 2014<sup>4</sup>



## 1.2. Définition neuropathologique

D'un point de vue anatomopathologique, la MP est caractérisée par deux types d'anomalies : une perte neuronale, d'une part et la présence d'inclusions neuronales, d'autre part. La perte progressive de neurones survient de façon caractéristique au niveau de la substance noire mésencéphalique. La dépigmentation asymétrique de la partie haute du tronc cérébral qui en découle est observable à l'examen macroscopique *post mortem* du cerveau. Cette dépigmentation est secondaire à la diminution de la densité régionale des neurones dopaminergiques qui prédomine dans la partie ventro-latérale de la *pars compacta* de la substance noire. Cette structure anatomique est à l'origine de projections dopaminergiques sur les ganglions de la base, mais plus particulièrement sur le striatum.<sup>5</sup>

L'examen immunohistochimique de la substance noire est également caractérisé par une activation de la microglie et l'inclusion intra-cytoplasmique de *corps de Lewy*.<sup>6</sup> Ces derniers sont majoritairement constitués d'agrégats de la protéine  $\alpha$ -synucléine anormalement conformés. L' $\alpha$ -synucléine est une protéine synaptique de 140 acides aminés dont la fonction est encore largement inconnue. On ignore si ces anomalies sont responsables de la mort cellulaire, si elles constituent un mécanisme de défense, ou un épiphénomène. La perte neuronale et les *corps de Lewy* sont également présents dans d'autres régions du cerveau : entre-autre le noyau dorsal du nerf X, le locus coeruleus, le noyau pédonculopontin pour le tronc cérébral, ainsi que le cortex cérébral pour les formes avancées de la maladie. Cette atteinte multiple expliquerait la grande diversité de troubles non-moteurs (sommeil perturbé, hypotension orthostatique, hyposmie, ...), ou dopa-résistants

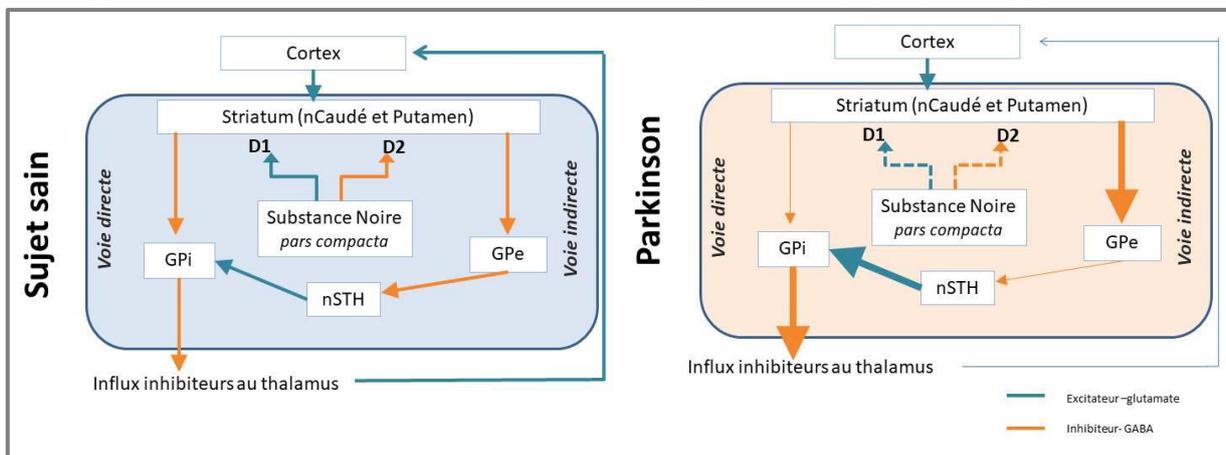
(instabilité posturale, certains troubles de la marche, ...), ainsi que le risque accru pour les patients de développer une démence. L'anatomiste *Heiko Braak* a proposé une hypothèse étiopathogénique innovante selon laquelle les *corps de Lewy* pourraient se propager à la manière des prions à partir des neurones entériques jusqu'au tronc cérébral en passant par le noyau dorsal du nerf crânien X lors d'une phase pré-symptomatique de la maladie.<sup>7</sup> Les symptômes moteurs cardinaux apparaîtraient une fois un nombre substantiel (environ 50%) de neurones de la substance noire touchés. Les *corps de Lewy* se retrouveraient dans des aires associatives frontales puis primaires du néocortex à des stades plus avancés de la maladie.<sup>8,9</sup>

### 1.3. Etiopathogénie

Les causes des formes idiopathiques de la MP ne sont pas encore strictement établies, mais les facteurs de susceptibilité seraient à la fois d'origines génétique et environnementale. Les facteurs environnementaux prédisposant à la MP sont principalement liés à l'exposition aux pesticides ou aux solvants. Une accumulation anormale d'ions fer, des signes de stress oxydatif ainsi que des dysfonctions mitochondriales sont également des pistes pathogéniques explorées qui pourraient être liées à des facteurs de susceptibilité génétique.<sup>10</sup> Les formes familiales de MP à transmission mendélienne sont rares et s'expriment généralement à un âge plus précoce que dans les formes idiopathiques. Certaines formes familiales sont liées à des mutations ou des duplication/triplication du gène SNCA codant pour l' $\alpha$ -synucléine dont le locus est situé sur le bras long du chromosome 4.

### 1.4. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la MP

Figure I-2 Boucles cortico-striato thalamo-corticales, et modèle physiopathologique de MP



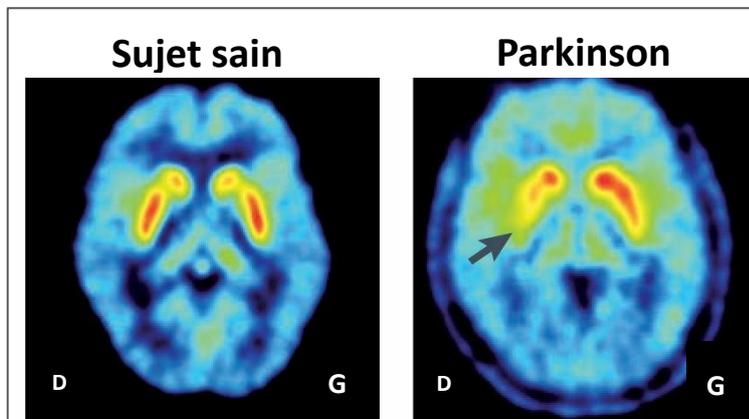
D1 : récepteurs striataux à la dopamine de type 1, D2 : récepteurs striataux à la dopamine de type 2, GPe : globe pôle externe, GPi : globe pôle interne, nCaudé : noyau Caudé, nSTH : noyau sous-thalamique. D'après Santens et coll., 2003.<sup>11</sup>

La perte des neurones dopaminergiques de la substance noire interfère avec le fonctionnement normal des ganglions de la base dont le rôle est de *filtrer* les influx provenant de larges zones cérébrales, afin de *sélectionner* un mouvement harmonieux. Ce rôle est assuré par l'équilibre entre deux voies : la voie directe et la voie indirecte, régulées par la fixation de dopamine respectivement sur des récepteurs striataux D1 et D2. Sans rentrer dans des explications inutiles à la

compréhension de la suite du travail, retenons simplement que la dopamine a un effet excitateur sur les récepteurs D1 et favorise le mouvement par déclenchement de la voie directe. La dopamine a, au contraire, un effet inhibiteur sur les récepteurs D2 et favorise le mouvement par inhibition de la voie indirecte. En l'absence de dopamine, l'équilibre entre ces voies est rompu et aboutit à une pauvreté du mouvement comme illustré à la *Figure I-2*.<sup>12</sup>

La caractéristique pathologique principale de la MP est une dégénérescence de la *pars compacta* de la substance noire, la partie ventro-latérale étant la plus vulnérable. Cette destruction suit une progression stéréotypée pour tous les patients : asymétrique, dominante dans la substance noire du côté controlatéral par rapport à la latéralité d'apparition des premiers symptômes. La destruction des terminaisons dopaminergiques sur le striatum peut être observée par PET-scan avec injection du radiotracer <sup>18</sup>Fluoro-Dopa. Cette destruction progresse de la partie caudo-latérale vers la partie rostrale du striatum, comme illustré à la *Figure I-3*.

**Figure I-3** PET scan avec injection de <sup>18</sup>fluorodopa chez un sujet sain et un patient atteint de MP

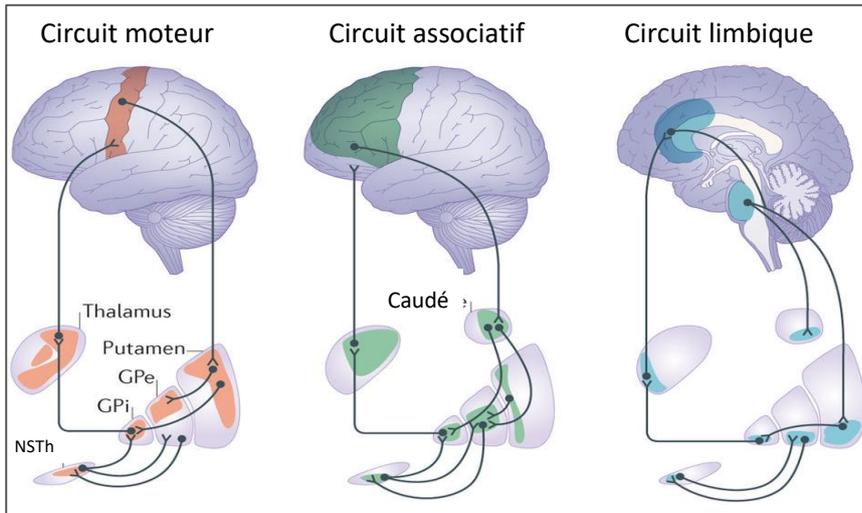


Le PET scan avec injection de <sup>18</sup>fluorodopa permet d'observer les terminaisons dopaminergiques chez un sujet sain et un patient atteint de MP dominant du côté gauche. On observe une diminution de la fixation du radio-traceur asymétrique dominant sur la partie postéro-latérale du striatum controlatéral. D'après Redgrave et coll., 2011.

En plus de la division intrinsèque en voie *directe* et *indirecte*, il existe aussi une distinction extrinsèque des boucles fonctionnelles cortico-striato-thalamo-corticales. Cette organisation consiste en boucles parallèles ayant pour origine différentes régions corticales, et possédant une topographie et une fonction propres au niveau des ganglions de la base, comme illustré à la *Figure I-4*.<sup>5, 13</sup> On distingue principalement :

- une boucle sensorimotrice, initiée à partir des cortex prémoteur et moteur primaire. Cette boucle a une topographie plus dorso-latérale et postérieure au niveau du striatum. Elle est impliquée dans les fonctions sensorimotrices simples.
- une boucle associative qui est initiée à partir du cortex frontal dorso-latéral et préfrontal. Ce sont les parties antérieures du putamen et le noyau caudé qui sont impliqués et traitent des fonctions cognitives, ainsi que certains comportements moteurs complexes.
- une boucle limbique, déclenchée par le cortex préfrontal et orbito-frontal et qui implique plutôt les zones ventro-médiales du striatum (noyau accumbens, principalement). Cette boucle est associée aux émotions et à la motivation.
- Une boucle oculomotrice.

**Figure I-4** Connexions entre cortex cérébral et ganglion de la base, topographie fonctionnelle



*Figure I-4 : division fonctionnelle des ganglions de la base en circuit moteur, circuit associatif et circuit limbique. En réalité cette division fonctionnelle se présente plutôt sous la forme d'un continuum que de limitations franches. D'après Jahanshahi et coll., 2015.<sup>14</sup>*

En ce qui concerne le contrôle moteur, on distingue deux circuits cortico-striato-thalamo-corticaux différents:

- un circuit orienté vers les tâches habituelles et répétitives, c'est-à-dire celles apprises et déjà maîtrisées par une pratique intensive. Exemple : piétinement répétitif du membre inférieur au sol.
- Un circuit dédié aux mouvements orientés vers un but précis « *goal-directed* ». Il s'agit de mouvements consciemment planifiés ou de l'exécution d'une tâche nouvelle ou complexe. Exemple : attraper une balle au vol, apprendre un pas de danse.

Les tâches habituelles ou de routines sont contrôlées dans la partie postérieure du striatum, alors que les mouvements dirigés vers un but relèvent d'une partie plus antérieure du striatum voire de la partie associative.<sup>5</sup> La destruction initiale et préférentielle des terminaisons dopaminergiques de la partie postero-latérale du striatum cause une atteinte motrice initiale des mouvements habituels chez les patients atteints de MP, avec une préservation de la qualité des mouvements dirigés vers un but précis.<sup>5</sup> Cette progression de la maladie a notamment des implications en rééducation physique, pour laquelle beaucoup de techniques consistent à remplacer un mouvement habituel par un mouvement dirigé vers un but (marques au sol, indices auditifs,...).<sup>15</sup>

## 1.5. Symptômes moteurs

Le syndrome parkinsonien est caractérisé par quatre signes moteurs cardinaux apparaissant initialement à l'hémicorps opposé à la latéralité des lésions nigrales initiales. Ces signes cardinaux sont :

- Tremblement
- Rigidité
- Akinésie
- Troubles posturaux et instabilité

Ces principaux symptômes ne s'expriment pas avec la même sévérité chez tous les patients et tous ne présentent pas l'intégralité de ces symptômes.

### **1.5.1. L'akinésie, la bradykinésie et l'hypokinésie**

Il s'agit d'une altération de l'amplitude (hypokinésie) et de la vitesse (bradykinésie) ou une difficulté d'initiation du mouvement (akinésie), en l'absence de tout déficit moteur. Ces défauts se manifestent lors de mouvements volontaires, ou automatiques (ballant du bras, mimique, clignement palpébral, etc.).

Ce symptôme est souvent examiné au moyen de mouvements volontaires alternatifs rapides des mains et des pieds pour lesquels on retrouve une diminution asymétrique de l'amplitude, de la vitesse et de la régularité du mouvement. L'interrogation du patient ou de son entourage permet aussi de relever les répercussions de ce symptôme sur les activités quotidiennes (micrographie, difficultés lors de mouvements fins tel que le boutonnage de vêtement).

### **1.5.2. La rigidité**

Il s'agit d'une augmentation du tonus musculaire lors de la mobilisation passive d'un membre ne dépendant ni de la vitesse, de la direction, ou l'amplitude de mouvement ; c'est pourquoi elle est dite « *en tuyau de plomb* » ou plastique par opposition à la spasticité élastique caractéristique du syndrome pyramidal. La rigidité touche les membres, mais aussi le tronc, la face ou les muscles respiratoires et répond généralement bien à la dopathérapie.<sup>16</sup> Des modèles biomécaniques ont concomitamment observé une activation anormale sur un même muscle du réflexe myotatique à l'étirement ainsi que du réflexe de raccourcissement, aboutissant à un tonus augmenté de manière relativement constante sur toute l'amplitude de mouvement.<sup>17</sup>

Il n'existe pas, à notre connaissance, de consensus à propos des mécanismes physiopathologiques de la rigidité, mais la voie réticulo-spinale serait impliquée.<sup>18</sup> Dans un second temps, l'augmentation de la raideur de structures conjonctives musculaires et tendineuses soumises à ce tonus accru et l'inactivité pourraient renforcer la rigidité.<sup>19</sup>

### **1.5.3. Le tremblement**

Le tremblement se manifeste surtout aux extrémités à une fréquence entre 4 et 8 Hz, dans les conditions dites de repos. Il disparaît classiquement durant le mouvement et le sommeil. Il n'est pas présent chez tous les patients ; on distingue typiquement des patients avec une manifestation clinique dominée soit par les tremblements soit par l'akinésie et la rigidité. Les formes tremblantes se déclareraient plus tôt, seraient de meilleur pronostic que les formes dites akinéto-rigides.<sup>20, 21</sup>

#### 1.5.4. Les troubles axiaux et de l'équilibre

L'adaptation posturale à une perturbation externe ou interne de l'équilibre est réduite chez le patient souffrant de la MP. Cela se manifeste à l'examen clinique lors des tests de Foix et Thévenard,<sup>22</sup> mais aussi par une difficulté lors des transferts. Les adaptations posturales anticipées qui précèdent normalement un mouvement volontaire, sont retardées ou absentes.<sup>23</sup> Les réactions posturales compensatrices lors d'une perturbation externe sont caractérisées par un déplacement des centres de gravité et de pression lents et peu amples, accompagnés d'une diminution de l'amplitude et d'un retard de l'activité de muscles posturaux.<sup>24</sup> Le plan frontal et la direction antérieure sont les directions de perte d'équilibre les plus critiques dans la MP idiopathique,<sup>25</sup> alors que paradoxalement, les patients tendent à adopter une base de sustentation étroite.<sup>26</sup> Ces troubles sont associés à un risque accru de chutes multiples,<sup>27</sup> et surviennent classiquement à un stade avancé de la maladie.

Le contrôle de l'équilibre dans la MP est complexe et ne fait pas l'objet de consensus ; les effets limités de la dopathérapie suggèrent une origine extra-nigrale.<sup>16</sup> La posture voûtée des patients influencerait également l'équilibre en modifiant les possibilités de déplacement du centre de gravité à l'intérieur de la base de sustentation.<sup>28</sup> Les difficultés à identifier l'orientation des membres dans l'espace et la méconnaissance de leur posture anormale par la plupart des patients suggèrent que l'intégration et l'interprétation des informations proprioceptives soient également impliquées dans les troubles posturaux.<sup>29,30</sup>

On observe aussi très souvent une modification de la posture des patients, consistant le plus souvent en une posture voûtée du tronc, mais également une tendance à la flexion des membres. Dans les formes évoluées de la maladie, on peut observer une flexion franche du tronc et de la tête, une antépulsion des épaules, des flexions de hanches, genoux ou coude. Les mains, les doigts et les pieds ne sont pas épargnés par diverses déformations. Au niveau du tronc, on peut observer des formes sévères de camptocormie (flexion du tronc aggravée par la position debout, réductible totalement en décubitus), d'antecollis, de *syndrome de la tour de Pise* ou pleurotonus, de scolioses réductibles ou non.<sup>31</sup> Ces déformations posturales sont souvent d'installation rapide (12 mois), concerne surtout les formes akinéto-rigides de la MP.<sup>31</sup>

La rigidité jouerait un rôle dans les modifications posturales, mais n'explique pas à elle seule ces déformations.<sup>29</sup> Chez le patient jeune, les déformations sont souvent associées à des phénomènes dystoniques pour lesquels une activité électromyographique intense involontaire du muscle agoniste peut être enregistrée, les déformations restant souvent réductibles dans ce cas. Alors que chez les patients à la maladie avancée, la composante dystonique semble s'effacer derrière des modifications structurelles musculo-tendineuses et spinales peu réductibles.<sup>29</sup> Des études par IRM (imagerie par résonance magnétique) ou biopsie des muscles para-vertébraux ont permis de déceler des signes d'atteinte musculaire tels que des infiltrats graisseux ou inflammatoires intramusculaires, ou une atrophie.<sup>29</sup> Au niveau du système nerveux central, la voie réticulo-spinale contrôlant la posture serait impliquée ; on évoque un plus petit volume mésencéphalique chez les patients camptocormiques.<sup>32</sup>

L'examen clinique des déformations posturales se limite le plus souvent à l'observation visuelle. L'item 28 de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) permet de classer les troubles posturaux en quatre stades d'une posture tout-à-fait droite ou normalement fléchie pour

une personne âgée à une flexion du tronc marqué.<sup>33</sup> Un examen radiologique permet d'objectiver les troubles et leur évolution dans les plans antéro-postérieurs et medio-latéraux et permet de déceler une pathologie associée telle que discopathie, compression médullaire ou radiculaire, etc. Nous n'avons pas connaissance dans la littérature d'étude par goniométrie ou analyse opto-electronique d'amplitudes articulaires analytiques. Mais ces dernières pourraient se révéler peu fiables en raison de la subjectivité du repérage des repères osseux et surtout des fluctuations au cours de la journée.

Les troubles de la marche sont traditionnellement associés aux troubles axiaux de la MP. On distingue typiquement deux types d'anomalies de marche chez les patients atteints de MP: les anomalies de la marche continue, qui apparaissent tôt et évoluent tout au long de la MP, et les troubles épisodiques observables aux stades modéré à avancé. Les troubles de la marche associés à la MP seront décrits plus en détail au *paragraphe 2* de cette revue de littérature.

## 1.6. Symptômes non-moteurs

En plus des troubles moteurs caractéristiques, des manifestations non-motrices variées de la maladie peuvent toucher les patients :

- Des troubles cognitifs qui se manifestent principalement par des difficultés attentionnelles, des troubles dysexécutifs, des troubles visuo-spatiaux et de perception de l'espace, ou encore des difficultés de langage.<sup>34</sup> Certains patients évoluent de troubles cognitifs légers à une réelle démence au-delà de 10 ans d'évolution de la maladie.<sup>35</sup>
- Des troubles psychiatriques tels que la dépression ou l'apathie.
- Des troubles sensoriels tels que l'hyposmie, ou des douleurs qui concerneraient selon les études 40 à 85% des patients au stade d'état.<sup>36</sup> Ces douleurs seraient d'origines musculo-squelettiques et fluctuent au cours de la journée.<sup>36</sup>
- Des troubles liés au système nerveux autonome tels que l'hypotension orthostatique, des troubles vésico-sphinctériens, des troubles de la régulation sudomotrice, ou la constipation chronique.<sup>16</sup>
- Des troubles de la régulation veille-sommeil tels que des troubles comportementaux lors du sommeil paradoxal, des insomnies chroniques, ou encore une somnolence diurne excessive.<sup>37</sup>

La physiopathologie des troubles parkinsoniens non-moteurs est complexe. Elle implique des processus intrinsèques à la maladie et des phénomènes iatrogènes secondaires au traitement dopaminergique. L'atteinte des boucles striato-thalamo-corticales associatives et limbiques serait à l'origine des troubles de l'humeur et cognitifs.<sup>13, 38</sup> L'atteinte de noyaux non-dopaminergiques expliquerait l'apparition de certains symptômes parfois antérieurs à la pose du diagnostic tels que des signes de déafférentation cardiaque, des troubles vésico-sphinctériens, une perte de l'odorat, des troubles du sommeil paradoxal, un syndrome des jambes sans repos.<sup>16</sup> Les effets secondaires liés à la dopathérapie sont également responsables de certains troubles non-moteurs. Par exemple, l'utilisation de certains agonistes dopaminergiques peut être à l'origine de troubles compulsifs ou aggraver l'hypotension d'effort,<sup>39</sup> alors que la survenue d'hallucinations visuelles est souvent attribuée aux médicaments anticholinergiques ou agonistes dopaminergiques.<sup>40</sup>

## 1.7. Critères diagnostiques

En l'absence de biomarqueurs sensibles et spécifiques validés, le diagnostic de la MP reste avant tout clinique. En 1992, des critères systématiques ont été établis à partir de l'étude prospective anatomo-pathologique de 100 cerveaux de donneurs diagnostiqués souffrant de la MP idiopathique. Ces critères sont basés sur la présence et l'évolution de certains symptômes, la réponse à la dopathérapie, et l'exclusion de signes en faveur d'autres syndromes (cf. *Table I-1*).

**Table I-1** Critères diagnostiques cliniques de la MP idiopathique selon Hughes et coll., 1992<sup>41</sup>

<b>1. Diagnostic de syndrome parkinsonien</b>
bradykinésie Au moins 1 critère parmi les 3 suivants - Rigidité - Tremblement de repos (4-6Hz) - Instabilité posturale, après exclusion de cause primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse, sensitive
<b>Critères d'exclusion</b>
Antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, évolution des symptômes parkinsoniens « en marche d'escalier » Antécédents de traumatismes crâniens répétés Antécédents documentés d'encéphalite Crises giratoires oculaires Traitement par neuroleptiques coïncidant avec le début des symptômes Plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien Rémission prolongée des symptômes Symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution Paralysie supranucléaire de l'oculomotricité Syndrome cérébelleux Dysautonomie sévère et précoce Syndrome démentiel sévère précoce, avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques Signe de Babinski Tumeur cérébrale ou hydrocéphalie à pression normale Résistance à la L-Dopa malgré de fortes doses et absence de malabsorption Exposition au 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
<b>Critères évolutifs positifs</b>
Début unilatéral Présence d'un tremblement de repos Evolution progressive Persistance d'une asymétrie des symptômes prédominants du côté initialement atteint Excellente réponse à la L-Dopa (70-100%) Mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa Sensibilité à la L-Dopa ≥ 5 ans Evolution clinique ≥ 10ans

## 1.8. Echelles d'évaluation de la sévérité de la maladie

La version initiale de l'UPDRS, établie en 1987, est l'outil clinique de référence pour quantifier la sévérité des symptômes de la MP.<sup>33</sup> L'UPDRS est composée de cinq sous-échelles utilisables séparément et évaluant respectivement : l'état mental, comportemental et thymique (I) avec un score maximum de 16 points, les activités de la vie quotidienne (II) sur un score maximum de 52 points, l'examen moteur (III) sur un score maximal de 108 points, les complications motrices (IV) d'un score maximum de 23 points, la progression des symptômes moteurs au moyen de l'échelle H&Y (V), l'indépendance dans les activités quotidiennes de Schwab & England (VI). Un exemplaire de cette échelle est fourni en *Annexe I-1*.

La MP est une maladie à l'évolution lente et inexorable. Les symptômes moteurs débutent unilatéralement et progressent vers une atteinte axiale et bilatérale, les troubles de l'équilibre apparaissent ensuite au stade modéré.<sup>42</sup> L'évolution des symptômes conduit à une dégradation de la mobilité, une dépendance fonctionnelle et un état grabataire. L'évolution globale des troubles moteurs est quantifiée en cinq stades par l'échelle de *Hoehn and Yahr* (H&Y) présentée à la *Table I-2*.<sup>42</sup>

**Table I-2** Sévérité de la maladie appréciée par l'échelle de *Hoehn & Yahr*

Stades	Signes et symptômes
0	Pas de signe de la maladie
1	Maladie unilatérale
1.5	Maladie unilatérale, plus atteinte axiale
2	Maladie bilatérale sans troubles de l'équilibre
2.5	Maladie bilatérale, avec rétablissement (plus de trois pas) lors du test de rétropulsion.
3	Maladie bilatérale, avec instabilité posturale. Physiquement autonome.
4	Handicap sévère, mais toujours capable de marcher ou se tenir debout sans aide
5	Malade en chaise roulante ou alité

### 1.9. Contribution de l'imagerie cérébrale

En pratique clinique, l'imagerie cérébrale est indiquée pour les cas atypiques ou en cas de doute du diagnostic. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) conventionnelle du patient atteint de MP idiopathique reste normale et permet d'exclure une pathologie cérébrovasculaire, une affection tumorale, d'autres maladies neurodégénératives causant une atrophie cérébrale. La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) avec injection de radiotracteur <sup>18</sup>F-DOPA permet d'observer l'intégrité des projections des neurones dopaminergiques sur le striatum. Chez le patient atteint de MP débutante, on peut observer une diminution asymétrique de fixation au niveau du putamen avec une progression d'environ 10% par an.<sup>43</sup> La vérification de l'intégrité fonctionnelle striatale et corticale par étude du métabolisme glucidique par TEP au <sup>18</sup>FDG permet d'exclure d'autres syndromes parkinsoniens, tels que la paralysie supra-nucléaire ou l'atrophie multi-systémique.<sup>44</sup>

Un des objectifs des recherches en neuroimagerie est d'identifier des marqueurs non-invasifs susceptibles d'aider à la pose du diagnostic ou sensibles à la progression de la MP. Parmi les différentes modalités, les techniques IRM présentent pour avantage l'observation *in vivo* de sujets, sans exposition aux rayons X ou en évitant l'injection de radiotraceurs. Parmi les nombreuses techniques de résonance magnétique susceptibles de contribuer à la caractérisation des anomalies cérébrales associées à la MP, nous détaillerons brièvement les principes de certaines d'entre elles, ainsi que leurs principaux apports dans le cadre de la MP. Certaines de ces techniques ont également

permis d'observer les associations entre préservation cérébrale et performances physiques chez le sujet âgé, qui seront abordées plus tard dans ce travail.

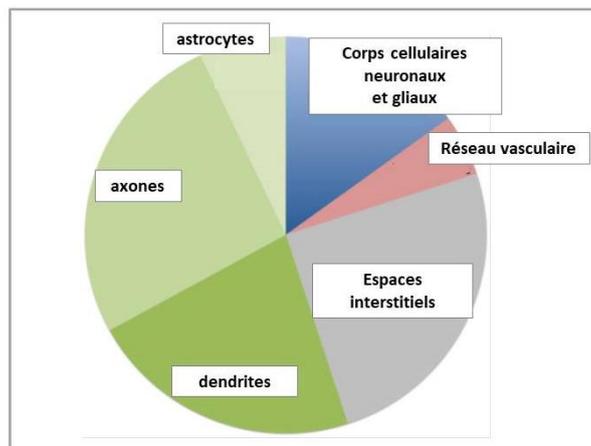
Les techniques de neuroimagerie structurales permettent l'identification, la localisation et la caractérisation de structures anatomiques du système nerveux central. Il existe des analyses structurales dites par étude des *régions d'intérêt*, pour lesquelles l'examineur délimite d'abord, le plus souvent manuellement, un nombre limité de régions cérébrales dans lesquelles seront réalisées les analyses. Ensuite, les volumes totaux des structures sont calculés et les analyses statistiques appropriées sont effectuées sur les paramètres chiffrés obtenus. Cette technique permet d'augmenter la puissance statistique des analyses en limitant la zone d'analyse à des zones d'intérêt particulier, mais nécessite une connaissance neuro-anatomique rigoureuse par l'examineur.

Une autre approche structurale présente la particularité de traiter statistiquement chaque unité tridimensionnelle de volume d'image (le *voxel*) à l'échelle du cerveau entier par analyse statistique informatisée. Cette approche est notamment possible à partir du logiciel SPM développé par le département de Neuroimagerie de l'University College de Londres.<sup>45</sup> Cette technique permet de mettre en évidence des changements macroscopiques de **volumes de matière grise** tout en s'affranchissant de l'identification manuelle de zones d'intérêt ; le traitement des images est plus rapide et non-examineur dépendant. Elle permet aussi d'identifier des effets sur de très petites zones cérébrales. Ces analyses nécessitent de multiples corrections d'images afin de limiter les biais liés à l'alignement inter-sujet des images cérébrales, les erreurs de classification des tissus, ainsi que les faux positifs liés aux comparaisons multiples.<sup>45</sup> En effet, ces analyses sont réalisées sur plusieurs milliers de voxels.

Certaines études par imagerie structurale n'ont pas observé de modification du volume de matière grise des ganglions de la base chez les patients atteints de MP non-déments.<sup>46-48</sup> D'autres ont montré une réduction de volume de matière grise au niveau du noyau caudé,<sup>49-52</sup> mais une augmentation de volume de matière grise dans le pallidum.<sup>50</sup> En ce qui concerne les études morphologiques de la substance noire, les résultats sont très variables, montrant chez les patients atteints de MP un volume tantôt normal,<sup>53</sup> tantôt réduit,<sup>54</sup> voire même augmenté,<sup>55</sup> selon les techniques d'acquisition et de traitement d'images utilisées.<sup>52</sup> En ce qui concerne la matière grise corticale, les recherches ont notamment montré une réduction de volume de matière grise dans le cortex frontal de patients atteints de MP non-déments,<sup>46</sup> ainsi que des régions temporales ou visuelles associatives,<sup>56-58</sup> mais ces résultats restent inconstants.<sup>50,57</sup>

L'interprétation de ces résultats doit rester prudente car le substrat neuropathologique des modifications volumétriques de la matière grise n'est pas entièrement connu. Comme illustré à la *Figure 1-5*, la matière grise n'est pas uniquement composée de corps cellulaires neuronaux.<sup>59</sup> Il ne serait donc pas correct d'attribuer directement une altération du volume de matière grise à la mort neuronale, dans des études par imagerie structurale à l'échelle du voxel car d'autres mécanismes physiopathologiques pourraient contribuer à ces modifications tels qu'une altération de la densité de l'arborisation axonale ou dendritique, ou encore des modifications de la microstructure cérébrale.<sup>60</sup>

**Figure I-5** Microstructure de la matière grise cérébrale, d'après Thomas et coll., 2012<sup>59</sup>



L'utilisation de séquences d'acquisition particulières permet de mettre en évidence des signes de dysfonctionnement ou anomalies neuronales autres qu'une altération macroscopique du volume de matière grise. Parmi les techniques structurales, fournissant des données quantitatives quant à la micro-structure cérébrale, nous détaillerons certaines ayant montré un champ d'application particulièrement intéressant dans le cadre de la MP.

Des images basées sur le temps de **relaxométrie transverse ( $R2^*$  ou  $1/T2^*$ )** à l'issue de l'application du train d'ondes radio durant l'acquisition IRM sont également couramment exploitées. Le signal T2 recueilli lors de l'écho est influencé par la structure moléculaire des tissus étudiés et peut être altéré par le contenu en fer de ceux-ci. Une augmentation de la valeur de  $R2^*$  (hyperintensité) est associée à une accumulation de Fer.<sup>61</sup> Ce dernier existe sous différentes formes dans le cerveau qui sont associées à des fonctions différentes ; par exemple, il y a le fer hémique de l'hémoglobine dans le réseau vasculaire, le fer lié à la transferrine impliqué dans le transport du fer de la microcirculation sanguine vers les tissus, ou encore le fer lié à la ferritine impliquée dans le stockage cellulaire du fer.<sup>61</sup> L'étude de relaxométrie ne permet pas à l'heure actuelle de faire la différence entre ces différents types de fer cérébraux.<sup>61</sup> De manière très intéressante, ce signal a récemment été associé à la présence de plaques amyloïdes chez les sujets atteints par la maladie d'Alzheimer.<sup>62</sup> Des études *post mortem* montrent que le fer s'accumule dans différentes régions du cerveau avec l'âge, plus particulièrement au niveau des ganglions de la base.<sup>63</sup> Par ailleurs, cette accumulation serait plus importante chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets vieillissants sains au niveau de la substance noire.<sup>53</sup>

Un autre biomarqueur structurel quantitatif intéressant dans le cadre de la MP est le **taux de transfert de magnétisation (MT)**. Il s'agit d'une technique basée sur le transfert d'énergie durant l'acquisition IRM entre les protons liés aux macromolécules et les protons libres. Un haut signal MT serait associé à l'intégrité de structures telles que les membranes cellulaires, la myéline ainsi qu'à la densité axonale.<sup>48</sup> Chez les patients atteints de MP, le taux de MT serait réduit dans la substance noire.<sup>48, 64</sup>

Une alternative aux techniques structurales d'imagerie consiste à observer l'activation cérébrale locale au cours du temps : il s'agit de l'étude du signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent). Cette technique basée sur les mécanismes de couplage entre activité neuronale et débit sanguin local, repose sur le contraste endogène fourni par les propriétés paramagnétiques de la

désoxy-hémoglobine au moyen de séquences basées sur le signal T2\* pour mettre en évidence une augmentation locale de l'activité cérébrale. Cette technique d'imagerie fonctionnelle permet entre autre, d'estimer l'activation de zones cérébrales durant une tâche précise ou d'apprécier la connectivité fonctionnelles entre aires cérébrales par leur synchronisation temporelle, soit lors d'une tâche précise, soit au repos.<sup>65</sup> Chez le parkinsonien, les connectivités des ganglions de la base et dans le réseau sensori-moteur seraient affectées.<sup>48</sup>

## 1.10. Traitements

Le traitement des symptômes et signes moteurs consiste principalement en l'administration orale de L-Dopa, un précurseur de la dopamine. Ce traitement est donc symptomatique et non thérapeutique ; son action sur l'akinésie et la rigidité est rapide. D'un point de vue biochimique, la L-Dopa exogène est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase des neurones de la *substance noire*, mais aussi dans l'intestin et le sang. En conséquence, une petite partie seulement de L-Dopa arrive dans le système nerveux central (<1%).<sup>66</sup> La combinaison avec des inhibiteurs périphériques de la dopa-décarboxylase (Bensérazide, Carbidopa), des inhibiteurs de la cathécol-O-méthyl transférase (Entacapone) augmente la biodisponibilité de la L-Dopa dans le système nerveux central, tandis que l'utilisation d'inhibiteurs centraux des enzymes monoamines oxydases (Rasagiline, Sélégiline) diminue la métabolisation de la dopamine. Des agonistes des récepteurs dopaminergiques à la plus longue demi-vie, mais aux effets moindres sont également prescrits (Ropinirole, Pramipexole). Les anti-cholinergiques (Trihexyphénidyle, Procyclidine) agissent principalement contre le tremblement. La combinaison thérapeutique est influencée notamment par le stade de la maladie et le développement éventuel de complications liées à l'usage des différents médicaments. La rigueur dans les horaires, ainsi que le respect de consignes diététiques (par exemple, éviter la consommation de protéines en même temps que les prises médicamenteuses) améliorent aussi l'efficacité du traitement.<sup>10</sup>

On appelle fenêtre thérapeutique la période durant laquelle la motricité du patient est optimale. Cette dernière commence environ 20 à 30 minutes après la prise de L-DOPA. Sa durée est variable se réduit avec l'évolution de la maladie. Ceci implique une adaptation du traitement, notamment par l'augmentation du nombre de prises journalières. On parle de périodes *ON* lorsque les symptômes parkinsoniens sont bien contrôlés avec présence éventuelle de dyskinésies (mouvements involontaires, incontrôlables lents et peu stéréotypés des membres ou du tronc) et de périodes *OFF* lorsque la motricité est clairement affectée par l'aggravation des symptômes. Il est important d'en tenir compte lors d'évaluations motrices des patients.

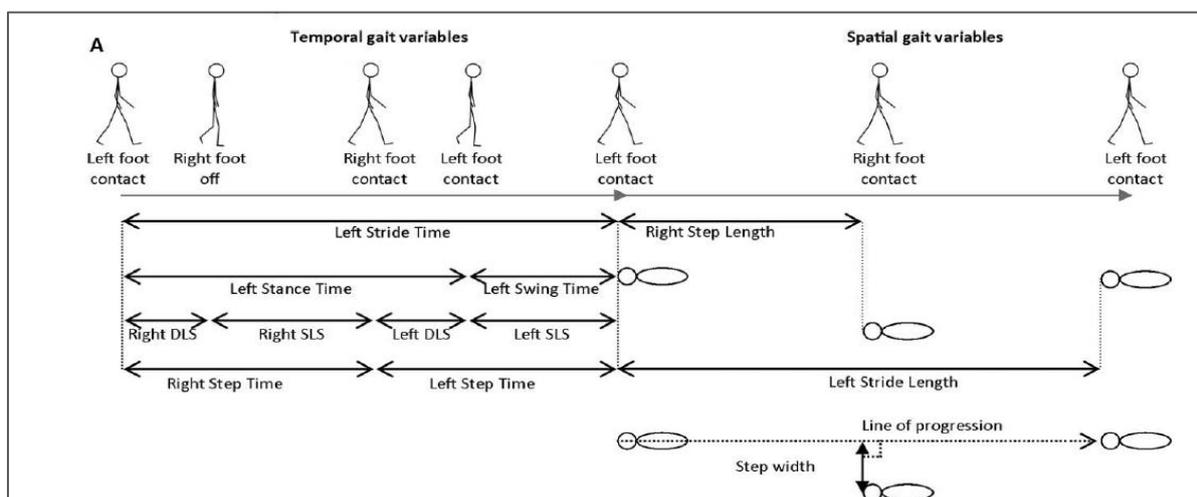
Lorsque ces complications motrices deviennent trop invalidantes malgré un traitement par voie orale optimisé, certains patients se voient proposés un traitement de troisième ligne. Parmi ceux-ci, des traitements par pompes intra-duodénales à Duodopa, ou pompes à apomorphine sous-cutanées (un puissant agoniste dopaminergique). Sous certaines conditions très strictes, certains patients peuvent bénéficier de l'implantation de stimulateur cérébral profond, le plus souvent au niveau du noyau sous-thalamique.

## 2. Troubles de la marche

### 2.1. La marche saine

Par convention, un cycle de marche correspond à une foulée débutant par le pied droit. Une foulée est composée d'un pas droit et d'un pas gauche (cf. *Figure I-6*). Chaque foulée est divisée en une phase d'appui et une phase oscillante : la phase d'appui d'un pas dure approximativement 60% d'un cycle et sollicite principalement les muscles équilibreurs, tandis que la phase oscillante dure environ 40% et a pour rôle la progression du membre vers l'avant.<sup>67, 68</sup> Après environ 50% de la durée totale d'une foulée, les deux pieds se trouvent en appui simultanément. En réalité, une partie limitée de la plante se trouve au contact du sol à ce moment : les orteils du pied terminant la phase d'appui qui se préparent à quitter le sol, et le talon du pied qui vient de terminer sa phase oscillante. La phase de double appui (environ 10% de la durée totale du pas) est une phase de stabilisation et réorientation des déplacements latéraux du corps.<sup>67</sup>

**Figure I-6** Principales caractéristiques spatio-temporelles de la marche



#### 2.1.1. Cinématique

Il s'agit de l'étude des variations d'amplitude articulaire au cours du mouvement. Chacune des grandes articulations du corps est impliquée dans la cinématique de la marche et les trois plans de l'espace sont concernés :

- Au niveau du bassin et de la hanche, il existe une rotation alternée du bassin autour de la hanche du membre inférieur en appui au sol, donnant plus d'ampleur au pas. Simultanément aux rotations, on observe un abaissement du bassin du côté du pas oscillant. Ces mouvements permettent d'allonger le pas tout en limitant le déplacement vertical du centre de gravité. On observe aussi des translations latérales et antéro-postérieures du bassin.<sup>67, 68</sup>
- L'articulation du genou a pour fonction principale d'allonger et de raccourcir le pas. C'est au contact du talon que le genou est le plus étendu, bien que l'extension maximale ne soit jamais utilisée dans la marche saine. Pendant l'appui unipodal, le genou se fléchit

légèrement de manière à limiter l'excursion verticale du centre de gravité. En phase oscillante, la flexion de genou atteint environ 60°. <sup>69</sup> Une rotation au niveau du genou s'additionnant aux rotations de la hanche. <sup>67</sup>

- Pour le pied et la cheville, l'amplitude couverte par l'articulation tibio-tarsienne reste faible (environ 30°). Le contact initial du talon se fait en position de dorsiflexion. A la fin de l'appui le talon se soulève et la cheville s'étend de manière à donner au membre inférieur une longueur maximale. En phase oscillante, la cheville est maintenue à environ 15° de dorsiflexion. Dans le plan frontal, le valgus de l'articulation sous-astragalienne permet au marcheur de trouver un appui ferme sur le sol et participe au déport latéral du bassin. <sup>67</sup>
- Le ballant des bras et la rotation inverse de la ceinture scapulaire par rapport au bassin font partie intégrante du pattern de la marche, ces mouvements seraient principalement liés à l'inertie du thorax, mais un contrôle nerveux venant du cortex et du tronc cérébral interviendrait dans l'équilibration et l'économie de mouvement. <sup>70</sup>

### **2.1.2. Dynamique**

La dynamique de la marche est étudiée par la force de réaction du sol, l'activité électromyographique ou les moments articulaires. Les mouvements du squelette au cours de la locomotion sont régulés de manière à atténuer les mouvements verticaux du centre de gravité et décrire une sinusoïdale la plus plate possible. Dès lors, la consommation d'énergie liée à la marche est alors optimale. <sup>69</sup>

Le rôle des muscles dans la locomotion serait avant tout de freiner les segments emportés par l'énergie cinétique et amortir les chocs, tandis que le rôle d'accélérateurs des segments est en fait limité. <sup>67-70</sup> En phase d'appui, ils amortissent la réception du poids du corps sur le membre en appui et contrôlent l'accélération antérieure. Par exemple, les contractions excentriques des muscles de la loge antérieure du tibia amortissent le contact de l'avant pied au sol et le quadriceps empêche la flexion excessive du genou. En fin d'appui, la contraction excentrique des fléchisseurs plantaires permet de contrôler le passage du centre de gravité vers l'avant du centre d'appui. <sup>67, 68</sup> Durant la phase oscillante, le rôle musculaire est limité à une activation très brève des fléchisseurs et des adducteurs de hanche afin d'accélérer vers l'avant le membre quittant le sol et d'orienter le pied vers la rotation externe. Les ischio-jambiers limitent l'extension du genou sous l'influence de l'inertie du membre oscillant. <sup>68</sup>

La fonction de stabilisation s'exerce surtout dans le plan latéral : les mouvements latéraux du bassin sont contrôlés dans le plan latéral tout au long de la phase d'appui unipodal par les muscles moyens fessiers et tenseur du fascia lata. Le couple péroniers latéraux-jambier postérieur stabilisent la cheville dans le même plan. <sup>67</sup>

### **2.1.3. Contrôle moteur**

Chez l'animal vertébré, il existe des réseaux de neurones locomoteurs spinaux capables de générer des mouvements coordonnés rythmiques des membres en l'absence de stimulation sensorielle. <sup>71</sup> De tels générateurs locomoteurs spinaux seraient également présents chez l'homme. <sup>72</sup>

Des noyaux du tronc cérébral tels que le noyau pédonculopontin ont des projections descendantes impliquées dans le déclenchement des mouvements locomoteurs.<sup>73</sup> Les ganglions de la base ont des connexions avec ce noyau et permettraient de focaliser l'attention sur les informations pertinentes pour adapter la marche à l'environnement.<sup>74</sup>

Le putamen est aussi impliqué dans la génération d'activités rythmiques auto-générées telles que la marche.<sup>75, 76</sup> Mais la marche n'est pas purement automatique, et les processus cognitifs telles que la planification, le traitement des informations visuo-spatiale et l'attention sont impliqués dans la planification de la trajectoire, l'adaptation aux conditions extérieures.<sup>77</sup> Cette contribution des réseaux attentionnels peut être révélée lors d'épreuves dites de double tâche, lorsque nous marchons et réalisons une autre activité simultanée, qu'elle soit motrice ou attentionnelle (discuter, porter un objet, réfléchir, etc).<sup>78</sup>

## **2.2. Modifications de la marche associées à la MP**

On distingue deux grands types de troubles de la marche chez les patients souffrant de MP : les troubles continus qui s'expriment à chacun des pas lors de la marche stabilisée et les troubles épisodiques tels que le *freezing*.

### **2.2.1. Les troubles continus de la marche du sujet atteint de MP**

Les troubles continus de la marche apparaissent souvent de façon précoce et ont d'importants retentissements sur la dépense énergétique liée aux déplacements,<sup>79</sup> la fatigue,<sup>80</sup> la fonction et la qualité de vie des patients atteints de MP.<sup>81</sup> La marche lente à petit pas trainants est typique, mais il existe des modifications plus subtiles, même chez les patients peu atteints ; celles-ci évoluent au cours de la MP.<sup>82</sup> Il s'agit par exemple d'un déficit de déroulement du pied au sol ou d'une diminution asymétrique du ballant du bras.<sup>83-86</sup>

#### **a) Modifications spatio-temporelles**

La vitesse de marche à allure de confort est réduite chez les patients atteints de MP et associée à la réduction de la longueur des pas.<sup>87</sup> Les patients restent capables d'accélérer volontairement leurs déplacements, par le biais d'une augmentation de la cadence plutôt que de la longueur des pas.<sup>88</sup>

Les patients parkinsoniens restent pourtant capables d'atteindre de grands pas lorsque des indices visuels leur sont présentés. Par exemple, des marques parallèles au sol espacées d'une distance supérieure à la longueur de pas de confort.<sup>87</sup> Les autres modifications spatio-temporelles de la marche sont résumées en *Table 1-3*. La variabilité des résultats peut être attribuée aux méthodologies d'évaluation différentes, mais aussi à l'hétérogénéité des échantillons de patients.<sup>83</sup>

**Table I-3** Modifications spatio-temporelles de la marche des patients atteints de MP, revue de littérature non exhaustive par variables d'intérêt

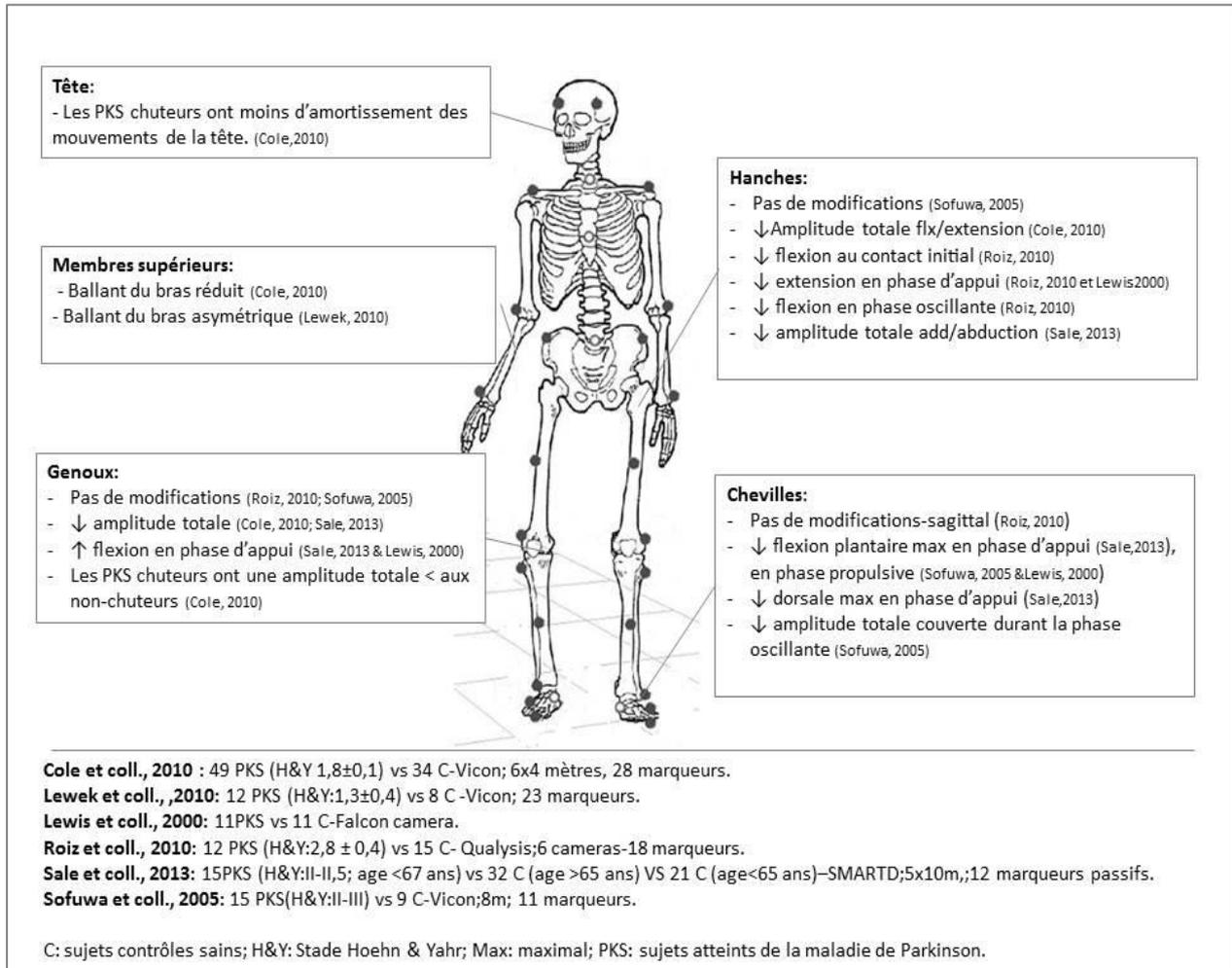
Echantillon		Méthode d'analyse	Valeurs	Comparaison sains
<b>Vitesse (m.s<sup>-1</sup>)</b>				
Morris, 1994 <sup>87</sup>	n=15, H&Y: 2.7 ± 0.7	Tapis barosensible (24m)	Allure de confort : 0.83 ± 0.15 Allure rapide : 1.1 ± 0.2	↓ ↓
Blin, 1990 <sup>83</sup>	n=21, H&Y: I-IV	Locomètre de Bessou	0.44 ± 0.2	↓
Morris, 2005 <sup>89</sup>	n=12	Capture optique 3D (3 pas gauche et 3 pas droit)	ON : 1.25 ± 0.09 ON +indices visuels: 1.39 ± 0.21 OFF : 0.94 ± 0.2 OFF +indices visuels: 1.28 ± 0.08	↓ = ↓ ↓
Cole, 2010 <sup>90</sup>	n=49, H&Y : 1.8 ± 0.1	Capture optique 3D (4m)	Non chuteurs : 1.15 Chuteurs : 1.03	ns ↓
Mitoma, 2000 <sup>91</sup>	H&Y I-III- n=5 H&Y IV- n=4	plateformes de force	0.67 ± 0.28 0.25 ± 0.13	ns ↓
<b>Cadence (foulées par seconde)</b>				
Morris, 1994 <sup>87</sup>	n=15, H&Y: 2.7 ± 0.7	Tapis barosensible (24m)	Allure rapide : 1.08	=
Chien, 2006 <sup>92</sup>	n=13, H&Y: 3 ± 0.6	Gaitrite (3.66m)	ON : 1.09 OFF : 1.1	↓ ↓
Morris, 2005 <sup>89</sup>	n=12	Capture optique 3D (3 pas gauche et 3 pas droit)	ON : 0.99 ± 0.06 ON +indices visuels: 0.97 ± 0.13 OFF : 0.99 ± 0.13 OFF +indices visuels : 0.92 ± 0.05	= = = ↓
Sofuwa, 2005 <sup>93</sup>	n=15, H&Y: 2.6 ± 0.6	Capture optique 3D + plateformes de force (8m)	0.9 ± 0.01	=
Azulay, 1999 <sup>94</sup>	n=16, H&Y: II-III	Tapis baro-sensible (12m)	0.99 ± 0.11	↓
<b>Longueur des foulées (m) ou du pas *</b>				
Blin, 1990 <sup>83</sup>	n=21, H&Y: I-IV	Locomètre de Bessou	0.57 ± 0.26	↓
Chien, 2006 <sup>92</sup>	n=13, H&Y: 3 ± 0.6	Tapis barosensible (3.66m)	ON : 1.24 OFF : 0.98	= ↓
Morris, 2005 <sup>89</sup>	n=12	Capture optique 3D (3 pas gauche et 3 pas droit)	ON : 1.26 ± 0.1 ON +indices visuels: 1.44 ± 0.07 OFF : 0.96 ± 0.19 OFF +indices visuels: 1.39 ± 0.06	↓ = ↓ ↓
Sofuwa, 2005 <sup>93</sup>	n=15, H&Y: 2.6 ± 0.6	Capture optique 3D + plateformes de force (8m)	1.03 ± 0.16	↓
Cole, 2010 <sup>90</sup>	n=49, H&Y 1.8 ± 0.1	Capture optique 3D (4m)	non-chuteurs : 1.21 chuteurs : 1.1	ns ↓
Mitoma, 2000 <sup>91</sup>	H&Y I-III- n=5 H&Y IV- n=4	plateformes de force	*0.76 ± 0.28 *0.28 ± 0.22	= ↓
Rochester, 2014 <sup>95</sup>	n=121, H&Y: I-III	Tapis barosensible	* 0.61 m	↓
<b>Durée du double appui (secondes ou % cycle de marche)</b>				
Blin, 1990 <sup>83</sup>	n=21 H&Y : I-IV	Locomètre de Bessou	36 ± 10% 0.23 ± 0.08 s	↑
Chien, 2006 <sup>92</sup>	n=13, H&Y: 3 ± 0.6	Tapis barosensible (3.66m)	ON : 21.5% OFF : 29.4%	↑ ↑
Morris, 2005 <sup>89</sup>	n=12	Capture optique 3D (3 pas gauche et 3 pas droit)	ON : 19 ± 3% ON +indices visuels: 17 ± 5% OFF : 25 ± 5% OFF +indices visuels : 18 ± 4%	= = ↑ =
Cole, 2010 <sup>90</sup>	n=49, H&Y: 1.8 ± 0.1	Capture optique 3D (4m)	Non-chuteurs : 23.3% Chuteurs : 25.5%	↑ ↑
Azulay, 1999 <sup>94</sup>	n=16, H&Y: II-III	Tapis baro-sensible (12m)	OFF : 0.16 ± 0.03 s OFF : 13 ± 2%	↑
Mitoma, 2000 <sup>91</sup>	H&Y I-III- n=5 H&Y IV- n=4	plateformes de force	0.2 ± 0.6 s 0.4 ± 0.1 s	= =
<b>Largeur du pas (cm)</b>				
Cole, 2010 <sup>90</sup>	n=49, H&Y: 1.8 ± 0.1	Capture optique 3D (4m)	Non-chuteurs : 8.3 Chuteurs : 8.4	= =
Rochester, 2014 <sup>95</sup>	n=121, H&Y: I-III	Tapis baro-sensible	9	=

H&Y : stade clinique de Hoehn et Yahr, ns : différence non-significative

## b) Études cinématiques

Les principaux résultats des études consacrées aux amplitudes articulaires dans les trois plans de l'espace lors de la marche continue sont résumés à la *Figure I-7*. Le matériel utilisé, les consignes et l'équipement des sujets sont très hétérogènes, et expliquent certainement la grande variabilité des résultats présentés. Globalement, ces résultats reflètent la posture voutée en flexion et l'akinésie caractéristiques des patients.<sup>84, 90, 93, 96-99</sup>

**Figure I-7** Modifications de la cinématique articulaire chez les patients atteints de MP



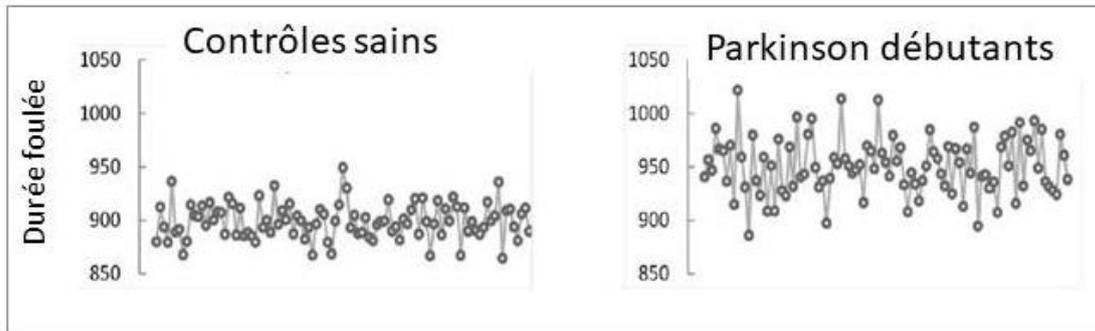
## c) Etudes dynamiques

L'étude par semelles barosensibles de la force de réaction du sol lors de la marche du sujet parkinsonien montre un allègement de l'appui à la réception du talon sur le sol,<sup>85, 100</sup> ainsi qu'à la phase propulsive,<sup>85</sup> mais une force de réaction du sol lors de l'appui du médio-pied anormalement élevée.<sup>85, 100</sup> Ces modifications pourraient refléter la rigidité de la cheville, un manque d'activation des muscles gastrocnémiens, ou être la conséquence des modifications de la cinématique du genou et de la hanche.<sup>85</sup> Les études électromyographiques montrent principalement une activité réduite des gastrocnémiens durant la phase d'appui unipodal.<sup>91</sup>

#### d) Fluctuations pas-à-pas de la marche : paramètres de régularité

L'étude de la régularité et de la symétrie des pas est essentielle dans le contexte de MP car le putamen droit serait un *pacemaker interne* des mouvements répétitifs chez le primate et l'homme.<sup>5, 101-103</sup> La régularité des pas et des foulées seraient réduites chez les patients atteints de MP.<sup>83, 104-106</sup> Comme représenté à la *Figure I-8*, pour une durée des foulées moyennes relativement similaires, les patients atteints de la MP, même au stade débutant peuvent présenter d'importantes fluctuations pas-à-pas de ce paramètre.<sup>100, 106, 107</sup>

**Figure I-8** Fluctuation pas à pas de la longueur du pas dans un groupe de sujets sains et de patients atteints d'un stade léger de la MP, selon Lord et coll., 2013<sup>107</sup>



La définition de la régularité des pas varie d'une étude à l'autre, et ceci contribue certainement à la grande variabilité des résultats concernant les effets de la MP sur ce paramètre.<sup>108-110</sup> Selon une étude par locomètre chez 21 patients (H&Y : I-IV), la régularité de longueur des pas de patients parkinsoniens serait diminuée, alors que la variabilité de la durée des pas serait similaire à celle de sujets sains.<sup>83</sup> La variabilité de la durée des pas mesurée par capture optique tridimensionnelle montre une augmentation chez 49 patients, dont certains étaient chuteurs.<sup>90</sup> En outre, la durée de la phase oscillante ou du double appui seraient moins réguliers.<sup>100, 111</sup> Une altération de la régularité de paramètres temporels des pas a également été décrite chez 35 patients débutants, ne consommant pas encore de médicaments dopaminergiques.<sup>100</sup> Mais la régularité temporelle des pas permettrait en outre de distinguer la marche de patients en fonction de caractéristiques telles que le risque de chute,<sup>112</sup> ou de freezing.<sup>113</sup> L'*Annexe I-2* propose une revue non-exhaustive des effets de la MP sur différents paramètres de régularité.

L'interprétation de ce paramètre doit être d'autant plus prudente que l'irrégularité de certains paramètres de marche pourrait être un simple corollaire au ralentissement des pas.<sup>114, 115</sup> Par exemple, les coefficients de variation de la durée du pas et de la longueur de la foulée seraient vitesse-dépendants, alors que le coefficient de variation de la durée de la phase oscillante ne le serait pas.<sup>114, 116</sup> De plus, l'altération de la régularité des pas est également susceptible d'affecter le sujet âgé.<sup>117, 118</sup> Enfin, le coefficient de variation ( $CV (\%) = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} \times 100$ ) qui est la méthode la plus fréquemment utilisée pour extraire la variabilité des pas successifs, est particulièrement sensible aux valeurs extrêmes et surévaluerait la variabilité des mesures.<sup>107</sup> C'est pourquoi d'autres méthodes d'extraction plus robustes sont recommandées.<sup>119-121</sup> L'étude de la régularité des pas semble donc un paramètre incontournable dans l'analyse de marche des patients atteints de MP. Pourtant, son interprétation est rendue complexe par la multitude de variables dont elle peut être extraite, sa

dépendance à des facteurs d'influence extrinsèques, ainsi que par le manque de reproductibilité de certaines variables.

En ce qui concerne la symétrie de la marche, le ballant du bras asymétrique est un symptôme bien connu.<sup>84</sup> Il serait lié à la rigidité des membres plutôt qu'au phénomène d'akinésie.<sup>122</sup> Chez les patients qui ne bénéficient pas encore de dopathérapie, la durée de la phase oscillante des pas serait asymétrique, alors que la force de réaction du sol, paramètre dynamique représentatif du taux d'activation musculaire resterait symétrique.<sup>100</sup> L'asymétrie de certains paramètres de marche est soit interprétée comme une conséquence de la rigidité pouvant toucher le corps de manière asymétrique, soit comme un défaut de régulation du timing de la marche.<sup>105, 122</sup>

### **2.2.2. Les troubles épisodiques de la marche du sujet atteint de MP**

Parmi les troubles épisodiques, l'*akinésie d'initiation* désigne un blocage locomoteur ou une hésitation lorsque le patient tente d'effectuer un 1<sup>er</sup> pas. Le *freezing* consiste en un blocage moteur soudain en cours de déplacement. Ces phénomènes durent quelques secondes à moins d'une minute. Ils sont décrites par le patient comme une sensation de pieds collés au sol. Une analyse électromyographique de la marche a montré que cet arrêt soudain était associé à une activité intense mais incoordonnée des jambiers antérieurs et gastrocnémiens, quelques secondes avant son apparition.<sup>123</sup> Il arrive aussi que le patient subisse soudain une augmentation de la fréquence et une diminution de l'amplitude de ses pas avec le tronc penché en avant, il s'agit de la *festination*. L'initiation du 1<sup>er</sup> pas et le demi-tour sont des activités locomotrices à haut risque de *freezing* ou *festination*.<sup>124</sup> Ces phénomènes peuvent également se produire lorsque le patient arrive près de sa destination, traverse un passage étroit ou encore en cas de distractions de l'attention telles que le stress, la peur ou l'émotion.

### **2.2.3. Effets d'une double tâche sur la marche des patients MP**

Une épreuve de double tâche consiste en l'exécution simultanée de deux tâches susceptibles d'interférer avec la qualité l'une de l'autre. La vie quotidienne est riche en situations où nous marchons en condition de double tâche ; par exemple, se promener et discuter, transporter une tasse remplie, ou encore planifier la suite de la journée.

Chez le sujet sain jeune ou âgé, la réalisation d'une tâche simultanée altère le profil de marche spontanée. Alors que les sujets jeunes et les sujets âgés sains ralentissent leur déplacement,<sup>125-127</sup> et diminuent les performances de la tâche surimposée,<sup>125, 126</sup> les sujets chuteurs subissent une dégradation de la régularité de leurs pas inversement proportionnelle à leurs performances exécutives.<sup>127</sup> Les sujets âgés non-chuteurs diminuent également la durée de la phase oscillante de leurs pas et ceci est interprétable comme une marche plus précautionneuse mais plus stable.<sup>127</sup> Ces résultats montrent l'importance de la double tâche et de la régularité des pas sur le risque de chute, ainsi que le rôle des fonctions exécutives.<sup>127, 128</sup>

Plusieurs travaux soulignent l'importance toute particulière de la marche en double tâche chez le patient atteint de MP (cf. *Table I-4*). Il existe plusieurs facteurs pouvant expliquer une susceptibilité accrue à la double tâche chez les patients parkinsoniens. Tout d'abord l'atteinte des

circuits moteurs des ganglions de la base régulant les mouvements automatiques,<sup>5, 15</sup> qui contraint le patient à un contrôle plus conscient de ses pas et une charge attentionnelle accrue.<sup>15</sup> Ensuite, l'atteinte des circuits cognitifs diminue les possibilités de compensations attentionnelles.<sup>128</sup> L'exécution d'une tâche concurrente à la marche est donc hautement susceptible d'interférer avec la marche des patients atteints de MP. La vitesse de marche, la longueur de la foulée, la symétrie des pas sont des paramètres particulièrement sensibles à la double tâche chez le patient atteint de MP.<sup>129-132 133, 134</sup> Par contre, l'effet de la double tâche sur la cadence est plus controversé.<sup>129, 131, 132</sup> La double tâche n'affecterait ni la durée du double appui, ni la variabilité de la longueur du pas des patients.<sup>131, 132</sup> De plus, le patient atteint de MP focaliserait surtout son attention sur la tâche additionnelle, plutôt que sur la qualité de ses pas, augmentant considérablement le risque de chute dans les activités de la vie quotidienne.<sup>132, 135</sup> Les performances en double tâche des patients seraient corrélées au risque de chute et de *freezing* ainsi qu'aux performances attentionnelles des patients.<sup>136 134, 137</sup>

Une recherche originale propose plutôt d'étudier le coût additionnel de la double tâche par rapport à la marche en condition simple, c'est-à-dire observer la dégradation de la marche en double tâche après avoir tenu compte des performances de base des sujets, selon la formule suivante:<sup>95</sup>

$$\text{Coût de double tâche (\%)} = \frac{\text{performance en marche "simple"} - \text{performances en double tâche}}{\text{performance en marche "simple"}}$$

Cette approche semble particulièrement pertinente puisque l'impact de la double tâche n'est pas nul pour le sujet sain et que la marche en condition simple est déjà affectée chez les patients par rapport aux sujets sains. Les seules différences observées entre patients parkinsoniens et sujets sains dans cette étude sont une plus grande augmentation de la largeur du pas et de sa variabilité chez les sujets sains par rapport aux patients. Ceci fut interprété comme une marche plus sécurisée pour les sujets sains.<sup>95</sup> D'autres considérations méthodologiques sont à prendre en compte dans l'évaluation de l'impact de la double tâche chez le patient : la complexité de la tâche surimposée et les consignes de priorisation sont susceptibles d'influencer l'impact de la double tâche sur la marche.<sup>138, 140-142</sup> La détérioration de certains paramètres de marche en double tâche pourrait aussi être avant tout liée au ralentissement des pas qu'elle impose, plutôt qu'à la diversion de l'attention.<sup>114, 115, 132</sup>

**Table I-4 Effets de la double tâche sur la marche des patients atteints de MP**

Références	Effectifs	Tâche additionnelle	Variables de marche	Résultats
Bloem et coll., 2001 <sup>138</sup>	20 PKS (H&Y : 2.3) 20 âgés sains 20 jeunes	Fonctionnelle (obstacles <porter un plateau vide < rempli < conversation)	Nombre d'arrêts, Vitesse de marche	Les PKS priorisent la tâche additionnelle sur la qualité des pas. Les sujets sains priorisent la qualité de la marche. Le taux d'erreur augmente avec la complexité de la tâche dans les 3 groupes.
Bond et coll., 2000 <sup>130</sup>	12 PKS 12 sains	Fonctionnelle Port plateau (Vide <plein)	Vitesse, LF	↘ vitesse, LF plus importante par rapport aux sains.
Canning et coll., 2004 <sup>141</sup>	12 PKS H&Y:II-III	Port plateau plein -sans priorisation - priorisation tâche motrice	Analyse video : Données spatio-temporelles	Amélioration de la vitesse et de la LF lors de la priorisation motrice. Pas de dégradation significative de la tâche fonctionnelle malgré la priorisation.
O'shea et coll., 2002 <sup>131</sup>	15 PKS 15 sains	Motrice Arithmétique « -3 »	Semelles baro-sensibles : Données spatio-temporelles	L'effet de la DT pour la vitesse, la LF et la cadence est plus important pour les patients que les sujets sains. En DT, PKS et C ↘ vitesse et LF. Les PKS ↘ cadence, mais on n'observe pas d'effet sur la durée du double appui chez les PKS.
Plotnik et coll., 2009 <sup>133</sup>	21 PKS 13 sains	Arithmétique « -7 »	Semelles baro-sensibles : Coordination entre les membres	↘coordination bilatérale pour les PKS, mais pas les sujets sains.
Plotnik et coll., 2011 <sup>136</sup>	30 PKS H&Y : 2.1 ± 0.6	Arithmétique « -3 » Arithmétique « -7 »	Semelles baro-sensibles : vitesse, LF, CV durée pas et phase oscillante, symétrie, coordination	↘ vitesse, LF, coordination, symétrie, ↗ variabilité. Pas d'effet additionnel de la tâche plus complexe «-7 ». Corrélation fonctions exécutives et performances en DT.
Rochester et coll., 2004 <sup>129</sup>	20 PKS H&Y : 2.7 ± 0.7 10 sains	Tâche motrice Tâche attentionnelle Motrice+ attentionnelle	Accéléromètre : Données spatio-temporelles	Le coût d'une DT sur la vitesse et la LF est supérieur chez les PKS. La marche se dégrade à partir d'une tâche plus simple chez les PKS que sains.
Yogev et coll., 2007 <sup>134</sup>	20 PKS 15 âgés chuteurs 10 âgés non-chuteurs	Arithmétique « -7 »	Semelles baro-sensibles : symétrie de la phase oscillante	↗ asymétrie en DT chez les PKS et les sujets âgés chuteurs.
Mak et coll., 2012 <sup>132</sup>	13 PKS H&Y : 2.4 ± 0.4 15 sains	Arithmétique « -3 » Sur tapis roulant baro-sensible	Spatio- temporelles : variabilité LF	L'effet de la DT est supérieur pour les PKS sur la LF et la fréquence, mais pas la variabilité de la LP. Les PKS commettent plus d'erreurs arithmétiques. La vitesse de marche inférieure des PKS n'est pas responsable de la ↘ de LF ou de la variabilité de la LF.
Rochester et coll., 2014 <sup>95</sup>	121 PKS H&Y : I-III 189 sains	Tâche attentionnelle	Tapis baro-sensible : Coût de la DT sur Variables spatio-temporelles, variabilité, symétrie	Les sujets sains augmentent proportionnellement plus la largeur et la variabilité de leurs pas par rapport aux patients PKS. Pas de coût différent de la DT sur la vitesse, la LF, la cadence, la variabilité ni de la symétrie des pas, ni les performances de la tâche attentionnelle.

DT : double tâche, H&Y : Hoehn and Yahr, LF : longueur des foulées, PKS :sujets/groupe atteint de la maladie de parkinson.

#### 2.2.4. Evolution des troubles de la marche

Il existe peu d'études longitudinales de la marche de patients atteints de la MP, certainement en raison d'une large variabilité interindividuelle dans la progression de la maladie. Toutefois, l'étude d'une cohorte de 237 patients a montré un taux annuel d'aggravation des troubles de la marche et de l'équilibre de 3.1% au moyen de l'UPDRS III.<sup>143</sup> Une large étude transversale explore au moyen d'un tapis baro-sensible, les données spatio-temporelles de 310 patients répartis en trois groupes selon le stade H&Y : *léger* (H&Y  $\leq$ 1.5), *modéré* (H&Y =II-II.5), *avancé* (H&Y= III-IV) de la MP.<sup>144</sup> Les auteurs rapportent une altération des vitesse, longueur des foulées, fréquence, et largeur des pas aux stades avancés de la maladie par rapport aux patients débutants, sans modification significative entre les groupes *léger* et *modéré*.

Les troubles de la marche aux stades avancés sont cependant souvent clairement identifiables à la simple observation visuelle des patients. C'est certainement la raison pour laquelle beaucoup d'études instrumentales se sont surtout consacrées à identifier les modifications précoces de la marche parkinsonienne, soit à un stade débutant, soit chez des patients n'ayant encore jamais reçu de dopathérapie. Le détail de leurs résultats est présenté à la *Table I-5*. Il ressort de ces études une vitesse et une longueur des foulées affectées très tôt dans le décours de la maladie,<sup>97, 105, 145, 146</sup> ainsi qu'un manque de synchronisation entre les membres.<sup>84, 105, 120</sup> L'étude de la variabilité des paramètres de marche pas après pas montre une altération de la régularité temporelle de la marche, alors que la régularité des paramètres dynamiques et de la longueur du pas semble peu affectée aux stades débutants.<sup>105, 120, 145</sup> Il est toutefois intéressant de noter que la mise en évidence de ces modifications a nécessité l'utilisation de protocoles particuliers tels qu'une marche plus lente que l'allure de confort,<sup>145, 147</sup> un enregistrement de longue durée,<sup>100, 120</sup> l'étude de l'initiation de la marche ou du demi-tour,<sup>97</sup> etc.

**Table I-5** Premières modifications de la marche observées chez les patients atteints de stade léger à modéré de la MP

Etudes	Effectifs	Outils d'évaluation	consignes marche	Résultats
Baltadjeva et coll., 2006 <sup>100</sup>	35 PKS <i>De novo</i> (H&Y :I-II.5) 22 sujets sains	Semelles barosensibles Variables spatio-temporelles, force de réaction verticale (FRV) Symétrie et variabilité des paramètres	Allure de confort (80m)	↓ vitesse, longueur foulées, phase oscillante du côté le plus lent, ↑ durée double appui. ↓ FRV à l'appui des orteils (phase propulsive). Asymétrie de la phase oscillante, mais pas des FRV. ↓ régularité des variables temporelles mais pas des FRV.
Bartsch et coll., 2007 <sup>120</sup>	13 PKS <i>De novo</i> 16 PKS traités 24 sujets sains	Semelles barosensibles Régularité de la durée du pas et des FRV Synchronisation temporelle des phases	Allure de confort (2min)	↓ régularité temporelle dans les 2 groupes de patients PKS. La synchronisation est affectée dans les 2 groupes de patients PKS.
Carpinella et coll., 2007 <sup>97</sup>	7 PKS (H&Y: I-II) 7 sujets sains	Analyse opto-électronique 3D plateforme de force, EMG Variables spatio-temporelles, amplitudes moyennes articulaires Déplacement du centre de pression	Allure de confort (6m)	↓ vitesse, cadence. Pas de modification amplitudes articulaires ni des profils d'activité musculaire EMG.
			Initiation, 1 <sup>er</sup> pas	↓ déplacement centre de pression, ↓ vitesse du 1 <sup>er</sup> pas. ↑ durée phase oscillante.
			Demi -tours	↑ nombre de pas, durée pas, ↓ rotation tête-tronc
Ebersbach et coll., 1999 <sup>148</sup>	22 PKS (H&Y: I-II) 22 sujets sains	Locomètre de Bessou Variables spatio-temporelles, variabilité de la durée et de la longueur des foulées	Allure de confort (6m)	↓ longueur des foulées, ↑ double appui, durée foulées.
			Marche lente (-20% cadence)	↑ variabilité de la longueur des foulées dans les 2 groupes, ↑ variabilité durée des foulées dans le groupe PKS.
Lewek et coll., 2010 <sup>84</sup>	12 PKS (1.3 ± 0.4) 8 sujets sains	Analyse opto-électronique 3D : ballant des bras, rotation du tronc Semelles barosensibles : données spatio-temporelles	Allure de confort (7.6m)	Pas de différence de vitesse. Asymétrie du ballant des bras, sans différence significative d'amplitude.
Van Emmerik et coll., 1999 <sup>149</sup>	27 PKS (H&Y: I-II) 11 sujets sains	Analyse opto-électronique : Rotation thorax-bassin.	Tapis roulant, entre 0.2 et 1.4 m.s <sup>-1</sup>	↑ coordination des rotations transversales du thorax et du bassin : « en bloc ».
Winogrodzka et coll., 2005 <sup>147</sup>	29 PKS <i>De novo</i>	4 accéléromètres uni-axiaux fixés sur les membres : Indice de coordination de phase entre les MS et MI d'un même côté du corps	Tapis roulant, entre 0.8 et 5.4 km.h <sup>-1</sup>	L'augmentation de la vitesse imposée ↑ la coordination MS-MI. Corrélations négatives observées entre coordination et scores de bradykinésie et rigidité. Corrélation positive entre l'indice de coordination des pas et l'intégrité des terminaisons dopaminergiques.
Yang et coll., 2008 <sup>146</sup>	18 PKS (H&Y: I-II) 17 sujets sains	Gaitrite (3.66m) : variables spatio-temporelles.	Allure de confort (3x10m)	↓ vitesse, longueur des foulées. Pas de modifications de la cadence ou de la durée des sous-phases des foulées.

FRV : force de réaction verticale du sol, H1Y : Hoehn and Yahr, MI : membres inférieurs, MS : membres supérieurs, PKS : patients atteints de la maladie de Parkinson.

### 3. L'exercice physique à visée thérapeutique

#### 3.1. Sédentarité au XXI siècle : quand l'exercice se prescrit

Force est de constater que le mode de vie sédentaire de l'homme moderne est en inadéquation avec son génome. Le manque de condition physique aérobie représenterait d'ailleurs le deuxième facteur de risque de mortalité, juste après le tabac pour l'homme adulte.<sup>150</sup>

**Table I-6** Vocabulaire et dénominations associés à l'activité physique<sup>151</sup>

<b>Activité physique</b>	Mouvements corporels produits par les muscles, résultant en une augmentation de la consommation énergétique. L'activité physique englobe les tâches de la vie quotidienne, les tâches professionnelles, les loisirs, l'exercice planifié et le sport effectués dans le contexte quotidien, familial ou communautaire.
<b>Condition physique</b>	Combinaison de facteurs physiques, techniques, tactiques et mentaux de la performance sportive, qui sont le résultat d'entraînements.
<b>Exercice physique</b>	Activité physique consistant en des mouvements corporels spécifiques, ayant pour but de maintenir ou améliorer la condition physique.
<b>Inactivité</b>	Etre physiquement inactif signifie ne pas atteindre les recommandations en matière d'activité physique.
<b>Sédentarité</b>	Mode de vie caractérisé par une fréquence faible de déplacements, être sédentaire consiste à rester assis ou allongé durant de longues périodes.
<b>Sport</b>	Exercices physiques se pratiquant sous forme de jeux pouvant donner lieu à des compétitions.

C'est dans les années 60 que l'exercice physique à visée thérapeutique tel que nous le connaissons a pris son essor, principalement dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Dans les années 80, la recherche sur ses effets s'est étendue aux maladies chroniques dans le but de préserver les fonctions et l'indépendance tout en contrôlant le niveau de fatigue lié aux activités quotidiennes.<sup>152</sup> La vision actuelle de l'exercice encadré par des professionnels de la santé dépasse les aspects préventifs ou fonctionnels, et l'exercice physique est considéré comme un remède polyvalent « *polypill* » intégré aux soins conventionnels dans la plupart des centres médicaux belges pour les patients souffrant de pathologies cardiaques, respiratoires chroniques mais aussi des séquelles du cancer, de troubles psychiques, etc.<sup>153</sup> Pour les patients gériatriques souffrant d'affections multiples, l'exercice est un adjuvant dans le contrôle du diabète de type II, des troubles du rythme et de l'amenuisement du baroréflexe cardiaque, de la perte de masses osseuse et musculaire, des pathologies articulaires dégénératives telles que l'arthrose.<sup>153</sup>

#### 3.2. Recommandations

Malheureusement, beaucoup d'efforts de sensibilisation du grand public sont encore nécessaires puisque selon une étude Européenne de 2006, seuls 25% de la population adulte Belge atteindraient la quantité minimale d'activité physique hebdomadaire considérée bénéfique pour la santé.<sup>154</sup> Une enquête nationale a par ailleurs montré que seuls 31% des belges de la tranche d'âge 55-74 ans réalisent au minimum 30 minutes d'activité physique modérée ou intense par jour.<sup>155</sup>

L'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) recommande de pratiquer au minimum 150 minutes d'activité physique modérée ou 75 minutes d'activité physique intense par semaine.<sup>156</sup>

Cependant, les doses d'activité physique à accomplir pour obtenir des bénéfices sur la santé ne montrent pas de réelles valeurs seuils, mais plutôt une relation continue. Il n'existerait pas non plus de limite supérieure dans la relation quantité- bénéfice d'activité physique pour la population générale, contrairement aux athlètes élités.<sup>157</sup> Cependant, les traumatismes ou affections musculo-squelettiques, sont deux à trois fois plus fréquents pour les sujets néophytes.<sup>157</sup> Ceci souligne l'importance de la régularité, de la progressivité et de l'encadrement par des professionnels pour la réalisation d'exercices. Le niveau d'activité physique conseillé pour obtenir ou maintenir des bénéfices pour la santé des personnes de plus de 65 ans est présenté dans la *Table I-7*.

Les recommandations internationales en matière d'activité physique ont cependant été récemment remises en question. Il se pourrait que le temps passé en activités sédentaires (assis ou couché) ait un impact différent de celui d'un niveau d'activité physique insuffisant.<sup>158</sup> Par exemple, une personne remplissant les recommandations, mais passant la majorité de la journée assise pourrait ne pas bénéficier des effets protecteurs escomptés contre les maladies métaboliques et cardiovasculaires.<sup>158</sup> Ceci serait expliqué par l'importante contribution de la dépense énergétique liée aux mouvements des activités quotidiennes (ménage, position debout, ...) en comparaison à l'exercice planifié, ainsi qu'à l'effet des contractions répétées des muscles posturaux sur le taux de triglycérides circulants.<sup>159</sup>

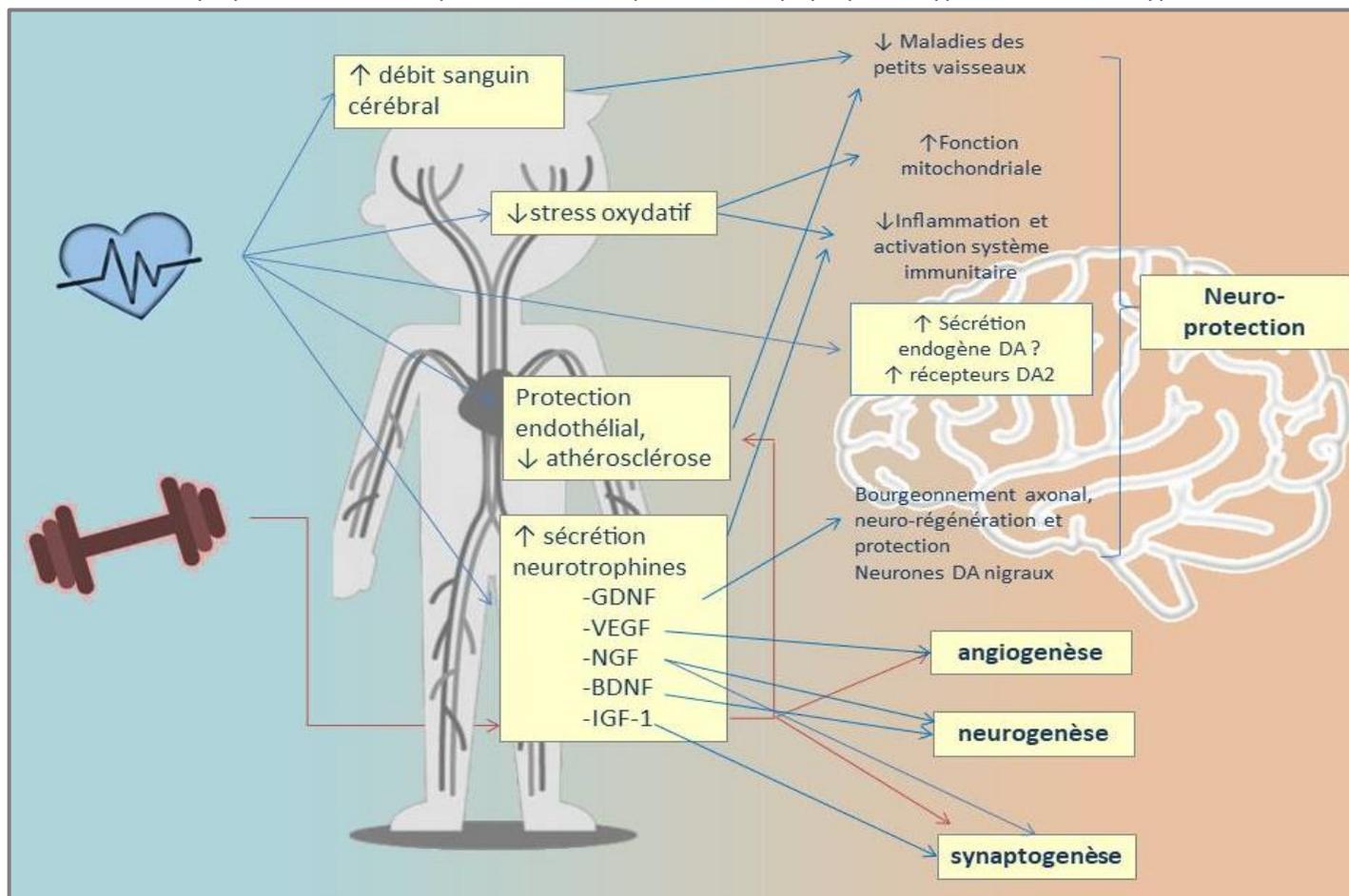
**Table I-7** Recommandations de l'OMS en matière d'activité physique au-delà de 65 ans<sup>160</sup>

<b>Durée de l'activité physique aérobie hebdomadaire (par fractions ≥ 10 minutes consécutives)</b>
Modérée : 150 minutes Ou Intense : 75 minutes
<b>Renforcement musculaire global</b>
Deux fois par semaine
<b>Adaptations</b>
Les personnes âgées à mobilité est réduite devraient pratiquer une activité physique visant à améliorer l'équilibre et à prévenir les chutes au moins trois jours par semaine. Lorsque des personnes âgées ne peuvent pratiquer la quantité recommandée d'activité physique en raison de leur état de santé, elles devraient être aussi actives physiquement que leurs capacités le permettent.

### 3.3. Activité physique et neuroplasticité

Une découverte majeure des neurosciences de la fin du vingtième siècle fut celle du potentiel de réorganisation structurelle et fonctionnelle des réseaux neuronaux tout au long de la vie, y compris à un âge avancé.<sup>161</sup> C'est ce qu'on appelle la plasticité du système nerveux. Le cerveau adulte n'est plus considéré comme un organe à la structure immuable, mais comme un réseau dynamique, en perpétuel reconfiguration, sous l'influence notamment de l'apprentissage ou de lésions nerveuses ou corporelles (accident vasculaire cérébral, amputation, ...).<sup>162, 163</sup>

**Figure I-9** Mécanismes impliqués dans la neuroplasticité induite par l'activité physique de type aérobie et de type renforcement musculaire



BDNF: brain derived nerve factor, DA: dopamine, GDNF: glial derived nerve factor, IGF-1: insuline-like grow factor- 1, NGF: nerve grow factor, VEGF: vein endothelial nerve factor. "?: effet supposé, non démontré chez l'homme. D'après les travaux de Szostak et coll. 2011,<sup>169</sup> Cotman et coll. 2007,<sup>172</sup> Petzinger et coll. 2015,<sup>166</sup> Bjorklund et coll. 1997,<sup>177</sup> Werner et coll. 2014,<sup>178</sup> Querido et coll. 2007.<sup>170</sup>

Au début des années 2000, des études chez l'animal et l'humain ont permis de démontrer que l'activité physique pourrait être responsable d'adaptations physiologiques (angiogenèse cérébrale, augmentation du débit sanguin cérébral total, amélioration de la capacité métabolique cellulaire), chimiques (concentration inter-synaptique de neurotransmetteurs, nombre de récepteurs post-synaptiques, stimulation de la potentialisation à long terme), micro-structuraux (synaptogenèse, neurogenèse), immunitaires et anti-inflammatoires (interaction avec la microglie, augmentation de l'activité d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase ou la glutathion peroxydase) dans le système nerveux central de l'individu adulte.<sup>164-172</sup>

Plus spécifiquement à la MP, l'exercice aérobique augmenterait la concentration en récepteurs dopaminergiques D2 de la partie caudale du putamen du rat,<sup>167</sup> et améliorerait la survie des neurones dopaminergiques après injection d'une toxine spécifiquement dirigée contre ces cellules.<sup>173</sup> Les connaissances de ces mécanismes chez l'homme restent limitées à l'heure actuelle, notamment quant à la durée des effets, la nature de l'exercice impliqué. De manière remarquable toutefois, une étude a montré chez l'homme adulte que le nombre de pas journaliers était corrélé à la préservation de récepteurs dopaminergiques striataux.<sup>174</sup>

Ces effets bénéfiques de l'exercice seraient notamment médiés par l'augmentation de concentration plasmatique de divers facteurs neurotrophiques tels que le *brain derived nerve factor* (BDNF), le *nerve grow factor* (NGF), le *glial derived nerve factor* (GDNF) le *vein endothelial nerve factor* (VEGF), l'*insuline-like grow factor- 1* (IGF-1) capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et possédant des récepteurs centraux.<sup>175</sup> Leurs effets et leur implication dans les phénomènes de neuroplasticité sont succinctement décrits à la *Figure I-9*.<sup>166, 169-172</sup>

La littérature scientifique chez l'animal comme chez l'homme suggère des effets neuro-protecteurs spécifiques au type d'activité pratiquée. Par exemple, l'exercice aérobique aurait surtout un effet sur l'angiogenèse cérébrale mais peu ou pas d'effet sur la synaptogenèse, au contraire de l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice qui n'aurait pas d'effet sur la vascularisation cérébrale, mais qui favoriserait de la synaptogenèse ainsi qu'une réorganisation des circuits moteurs.<sup>59, 166, 176</sup> De même, les cascades de cytokines induites chez l'homme par l'exercice aérobique ou du renforcement musculaire seraient différentes (cf. *Figure I-9*).<sup>171</sup>

### **3.4. Vieillesse cérébrale et activité physique**

La MP survient typiquement après l'âge de 60 ans, quand aux symptômes s'ajoutent les modifications physiologiques liées à la sénescence. Bien que le vieillissement normal ait un effet relativement modéré sur le volume total, la neurotransmission et la vascularisation cérébrale, il existerait des modifications structurelles corticales affectant plus particulièrement la matière grise du lobe frontal, du noyau caudé, des lobes temporaux médiaux et de l'hippocampe.<sup>179-181</sup> Ces aires et noyaux cérébraux sont impliqués dans des fonctions associatives telles que les fonctions exécutives (attention, planification, flexibilité mentale, réflexion,...), la mémoire, l'apprentissage, ou le contrôle moteur.

La préservation des fonctions cérébrales au cours du vieillissement passerait notamment par la pratique régulière d'activité physique. La littérature scientifique sur les effets neuro-protecteurs de l'activité physique est particulièrement riche chez le sujet âgé. De manière remarquable, les

structures cérébrales les plus touchées par le vieillissement seraient également celles qui répondent le mieux à l'exercice physique.<sup>181-185</sup> Les *Tables I-8a et I-8b* présentent les études consacrées aux liens entre performances physiques (*Table I-8a*) ou niveau d'activité physique (*Table I-8b*) et préservation cérébrale structurelle et fonctionnelle du sujet âgé. Globalement, leurs résultats indiquent une association entre la consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub>max) et les volumes de matière grise dans le cortex préfrontal, pariétal antérieur et supérieur, et temporal médial dont l'hippocampe.<sup>183, 186, 187</sup> Le volume total du noyau caudé serait aussi associé à une meilleure VO<sub>2</sub>max.<sup>182</sup> La relation entre VO<sub>2</sub>max et préservation de volume de matière blanche est plus controversée.<sup>186, 187</sup> En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle, la VO<sub>2</sub>max serait associée à une meilleure réponse hémodynamique dans les cortex frontal inférieur, temporal médial et pariétal supérieur lors d'une tâche cognitive ;<sup>188, 189</sup> et à une meilleure connectivité entre les aires cingulaires postérieures, frontales et temporales médiales.<sup>190</sup>

Le niveau d'activité physique de la personne âgée serait, quant à lui, corrélé aux volumes de matière grise dans les aires préfrontales, cingulaires, pariétales inférieures, et temporo-occipitales, ainsi qu'au niveau du précunéus et du cervelet.<sup>184, 191, 192</sup> Il serait aussi associé à la préservation des volumes totaux de matière grise et matière blanche et négativement associé au degré d'atrophie cérébrale totale.<sup>192-194</sup> Les effets de l'activité physique régulière auraient une portée à long terme car la préservation cérébrale serait associée à l'activité physique pratiquée trois à 21 années auparavant.<sup>193</sup>

L'étude de l'impact de la forme physique sur la préservation cérébrale passe aussi par les études interventionnelles, présentant l'avantage de contrôler la nature, le volume et l'intensité de l'exercice. Les effets d'interventions physiques de six mois à un an, objectivés par IRM structurelles ou fonctionnelles chez des sujets sains de plus de 50 ans sont repris de manière non-exhaustive à la *Table I-9*. Globalement, les aires cérébrales répondant à des programmes d'exercices variés sous-tendent surtout des fonctions motrices (cortex moteur associatif, aire motrice supplémentaire),<sup>195</sup> attentionnelles et exécutives (cortex frontal dorso-latéral, préfrontales, gyrus cingulaire),<sup>196, 197</sup> mnésiques et visuelles.<sup>197, 198</sup> Ces travaux ouvrent des perspectives très intéressantes d'intervention relativement peu coûteuses et présentant peu de contre-indications pour la préservation notamment des fonctions cérébrales du sujet vieillissant.

Ces études apportent aussi des indications intéressantes quant à la cinétique des adaptations en fonction du type d'exercice pratiqué. Deux études montrent des modifications structurelles après seulement trois mois d'apprentissage d'un exercice d'équilibration ou de jonglerie chez le sujet âgé ou atteint de MP ;<sup>198, 199</sup> six mois d'exercice aérobie seraient suffisant pour augmenter les volumes de matière grise notamment dans les cortex frontal et cingulaire ;<sup>196, 200</sup> et un an d'exercice aérobie améliorerait la connectivité au repos entre aires cérébrales.<sup>201</sup> Chez des dames âgées souffrant de troubles cognitifs légers, un an de renforcement musculaire apporterait une activation cérébrale plus efficace dans des aires associatives fronto-temporales et insulaires durant une tâche attentionnelle, accompagnée d'amélioration des fonctions cognitives, à condition d'être pratiqué au minimum deux fois par semaine.<sup>202</sup>

A notre connaissance, il n'existe aucune étude consacrée aux liens potentiels entre force musculaire et préservation cérébrale chez le sujet âgé. Pourtant, l'exercice aérobie et la force musculaire auraient des effets distincts sur les cascades neurotrophiques mises en jeu, ainsi que des

effets propres dans le SNC (cf. *Figure I-9*).<sup>166, 169, 172, 177</sup> Des gains de force survenant avant la phase hypertrophique (4 semaines) et concernant également le membre hétérolatéral non entraîné suggèrent l'existence d'adaptations neuronales rapides suite au renforcement musculaire.<sup>171, 203</sup> Chez le sujet jeune, quatre semaines de renforcement musculaire analytique unilatéral ont montré des adaptations de la matière blanche au sein du tractus cortico-spinal hétérolatéral, ainsi qu'une modification du volume de matière du putamen gauche, mesurées par IRM structurelle.<sup>203</sup>

En ce qui concerne les études interventionnelles chez le sujet âgé, deux études ont montré un effet bénéfique du renforcement musculaire sur la structure et la fonction cérébrale.<sup>202, 204</sup> Un an de renforcement musculaire pourrait préserver la structure globale du système nerveux central par la préservation du volume total de matière blanche cérébrale de dames âgées saines.<sup>204</sup> Une intervention similaire chez des dames souffrant de troubles cognitifs légers a montré une amélioration des performances attentionnelles sous-tendues par une activation plus efficace d'aires cérébrales associatives.<sup>202</sup>

Les conclusions de ces travaux sont que l'activité physique régulière et le maintien des performances aérobies sont associés à la préservation structurelle et fonctionnelle de zones cérébrales sensibles au vieillissement. Malheureusement, peu d'études sont consacrées à d'autres composantes de l'aptitude physique telles que la force ou les habiletés motrices. De manière remarquable, les aires cérébrales préservées par l'exercice semblent associées à des fonctions cognitives, ou motrices. Malgré les implications cliniques majeures de ces recherches, de nombreuses inconnues persistent notamment quant au type d'exercices efficaces, leur intensité et la durée des effets attendus. En outre, certaines variables telles que l'âge, le sexe, la composition corporelle, le niveau d'éducation, la présence d'une pathologie, ou des prédispositions génétiques seraient de potentiels modulateurs de la préservation cérébrale, dont il faudrait tenir compte dans de futurs travaux.<sup>181, 186, 197, 205-207</sup>

**Table I-8a** Liens entre performances physiques et préservation structurelle ou fonctionnelle cérébrale, chez le sujet âgé sain

Études	Echantillons	Variables explicatives	Méthode IRM	Résultats
Colcombe et coll., 2003 <sup>208</sup>	55 sujets >55 ans, Non-déments	VO <sub>2</sub> max estimée Covariable: âge	Structurelle (VBM) MG et MB	L'âge est négativement corrélé aux volumes de MG frontale, pariétale et temporale. Les performances cardio-respiratoires sont associées à une préservation des zones cérébrales les plus affectées par le vieillissement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• MG : cortex préfrontal, pariétal supérieur, temporal.</li> <li>• MB : tracti joignant le lobe frontal au lobe pariétal postérieur.</li> </ul>
Gordon et coll., 186, 2008	20 sujets jeunes 40 sujets âgés	VO <sub>2</sub> max mesurée Covariables : éducation, âge, sexe	Structurelle (VBM) MG et MB	Chez les sujets âgés, la densité de MG est diminuée dans les régions pariétales, temporales et préfrontales. La densité de MB péri-ventriculaires est diminuée.  Dans le groupe âgé, la VO <sub>2</sub> max est positivement corrélée aux volumes de MG dans les cortex temporal médial, pariétal antérieur et frontal inférieur. Il n'y a pas de corrélation entre VO <sub>2</sub> max et volume de MB, mais l'éducation est associée à la préservation de la MB frontale inférieure.
Erickson et coll., 2009 <sup>183</sup>	165 sujets âgés, non-déments	VO <sub>2</sub> max mesurée Covariables : âge, sexe, éducation	Structurelle : segmentation automatique sous-corticale	Les volumes hippocampaux sont négativement corrélés à l'âge.  Il y a une relation linéaire positive entre la VO <sub>2</sub> max mesurée et les volumes hippocampaux.
Verstyné et coll., 2012 <sup>182</sup>	179 sujets âgés	VO <sub>2</sub> max mesurée Covariables : age, sexe, IMC, éducation, volume intracrânien.	Structurelle, segmentation automatique sous-corticale	La VO <sub>2</sub> max est positivement corrélée au volume des noyaux caudé et accumbens, ainsi qu'à de meilleures performances cognitives.
Voelcker-Rehage et coll., 2010 <sup>189</sup>	72 sujets âgés sains	Condition physique (ACP : VO <sub>2</sub> max, force de préhension)  Habilité motrice (ACP : équilibre, dextérité manuelle, coordination et marche)	Fonctionnelle, durant une tâche attentionnelle	Une meilleure condition physique est associée à une activité accrue dans les gyri temporal médial et para-hippocampal gauches, mais aussi une activité diminuée dans le gyrus supra-marginal droit durant la tâche attentionnelle. L'habilité motrice est associée à une plus grande activité dans le cortex pariétal bilatéral et une activité réduite dans le gyrus précentral, le précunéus et le lobe temporal supérieur droits, ainsi que les gyri supra-marginal et cingulaire antérieur gauches. Les 2 variables sont associées à une diminution de l'activité frontale supéro-médiale, interprétée comme une diminution de la charge attentionnelle durant le test exécutif.
Prakash et coll., 2011 <sup>209</sup>	70 sujets sains >60 ans	VO <sub>2</sub> max mesurée Covariables : âge, sexe éducation	Fonctionnelle, durant une tâche exécutive (Stroop)	La VO <sub>2</sub> max est corrélée à un meilleur temps de réaction et un moindre taux d'erreur lors de la tâche exécutive. Elle est associée à réponse hémodynamique augmentée dans le cortex frontal moyen, le cortex frontal inférieur et le cortex pariétal supérieur durant les tâches exécutives complexes.
Voss et coll., 2010 <sup>190</sup>	120 sujets âgés, 32 sujets jeunes	VO <sub>2</sub> max mesurée	Fonctionnelle au repos	La VO <sub>2</sub> max est associée à une meilleure connectivité au repos entre le gyrus cingulaire postérieur, les aires frontales médiales, le gyrus temporal médial et parahippocampal.

ACP : analyse en composantes principales ; IRM-f/ IRM fonctionnelle ; MB : matière blanche ; MG : matière grise ; VBM : voxel-based morphometry ; VO<sub>2</sub>max : consommation maximale d'O<sub>2</sub>.

**Table I-8b** Études observationnelles des liens entre niveau d'activité physique et préservation cérébrale chez le sujet âgé sain.

Études	Echantillons	Variables explicatives	Méthode IRM	Résultats
Floël et coll., 2010 <sup>184</sup>	75 sujets âgés	Dépense énergétique hebdomadaire, PMA, vitesse au seuil anaérobie, Covariables : âge, sexe, éducation, consommation d'alcool et tabac	Structurelle (VBM) MG	Association positive entre la dépense énergétique hebdomadaire et des volumes de MG préfrontaux et cingulaires bilatéraux, temporo-occipitales bilatéraux, ainsi que cérébelleuses gauches. Pas de corrélation observée entre les performances cognitives et les performances aérobie, mais bien avec la dépense énergétique hebdomadaire.
Gow et coll., 2012 <sup>193</sup>	691 sujets âgés, sans critères d'exclusion	A 70 ans : Niveau d'activité physique, Activité intellectuelles et de loisirs Covariables : âge, sexe, QI à 11ans, statut social, état de santé	A 73 ans : Structurelle, tractographie de MB, volume MG, Atrophie cérébrale=TIV-(MG+MB intactes)	Le score d'activité physique à 70 ans est négativement corrélé au degré d'atrophie globale, 3 ans plus tard, après contrôle des covariables. Le score d'activité physique est positivement corrélé au volume de MG total et à l'intégrité de la MB, après contrôle des covariables. Le niveau d'activité intellectuelle et de loisir n'est pas corrélé aux volumes cérébraux, après contrôle des covariables.
Wirth et coll., 2014 <sup>194</sup>	92 sujets âgés, non- déments à l'inclusion	Questionnaire d'activité physique actuelle et passée Questionnaire d'engagement cognitif actuel et passé	Structurelle multimodale, Intégrité MB Dépôts β-amyloïdes (TEP)	Le niveau d'activité physique actuel et le niveau de sollicitation cognitif passé sont associés à une meilleure intégrité de la MB. L'intégrité de la MB est associée aux performances cognitives. L'activité cognitive passée est associée à moins de dépôt amyloïdes cérébraux, mais pas le niveau d'activité physique.
Erickson et coll., 2010 <sup>191</sup>	299 sujets âgés, non- déments à l'inclusion	Périmètre de marche hebdomadaire Covariables : age, sexe, TIV, divers marqueurs de santé cérébrale liée à l'âge	Structurelle (VBM) MG	Le périmètre de marche hebdomadaire est associée à la préservation des volumes de MG 9 ans plus tard dans les régions frontales, occipitales, temporales ainsi que dans les cortex entorhinaux et les hippocampes, après ajustement pour covariables. La préservation des volumes frontaux et hippocampaux sont associés à un moindre risque de démence à 4 ans.
Benedict et coll., 2013 <sup>192</sup>	331 sujets âgés sains	Niveau d'activité physique (très bas, bas, moyen ou élevé) Covariables : sexe, TIV, risque cardio-vasculaire	Structurelle (VBM) : MG, MB, VCT	Le niveau d'activité physique est associé au volume total de MB, et aux performances exécutives des sujets. Le niveau d'activité physique est aussi associé à de plus gros volumes locaux de MG corticaux dans le lobe pariétal inférieur, le précuneus, le cortex temporal inférieur et supérieur, l'insula, le gyrus cingulaire.
Rovio et coll., 2014 <sup>210</sup>	31 âgés sains 23 TCL 21 déments	Activité physique actuelle et 21 ans auparavant Covariables : age, sexe, groupe, risques cardio-vasculaires (tension artérielle, cholestérol, IMC, ...)	Structurelle (VBM) : MG, MB, VCT FLAIR :Hyper-intensité MB	L'activité physique passée est corrélée au VCT, au volume de MB et MG. Seul le volume de MG reste significatif après ajustement pour les covariables. Les sujets accomplissant de l'activité physique au moins bi-hebdomadaire auparavant et actuellement ont de plus grands VC et volumes de MG.

FA : fractional anisotropy (technique de tractographie de la matière blanche) ; FLAIR : fluid attenuated inversion recovery (séquence IRM mettant en évidence les hyperintensités de la MG peri-ventriculaire); G-CSF : granulocyte colony stimulating factor ; MB : matière blanche, MG : matière grise ; TCL : troubles cognitifs légers ; TEP : tomographie à émission de positons, VBM : voxel-based morphometry, VO<sub>2</sub>max : consommation maximale d'O<sub>2</sub>;VC : volume cerveau total =MG+MB ;VTI : volume total intra-crânial.

**Table I-9** Etudes interventionnelles montrant de l'exercice physique sur les volumes cérébraux dans la population âgée.

Etudes	Interventions et échantillon	Technique IRM	Résultats
Colcombe et coll., 2006 <sup>200</sup>	59 sujets >60 ans 20 sujets jeunes <b>6 mois, 3x/semaine</b> Entraînement aérobie sur vélo (40-70% RC) OU Etirements	IRM-s (VBM) MG et MB	Le groupe <i>Aérobie</i> augmente les volumes de MG dans des régions frontales (cingulaires antérieures et motrices supplémentaires bilatérales, dorso-latérales droites) et temporales supérieures gauches. Ces régions sont associées aux performances exécutives et mnésiques. Le volume de MB dans une région antérieure du cerveau augmente, associée au déclin cognitif lié à l'âge.
Ruscheweyh et coll., 2009 <sup>196</sup>	62 sujets, >50 ans <b>6 mois</b> Marche nordique (n=20) OU Exercices-stretching (n=21) OU Contrôle (n=21)	IRM-s (VBM) MG	Le niveau d'activité physique ↑ après les 2 interventions. Le changement de niveau d'activité physique post-intervention est associé à de meilleurs taux circulants de BDNF et de dopamine, ainsi qu'une meilleure mémoire. L'amélioration du niveau d'activité physique après les 2 interventions actives est positivement associée à des volumes de MG préfrontal gauche, cingulaire gauche, ainsi qu'occipitaux bilatéraux.
Pieramico et coll., 2012 <sup>197</sup>	15 sujets sains >60ans <b>6 mois</b> Exercices multimodaux : aérobies, cognitifs, et musicothérapie (n=15) OU Contrôle (n=15)	IRM-f : connectivité au repos  IRM-s : : épaisseur corticale	Modification de la connectivité neuronale au repos du précuneus, gyrus angulaire droit et du cortex cingulaire postérieur.  Augmentation de l'épaisseur du cortex cingulaire antérieur droit, du cortex frontal gauche, des cortex occipitaux et orbito-frontaux bilatéraux.
Liu-Ambrose et coll., 2012 <sup>202</sup>	Femmes >65 ans, avec TCL <b>1 an</b> Renforcement 2x/semaine (n=15) OU Renforcement 1x/semaine (n=20) Exercices légers (n=17)	IRM-f : tâches attentionnelles de complexité différente	Après 1 an, les performances attentionnelles augmentent dans le groupe entraîné 2x/semaine. Ce groupe montre une activité diminuée des régions cingulaire antérieure droite pariéto-temporales, insulaire droite, orbito-frontales, occipitales associatives gauches, (...) durant une tâche attentionnelle <i>facile</i> , mais une activité ↑ dans ces régions durant une tâche attentionnelle <i>complexe</i> .
Rosano et coll., 2010 <sup>211</sup>	Sujets >70 ans sédentaires <b>1 an</b> Exercices : aérobic, résistance, équilibre, souplesse (n=17) OU Séances d'information (n=10)	IRM-f durant un test des fonctions exécutives	Durant le test exécutif, le groupe <i>Exercice</i> montre une plus grande activation préfrontale dorso-latérale bilatérale. Ce groupe a également obtenu de meilleures performances au test cognitif. Le niveau d'activité physique maintenu durant les 2 ans de suivi est corrélé à une meilleure activation frontale inférieure, notamment.
Voss et coll., 2010 <sup>201</sup>	Sujets âgés sédentaires <b>1 an</b> 40' de marche (n=30) OU Exercices multimodaux (n=35)	IRM-f repos étude du mode par défaut (MPD)	Le groupe aérobie montre une meilleure connectivité fronto-temporale dans le réseau du MDP. Le groupe multimodal montre une meilleure connectivité fronto-pariétale dans le réseau du MDP après 6 mois d'exercices. Ces changements de connectivité sont associés à de meilleures performances exécutives.
Boyke et coll., 2008 <sup>198</sup>	44 sujets (50-67 ans) <b>3 mois</b> apprentissage au jonglage	IRM-s : Volume MG Acquis à 0-3-6 mois	57% des sujets atteignent les objectifs de jongle (>60s). Le groupe entraîné montre une augmentation du volume de MG de l'hippocampe droit, des aires visuelles associatives temporales moyennes et des noyaux accumbens bilatéralement. Pas de maintien à long terme à l'issue des entraînements.
Best et coll., 2017	155 dames (65-75 ans) <b>1 an</b> Renforcement musculaire 1x/semaine OU 2x/semaine OU exercices sans charge (Contrôle)	A 1 ans et à 2 ans IRM-s (n=83) Volume total MG, MB et hippocampe	Après 2 ans de suivi, le groupe renforcement 2x/semaine montre un plus grand volume de MB par rapport au groupe contrôle. Les 2 groupes de renforcement montrent de meilleures fonctions exécutives que le groupe Contrôle, seul le groupe 2x/semaine montre de meilleures performances mnésiques.

IRM-f: techniques d'IRM fonctionnelles; IRM-s: IRM structurelle; MB: matière blanche; MG: matière grise; MPD: mode par défaut; VBM: voxel-based morphometry.

## 4. Maladie de Parkinson, activités et performances physiques

---

### 4.1. Niveau d'activité physique des patients atteints de MP

Le niveau d'activité physique des patients atteints de MP serait 29 à 50% inférieur à celui de la population saine.<sup>212-214</sup> Une étude de la dépense énergétique par technique de l'eau doublement marquée montre des valeurs inférieures chez 16 patients atteints de MP débutante à modérée ( $2214 \pm 460 \text{ kcal.j}^{-1}$ ) par rapport à celles de sujets sains ( $2590 \pm 364 \text{ kcal.j}^{-1}$ ). C'est la dépense énergétique active (sains:  $769 \text{ kcal.j}^{-1}$ , MP :  $339 \text{ kcal.j}^{-1}$ ) qui explique cette différence d'énergie totale, alors que la dépense énergétique au repos est similaire entre les deux groupes.<sup>214</sup> Le niveau d'activité physique des patients atteints de MP serait d'ailleurs réduit plusieurs années avant le diagnostic, et plus particulièrement l'activité physique vigoureuse.<sup>215-217</sup> Ces relations pourraient à la fois signifier un effet protecteur de l'activité physique ou représenter un prodrome de la MP.

Les patients atteints de MP débutante à modérée montreraient une réduction progressive de l'activité physique dans le décours de la maladie, sans abandon complet pour ceux qui pratiquaient déjà de l'exercice physique avant que la maladie ne se déclare.<sup>212</sup> Un niveau d'activité physique élevé serait associé à une moindre sévérité de la maladie, moins de fatigue ou de troubles de la marche, mais aussi moins d'apathie, une moindre pénibilité des activités quotidiennes, et de meilleures performances cognitives.<sup>213, 218, 219</sup> Les raisons évoquées par les patients inactifs seraient par ordre d'importance : le peu de bénéfices attendus, le manque de temps, et la peur de tomber.<sup>220</sup>

### 4.2. Effets neuro-protecteurs de l'activité physique chez les patients atteints de MP

Quelques études ont rapporté des effets aigus sur la motricité des patients parkisoniens directement à la suite d'exercices aérobies. Une heure de vélo stationnaire améliorerait les effets de la dopathérapie sur la motricité fine et le temps de réaction directement.<sup>221</sup> Vingt-cinq minutes de pédalage en tandem chez 10 patients *OFF* entraînent une amélioration clinique des symptômes moteurs d'une magnitude comparable à celle de la dopathérapie,<sup>222</sup> ainsi qu'une meilleure connectivité cérébrale au sein du réseau moteur, au repos et durant une tâche visuo-motrice.<sup>222</sup> L'amélioration de la motricité directement après l'effort aérobique serait sous-tendue par une augmentation de la sécrétion endogène de dopamine,<sup>221, 222</sup> du débit sanguin cérébral, ainsi qu'une modification des circuits neuronaux moteurs recrutés.<sup>15, 222</sup> Ces effets aigus seraient limités dans le temps, alors que l'application d'un protocole d'exercices similaires en séances trihebdomadaires d'une heure durant huit semaines induirait une amélioration plus durable des symptômes moteurs et de la dextérité manuelle.<sup>223</sup>

Malgré les nombreux travaux attestant du lien entre activité physique et fonctionnement cérébral chez le sujet âgé sain, aucune étude observationnelle à notre connaissance n'a encore rapporté de tels liens entre performances ou niveau d'activité physique et préservation cérébrale chez le sujet atteint de MP. Quatre études interventionnelles ont pourtant étudié l'impact de divers

programmes d'exercices physiques sur la fonction et la structure cérébrale de patients atteints de la MP. Une étude par TEP de deux patients *de novo* soumis à huit semaines de marche intensive sur tapis a montré une augmentation de l'expression de récepteurs D2 striataux à la dopamine, interprété par les auteurs comme un mécanisme adaptatif d'inhibition de la voie cortico-striato-thalamo-corticale indirecte, celle responsable d'un appauvrissement du mouvement.<sup>224</sup> Un protocole d'entraînement similaire accompli par 10 patients *de novo* fut associé à une diminution de l'excitabilité du cortex moteur évaluée par stimulation magnétique trans-crânienne ; cette modification fut interprétée comme une normalisation de l'équilibre entre les voies cortico-striato-thalamo-corticales directe et indirecte.<sup>225</sup>

Les mécanismes structurels cérébraux sous-tendant l'apprentissage d'une tâche motrice d'équilibration ont également été étudiés chez 20 patients atteints de la MP (stade H&Y I-III) et 16 sujets sains appariés pour l'âge. Six séances de 45 minutes d'exercice d'équilibre sur plateau instable étaient proposées. Les performances d'équilibre étaient mesurées à chaque séance et une acquisition IRM anatomique était réalisée toute les deux semaines. Tout au long de l'entraînement, le temps d'équilibre s'est amélioré chez les sujets parkinsoniens, mais avec une progression toujours moindre à celles des sujets sains. L'étude des volumes de matière grise au cours de l'entraînement a montré une hypertrophie corticale pariétale inférieure droite chez les patients au début de l'apprentissage, résorbée après trois semaines d'entraînement.<sup>199</sup> De plus, alors que les patients montraient également un épaississement cortical dans le cortex cérébelleux droit, cette même région montrait une diminution de volume avec l'apprentissage chez les sujets sains. Rappelons que le cervelet a un rôle d'adaptation du mouvement en cours au schéma moteur élaboré dans les régions corticales, dans les premières phases de l'apprentissage moteur.<sup>226</sup> Son activité augmentée chez les patients atteints de MP fut interprétée comme une compensation traduisant un manque d'automatisation de l'apprentissage moteur.<sup>15, 227</sup>

Enfin, une étude a soumis 19 patients atteints de MP au stade H&Y I-II et un échantillon de sujets sains à 12 semaines d'entraînement de 20 à 40 minutes sur vélo semi-assis entre 60 et 80% de la PMA mesurée.<sup>228</sup> Suite à cet entraînement, les chercheurs ont observé une augmentation de l'activation cérébrale de l'hippocampe, du cervelet et du striatum des patients atteints de MP durant une tâche d'apprentissage moteur suivie par IRM fonctionnelle. Les changements de PMA suite à l'entraînement étaient positivement associés à l'activation de l'hippocampe et du striatum.

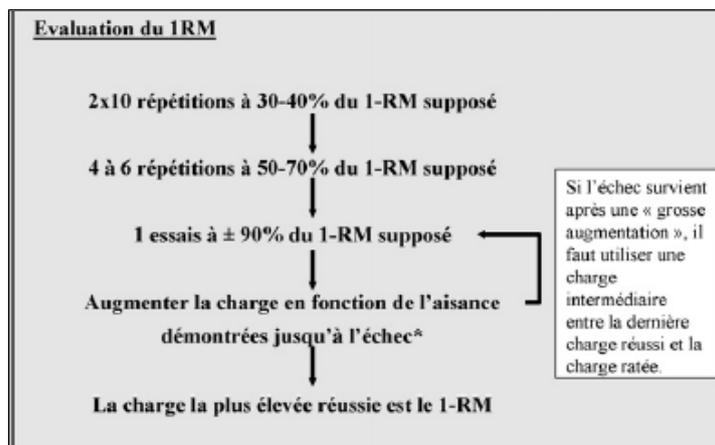
Bien que peu nombreuses et consacrées à un petit nombre de sujets, ces études montrent que l'exercice physique aurait un effet bénéfique tant au niveau structurel que fonctionnel sur les circuits neuronaux moteurs de patients atteints de MP.<sup>228</sup>

## 5. Performances physiques des patients atteints de MP

### 5.1. Méthodes d'évaluation de la force musculaire

Il existe de nombreuses techniques validées d'évaluation de la force musculaire (1RM, MFM, testing manuel...) et chacune présente des caractéristiques propres (analytiques ou polyarticulaires, test de laboratoire ou de terrain, mode de contraction...).<sup>229</sup> La technique d'évaluation est généralement choisie de manière à se rapprocher au maximum des gestes fonctionnels ou sportifs étudiés. La quantification de la force la plus couramment utilisée est la 1RM : il s'agit de la charge la plus élevée qu'un individu puisse soulever sur toute l'amplitude de mouvement selon un protocole standardisé (Figure I-10). En pratique, la connaissance de la 1RM est indispensable à la planification d'un entraînement de musculation. Il faut cependant rester conscient que la 1RM représente la charge maximale développable dans le secteur articulaire le plus défavorable du mouvement concentrique et reste inférieure à la force développée à l'angle d'efficacité maximale du muscle évalué. Cette méthode n'est pas non plus dénuée de risque, en particulier pour les sujets frêles, non familiarisés ou présentant des troubles moteurs. Le couplage de cette technique à un capteur de déplacement ou d'accélération lors de mesures à charges maximales et sous-maximales permet au moyen d'un traitement algorithmique l'exploration de profils force-vitesse-puissance et la détermination de courbes de mouvement permettant de préciser les qualités musculaires.<sup>229</sup>

Figure I-10 Méthode de détermination de la 1RM selon Jidovtseff et coll.<sup>229</sup>



Une autre méthode d'évaluation est la quantification par dynamomètre isocinétique. Durant cette évaluation, la vitesse de mouvement est déterminée par l'examineur et maintenue constante, grâce à l'adaptation instantanée de la résistance du dynamomètre à la force appliquée par le sujet. Les dynamomètres isocinétiques sont également équipés de systèmes de frein électromagnétique permettant un arrêt contrôlé en fin de mouvement. Ce dispositif a pour avantage de favoriser le développement d'une contraction musculaire maximale pour chaque degré de mouvement articulaire, tout en limitant le risque de lésion dans les secteurs articulaires les plus faibles, ainsi qu'un réflexe de protection de la part du sujet évalué. L'isocinétisme semble donc particulièrement adaptée à l'évaluation de patients bradykinétiques et frêles.<sup>230</sup> Le paramètre le plus couramment rapporté est le moment de force maximal (MFM) atteint à une amplitude précise du mouvement total.

La bonne reproductibilité inter-appareil des mesures a permis en outre le développement de valeurs de références. En ce qui concerne les MFM unilatéraux concentriques des muscles mobilisateurs du genou à  $60^\circ \cdot s^{-1}$  d'hommes jeunes sains et sédentaires, la limite pathologique serait de  $2.09 \text{ N.m.kg}^{-1}$  pour les extenseurs et  $1.14 \text{ N.m.kg}^{-1}$  pour les fléchisseurs de genou.<sup>231</sup> Il faut aussi tenir compte de l'âge et du sexe, importants facteurs d'influence de la force: on estime que la force musculaire concentrique des muscles mobilisateurs du genou décroît à partir de la sixième décennie chez les femmes,<sup>232</sup> et régresse de manière linéaire de 10% par décennie à partir de la quatrième décennie chez les sujets masculins.<sup>233</sup> La *Table I-10* présente des valeurs normatives de force pour des mouvements de flexion et extension du genou à vitesse angulaire de  $60^\circ \cdot s^{-1}$ .

**Table I-10** Valeurs normatives de force de flexion et extension du genou à vitesse de  $60^\circ \cdot s^{-1}$

	Extension	Flexion
Limite pathologique, hommes jeunes ( $\text{N.m.kg}^{-1}$ ) <sup>231</sup>	2.09	1.14
Limite pathologique adaptées à un âge de 60-70 ans ( $\text{N.m.kg}^{-1}$ ) <sup>233</sup>	1.37	0.75
Valeurs de référence ( $\text{N.m}$ ) <sup>232</sup>	152	90
Seuil de différence bilatérale pathologique (%) <sup>231</sup>	14%	
Ratio flx/ext, seuil pathologique inférieur <sup>231</sup>	0.47	

<sup>a</sup> 40 hommes et 20 femmes ; <sup>b</sup> 27 hommes, 20 femmes ; <sup>c</sup> 20 hommes jeunes sédentaires ; <sup>d</sup> 10 hommes sains actifs 60-69 ans-côté dominant.

## 5.2. La force musculaire des patients atteints de MP

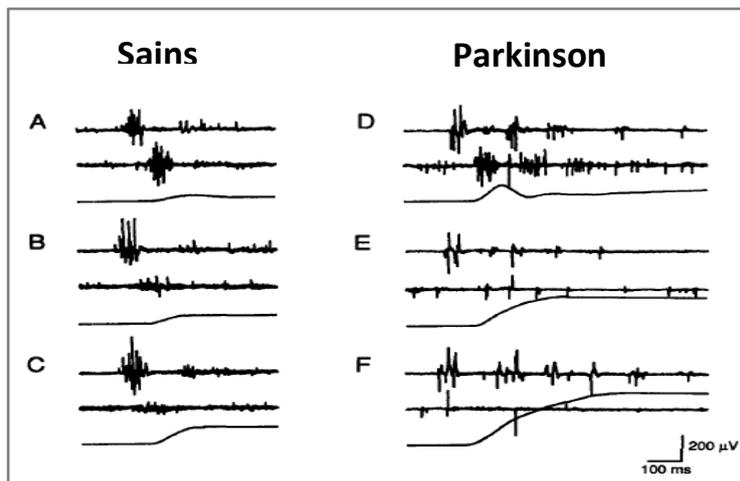
La littérature scientifique, à propos de la force des patients parkinsoniens, montre des résultats particulièrement hétérogènes. Ceci est certainement attribuable à la variabilité des conditions expérimentales, ainsi qu'aux échantillons de patients étudiés restreints. La plupart des résultats montrent une force diminuée,<sup>234-240</sup> mais les études ne sont pas unanimes.<sup>239, 241, 242</sup> Certains travaux soutiennent que la force des patients serait asymétrique,<sup>240, 243, 244</sup> alors que d'autres non.<sup>234, 235, 245, 246</sup> En ce qui concerne la vitesse de mouvement, certaines études identifient une influence de sur la diminution de la force des patients,<sup>238, 244</sup> alors que d'autres travaux soutiennent que la MP aurait un impact sur la force peu importe la vitesse de mouvement.<sup>235, 243</sup> Enfin, certains auteurs soutiennent que la maladie aurait un impact comparable sur des muscles antagonistes,<sup>235, 243</sup> mais d'autres affirment que les muscles extenseurs seraient plus affectés par la MP.<sup>244, 247</sup> Les méthodologies et résultats de ces études sont individuellement résumés dans la *Table I-11*.

### 5.2.1. Aspects électrophysiologiques de la force musculaire dans la MP

La faiblesse des patients est souvent associée à l'akinésie,<sup>248, 249</sup> telle une incapacité à suffisamment *énergiser* le muscle agoniste au mouvement.<sup>248</sup> Ce manque d'activation est associé à une modification du pattern de synchronisation de l'activité électromyographique des muscles agonistes et antagonistes lors de mouvements actifs. Alors que chez le sujet sain, on observe un pattern triphasique *agoniste-antagoniste-agoniste* au cours du mouvement analytique, l'activité initiale agoniste semble diminuée chez le sujet parkinsonien. De plus, celle-ci est compensée par de multiples cycles ultérieurs et incoordonnés d'activité des muscles agonistes et antagonistes comme

illustré à la *Figure I-11*.<sup>248, 250, 251</sup> La durée de la première bouffée agoniste ne serait pas non plus adéquatement modulée en fonction de l'amplitude du mouvement chez les patients, contrairement aux sujets sains.<sup>251</sup>

**Figure I-11** Activité électromyographique lors d'un mouvement d'amplitude croissante chez un sujet sain et un patient atteint de MP, d'après Glendinning et coll.<sup>248</sup>



*Le mouvement évalué était une flexion du coude. Les profils EMG A,B,C correspondent à l'activation du muscle agoniste (1<sup>er</sup> tracé), antagoniste (2<sup>ème</sup> tracé), l'amplitude articulaire (3<sup>ème</sup> tracé) du sujet sain. Les mêmes enregistrements EMG chez les patients atteints de MP concernent les profils D,E,F. A et D correspondent à un mouvement d'amplitude restreinte, C et F correspondent à l'amplitude la plus grande étudiée.*

Le manque d'activation du muscle agoniste a également pu être mis en évidence par comparaison entre la force produite lors d'une contraction isométrique volontaire et la force atteinte lors d'une contraction électro-stimulée supra-maximale du quadriceps. Les patients parkinsoniens atteignent un plus faible ratio de la force des contractions volontaires maximales sur celles développées par les contractions électro-induites par rapport aux sujets sains.<sup>239</sup> Une plus grande variabilité de la fréquence de décharge des unités motrices du muscle agoniste et une activation prématurée du muscle antagoniste sont d'autres caractéristiques du suivi EMG de contractions musculaires des patients parkinsoniens.<sup>248, 251, 252</sup>

### 5.2.2. Autres mécanismes évoqués

On observe une modification de la typologie musculaire en faveur d'un plus grand ratio de fibres de type I *aérobies* par rapport aux fibres de type II *glycolytiques* chez les patients souffrant de la MP, attribuables au déconditionnement physique.<sup>242</sup> D'ailleurs, la comparaison de la force du quadriceps de patients parkinsoniens légers à modérés n'a pas montré de réduction significative par rapport à des sujets sains au niveau d'activité physique similaire.<sup>240</sup>

Le déconditionnement physique ne peut expliquer à lui seul la perte de force des patients. Kakinuma et coll., qui ont relevé une asymétrie de force aux dépens du côté le plus atteint soutiennent que si le déconditionnement physique était l'origine du manque de force, celle-ci serait similaire pour les deux hémicorps.<sup>243</sup> Une modification des propriétés viscoélastiques du complexe muscle-tendon a été objectivée par myotonométrie dès les stades léger à modéré. Les auteurs ont interprété cette modification par le remplacement de fibres musculaires atrophiées par du tissu conjonctif,<sup>19</sup> susceptible d'affecter le taux de production de force par le muscle agoniste, ainsi que la résistance du muscle antagoniste. Une étude de la force développée en fonction de l'amplitude articulaire va d'ailleurs dans ce sens, montrant que c'est en piste interne, lorsque le muscle antagoniste est le plus résistant que prédomine la perte de force concentrique chez les patients.<sup>238</sup>

Une autre étude ayant observé le ratio de fibrose intramusculaire par immunocoloration du collagène présent dans la matrice extracellulaire n'a cependant pas montré de fibrose intramusculaire significativement accrue (18%) par rapport aux sujets sains.<sup>242</sup>

### **5.2.3. Caractéristiques de la perte de force chez les patients MP**

La *Table I-11* reprend les études ayant observé la force de patients atteints de MP. Celles-ci sont classées selon leur protocole d'évaluation : études contrôlées, comparaison bilatérale, comparaison entre état moteur *ON* et *OFF*. Ces études ont étudié diverses qualités musculaires de diverses articulations en utilisant différents appareils de mesures.

#### **a) Asymétrie bilatérale**

Parmi les cinq études à notre connaissance ayant comparé bilatéralement la force des patients selon la latéralité des symptômes, trois montrent une asymétrie des mesures de force maximale entre le côté le plus atteint et le côté secondairement atteint.<sup>234, 240, 243, 244, 253</sup>

#### **b) Influence du groupe musculaire**

La perte de force des patients parkinsoniens varierait selon les groupes musculaires évalués. En observant la force concentrique isocinétique des hanches, genoux, chevilles de patients parkinsoniens en état moteur *OFF*, Durmus et coll. ont montré une réduction de tous les MFM au niveau de la hanche, mais des résultats plus balancés pour le genou et la cheville.<sup>235</sup> Cette étude suggère donc que la musculature proximale puisse être plus atteinte que la musculature distale. En ce qui concerne la comparaison des muscles agonistes et antagonistes, deux études ont montré une amélioration plus franche du MFM isométrique pour les muscles extenseurs que pour les muscles fléchisseurs du coude après dopathérapie.<sup>247, 251</sup> Les auteurs en ont conclu que les muscles extenseurs étaient probablement plus affectés que les muscles fléchisseurs étant donné leur meilleure réponse au traitement.<sup>251</sup>

En réalité, une seule étude contrôlée, évaluant la force isométrique du coude, a mis en évidence une faiblesse plus marquée des extenseurs face à leurs antagonistes (-40%) contre une différence de seulement 17% chez les sujets sains. Malheureusement, la significativité statistique de ces résultats n'a pas été testée.<sup>251</sup> Mais d'autres études ont montré des altérations de la force pour les muscles fléchisseurs et non pour les muscles extenseurs des genoux et chevilles,<sup>235</sup> ou une atteinte tant des muscles extenseurs que fléchisseurs.<sup>238, 243, 244</sup> Le dogme d'une atteinte préférentielle des muscles extenseurs est peut-être à revoir dans de futurs travaux, notamment au moyen de ratios de force *agonistes-antagonistes* et d'échantillons de patients plus robustes.

#### **c) Influence du type de contraction et de la vitesse de mouvement**

En ce qui concerne l'influence du mode de contraction, deux études indépendantes ont observé une force excentrique moins atteinte que la force concentrique pour les muscles extenseurs de cheville dans la MP.<sup>238, 254</sup>

L'influence de la vitesse de mouvement est typiquement évaluée au moyen de dynamomètres isocinétiques. La vitesse de mouvement impacte naturellement la force développée

car le muscle produit une moindre tension lors de mouvements réalisés à vitesse rapide, en mode concentrique.<sup>255</sup> Mais cette relation tension-vitesse pourrait montrer une diminution de force disproportionnée à vitesse rapide chez les patients atteints de MP, en raison de la bradykinésie. Des études ont rapporté un effet de la vitesse de mouvement sur la force isocinétique des extenseurs, mais pas des fléchisseurs de cheville de patients atteints de MP.<sup>235, 238</sup> L'étude de larges panels de vitesses angulaires (de 30 à 180°.s<sup>-1</sup>) sur la symétrie force des muscles du genou a montré une diminution de la force du côté le plus atteint par rapport au côté le moins atteint à vitesse rapide mais pas à vitesse lente, traduisant un impact significatif de la MP sur la relation force-vitesse.<sup>244</sup>

Allen et coll., ont quant à eux utilisé une méthode iso-inertielle pour étudier la relation force-vitesse en observant la puissance et la vitesse développées en soulevant des charges de 20 à 90% de la 1RM.<sup>246</sup> Ils ont observé une puissance maximale réduite chez les sujets pathologiques comparés aux sujets sains, plus particulièrement pour les charges inférieures à 60% de la 1RM, pour lesquelles la puissance dépend surtout de la vitesse d'exécution du mouvement, plutôt que de la force musculaire. Les auteurs ont conclu que la moindre puissance musculaire développée par les patients à faible charge était bien liée à la bradykinésie.<sup>246</sup>

#### **5.2.4. Reproductibilité des mesures de force dans le contexte de la MP**

La reproductibilité de mesure de 1RM a été évaluée chez 42 patients atteints de la MP aux stades H&Y I-III avec un délai inter-évaluation de 72 heures et deux sessions préalables de familiarisation. Cette étude a montré une excellente reproductibilité par l'étude des coefficients de corrélation intra-classe (CCI) pour l'extension (CCI=0.96) et la flexion (CCI=0.91) de genou.<sup>256</sup>

#### **5.2.5. Relations entre force et mobilité des patients atteints de la MP**

La faiblesse des muscles extenseurs du genou serait un contributeur important aux troubles de l'équilibre des patients atteints de la MP, augmentant d'un facteur six le risque de chute multiple.<sup>235, 245, 257-259</sup> Il existerait également une corrélation entre la force isocinétique maximale d'extension du genou et l'efficacité du transfert du poids du corps lors de l'initiation du pas.<sup>245</sup> Cependant, cette mesure de force ne serait pas corrélée au périmètre de marche des patients.<sup>245</sup>

La force des muscles quadriceps et extenseurs de la hanche serait aussi associée au temps de transfert assis-debout chez les patients atteints de MP.<sup>234, 253, 260</sup> Les patients recruteraient 90% de l'activation musculaire d'une contraction isométrique maximale pour passer de la position assise à debout, contre seulement 60% pour les sujets sains.<sup>242</sup> Malheureusement, ces études peu nombreuses sont souvent limitées à l'étude du quadriceps. Bien qu'il soit un muscle clé des activités de transferts, d'autres groupes musculaires pourraient révéler des interactions intéressantes pour la rééducation fonctionnelle des patients.

**Table I-11** Modifications de la force musculaire objectivées chez des patients atteints de la MP

Echantillons	Groupes musculaires	Qualités musculaires étudiées	Résultats principaux
<b>Etudes contrôlées</b>			
Allen et coll., 2009 <sup>246</sup>	40 patients (UPDRS: 32 ± 10) 40 sujets sains	Presse membre inférieur unilatérale	1RM, puissance (W), vitesses (m.s <sup>-1</sup> ) pour des charges comprises entre 20 et 90% de la 1RM
			La 1RM et la puissance maximale sont diminués chez les parkinsoniens par rapport aux sujets sains, à la fois pour la jambe la plus faible et la jambe la plus forte. La puissance musculaire est proportionnellement plus diminuée à charges légères (≤60% 1RM) chez les patients par rapport aux sujets sains.
Stevens-Lapsley et coll., 2012 <sup>239</sup>	11 patients <i>légers</i> (UPDRSIII<31.7) 6 patients <i>sévères</i> (UPDRSIII >31.7) 17 sujets sains	Quadriceps, côté le moins affecté	MFM isométrique volontaire <i>Index d'activation centrale = 1-a/b</i> a = contraction volontaire + contraction électro-induite supra-max, b= contraction électro-induite supra-max Index de fatigabilité : rapport des MFM de la 1 <sup>ère</sup> et la 30 <sup>ème</sup> contraction
			Le MFM isométrique volontaire est inférieure dans le groupe <i>sévère</i> par rapport aux groupes <i>légers</i> et <i>sains</i> . L'index d'activation musculaire central est diminué pour les patients par rapport aux sujets sains, ainsi qu'entre les patients du groupe <i>sévère</i> et ceux du groupe <i>léger</i> . La fatigabilité est réduite chez les patients. Ceci est attribué au déficit d'activation musculaire.
Kelly et coll., 2014 <sup>242</sup>	15 patients (H&Y:II-III) Base de données de référence	Extension genou	1RM, puissance (W) pour charges de 45, 60 et 100% 1RM Activation EMG du quadriceps durant un test de transferts <i>assis-debout</i> exprimé en ratio d'activité isométrique maximale
			Pas de différence de force ni puissance du quadriceps entre sujets contrôle et patients. Le ratio d'activité EMG du quadriceps est supérieur lors d'une tâche de transfert <i>assis-debout</i> chez les patients (90%) par rapport aux sujets sains (60%).
Inkster et coll., 2003 <sup>234</sup>	10 patients (H&Y: I-III) <i>ON</i> et <i>OFF</i> 10 sujets sains	Extension hanche et genou côté le plus atteint	MFM isocinétiques concentriques à de 45°.s <sup>-1</sup> (N.m.Kg <sup>-1</sup> )
			Il n'y a pas de différence bilatérale entre le côté le plus et le moins atteint chez les patients. Le MFM des extenseurs de hanche est inférieur par rapport à celui des sujets sains en <i>OFF</i> . Le MFM des extenseurs de genou est inférieur chez les patients en <i>ON</i> et <i>OFF</i> par rapport aux sujets sains. Le temps de transfert <i>assis-debout</i> des patients est négativement corrélé à la force des extenseurs de hanche.
Pedersen et coll., 1997 <sup>261</sup>	25 patients 37 sujets sains	Flexion cheville	MFM isocinétiques concentriques et excentriques (45 et 90°.s <sup>-1</sup> )
			La force concentrique est inférieure chez patients atteints de MP. La force excentrique est diminuée chez les patients masculins.
Paasuke et coll., 2004	12 patientes (H&Y: I-III) 16 contrôles	Extension genou selon la latéralité des symptômes	force isométrique (N et N.kg <sup>-1</sup> )
			Tous les paramètres de force sont inférieurs chez les patients. Il n'existe pas d'asymétrie entre le côté le plus et le moins atteint. La force bilatérale d'extension est négativement associée au temps de transferts <i>assis-debout</i> .
Malicka et coll., 2006 <sup>236</sup>	10 patientes (H&Y: I-III) 10 femmes saines	Flexion et extension genou gauche et droite	Test isocinétique concentrique à 60 et 180°.s <sup>-1</sup> : MFM (N.m), travail (Joules), puissance (W)
			Tous les MFM sont inférieurs dans le groupe MP, excepté pour les fléchisseurs gauches aux 2 vitesses de mouvement. Le travail et la puissance sont également diminués à 180°.s <sup>-1</sup> . Il n'y a pas de différence bilatérale gauche/droite chez les patients.

...Suite Table I-11

	Echantillons	Groupes musculaires	Qualités musculaires étudiées	Résultats principaux
Schilling et coll., 2009	17 patients (H&Y: 2 ±0.3) 10 sujets sains	Presse membres inférieurs	Force maximale isométrique (N.kg <sup>-1</sup> )	La force est diminuée chez les patients atteints de MP et négativement corrélée à la durée du TUG.
Durmus et coll., 2010 <sup>235</sup>	25 patients OFF (H&Y : II-III) 24 sujets sains	Flexion et extension hanche, genou, cheville, gauche et droite	MFM isocinétiques concentriques à 90, 120 et 150°.s <sup>-1</sup> (N.m)	La force des muscles de la hanche est inférieure chez les patients, pour toutes les vitesses évaluées. Tous les MFM du genou sont diminués, excepté l'extension gauche à vitesse rapide. La force des extenseurs de cheville est diminuée à gauche pour une vitesse de 120°.s <sup>-1</sup> et bilatéralement pour 150°.s <sup>-1</sup> . La force des fléchisseurs de cheville est diminuée pour chaque vitesse de mouvement. Le risque de chute des patients est proportionnel à leur faiblesse musculaire.
Pang et coll., 2012 <sup>238</sup>	59 patients (H&Y: 2.5 ± 1) 37 sujets sains	Flexion et extension cheville Côté le plus symptomatique	MFM isocinétiques concentriques et excentriques, mesurés à 45 et 90°.s <sup>-1</sup> (N.m)  Profils de force en fonction de l'amplitude articulaire	Tous les MFM des patients sont inférieurs à ceux des sujets sains. La force concentrique des fléchisseurs plantaires est plus affectée que la force excentrique. La diminution de force musculaire est plus prononcée à vitesse rapide.  Pour les extenseurs de cheville, il y a une plus grande réduction de la force en piste interne.
Borgues et coll., 2013 <sup>240</sup>	13 patients (H&Y: 2.3±0.5) 13 sujets sains	Quadriceps selon la latéralité des symptômes	MFM isocinétiques concentriques (90°.s <sup>-1</sup> ), exprimés en N.m et en N.m.kg <sup>-1</sup>	A niveau d'activité physique comparable, le MFM des patients exprimé en valeur absolue est inférieur, mais pas lorsqu'exprimés en valeurs relatives au poids.  Les résultats montrent aussi une asymétrie de force aux dépens du côté le plus atteint.
Catala et coll., 2013 <sup>259</sup>	15 patients non-chuteurs 13 patients chuteurs 15 sujets sains	Extension genou et cheville, côté le plus atteint	MFM isométrique volontaire exprimé - en N.m.kg <sup>-1</sup> - en ratio d'une contraction électro-stimulée supra-maximale Une estimation de la coactivation du muscle antagoniste durant la contraction	Les MFM d'extension de genou et de cheville sont inférieurs pour les patients chuteurs par rapport aux sujets sains. Il n'y a pas de différence entre les sujets sains et parkinsoniens non-chuteurs.  La co-activation des muscles antagonistes est significativement supérieure chez les patients MP chuteurs par rapport aux sujets sains.
Frazzitta et coll., 2015 <sup>241</sup>	25 patients (H&Y :III) 15 sujets sains	Flexion et extension genou gauche et droite	MFM isocinétiques concentriques (90, 120 et 180°.s <sup>-1</sup> ) en N.m	Pas de faiblesse observée lors de la comparaison de l'ensemble des patients et des sujets sains, mais bien une tendance à des muscles fléchisseurs plus faibles chez les patients à 120°.s <sup>-1</sup> , et à droite à 90°.s <sup>-1</sup> . Il existe une réduction significative de force d'extension gauche, de flexion bilatérale à 90°.s <sup>-1</sup> , de flexion gauche à 120°.s <sup>-1</sup> chez les patients dont la maladie a commencé du côté droit par rapport à ceux dont les symptômes dominent à gauche et aux sujets sains.

... Suite Table I-11

Echantillons	Groupes musculaires	Qualités musculaires étudiées	Résultats principaux
<b>Comparaison bilatérale</b>			
Kakinuma et coll., 1998 <sup>243</sup>	11 patients <i>débutants</i> (H&Y:I)	Flexion et extension genou, selon la latéralité des symptômes	MFM isocinétiques à 30 et 90°.s <sup>-1</sup> (N.m), temps nécessaire pour atteindre le MFM
	12 patients <i>modérés</i> (H&Y II-III)		Le temps nécessaire pour atteindre le MFM est ↑ du côté le plus atteint à vitesse rapide. Dans les 2 groupes de patients MP réunis.  L'asymétrie de force est présente à vitesse rapide dans le groupe <i>modéré</i> . Le groupe <i>débutant</i> présente une asymétrie de force pour chaque vitesse.
Nogaki et coll., 1999 <sup>244</sup>	18 patients (H&Y: I-III) aux symptômes asymétriques	Flexion et extension genou selon la latéralité des symptômes	MFM isocinétiques concentriques à 30, 90 et 180°.s <sup>-1</sup> (N.m), temps d'atteinte du MFM
Nocera et coll., 2010 <sup>245</sup>	44 patients (H&Y: 2.3 ± 0.4)	Quadriceps, comparaison bilatérale selon la latéralité des symptômes	MFM isocinétique concentrique à 60°.s <sup>-1</sup>
			Les patients présentent une asymétrie de force en défaveur du côté le plus atteint pour les mouvements de flexion et d'extension, à 90 et 180°.s <sup>-1</sup> mais pas à 30°.s <sup>-1</sup> . Ni le temps nécessaire pour atteindre le pic de force, ni le taux de production de force (N.m.s <sup>-1</sup> ) ne sont significativement asymétriques. Les patients au stade H&Y I ne montrent aucune asymétrie bilatérale.
Pas de différence bilatérale, entre le côté le plus affecté et le côté le moins affecté. La force musculaire est corrélée			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- négativement aux scores H&amp;Y, et UPDRS</li> <li>- positivement au transfert du poids du corps lors de l'initiation du pas</li> <li>- n'est pas corrélée au périmètre de marche</li> </ul>			
<b>Effet de la dopathérapie- comparaison entre état moteur ON et OFF</b>			
Corcos et coll., 1996 <sup>247</sup>	9 patients	Flexion et extension coude côté le plus symptomatique	MFM isométrique (N.m), activation EMG des muscles agonistes et antagonistes
Robichaud et coll., 2004 <sup>251</sup>	12 patients (H&Y : II-IV)	Durée activation EMG des muscles agonistes et antagonistes lors de mouvements d'extension d'amplitude croissante	La réduction de la force OFF est significativement plus grande pour l'extension que pour la flexion. En OFF, il existe un déficit d'activation du muscle agoniste par rapport à la condition ON. Les patients à la maladie la plus sévère montrent également une coactivation du muscle antagoniste.
	12 sujets sains		La dopathérapie influence le temps nécessaire pour atteindre la force maximale ainsi que la vitesse de relaxation.
Entre l'état OFF et l'état ON des patients, il existe un effet <i>muscle x condition</i> significatif. Peu importe l'état moteur, les patients n'augmentent pas la durée du burst agoniste, mais bien le nombre de ces bursts pour des mouvements d'amplitudes croissantes. L'index de coactivation en OFF (42%) est environ le double de celui des sujets sains.			

EMG: électromyographique, H&Y : stade Hoehn and Yahr, MFM: moment de force maximal, TUG : timed up and go test.

## 5.3. Performances cardio-respiratoires des patients MP

### 5.3.1. Méthodes d'évaluation des performances aérobies

Les pathologies d'évolution chronique sont susceptibles d'induire une intolérance à l'effort. La quantification de cette intolérance permet d'optimiser la prise en charge rééducative des patients. Pour l'appréciation de l'aptitude cardio-respiratoire à l'effort, le praticien a recours soit aux tests de laboratoire, soit aux tests de terrain. Parmi les tests de laboratoire, l'épreuve à charge croissante est l'examen de référence pour évaluer l'aptitude aérobie et les facteurs d'intolérance à l'effort.<sup>262</sup> Typiquement, les performances aérobies sont quantifiées par la puissance maximale aérobie (PMA), ainsi que la consommation maximale en oxygène de l'organisme ( $VO_2\text{max}$ ) correspondante. L'intensité de l'effort produit est classiquement suivie au cours d'une épreuve sur cycloergomètre ou tapis de course. Ces instruments sont couplés à un système d'analyse des volumes de gaz inspirés et expirés, ainsi qu'à un électrocardiographe permettant de suivre l'évolution et la régularité de la fréquence cardiaque au cours de l'effort. Ces paramètres sont enregistrés au cours de l'effort d'intensité croissante jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus maintenir l'intensité de l'exercice, et que ses paramètres cardio-respiratoires plafonnent malgré l'intensité toujours croissante de l'effort. Les valeurs atteintes au pic d'effort sont influencées par le type d'exercice et la masse musculaire engagée dans l'exercice. Les paramètres PMA et  $VO_2\text{max}$  peuvent aussi être extrapolées avec plus ou moins de fiabilité à partir de valeurs sous maximales mesurées lors de tests à l'effort sous-maximaux.<sup>263</sup>

Les tests de terrain présentent un avantage pratique considérable à condition de disposer d'un couloir rectiligne de 15 à 50 m de long. Par exemple, le *Shuttle test* de Leger et le test des *six minutes de marche* (TM6) évaluent préférentiellement la tolérance à l'effort sous-maximal de patients fragilisés.<sup>264, 265</sup> Cependant les performances mesurées pourraient également être influencées par la qualité de la marche des patients souffrant des troubles du mouvement. L'association de ces deux types de tests permet une évaluation optimale envisagée sous deux angles complémentaires : l'épreuve de laboratoire permet l'identification du principal facteur limitant l'effort, ainsi qu'une quantification de la performance maximale, par ailleurs très utile à un entraînement individualisé. Les tests de terrain donnent des indications sur le niveau de performances sous-maximales et permet à moindre coût et sans personnel familiarisé aux épreuves de laboratoire un suivi de l'évolution de la maladie ainsi que de l'effet de programmes d'exercices.

Les déterminants des performances aérobies chez les sujets sains sont :

- Des facteurs physiologiques musculaires (activité enzymatique oxydative et glycolytique, concentration en myoglobine, tolérance à l'acidose,...)
- Des facteurs respiratoires (ventilation maximale par minute, contenu artériel en oxygène,...)
- Des facteurs cardiovasculaires (taille et contractilité du ventricule gauche, augmentation du débit cardiaque d'effort,...)
- Des facteurs mécaniques tels que l'économie de mouvement et la coordination motrice
- Des facteurs motivationnels

### **5.3.2. Reproductibilité et fiabilité de tests à l'effort chez les patients atteints de MP**

La reproductibilité de variables obtenues lors de tests d'effort sur bicyclette ergométrique chez les patients atteints de la MP a été testée chez quatre sujets sur une période de quatre semaines. Dans cet échantillon, les auteurs ont rapporté une très bonne reproductibilité illustrée par un CCI de 0.97 pour la fréquence cardiaque maximale atteinte et la consommation pic d'oxygène.<sup>266</sup> Une étude beaucoup plus large sur 70 patients a aussi étudié la reproductibilité à une semaine de ces mêmes mesures à partir d'un test sur tapis de course avec d'excellents CCI autour de 0.9, après avoir réalisé deux séances d'acclimatation sur cycloergomètre. Le quotient respiratoire de fin d'effort montrait par contre une moindre reproductibilité (CCI=0.65).<sup>267</sup>

La validité des paramètres cardiorespiratoires à l'effort maximal chez des patients souffrant de la MP est cependant plus discutable. Malgré l'adaptation des critères métaboliques de maximalité de l'effort ; par exemple une fréquence cardiaque au pic d'effort  $\geq 85\%$  des valeurs prédites, un quotient respiratoire  $>1$ , l'absence de plafonnement des paramètres en fin de test, ...), peu d'études ont respecté strictement l'atteinte de paramètres maximaux en fin de test.<sup>266-269</sup> Dans la plus large étude consacrée aux performances cardio-respiratoires de patients parkinsoniens, seuls 11% d'entre eux atteignent une fréquence cardiaque en fin de test supérieure à 85% des valeurs prédites, ainsi qu'un quotient respiratoire  $>1.1$ . En conséquence, la plupart des études présentent en réalité les performances des patients sous forme de consommation pic en oxygène ( $VO_2\text{pic}$ ) plutôt que de  $VO_2\text{max}$ , ce qui correspond à une consommation d'oxygène atteinte en fin d'effort lorsque les critères habituels de maximalité d'effort ne sont pas remplis.

Aucune étude n'a émis de contre-indications à la réalisation de tests d'effort de type maximaux pour les patients atteints de MP, ou n'a identifié un taux supérieur d'évènements indésirables par rapport à la population générale. Selon une étude de 1999, bien que la majorité des patients présentaient des anomalies du rythme cardiaque au repos, leur fréquence cardiaque a augmenté significativement lors de l'effort, sans être accompagnée d'arythmies sévères.<sup>269</sup> Les auteurs attirent cependant l'attention sur le risque accru d'hypotension dans le décours ou à l'arrêt de celui-ci chez environ 20% des patients.<sup>269</sup>

### **5.3.3. Performances aérobies de type maximal chez les patients atteints de MP**

Proportionnellement aux études des effets de programmes d'exercices d'endurance, peu de travaux ont examiné les performances des patients atteints de MP préalablement à toute intervention. Ces derniers sont très partagés. Deux études ne rapportent pas de réduction de la  $VO_2\text{max}$  de patients atteints de MP débutante à modérée.<sup>270, 271</sup> Cependant, l'une de ces études au design non-contrôlé n'est pas basée sur une analyse statistique mais bien sur l'atteinte d'un seuil de valeurs prédites relativement tolérant ( $<20\%$ ) ; tandis que l'autre rapporte des valeurs moyennes de  $VO_2\text{pic}$  particulièrement basses pour les sujets sains ( $<18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Deux autres études s'accordent sur la capacité à l'effort diminuée chez les patients (PMA), sans pourtant observer de diminution significative de la consommation d'oxygène au pic d'effort.<sup>266, 272</sup> Ces deux études réalisées sur un nombre restreint de patients (n total = 28), interprètent leurs résultats comme le reflet de la mauvaise économie de mouvement des patients, sans impact direct de la maladie sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Enfin, les deux études réalisées sur les plus larges

échantillons de patients rapportent quant à elles un impact de la MP à la fois sur la consommation d'oxygène et l'intensité de l'effort pic.<sup>267, 268</sup> Cependant, une de ces études propose des valeurs de PMA, VO<sub>2</sub>max et fréquence cardiaque extrapolées à partir d'un test sous-maximal et non des mesures directes.<sup>268</sup> La *Table I-12* présente les performances aérobies de patients atteints de MP rapportée dans la littérature scientifique.

#### **5.3.4. Contribution des différents systèmes aux performances à l'effort des patients atteints de MP.**

Des signes de dénervation cardiaque sympathique post-ganglionnaire chez les patients atteints de MP idiopathique ont été objectivés par plus de 40 études, notamment par scintigraphie au [<sup>123</sup>I]metaiodobenzyl, un radio-traceur fixant les tissus adrénergiques.<sup>273</sup> Les conséquences cliniques seraient l'hypotension orthostatique et à l'effort, une diminution de la fréquence et de la contractilité cardiaque à l'effort qui pourraient résulter en une dyspnée et une fatigue accrue et prématurée à l'effort.<sup>274</sup> Ces troubles pourraient expliquer la difficulté pour les patients d'atteindre la fréquence cardiaque prédite pour leur âge.<sup>275</sup>

Une diminution du débit expiratoire de pointe et du volume expiratoire forcé lors de la 1<sup>ère</sup> seconde, une morphologie « arrondie » des courbes débit-volume, une réduction de la capacité totale pulmonaire et de la capacité vitale forcée sont observables chez les patients souffrant de la MP,<sup>271, 276</sup> et seraient susceptibles d'influencer les performances aérobies des patients.<sup>272</sup>

Les troubles moteurs typiques à la MP (rigidité, bradykinésie, dyskinésies de pic de dose) affectent très certainement l'efficacité du mouvement lors des tests d'effort ; ceci se manifesterait par une consommation d'O<sub>2</sub> augmentée lors d'efforts sous-maximaux.<sup>266, 272, 277</sup> D'ailleurs, le score clinique des troubles posturaux et de la marche serait fortement corrélé aux performances maximales des patients atteints de MP,<sup>278</sup> bien qu'une autre étude rapporte que les performances aérobies entre les états moteurs *ON* et *OFF* ne soient pas significativement différentes.<sup>270</sup>

Finalement, le manque d'activité physique caractéristique à la population parkinsonienne influence certainement leur capacité à l'effort. D'après une étude non statistique, les patients pratiquant régulièrement des activités d'endurance modérées à intenses au moins deux fois par semaine présenteraient des capacités aérobies en accord avec les valeurs prédites (>80%).<sup>271</sup> Les déformations articulaires et posturales, en particulier thoraciques, sont d'autres troubles moteurs susceptibles d'impacter les performances des patients. Chez les sujets souffrant de la spondylarthrite ankylosante, une pathologie rhumatismale également source de déformations sévères de la colonne et du tronc, la Vo<sub>2</sub>max des patients est également affectée,<sup>279</sup> et peut d'ailleurs être améliorée par la pratique d'exercice.<sup>280</sup>

**Table I-12** Revue de la littérature des performances aérobies et cardiorespiratoires mesurées chez des patients atteints de la MP.

Auteurs	Echantillons	Types de test	Variables d'intérêt	Résultats	Interprétations
<b>Etudes contrôlées</b>					
Protas et coll., 1996 <sup>266</sup>	8 patients masculins H&Y : II-III  7 sujets sains	Cycloergomètre, rampe : 20W.min <sup>-1</sup> Maximalité: « fatigue », QR>1, FCmax ≥ 90%vp	VO <sub>2</sub> pic (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ): PMA (W): FCmax (bpm) : QR :	23.7 115 147 1.12	La PMA des patients est significativement ↓ mais pas la VO <sub>2</sub> pic, le QR, ni la FCmax.  Les VO <sub>2</sub> et FC sous-maximales sont ↑ par rapport à celles des sujets sains.
Stanley et coll., 1999 <sup>272</sup>	20 patients H&Y : II-III Sexe : 65% H  23 sujets sains Sexe : 30% H	Cycloergomètre, Rampe : 20W.min <sup>-1</sup>  Maximalité : FCmax ≥90% vp, QR≥1.1, « fatigue»	VO <sub>2</sub> pic (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ):  PMA (W.kg <sup>-1</sup> ):  Durée test (min):	F:19.2 ± 8 H:23.5 ± 6.5 F: 1.24 H: 1.55 F: 5.2 H: 9.5	La VO <sub>2</sub> max n'est pas significativement réduite chez les patients. Les patients masculins ont une PMA↓. 29% des patients n'ont pas rempli 2 critères de maximalité, le plus souvent la FCmax théorique. La VO <sub>2</sub> sous-maximale des patients est ↑. La moindre capacité à l'effort malgré une VO <sub>2</sub> pic comparable est interprétée comme le reflet d'une économie de mouvement altérée.
Reuter et coll., 1999 <sup>269</sup>	15 patients H&Y : II-III (75%H) AP : ±2 h/ semaine  15 sujets sains	Cycloergomètre Rampe : 25W, jusque 150 W ou épuisement préalable	Sujets atteignant chaque palier(%) :  FC, PAS et concentration plasmatique en lactate	75W : 100% patients et sains ; 100W : 80% patients, 100% sains ; 125W : 47% patients, 80% sains ; 150W : 47% patients, 60% sains.	Les patients ont une fréquence cardiaque plus élevée que les sujets sains à l'effort sous-maximal, mais inférieure à l'effort pic. La PAS d'effort est ↓ chez les patients, 20% des patients présentent une hypotension d'effort. Les concentrations de lactate sanguin sont ↓ pour les patients par rapport aux sujets sains, au-delà de 100 W.
DiFrancisco-Donoghue et coll., 2009 <sup>270</sup>	14 patients masculins <i>ON</i> et <i>OFF</i> H&Y : II  15 sujets sains appariés	Tapis de course Protocole de Bruce modifié*	PMA, VO <sub>2</sub> pic, FCmax, PAS, concentration plasmatique en Noradrénaline	Aucun paramètre n'est significativement ↓ entre le stade <i>ON</i> et le stade <i>OFF</i> .	L'augmentation de la concentration en Noradrénaline, de la PAS et de la FC est ↓ pour les patients par rapport aux sujets sains. Ni la VO <sub>2</sub> pic, ni la PMA ne sont significativement différentes entre les groupes. L'évolution de la VO <sub>2</sub> au cours du test est similaire entre les 2 groupes.
Werner et coll., 2006 <sup>275</sup>	16 patients (H&Y : II) 11 sujets sains	Tapis de course, protocole de Bruce modifié*	FC, PAS	Les mesures sous-maximales sont similaires entre les 2 groupes. La PAS est ↓ au pic d'effort, la moitié des patients n'atteignent pas 85% de leur FCmax prédite.	
Speelman et coll., 2012 <sup>268</sup>	453 patients H&Y : I-III AP : sédentaires  29 sujets contrôles sédentaires	Cycloergomètre, test sous maximal Astrand-Rhyming**	PMA (W) FC max (bpm)  VO <sub>2</sub> max prédite (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	88 (↓) 136 (↓)  21.9 (↓)	53% des patients n'ont pas réussi le test, contre 14 % des sujets sains: (1) 22% des patients sont incapables de soutenir un tel effort, (2)78% n'ont pas atteint une FC stable et >70% FC prédite.** Chez les patients ayant complété adéquatement le test (46%), la VO <sub>2</sub> max prédite est inférieure de 31% à celle des sujets sains.

... Suite Table I-12

Auteurs	Echantillons	Types de test	Variables d'intérêt	Résultats	Interprétations
<b>Etudes observationnelles non-contrôlées</b>					
Saltin et coll., 1975 <sup>277</sup>	6 patients	Cycloergomètre		<b>Côté</b>	<b>Côté</b>
	durée maladie: 10 [7-13] ans	unilatéral: côté plus atteint «+» et côté moins atteint «-»	VO <sub>2</sub> pic (l.min <sup>-1</sup> ) FCmax (bpm) Lactate (mmol.l <sup>-1</sup> )	«+ » 1.1 137	«-» 1.2 132
	Données contrôles de références	Intensité : «proche du maximum»		4	4
Canning et coll., 1997 <sup>271</sup>	16 patients (H&Y : I-III)	Cycloergomètre, Rampe : 10-30W	VO <sub>2</sub> pic (% vp)	93	La VO <sub>2</sub> pic et la PMA moyennes n'atteignent pas 90% des valeurs prédites.
	13 patients pratiquent ≥1 activité aérobie /semaine		PMA (W)	172.5	Les 3 patients sédentaires ont une VO <sub>2</sub> pic significativement inférieure à celles des autres patients et <80% des valeurs prédites.
Katzel et coll., 2011 <sup>267</sup>	70 patients	Tapis de course	VO <sub>2</sub> max (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	21.4 ± 4.3	La VO <sub>2</sub> max moyenne est inférieure de 20% aux valeurs prédites. Il n'existe pas de corrélation entre la VO <sub>2</sub> pic atteinte et les caractéristiques cliniques. Seuls 11% des patients atteignent les critères de maximalité.
	H&Y : I,5-III Age : 42-86 β-bloquants : 10%	Maximalité: FCmax>85%, QR>1.1, plateau de la VO <sub>2</sub>	VMA (mph) /pente (%) FCmax (bpm) QR	2.4 ±0.6/12.2±3 131 ± 20 1.02 ±0.1	
Sacheli et coll., 2013 <sup>278</sup>	101 patients UPDRS III: 26 ± 9	Tapis de course	VO <sub>2</sub> max (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	19.7 ± 5.4	Le score clinique de posture et marche est le meilleur prédicteur de la VO <sub>2</sub> max. Le score UPDRS III n'est pas associé aux performances.

AP : activité physique, bpm : battements par minute, F : femmes, FC : fréquence cardiaque, H : hommes, H&Y : stade Hoehn and Yahr, PAS : pression artérielle systolique, PMA : puissance maximale aérobie, QR : quotient respiratoire, VO<sub>2</sub>pic : consommation maximale d'oxygène atteinte à l'interruption du test, VO<sub>2</sub>max : consommation maximale d'oxygène lorsque les critères de maximalité métabolique sont atteints ; vp : valeurs prédites.

\* **protocole de Bruce modifié** en ≥ 5 paliers: (1) 3 min à 2.7km.h<sup>-1</sup>, (2) 3 min à 2.7km.h<sup>-1</sup> + pente 5%, (3) 3 min 2.7km.h<sup>-1</sup> +pente 10%, (4) 3 min à 4km.h<sup>-1</sup> +12%pente, (5) 3 min à 5.5km.h<sup>-1</sup> +pente 14%. \*\* **protocole d'Astrand-Rhyming** : 0-1 min: 50W ; 1-4 min: intensité augmentée durant 3 min selon une progression standardisée ; 4-6 min: maintien de la charge de travail durant 3 minutes de manière à obtenir une dérive de la FC puis une stabilisation entre la 5<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> min ; si la FC varie de >5 bpm, le test est prolongé de 1 min. La VO<sub>2</sub>max est estimée à partir d'équations de prédiction tenant compte de la fréquence cardiaque, de l'âge et du sexe. La prédiction est fiable à condition que (1) une FC stable soit obtenue à la fin du test (<5bpm), (2) la fréquence obtenue soit > 70% de la FCmax prédite.

## 6. Effets de l'exercice physique structuré chez les patients atteints de MP

---

En 2012, 618 études interventionnelles portant sur l'impact de différents types d'exercices physiques chez des patients atteints de MP ont été répertoriées, et leur nombre évolue de manière exponentielle puisqu'entre janvier 2013 et juin 2014, 33 nouvelles études randomisées contrôlées sur ce sujet ont été publiées.<sup>281, 282</sup> Les programmes étudiés sont composés d'exercices variés allant de la rééducation à la marche ou à l'équilibre, aux exercices gymniques, en passant par la danse ou le yoga. En se référant aux méta-analyses, des interventions de quatre mois à deux ans proposant de la danse, des arts martiaux, de l'endurance ou une combinaison d'exercices variés (étirements, exercices avec charges, entraînement à la marche et à l'équilibre,...) auraient un effet positif sur la sévérité des symptômes moteurs.<sup>283-285</sup> En ce qui concerne la mobilité des patients, une méta-analyse portant sur divers programmes libellés *Physiotherapy* rapporte des bénéfices sur l'évaluation clinique de l'équilibre, mais pas le risque de chute, chez 239 et 167 patients respectivement.<sup>286</sup> En ce qui concerne la marche, la vitesse répondrait à des interventions de rééducation, alors que les autres paramètres de marche, moins souvent rapportés par la littérature, ne seraient pas affectés.<sup>283</sup>

Les études rapportent en général des gains spécifiques aux exercices proposés, témoignant surtout des capacités d'apprentissage moteur des patients atteints de MP.<sup>287, 288</sup> Par exemple, suite à un entraînement à l'utilisation de techniques d'indice de marche, Nieuwboer et coll. rapportent des effets positifs sur le *freezing*, les paramètres spatio-temporels de la marche, mais pas sur les transferts et l'équilibre postural.<sup>289</sup> Enfin, d'après les méta-analyses les plus récentes, la qualité de vie des patients serait peu influencée par des programmes divers d'exercices physiques.<sup>283, 290</sup> Les auteurs de ces méta-analyses soulignent surtout l'hétérogénéité des résultats et des méthodes, ainsi que le manque de comparaison directe entre les différents types d'exercices.<sup>283-285, 290</sup> Certains auteurs ont suggéré que des programmes proposant une sollicitation métabolique intense permettraient de mieux profiter des effets neuro-protecteurs liés à la libération de facteurs de croissance lors de l'effort physique intense.<sup>15, 287</sup>

Dans le cadre de ce travail portant sur le reconditionnement physique, nous nous sommes particulièrement intéressés à rapporter les résultats d'études ayant investigué les effets de programmes de renforcement musculaire ou d'endurance aérobie. Nous n'aborderons pas par la suite les interventions incluant des exercices spécifiques (mobilisations, équilibre, rééducation à la marche, ...) déjà intégrés à la pratique kinésithérapeutique courante.<sup>291</sup>

### 6.1. Promotion de l'activité physique pour les patients atteints de MP

Le réseau des physiothérapeutes Néerlandais *Physionet*, pionnier dans la promotion de la qualité des soins en kinésithérapie a développé les premières recommandations internationales pour la rééducation physique des patients atteints de MP.<sup>281</sup> Leurs recommandations préconisent la prévention de l'inactivité et de la kinésiophobie, ainsi que l'amélioration de la condition physique, dès les premiers stades et tout au long de la maladie.<sup>292</sup> Selon ce réseau, la clé de soins efficaces et

rentables passerait par l'orientation des patients vers des réseaux multidisciplinaires locaux d'experts recevant une formation continue spécifique et ayant accès à une plateforme d'échanges interdisciplinaire de manière à favoriser une prise en charge par des professionnels de la santé expérimentés et formés.<sup>293</sup> Le second gage d'efficacité de la prise en charge serait une implication du patient dans ses soins. En rééducation, ceci passe par la supervision par les kinésithérapeutes de programmes de coaching (identification de barrières à la pratique, fixation d'objectif, informations sur bonne pratique et clubs locaux,...) incitant le patient à être lui-même acteur d'un comportement plus actif.<sup>294</sup>

En Belgique, il n'existe pas à notre connaissance de statistiques quant au nombre de patients atteints de MP qui consultent en kinésithérapie de manière régulière. Néanmoins, la reconnaissance de la MP comme *pathologie lourde* par l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité (INAMI) permet aux patients de bénéficier d'un remboursement préférentiel en cabinet libéral dans le cadre des *pathologies E*. Ceci permet d'assurer une prise en charge régulière tout au long de l'année. Le contenu de ces séances est laissé à l'appréciation du médecin prescripteur et inclut certainement des techniques de stretching, correction posturale et gains d'amplitude individualisés, une rééducation à la marche et aux transferts, un travail de l'équilibre et la prévention des chutes, des exercices fonctionnels et gymniques. Des stages d'application intensive et répétitive d'indices du mouvement permettant au patient de focaliser son attention sur la production de gestes amples ou rapides se développent également dans notre pays, à partir de la célèbre approche LSVT®.<sup>295</sup> Cependant, le reconditionnement physique occupe certainement une part accessoire de la prise en charge en raison de la durée de traitement limitée à 30 minutes en moyenne.

Même aux stades IV et V de H&Y caractérisés par un handicap important le kiné a pour rôle d'encourager le patient à bouger plus de manière à entretenir l'autonomie dans les activités quotidiennes, lutter contre l'amyotrophie qui peut favoriser les déformations posturales et articulaires, les douleurs et inconfort d'origine musculo-squelettique.<sup>281</sup> L'exercice physique adapté s'avère également utile par ses effets positifs sur le système circulatoire, la constipation chronique des patients, la prévention des escarres et points de pressions, ainsi que des fréquentes infections respiratoires.

## **6.2. Effets de programmes de renforcement musculaire chez les patients atteints de MP**

### **6.2.1. Recommandations destinées à la population âgée**

Pour un renforcement musculaire efficace chez les personnes âgées ayant préalablement bénéficié d'un bilan médical, il est recommandé de travailler initialement par séries de 10 à 15 répétitions à des charges proches de 75% de la 1RM, avec une attention toute particulière pour la familiarisation afin de limiter le risque de blessure.<sup>296</sup> Cependant, des programmes proposant progressivement des charges de 85 à 90% de la 1RM ont montré leur innocuité et une meilleure efficacité.<sup>296-298</sup> L'intensité d'entraînement serait le paramètre le plus déterminant pour obtenir des gains de force ; la charge optimale pour l'entraînement des personnes âgées serait de 80% de la 1RM.<sup>296, 299</sup> En ce qui concerne la fréquence, trois séances par semaine, respectant un délai de 48h sont recommandées pour optimiser les gains de sujets non-familiarisés, tout en étant vigilant à une

augmentation progressive des charges toutes les deux à quatre semaines.<sup>300</sup> Le Collège Américain de Médecine Sportive a établi des recommandations permettant d'optimiser le renforcement musculaire de sujets âgés sains à partir de la revue de la littérature, celles-ci sont présentée à la *Table I-13*.<sup>298</sup>

**Table I-13** Recommandations pour le renforcement musculaire de sujets âgés sains.<sup>298</sup>

Force et hypertrophie		Puissance	
Fréquence hebdomadaire	2-3	Vitesse	rapide
Charge	60-80% 1RM	Charge	50% 1RM, avec des gains additionnels à 80% 1RM
Nombre de répétitions	8-12		
Vitesse	Lente à modérée		
Nombre de séries	1-3		
Temps de repos	1-3 minutes entre les séries		

### 6.2.2. Adhésion des patients

Il semble légitime de poser la question de l'applicabilité de programmes de renforcement musculaire pour les patients atteints de la MP : *Les patients acceptent-ils les contraintes organisationnelles associées au traitement? Sont-ils capables de soutenir l'intensité des exercices conformément aux recommandations? Des évènements indésirables sont-ils particulièrement à craindre?*

Des chercheurs Brésiliens ont rapporté un taux de refus de 84% des patients éligibles à un programme de 10 semaines de renforcement musculaire. Les motifs les plus souvent évoqués étaient les difficultés liées aux déplacements, le manque d'intérêt, mais aussi le fait que ces séances n'aient pas été prescrites par leur neurologue. Ce dernier argument souligne l'importance de l'implication de l'équipe soignante pour l'adhésion des patients.<sup>301</sup> On rapporte cependant une participation assidue des participants une fois enrôlés : entre 85 et 100% pour des interventions de sept à 12 semaines.<sup>302-305</sup> Les évènements indésirables liés aux programmes de renforcement ont été peu souvent rapportés dans la littérature.<sup>306</sup> Ils concerneraient principalement des douleurs ostéo-articulaires.<sup>305, 307, 308</sup>

### 6.2.3. Efficacité du renforcement musculaire chez les patients MP

Les troubles moteurs tels que la bradykinésie, les difficultés aux transferts, ou la réduction des amplitudes articulaires, mais aussi le déconditionnement extrême sont susceptibles d'interférer avec les exercices de renforcement en réduisant le temps d'engagement moteur. La seule étude qui a comparé les effets d'un programme de renforcement progressif chez des patients atteints de la MP et des sujets sains a montré que le volume de travail individualisé supporté par les patients évolue de manière similaire à celui des sujets sains.<sup>309</sup>

Il est communément reconnu que les premières adaptations induites par le renforcement musculaire sont de type neuronal, alors que l'hypertrophie des cellules musculaires se produit après huit semaines d'entraînement approprié.<sup>310</sup> Les adaptations neuronales consistent principalement en une meilleure synchronisation et activation des unités motrices du muscle agoniste et une meilleure synchronisation entre muscles agonistes et antagonistes.<sup>310</sup> Ce type d'entraînement paraît en

conséquent particulièrement pertinent à la lumière des anomalies décrites par les études observationnelles décrites plus haut.

Les études ayant proposé des programmes de renforcement progressifs de huit à 10 semaines ont montré des gains de force extrêmement variables, entre 29 et 76%.<sup>308, 311, 312</sup> et une étude a attesté de l'hypertrophie des fibres musculaires de type II après 16 semaines musculaires sous forme de circuit.<sup>242</sup> En ce qui concerne la cinétique des gains, un programme de renforcement a montré des gains de force après six mois d'exercices combinant renforcement et puissance musculaire, avec un plafond des gains au-delà de ce délai.<sup>307</sup> Certaines études au contraire n'ont pas rapporté de gains substantiels en force après entraînement des patients. Une de ces études avait un design semi-supervisé et les patients réalisaient seuls la plupart des exercices appris lors de séances mensuelles à domicile,<sup>313</sup> une seconde ne comptait que sept semaines d'entraînement avec des charges de travail inférieures à 70% du maximum.<sup>303</sup> Enfin, la réponse au renforcement pourrait être variable d'un groupe musculaire à l'autre, puisqu'un programme de renforcement des membres inférieurs de 12 semaines entre 40 et 60% de la 1RM a montré un effet positif sur la force de muscles de la hanche (+41-45%) mais pas ceux du genou (<10%).<sup>305</sup>

#### **6.2.4. Effets fonctionnels du renforcement musculaire chez les patients MP**

En ce qui concerne les symptômes moteurs, il n'existerait pas d'effet sur le score moteur UPDRS III évalué en état moteur *ON*,<sup>242, 303</sup> mais bien en *OFF*.<sup>307</sup> Une analyse plus approfondie au moyen d'items spécifiques de l'UPDRS montre une amélioration de la bradykinésie *ON* suite à des exercices musculaires focalisés sur la vitesse d'exécution des mouvements.<sup>304</sup>

A propos de la mobilité, plusieurs études ont mis en évidence des effets positifs du renforcement musculaire sur l'efficacité des transferts assis-debout des patients,<sup>242, 307, 313</sup> bien que ces résultats soient absents d'autres études.<sup>302, 305</sup> Le renforcement musculaire permettrait également aux patients d'initier plus efficacement le transfert du poids du corps lors du 1<sup>er</sup> pas.<sup>314</sup> En ce qui concerne la marche continue, sur quatre études ayant mesuré la vitesse de marche, seule celle ayant évalué les patients en état moteur *OFF* a montré une amélioration significative de ce paramètre après huit semaines de renforcement.<sup>303, 305, 309, 313</sup> Celle-ci était associée à une meilleure longueur de pas et à des mouvements angulaires plus rapides de la hanche et de l'épaule suite au renforcement des membres inférieurs à 60% de la 1RM.<sup>309</sup> Une étude de 24 mois a aussi montré une amélioration de la vitesse de marche de 0.1 m.s<sup>-1</sup>; l'ampleur de ces gains restent cependant inférieure à ceux du groupe contrôle ayant pratiqué des exercices gymniques et d'équilibre.<sup>315</sup>

Les effets bénéfiques du renforcement sur la qualité de vie concernent la perception de la pénibilité des activités de la vie quotidienne,<sup>242, 304</sup> et la fatigue physique.<sup>242</sup> Ces bénéfices ne seraient malheureusement pas maintenus à long terme, malgré un entraînement régulier.<sup>316</sup> Les méthodologies et effets de différentes interventions de renforcement musculaire destinées à des patients atteints de MP sont présentés à la *Table I-14*.

**Table I-14** Etudes des effets de programmes de renforcement musculaire à des patients souffrant de MP.

Echantillons	Interventions	Groupes musculaires	Volumes d'entraînement et progressions	Variables d'intérêt	Résultats
<b>Comparaison à l'effet de l'entraînement de sujets sains</b>					
Scandalis et coll., 2001 <sup>309</sup>	14 patients MP Sédentaires, H&Y : I-III  6 sujets sains	8 semaines 2x/semaine	Membres inférieurs  1-12reps x 60%1RM + 2kg si 12 reps accomplies	Volume d'exercice  Marche <i>OFF</i>	Le volume d'exercice supporté par les patients MP évolue de manière similaire aux sujets sains. Les patients MP améliorent leur vitesse de marche, la vitesse de mouvements d'épaule et genou.
<b>Interventions contrôlées incluant uniquement des patients souffrant de MP</b>					
Hirsch et coll., 2003 <sup>312</sup>	6 patients <i>Renforcement +équilibre</i> (R+E) 9 patients <i>équilibre</i> (C)	10 semaines 3x/semaine	Genoux et chevilles  12reps x 60-80%4RM  4RM ajusté toutes les 2 semaines	Force musculaire (4RM) : - Ext genou - Flx genou - Ext cheville - Equilibre (equitest) : - amplitude d'oscillations - temps d'équilibre bipodal	R+E : ↑, maintien 4 semaines R+E : +43% R+E : +31% R+E : +76%  R+E : ↓↓, C : ↓, maintien à 4 semaines. R+E et C : ↑
Allen et coll., 2010 <sup>313</sup>	21 patients <i>Renforcement +équilibre</i>  24 patients <i>Soins habituels</i>  Tous les patients ont chuté dans l'année,	6 mois : Supervisé 1x/mois, 3x/semaine seul	Exercices avec veste lestée des membres inférieurs +équilibre  +2% poids corporel et progression subjective selon difficulté ressentie (BORG=15)	Compliance Force quadriceps  Oscillations posturales <i>5x-sit-to-stand</i> test (s) Vitesse de marche Fréquence de <i>freezing</i> PDQ-39	70% des séances complétées +11-13% (ns)  ns ↓ ns ↓ ns
Schillings et coll., 2010 <sup>311</sup>	9 patients <i>Renforcement</i> (R) 8 patients <i>Soins habituels</i> (C) H&Y : I-II.5	8 semaines 2x/semaine	Presse cuisse Presse mollet Flexion genou  3x 5-8reps +10% si 8 reps accomplies	Adhésion 1RM (presse cuisse) TUG 6mwt	R : 89% R : ↑, C : → ns R : + 37m, C : +25m (interaction ns)
Hass et coll. 2012 <sup>314</sup>	9 patients <i>Renforcement</i> (R) 9 patients <i>Soins habituels</i> (C) H&Y : I-III	10 semaines 2x/ semaine	Membres inférieurs et tronc (charges et élastiques)  2x12-20reps 70% 1RM	Participation 1RM  APA à l'initiation du pas, Vitesse 1 <sup>er</sup> pas, Longueur 1 <sup>er</sup> pas	Pas d'abandon, ni événement indésirable Extension genou: + 76%, flexion genou: + 57% R : ↑ APA postérieur, C : ns R : ↑, C : ns R : ↑, C : ns.

... Suite Table I-14

Echantillons		Interventions	Groupes musculaires	Volumes d'entraînement et progressions	Variables d'intérêt	Résultats
Corcos et coll., 2013 <sup>307</sup>	24 patients <i>Renforcement</i> UPDRS ON : 20.9 (R)	24 mois 2x/ semaine	Membres inférieurs, supérieurs et tronc (11 exercices)	Semaines 1-8 : 3x 8reps x 30-60%1RM + 5% si « facile »	UPDRS III OFF UPDRS III ON Flexion coude : - Force (N.m) - Vitesse mouvement (OFF)	6 mois : R ↓ ↓, C ↓, 24 mois : R →, C : ↑ Pas de changements significatifs 6 mois : R +12%, C +5% 24 mois : R →, C ↓ 6 mois : R ↑, C ↑
	24 patients <i>Exercices</i> (respiration, stretching, exercices sans charge) UPDRS ON : 21.6 (C)	séances individuelles		Semaines 9-17 : 2x 12reps x 70-80%1RM, « le plus rapidement possible »	5 transferts assis-debout (s) Vitesse de marche (m.s <sup>-1</sup> )	6 mois : R et C ↓ sans différence entre groupes 24 mois : R et C ↓ 6 mois : R et C ↑ sans différence entre groupes 24 mois : R et C ↑
Prodoehl et coll., 2014 <sup>316</sup>	20 patients <i>Renforcement</i> (R)  20 patients <i>équilibre</i> (E)  H&Y : II.5-III	7 semaines 2x/semaine  En groupe	Flexion hanche, Abduction hanche, Flexion genou, Extension genou, Flexion cheville, extension cheville	3x 15-20reps	Adhérence : Force isométrique (presse)	85% R : ns
				Progression si 20 reps accomplies	Equilibre : Evaluation clinique Déplacement centre gravité UPDRS III marche TUG	R ↑ ns ns ns R ↓

### Programmes incluant des exercices de puissance musculaire

Echantillons		Interventions	Groupes musculaires	Volumes d'entraînement et progressions	Variables d'intérêt	Résultats		
Paul et coll., 2014	19 patients <i>Puissance musculaire</i>	12 semaines 2x/semaine	Hanche et genou (4 exercices)	3x 8repsx 40-60% 1RM « Le plus rapide possible »  +5% si 10 reps réalisées	Flexion genou	Force (N.m <sup>-1</sup> ) +9% (ns)	Puissance (W) +18%	Vitesse +5%
	19 patients <i>Exercices à domicile de faible intensité</i>				Extension genou	+6% (ns)	+15%	+4% (ns)
					Flexion hanche	+27%	+41%	+4% (ns)
					Abduction hanche	+29%	+45%	+12% (ns)
					Mobilité et équilibre (vitesse, TUG, temps unipodal, ...)		ns	

... suite Table I-14

	Echantillons	Interventions	Groupes musculaires	Volumes d'entraînement et progressions	Variables d'intérêt	Résultats
Ni et coll., 2015	14 patients <i>Renforcement et Puissance musculaire</i> (R) 12 patients <i>Classe éducative</i> (C)  H&Y : I-III	12 semaines 2x/semaine	Membres inférieurs et supérieurs (11exercices)	10-12repsx 50-75% 1RM Le plus rapidement possible  +5% si plateau de gains	Bradykinésie (items UPDRS)  Force musculaire (1RM) Puissance (Watts)  PDQ-39	R : ↓  R : ↑ (+ 12-41%) R : ↑ (+10-35%)  ↓ (amélioration de la mobilité, des activités quotidiennes, du soutien social)
<b>Etudes non contrôlées</b>						
Hass et coll., 2007	10 patients <i>Renforcement + créatine</i> 10 patients <i>Renforcement</i> H&Y : I,5-III	12 semaines 2x/ semaine	Membres inférieurs et supérieurs, tronc	8-12 reps x 70% 1RM  8-12reps x50% <i>rapides</i>	1RM extension genou Masse maigre  3 transferts assis-debout (s)	↑ ↑  ↓ dans le groupe <i>créatine</i> uniquement
Kelly et coll. 2014	15 patients H&Y : II-III	16 semaines 3x/semaine	Membres inférieurs et supérieurs	3x8-12reps x 70% 1RM  sous forme de Circuit (fr cardiaque >50%max)  Charge ↑ si 12 reps accomplies	Quadriceps Histologie : 1RM : CMV : Puissance (45% 1RM) : Fatigabilité (20 reps ~45%RM) : Activation musculaire lors d'un transfert assis-debout  UPDRS III : Temps appui unipodal (s) : 6mwt (m): Fatigue : Dépression : Qualité de vie (PDQ-39) :	Hypertrophie présente, dominant sur fibres II +56% +27% +42% ↓ -21%  -2.7 points +2.5s +43 m ↓ ns ↑ activités quotidiennes, bien, cognition, score total

APA: adaptation posturale anticipative basée sur l'étude du déplacement du centre de pression avant le 1<sup>er</sup> pas, BORG : échelle de perception de l'effort (12-20), CMV : contraction maximale volontaire qui se réfère à l'activité électromyographique enregistrée lors d'une contraction de type maximal et enregistrée en mV ou unités arbitraire, H&Y : stade Hoehn and Yahr, ns : non-significatif, PDQ-39 : Parkinson's disease questionnaire, évaluation de la qualité de vie spécifique un score élevé représente une incidence négative plus importante de la maladie sur la qualité de vie, reps: nombre de répétitions.

### **6.3. Effets de programmes de reconditionnement aérobie chez les patients atteints de MP**

On entend par exercices aérobies ou d'endurance cardio-respiratoire des efforts prolongés dans le temps (>20 minutes), d'intensité généralement faible à modérée, impliquant la majeure partie du corps et conduisant à une augmentation de la consommation d'oxygène de l'organisme au-delà de 50% des valeurs pics. Pour la population âgée, les recommandations sont de pratiquer au moins 30 minutes d'effort cardio-respiratoire modéré ou 20 minutes d'effort intense par série d'efforts continus d'au moins 10 minutes cinq fois par semaine.<sup>317</sup> Les programmes d'entraînement aérobie devraient atteindre une intensité variant entre 50 et 85% des performances maximales du sujet selon une progression consistant d'abord en une augmentation de la durée de l'entraînement continu, puis de son intensité.<sup>317</sup>

Les programmes d'exercices aérobies sont typiquement réalisés sur vélo stationnaire ou tapis de course. Il est important de noter que dans le contexte des troubles moteurs liés à la MP, il existe une différence fondamentale entre ces deux types d'équipements: l'entraînement sur tapis à vitesse fixée par l'expérimentateur ajoute à la sollicitation cardio-respiratoire, un stimulus proprioceptif du tapis se déplaçant vers l'arrière, aidant au déclenchement de la phase oscillante du pas. Cet effet serait comparable aux indices visuels et rythmiques proposés en rééducation et permettent de passer du contrôle moteur automatique au contrôle attentionnel des pas.<sup>15, 318, 319</sup> De plus, certains chercheurs ont ajouté aux exercices sur tapis des feedbacks, double-tâches, changements de direction, lors d'entraînement sur tapis, de manière à combiner entraînement aérobie et rééducation à la marche avec des résultats très encourageants.<sup>320-322</sup> Dans ce contexte, il est cependant difficile de savoir si les bénéfices en termes de mobilité de ces exercices sont attribuables à la sollicitation cardiorespiratoire ou à la rééducation à la marche. Les études réalisées sur vélo, moins courantes dans la littérature, permettent plutôt d'identifier les effets stricts du reconditionnement aérobie sur la mobilité des patients. L'étude d'Arcolin et coll. illustre bien cette distinction, en ayant comparé l'effet d'un entraînement aérobie intensif pluriquotidien de 30 minutes réalisé sur vélo ou sur tapis chez 29 patients atteints de MP. Alors que les deux types d'entraînement ont procuré des effets positifs sur le score moteur UPDRS III et l'équilibre sans supériorité d'un type d'entraînement par rapport à l'autre, les effets sur la longueur des pas et le temps de double appui étaient deux fois supérieurs dans le groupe sur tapis par rapport au groupe entraîné sur vélo.<sup>323</sup>

Nous avons résumé dans la *Table I-15* les méthodologies et principaux d'entraînements d'une durée supérieure à 20 minutes, et atteignant au moins 60% de la capacité aérobie maximale des patients.

#### **6.3.2. Faisabilité et efficacité de programmes aérobies**

Les études consacrées à l'entraînement cardio-respiratoire de patients atteints de MP rapportent des taux d'adhésion particulièrement favorable entre 82 et 100%.<sup>324-326</sup> Peu d'études ont rapporté d'effets indésirables,<sup>327</sup> mais la plupart des programmes réalisés sur tapis de marche disposaient d'un harnais de suspension prévenant la chute.

Peu d'études ont investigué l'efficacité des programmes sur les aptitudes aérobies des patients. On constate parmi ces études, une grande variabilité de méthodologie d'entraînement et

d'évaluation des performances, expliquant certainement en partie les conclusions parfois divergentes de ces études.<sup>328-332</sup> Toutefois, les effets de 12 semaines d'entraînement aérobic sur la VO<sub>2</sub>max seraient comparables à ceux de sujets sains chez les patients parkinsoniens au stade H&Y I à II.<sup>328</sup>

Les deux études aux programmes les plus intenses ( $\geq 70\%$  FCmax) et les plus longs (quatre à six mois) ont rapporté des gains significatifs de 6% et 16% sur la consommation d'O<sub>2</sub> de fin d'effort.<sup>329, 332</sup> Des programmes plus courts (quatre à sept semaines) et moins intenses (30 minutes,  $\leq 60\%$  de la réserve cardiaque) n'ont pas identifié d'amélioration des performances maximales.<sup>330, 331</sup> L'une de ces dernières interprète toutefois la moindre VO<sub>2</sub>pic post-entraînement pour une PMA non modifiée en pré-test comme une amélioration du coût énergétique de l'effort intense.<sup>330</sup>

### **6.3.3. Effets de l'entraînement aérobic sur la motricité, la mobilité et la participation des patients**

En ce qui concerne les effets sur la motricité des patients atteints de MP, aucune des études ayant mesuré le score moteur de l'UPDRS III n'a montré d'amélioration atteignant le seuil de différence minimale cliniquement pertinente de 11 points.<sup>225, 324, 330, 333, 334</sup> Une étude de petite taille (n=5) a toutefois rapporté une amélioration significative de -35 % de ce score, mesuré en état moteur *OFF* mais non en *ON*, suggérant un possible effet plafond des gains sous dopathérapie.<sup>223</sup> Trois études ont aussi rapporté une amélioration de la motricité fine, de la mémoire procédurale et du temps de réaction des membres supérieurs.<sup>223, 328, 329</sup> Cet effet sur l'évaluation clinique de la motricité pourrait être sous-tendu par des modifications neurophysiologiques telles qu'un meilleur équilibre entre les voies cortico-striato-thalamo-corticales directe et indirecte, ainsi qu'une meilleure excitabilité du cortex moteur primaire.<sup>224, 335</sup>

L'entraînement aérobic qu'il soit réalisé sur vélo ou tapis de marche semble améliorer la mobilité et la capacité à se déplacer des patients. Ces bénéfices sont le plus souvent illustrés par des déplacements plus rapides mesurés sur de courtes distances ( $\leq 10$ m).<sup>323-325, 331, 335, 336</sup> La longueur des pas répondrait également particulièrement bien à ce type d'entraînement,<sup>324</sup> surtout lorsque l'entraînement est réalisé sous forme de marche ou de course.<sup>323, 325, 335</sup> De manière plus marginale, des effets sur la variabilité des pas,<sup>324, 325</sup> et un coût moindre énergétique des déplacements ont également été rapportés.<sup>337</sup>

Des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives dites exécutives ont également été rapportés chez les patients atteints de MP.<sup>328, 332, 338</sup> Une meilleure activité cérébrale dans des zones cérébrales déjà connues pour leur réponse à l'exercice aérobic chez le sujet âgé tel que l'hippocampe ou le striatum a également été rapportée.<sup>328</sup>

**Table I-15** Etudes des effets du reconditionnement aérobie de patients atteints de MP

Echantillons	Durée, fréquence	Intensité et progression	Variables d'intérêt	Résultats
<b>Etudes comparant les effets de l'entraînement aérobie chez des patients parkinsoniens et des sujets sains</b>				
Fisher et coll., 2013 <sup>224</sup>	2 patients MP sans intervention (PC) 1 sujet sain (S)	8 semaines, 3x/semaine	Marche/course sur tapis >3 METs ou 75% FCmax de durée ≤ 45'	Quantité de récepteurs dopaminergiques D2 du putamen : UPDRS III : marche avec changement de direction : PAE : ↑, S : ↑, PC : ↓ PAE : pas d'évolution PAE : Modification du pattern de transfert poids du corps
Duchesne et coll., 2015 et 2016 <sup>228, 328</sup>	19 patients MP (P) H&Y : I-II 20 sujets sains (S)	12 semaines, 3x/semaine	Vélo stationnaire Semaine 1 : 20' x 60%PMA +5' x 5%PMA /semaine ≥ semaine 4: 40' x 80%PMA	Vo <sub>2</sub> max : Tâche de mémoire procédurale : Activité cérébrale durant la tâche (IRM-f) : Fonctions cognitives: -inhibition ( <i>Stroop</i> ) -flexibilité mentale ( <i>Trail Making</i> ) P: +12%, S: +12% P: ↑, S: ↑ P : ↑ hippocampe, striatum, cervelet, S : ↑ striatum S: ↑, P: ↑ ns
<b>Etudes contrôlées réalisées sur vélo ou cycle elliptique</b>				
Bergen et coll., 2002 <sup>329</sup>	4 patients Aérobie (AE) 4 patients sans intervention (C) H&Y : II, sédentaire	16 semaines 3x/semaine	20' vélo + marche <4mph ... 40' vélo + marche Intensité : 60-70%RC	VO <sub>2</sub> pic : vitesse d'initiation du mouvement : AE : + 26%, C : -11% AE : ↑
Burini et coll., 2006 <sup>330</sup>	22 patients H&Y : II-III Design <i>cross-over</i>	7 semaines x2 AE : 3x/semaine OU <i>Qigong</i>	vélo stationnaire : 30' x 50-60% FCmax	VO <sub>2</sub> pic et PMA : UPDRS III : 6mwt : PDQ-39 : AE : VO <sub>2</sub> pic ↓, PMA non modifiée. AE et C : ns AE : +35m AE et C : ns
Rigdel et coll., 2009 <sup>223</sup>	5 patients <i>tandem</i> +30% vitesse confort (T) 5 patients vélo au rythme libre (C)	8 semaines 3x/semaine	40' x 60-80% FCmax par fractions de 10' si nécessaires	UPDRS III ( <i>OFF</i> ) : Items <i>bradykinésie</i> : Dextérité manuelle : T : -35%, sans maintien à 4 semaines, C : ns T : -28%, sans maintien à 4 semaines, C : ns T : ↑ coordination et force, maintien à 4 semaines.

Suite Table I-15

	Echantillons	Durée, fréq.	Intensité et progression	Variables d'intérêt	Résultats
	14 patients <i>Aérobic</i> (AE)			UPDRS III :	AE:-1.8 pts EXC: -5.6 , C:+1.2 pts
Sage et coll., 2010 <sup>324</sup>	21 patients <i>exercices et coordination</i> (EXC) 15 sujets sans intervention (C) UPDRS <35	30-34 séances 3x/semaine	vélo elliptique 20' x 60-75% FCmax	Marche à allure confort : - Vitesse - Longueur pas - Durée double appui TUG :	ns AE :+ 0.05 m, EXC: +0.01 m , C:+0 m ns ns
Schenckman et coll., 2012 <sup>339</sup>	41 patients <i>Aérobic</i> (AE) 39 patients <i>souplesse, équilibre</i> (EXC) 41 patients <i>exercices à domicile</i> via livret (C)	3x/semaine, durant 4 mois, + 1 séance mensuelle durant 1 an	Vélo stationnaire, elliptique ou tapis de marche 30'x 65-80%FCmax	UPDRS total : Economie de marche (VO <sub>2</sub> ) : Equilibre ( <i>Functional Reach Test</i> ) : score d'activités fonctionnelles ( <i>CS-PFP</i> ) :	AE : -3.6 points, EXC : -1.9 points (ns) Le groupe AE montre un ↑ significativement meilleure que C et EXC. Les résultats sont maintenus à 4 mois AE, EXC, C : ns EXC : ↑ supérieure à AE et C
<b>Etudes contrôlées proposant de la marche sur tapis ou un entraînement aérobic combiné à des techniques de rééducation à la marche spécifiques</b>					
Miyai et coll., 2002 <sup>336</sup>	11 patients <i>Aérobic</i> (AE) H&Y: 2.9 ±0.1 9 patients <i>Physiothérapie</i> (PT) H&Y: 2.8 ±0.1	4 semaines, 3x/semaine	45' de marche sur tapis par fraction de 10' entre 0,5-3 km.h <sup>-1</sup> -20 à 0% poids corporel	UPDRS total : Vitesse de marche : Fréquence des pas :	ns AE : ↑ supérieure à PT, pas de maintien à 4 mois AE : ↓ supérieure à PT, maintien à 4 mois
Fisher, et coll., 2008 <sup>225</sup>	10 patients <i>Aérobic léger</i> (AE-) 10 patients <i>Aérobic intense</i> (AE+) 10 patients sans intervention (C) H&Y:I-II	8 semaines, 3x/semaine	AE+ : 45' tapis -10% poids corporel 75%FCmax ou >3METs AE- : 45' activités variées, 50%FCmax ou <3METs	UPDRS total: Marche confort et rapide (10m) : SMT cortex primaire :	AE+ : -2.8 pts, AE- : -3.8 pts, C :-1.7pts AE+ : +4-5% longueur pas, -1% durée double appui, amplitude hanche :+3° AE+ : ↑ excitabilité corticale (durée silence cortical)
Altmann et coll., 2010 <sup>338</sup>	11 patients <i>Aérobic</i> (AE) 9 patients <i>Equilibre, stretching</i> (EXC) 10 patients sans intervention (C) H&Y : I-III	16 semaines, 3x/semaine	Marche/ course sur tapis Semaine 1 :20'x 50%RC +5'/semaine ≥ Semaines 6: 45'x 75% RC	UPDRS total : Dépression : Sommeil : Fonctions exécutives Fluence verbale	ns C : ↑ détérioration , AE et EXC → AE : amélioration significative, C, EXC → AE : ↑ AE : ↑

... Suite Table I-15

Echantillons		Durée, fréq.	Intensité et progression	Variables d'intérêt	Résultats
Reuters et coll., 2011 <sup>325</sup>	30 patients <i>Marche nordique</i> (MN)	6 mois, 3x/semaines	M et MN : Durée de 70'	Geste technique	57% des patients maîtrisaient la technique de MN:- Dos :MN -33%, M -27% ,S -20% Jambes :MN -16%, M -6.%, C -3% MN :83%, M : 63%, S : 33%
	30 patients <i>marche</i> (M)		1x/semaine : apprentissage technique	UPDRS III (n <sup>br</sup> patients « -5 pts »):	
	30 patients <i>stretching</i> (S)		1x/semaine : entraînement par intervalle	Marche rapide :	
	H&Y :II-III		1x/semaine : entraînement en pente	- Vitesse - Longueur pas, durée double appui	
					MN : +1.6 km.h <sup>-1</sup> , M : +0.8 km.h <sup>-1</sup> MN et M:↑ MN :↑, M :↑, S :↓
Etudes non-contrôlées					
Pelosin et coll., 2009 <sup>331</sup>	10 patients H&Y :I-II.5	4 semaines, 3x/ semaine	Marche sur tapis 30'x2km.h <sup>-1</sup> +0.5km h <sup>-1</sup> / semaine	VO <sub>2</sub> pic : TUG Vitesse de marche, 6mwt Qualité de vie	Tapis de course : ↓, Cycloergomètre : ns ↓ ↑ ↑
Lauhoff et coll., 2013 <sup>340</sup>	18 patients H&Y:II±0.8 6 semaines sans intervention suivi de 6 semaines d'exercice	6 semaines, 1x/semaine	30' à 60-80% FCmax sur vélo stationnaire 44% des patients atteignent l'intensité ciblée.	UPDRS II, UPDRS III Equilibre (BBS) : TUG : 6mwt : Qualité de vie (PDQ-39) :	-1 point, -3 points +2points -2.3 s +25m (ns) ns
Uc et coll., 2014 <sup>326</sup>	60 patients H&Y:I-III Avec troubles cognitifs légers programme personnalisé de marche monitoré (FC et vitesse), en groupe ou individuel	6 mois, 3x/ semaine	Semaine 1 : 15' ≥ semaine 6 et : 45'  <i>Continu</i> : 70-80% FCmax <i>Intervalle</i> : 3'x60-70% FCmax +3'x 80-90% FCmax	VO <sub>2</sub> max mesurée : Vitesse marche (7m) : UPDRS III : Fatigue (FSS) et dépression (GDS) : Fonctions exécutives :	+6% +7% -2.9 points. ↓ items <i>marche, équilibre et rigidité</i> ↓ Amélioration de l'inhibition ( <i>Flanker's</i> ).Pas de changements significatifs pour la flexibilité mentale, la tâche visuo-spatiale, la mémoire visuelle et verbale
Arcolin et coll., 2016 <sup>323</sup>	13 patients <i>Aérobic</i> sur tapis de marche (T)	3 semaines, 5x/semaine, 2x/jours + étirements, renforcement	T : 30'x 80-90% vitesse confort,	UPDRS III Marche (4.7m) :	T : -6points, V : -6 points
	16 patients <i>Aérobic</i> sur vélo stationnaire (V) Stade H&Y : I.5-III, périmètre de marche restreint (6mwt :200-500m)		V :30' à 60 rpm	- Vitesse - Longueur pas - Fréquence - Double appui 6mwt : TUG : Equilibre ( <i>miniBest</i> ) :	T : +19%, V : +12% T : +14%, V : +7% T : +4%, V : + 4% T : -3%, V :-1.3% T :+48m, V :+36m T : -1.6s, V :-0.7s T : ↑(amélioration), V : ↑

' : minute, BBS : Berg balance scale, FC : fréquence cardiaque, FCmax : fréquence cardiaque maximale, GD : ganglions de la base, ns : non significatif, PMA : puissance maximale aérobie, pts : points, RC : réserve cardiaque, s : semaine, SMT : Stimulation Magnétique Transcranienne.

## 7. Conclusions relatives à l'état de la question et objectifs de notre contribution

---

La MP est une maladie neurodégénérative chronique incurable à l'heure actuelle. Le traitement médicamenteux consiste principalement en une supplémentation dopaminergique qui impose aux patients une posologie stricte, parfois compliquée d'effets indésirables invalidants, mais qui ne permet pas de contrôler l'ensemble des symptômes moteurs et non-moteurs. La multiplicité des troubles liés à la MP pousse par ailleurs à proposer au patient une prise en charge multidisciplinaire complémentaire. La kinésithérapie occupe une place privilégiée dans cette prise en charge car elle s'adresse à tous les stades de la MP et implique un contact rapproché et régulier avec le patient. La prise en charge de routine propose assouplissements, rééducation à la marche, travail de l'équilibre et de la posture, basés idéalement sur un bilan moteur individualisé du patient.

Un nombre important d'études interventionnelles est consacré à l'exercice physique adapté aux patients souffrant de la MP. Globalement, ces travaux ont investigué un large spectre d'interventions allant de la gymnastique sur chaise au renforcement musculaire, en passant par diverses formes de danses ou d'arts martiaux. Ces travaux attestent d'effets bénéfiques sur la sévérité des symptômes moteurs des patients, leur équilibre et leur vitesse de déplacement, particulièrement durant l'état moteur *OFF*. Les effets sur la qualité de vie seraient, quant à eux, plus variables. Cependant, beaucoup d'inconnues subsistent notamment quant aux types d'interventions à proposer, à leurs effets spécifiques et aux facteurs susceptibles d'influencer la réponse à ce traitement. Cette confusion s'illustre également sur le terrain puisque la littérature nous apprend qu'une grande majorité des kinésithérapeutes européens déplorent un manque d'expertise dans la prise en charge de cette pathologie.

**Les récentes recommandations internationales en matière de *physiothérapie* insistent particulièrement sur la promotion de l'activité physique dès le début de la maladie et tout au long de sa progression.** Le niveau d'activité physique réduit des patients, avant même que la maladie ne se déclare, justifie d'autant plus une telle prise en charge. La promotion de l'exercice physique est compliquée par l'apathie et la kinésiophobie caractéristiques à cette population. De même, l'orientation souvent tardive du patient vers un rééducateur physique est susceptible de compromettre la prise en charge physique, car la sévérité des symptômes affecte déjà considérablement la mobilité des patients. Malgré ces constatations, les études ayant proposé un reconditionnement physique strict, en dehors de tout apprentissage moteur spécifique restent peu nombreuses.

**En l'état actuel des connaissances, le type d'exercice vers lequel il convient d'orienter le patient, ainsi que le contenu idéal de tels programmes restent à préciser. Dans ce contexte, un bilan des fonctions les plus affectées semble une étape préalable indispensable à la mise en place d'interventions physiques.** Des études menées sur de petits échantillons de sujets ou à partir de mesures indirectes soutiennent une réduction des performances aérobies maximales sans modification

de la consommation d'O<sub>2</sub> associée. En ce qui concerne la force musculaire, les résultats des différentes études sont très variables, certainement en raison de leurs méthodologies très diverses; il n'est en conséquent pas possible de tirer de réelles conclusions. En outre, aucune étude à notre connaissance n'a abordé les composantes musculaires et cardio-respiratoires de l'aptitude physique dans un même échantillon de patients parkinsoniens.

L'influence de paramètres cliniques tels que la sévérité de la maladie, ou la latéralité des symptômes restent à établir, de même que l'influence de facteurs comportementaux tels que le niveau d'activité physique des patients. Ces aspects seront abordés dans le **Chapitre 2 de cette thèse comparant la force et les performances aérobies de patients parkinsoniens débutants à modérés à celles d'une cohorte de sujets sains**. Les objectifs de ce chapitre seront :

- identifier les qualités physiques les plus touchées chez les patients parkinsoniens débutants à modérés
- clarifier les influences conjointes du niveau d'activité physique et de la maladie sur les performances physiques des patients
- fournir une caractérisation détaillée de l'échantillon de patients permettant d'observer les liens entre caractéristiques cliniques de la maladie et aptitude physique des patients.

Les troubles de la marche et la limitation de l'autonomie qui en résultent sont au cœur de la prise en charge rééducative car il s'agit d'une source de handicap importante pour les patients. En ce qui concerne le bilan des troubles continus la marche, la littérature s'accorde sur une réduction de la vitesse et de la longueur des pas aux stades modéré à avancé. Cependant, les conclusions sont plus incertaines en ce qui concerne les autres caractéristiques des pas. Les mesures quantifiées sont particulièrement utiles afin d'identifier les modifications subtiles aux stades débutants. Les outils d'analyse en laboratoire fournissent de telles variables avancées, mais restent cependant inaccessibles à la plupart des équipes médicales. De plus, ces outils pourraient ne pas être appropriés à l'étude de la MP : la multiplicité des capteurs et l'environnement d'étude particulier sont en effet susceptibles de masquer les troubles de la marche en favorisant un contrôle attentionnel des pas. **Au Chapitre 3, consacré à l'identification des troubles de la marche de patients parkinsoniens par rapport à une cohorte de sujets sains**, nous utiliserons plutôt un outil discret permettant une analyse sur une distance raisonnablement longue, de surcroît à la portée financière et technique de la plupart des équipes médicales. La mesure accélérométrique lombaire sera associée à des épreuves de provocation des troubles de la marche, rendant l'analyse plus représentative des conditions de déplacement de la vie quotidienne. Les objectifs de ce chapitre seront :

- Etudier la capacité d'un accéléromètre lombaire à identifier les troubles de la marche en conditions adaptées à la population parkinsonienne débutante à modérée
- Observer les relations entre troubles de marche et caractéristiques cliniques de la MP, en particulier l'influence de la sévérité de la MP
- Clarifier l'impact de la double tâche sur la qualité de la marche des patients, ainsi que l'influence de l'accélération volontaire des pas

- Observer les liens entre les performances physiques et la marche des patients.

**Ensuite, au *Chapitre 4*, nous nous intéresserons à l'effet de programmes de reconditionnement aérobie et de renforcement musculaire sur les variables précédemment étudiées.** Les nombreuses études consacrées à des interventions de rééducations physiques chez les patients souffrant de MP incluent des programmes variés d'exercices gymniques (stretching, Tai-Chi, habiletés motrices, etc.), d'entraînement à la marche (marche intensive, marche Nordique, utilisation d'indices, doubles tâche, etc.), d'entraînement de l'équilibre, de danses, etc. Beaucoup d'entre elles combinent plusieurs types d'exercices, rendant difficilement identifiable leurs effets spécifiques. De plus, le lecteur doit parfois faire face à une description très succincte des exercices proposés, de leur intensité, du mode d'administration, ou encore de l'impact des difficultés motrices et non-motrices inhérentes à la maladie sur la réalisation des exercices. Une des principales lacunes dans la littérature réside dans le manque de comparaison entre interventions et l'absence de lignes directrices quant au type d'exercice auquel il convient de donner priorité. Les recommandations internationales insistent particulièrement sur la promotion de l'aptitude physique. Bien qu'en Belgique, cet aspect rééducatif soit difficilement intégrable aux séances de kinésithérapie en raison des contraintes temporelles imposées par une séance de kinésithérapie conventionnelle de 20 à 30 minutes.

C'est dans ce contexte que nous comparerons les effets du reconditionnement aérobie ou du renforcement musculaire ou du traitement standard sur des variables couvrant les domaines de la fonction physique, de la mobilité et de la participation, tel que recommandé par la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'OMS. Les exercices d'équilibre, de rééducation à la marche, ou les corrections posturales étant déjà intégrés en pratique rééducative courante, les interventions proposées excluront de tels exercices, afin d'explorer les effets du reconditionnement physique en dehors de tout apprentissage moteur spécifique. Enfin, la population parkinsonienne étant particulièrement hétérogène, l'identification de caractéristiques cliniques susceptibles d'influencer la réponse aux exercices permettrait d'individualiser la prise en charge. En conséquence, les objectifs de ce chapitre interventionnel seront :

- Etudier la faisabilité de programmes de reconditionnement physique en groupe destinés à des patients atteints de MP débutante à modérée
- Identifier les effets spécifiques du reconditionnement aérobie ou du renforcement musculaire sur les performances physiques, la mobilité fonctionnelle et la qualité de vie des patients en comparaison au traitement standard
- Identifier des facteurs intrinsèques aux patients susceptibles d'influencer la réponse aux interventions.

Enfin, il nous paraît indispensable de compléter ce travail consacré à une pathologie neurodégénérative par l'étude des effets de la condition physique sur la préservation de structures cérébrales-clés pour la MP. En effet, le cerveau adulte n'est pas une structure immuable et la pratique d'exercice physique serait un comportement susceptible de préserver la structure cérébrale. Certaines cascades physiopathologiques qui sous-tendent ces modifications ont été identifiées chez l'homme et

l'animal ; celles-ci seraient spécifiques au type d'activités pratiquées. Chez le sujet âgé sain, des régions particulièrement vulnérables au vieillissement pourraient être préservées par l'exercice physique aérobie. **L'objet du Chapitre 5 sera d'étudier les relations entre des marqueurs de la condition physique et la préservation de volumes locaux de matière grise cérébrale.** L'utilisation de techniques avancées de neuroimagerie structurale permettra d'étudier des caractéristiques micro-structurelles complémentaires relevant de l'intégrité membranaire ou liées à une accumulation de fer délétère dans la matière grise cérébrale.

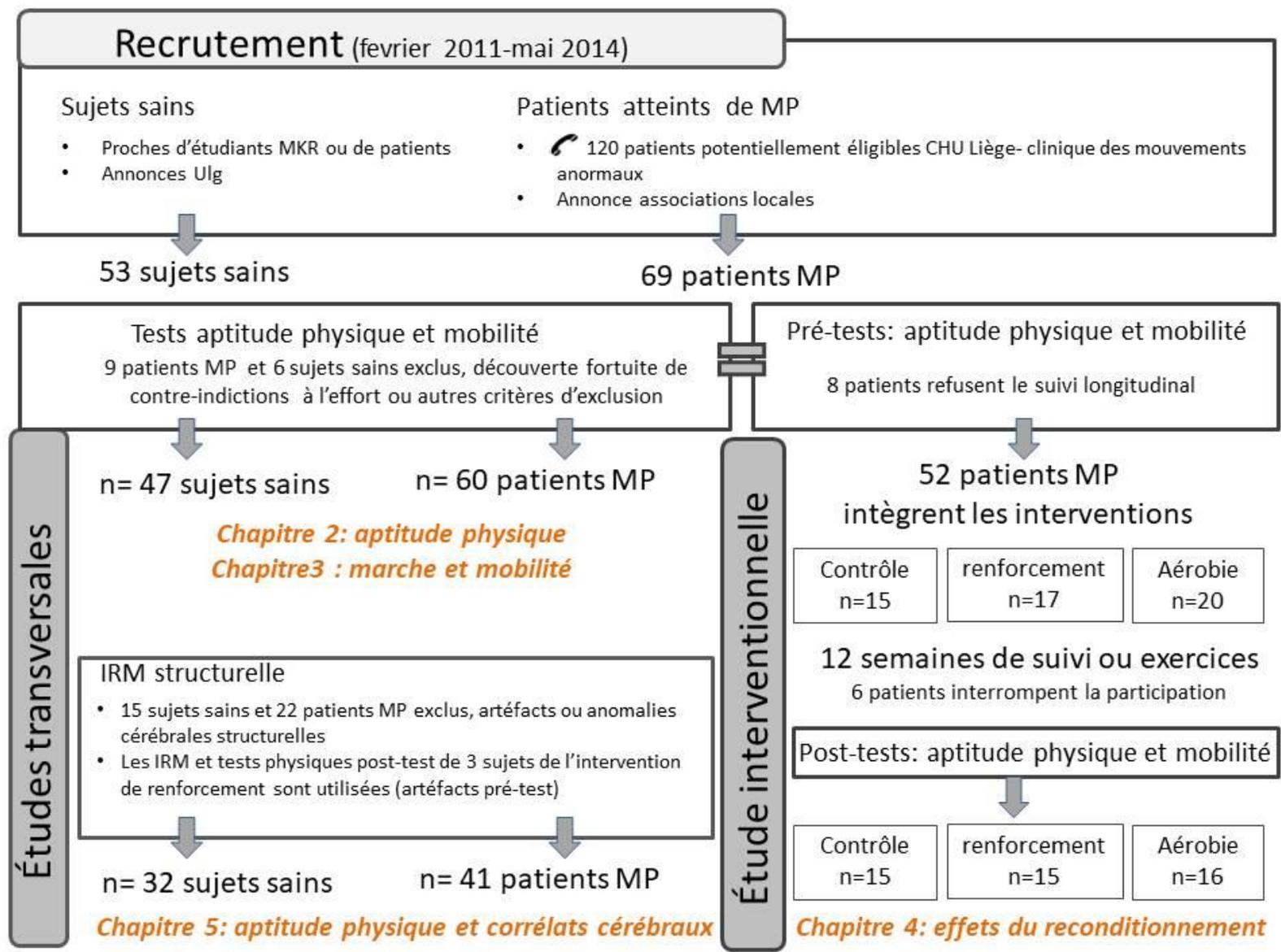
Aucune étude à notre connaissance n'a encore rapporté de relations entre la préservation neuronale et la condition physique spontanée de patients atteints de MP. Cependant, des études interventionnelles pilotes ont identifié des modifications de la connectivité cérébrale impliquant notamment le striatum, ainsi qu'une adaptation fonctionnelle de la voie nigro-striatale. Par rapport aux travaux réalisés chez le sujet sain, il serait en outre intéressant de diversifier les variables physiques étudiées en s'intéressant également aux effets de la force musculaire. Les objectifs de ce chapitre seront :

- Étudier les relations entre performances physiques et préservation structurale de la matière grise dans des zones de fragilité particulière pour les patients atteints de MP débutante à modérée
- Déterminer si ces relations sont spécifiques au type de performance étudié

L'identification de telles relations ferait de l'exercice physique un axe incontournable de la prise en charge multidisciplinaire, afin de non seulement maintenir la fonction, les activités et la qualité de vie des patients, mais aussi de favoriser la préservation de réseaux neuronaux fondamentaux dans le cadre de la MP.

Suite à ces recherches, nous espérons être en mesure d'établir des recommandations permettant d'orienter plus efficacement la prise en charge rééducative et les bilans des patients atteints de MP.

Figure I-12 Aperçu global du déroulement de l'étude



## 8. Bibliographie

---

1. de Lau, L.M.L. and M.M.B. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2006. **5**(6): p. 525-535.
2. Delvaux, V., G. Moonen, and G. Garraux, *La maladie de Parkinson debutante*. Rev Méd Liege, 2009. **64**(4): p. 228-32.
3. Dorsey, E.R., et al., *Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030*. Neurology, 2007. **68**(5): p. 384-6.
4. Pringsheim, T., et al., *The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord, 2014. **29**(13): p. 1583-90.
5. Redgrave, P., et al., *Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease*. Nat Rev Neurosci, 2010. **11**(11): p. 760-72.
6. Davie, C.A., *A review of Parkinson's disease*. Br Med Bull, 2008. **86**: p. 109-27.
7. Blesa, J., *Parkinson's disease: "Braak" to the future*. Mov Disord, 2013. **28**(9): p. 1209.
8. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging, 2003. **24**(2): p. 197-211.
9. Doty, R.L., *Olfactory dysfunction in Parkinson disease*. Nat Rev Neurol, 2012. **8**(6): p. 329-339.
10. Schapira, A.H.V., *Parkinson's disease*. BMJ, 1999. **318**(7179): p. 311-314.
11. Santens, P., et al., *The pathophysiology of motor symptoms in Parkinson's disease*. Acta Neurol Belg, 2003. **103**(3): p. 129-34.
12. Albin, R.L., A.B. Young, and J.B. Penney, *The functional anatomy of disorders of the basal ganglia*. Trends Neurosci, 1995. **18**(2): p. 63-4.
13. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. Annu Rev Neurosci, 1986. **9**: p. 357-81.
14. Jankowski, J., et al., *Distinct striatal regions for planning and executing novel and automated movement sequences*. Neuroimage, 2009. **44**(4): p. 1369-79.
15. Petzinger, G.M., et al., *Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2013. **12**(7): p. 716-726.
16. Lim, S.-Y., S.H. Fox, and A.E. Lang, *Overview of the Extranigral Aspects of Parkinson Disease*. Arch Neurol, 2009. **66**(2): p. 167-172.
17. Xia, R., et al., *Differentiation between the contributions of shortening reaction and stretch-induced inhibition to rigidity in Parkinson's disease*. Exp Brain Res, 2011. **209**(4): p. 609-18.
18. Delwaide, P.J., *Parkinsonian rigidity*. Funct Neurol, 2001. **16**(2): p. 147-56.
19. Marusiak, J., et al., *Increased muscle belly and tendon stiffness in patients with Parkinson's disease, as measured by myotonometry*. Mov Disord, 2011. **26**(11): p. 2119-22.
20. Rajput, A.H., et al., *Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study*. Neurology, 2009. **73**(3): p. 206-12.
21. Herman, T., et al., *Gait and balance in Parkinson's disease subtypes: objective measures and classification considerations*. J Neurol, 2014.
22. Valkovic, P., et al., *Push-and-release test predicts Parkinson fallers and nonfallers better than the pull test: comparison in OFF and ON medication states*. Mov Disord, 2008. **23**(10): p. 1453-7.
23. Bazalgette, D., et al., *Postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements in patients with Parkinson's disease*. Adv Neurol, 1987. **45**: p. 371-4.
24. de Azevedo, A.K., et al., *Anticipatory and Compensatory Postural Adjustments in Response to External Lateral Shoulder Perturbations in Subjects with Parkinson's Disease*. PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0155012.
25. Horak, F.B., D. Dimitrova, and J.G. Nutt, *Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2005. **193**(2): p. 504-21.
26. Bloem, B., J. van Vugt, and D. Beckley, *Postural instability and falls in Parkinson's disease*. Adv Neurol, 2001. **87**: p. 209 - 223.
27. Ashburn, A., et al., *The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting*. Disabil Rehabil, 2008. **30**(16): p. 1205-12.
28. Jacobs, J.V., et al., *Can stooped posture explain multidirectional postural instability in patients with Parkinson's disease?* Exp Brain Res, 2005. **166**(1): p. 78-88.

29. Doherty, K.M., et al., *Postural deformities in Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2011. **10**(6): p. 538-549.
30. Vaugoyeau, M., H. Hakam, and J.P. Azulay, *Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease*. *Hum Mov Sci*, 2011. **30**(2): p. 405-14.
31. Tiffreau, V., M. Preudhomme, and L. Defebvre, *Troubles de la statique au cours des affections neurologiques évolutives : syndromes parkinsoniens et pathologies musculaires*. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2011. **78**(1): p. 26-31.
32. Bonneville, F., et al., *Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging*. *Eur Radiol*, 2008. **18**(8): p. 1710-9.
33. Fahn, S., R. Elton, and M.o.t.U.d. committee, *Unified Parkinson's disease rating scale*. *Recent developments in Parkinson's disease*, 1987: p. 153 - 163.
34. Pfeiffer, H.C., et al., *Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients*. *Acta Neurol Scand*, 2014. **129**(5): p. 307-18.
35. Aarsland, D., et al., *Risk of dementia in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2001. **56**(6): p. 730-736.
36. Broen, M.P., et al., *Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool*. *Mov Disord*, 2012. **27**(4): p. 480-4.
37. Partinen, M., *Sleep disorder related to Parkinson's disease*. *J Neurol*, 1997. **244**(1): p. S3-S6.
38. Chaudhuri, K.R. and A.H. Schapira, *Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 464-74.
39. Weintraub, D., et al., *Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in parkinson disease*. *Archives of Neurology*, 2006. **63**(7): p. 969-973.
40. Barnes, J. and A.S. David, *Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001. **70**(6): p. 727-733.
41. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-184.
42. Hoehn, M. and M. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967. **17**: p. 427 - 442.
43. Poewe, W. and C. Scherfler, *Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice*. *Mov Disord*, 2003. **18 Suppl 7**: p. S16-21.
44. Salmon, E., et al., *[Metabolic, cerebral and neuropsychological characterization of Parkinson syndromes]*. *Rev Med Liege*, 1996. **51**(9): p. 566-70.
45. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Voxel-based morphometry--the methods*. *Neuroimage*, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
46. Burton, E.J., et al., *Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls*. *Brain*, 2004. **127**(4): p. 791-800.
47. Ghaemi, M., et al., *Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002. **73**(5): p. 517-523.
48. Pyatigorskaya, N., et al., *A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013. **7**(4): p. 206-220.
49. Tinaz, S., et al., *Focal Cortical and Subcortical Atrophy in Early Parkinson's Disease*. *Mov Disord*, 2011. **26**(3): p. 436-441.
50. Reetz, K., et al., *Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2009. **24**(1): p. 99-103.
51. Rosenberg-Katz, K., et al., *Subcortical Volumes Differ in Parkinson's Disease Motor Subtypes: New Insights into the Pathophysiology of Disparate Symptoms*. *Front Hum Neurosci*, 2016. **10**: p. 356.
52. Pan, P.L., et al., *Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies*. *Neurol Sci*, 2013. **34**(5): p. 613-9.
53. Peran, P., et al., *Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature*. *Brain*, 2010. **133**(11): p. 3423-33.
54. Menke, R.A., et al., *MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study*. *Neuroimage*, 2009. **47**(2): p. 435-41.
55. Kwon, D.H., et al., *Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease*. *Ann Neurol*, 2012. **71**(2): p. 267-77.
56. Potgieser, A.R., et al., *Anterior temporal atrophy and posterior progression in patients with Parkinson's disease*. *Neurodegener Dis*, 2014. **14**(3): p. 125-32.
57. Camicioli, R., et al., *Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy*. *Mov Disord*, 2003. **18**(7): p. 784-90.

58. Ramírez-Ruiz, B., et al., *Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia*. J Neurol, 2005. **252**(11): p. 1345-1352.
59. Thomas, A.G., et al., *The effects of aerobic activity on brain structure*. Front Psychol, 2012. **3**: p. 86.
60. Tuite, P., *Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease (PD)*. Brain Sci, 2017. **7**(6).
61. Haacke, E.M., et al., *Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging*. Magn Reson Imaging, 2005. **23**(1): p. 1-25.
62. Zhao, Y., et al., *In vivo detection of microstructural correlates of brain pathology in preclinical and early Alzheimer Disease with magnetic resonance imaging*. Neuroimage, 2017. **148**: p. 296-304.
63. Aquino, D., et al., *Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects*. Radiology, 2009. **252**(1): p. 165-72.
64. Tambasco, N., et al., *Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease*. Neuroradiology, 2003. **45**(4): p. 224-30.
65. Phillips, C., *statistical parametric mapping, short course*. 2014, ULg.
66. Youdim, M.B., D. Edmondson, and K.F. Tipton, *The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors*. Nat Rev Neurosci, 2006. **7**(4): p. 295-309.
67. Viel, E., *La marche humaine, la course et le saut biomécanique, explorations, normes et dysfonctionnements*. le point en rééducation et en APS, ed. Masson. 2000, paris.
68. Levine, D., et al., *Whittle's Gait analysis*. 5th ed. ed. 2012, Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
69. Kuo, A.D. and J.M. Donelan, *Dynamic principles of gait and their clinical implications*. Phys Ther, 2010. **90**(2): p. 157-74.
70. Meyns, P., S.M. Bruijn, and J. Duysens, *The how and why of arm swing during human walking*. Gait Posture, 2013. **38**(4): p. 555-62.
71. Duysens, J. and H.W. Van de Crommert, *Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans*. Gait Posture, 1998. **7**(2): p. 131-141.
72. Danner, S.M., et al., *Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators*. Brain, 2015. **138**(Pt 3): p. 577-88.
73. Jordan, L.M., et al., *Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals*. Brain Res Rev, 2008. **57**(1): p. 183-91.
74. Giladi, N., B.R. Bloem, and J.M. Hausdorff, *Chapter 36 - gait disturbances and falls in Neurology and Clinical Neuroscience*, A. Editors, et al., Editors. 2007, Mosby: Philadelphia. p. 455-470.
75. Nombela, C., et al., *Into the groove: Can rhythm influence Parkinson's disease?* Neurosci Biobehav Rev, 2013. **37**(10, (2)): p. 2564-2570.
76. Grahn, J.A. and J.B. Rowe, *Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and non-musicians during beat perception*. J Neurosci, 2009. **29**(23): p. 7540-7548.
77. Snijders, A.H., et al., *Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification*. Lancet Neurol, 2007. **6**(1): p. 63-74.
78. Beauchet, O., et al., *Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults?* Eur J Neurol, 2009. **16**(7): p. 786-95.
79. Christiansen, C.L., et al., *Walking Economy in People with Parkinson's Disease*. movement disorders, 2009. **24**(10): p. 1481-1487.
80. Hagell, P. and L. Brundin, *Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(5): p. 489-492.
81. Muslimovic, D., et al., *Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease*. Neurology, 2008. **70**(23): p. 2241-2247.
82. Demonceau, M., et al., *Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients with Mild to Moderate Parkinson's disease*. IEEE J Biomed Health Inform, 2015. **19**(6): p. 1803-08.
83. Blin, O., A.M. Ferrandez, and G. Serratrice, *Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length*. J Neurol Sci, 1990. **98**(1): p. 91-97.
84. Lewek, M.D., et al., *Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease*. Gait Posture, 2010. **31**(2): p. 256-60.
85. Nieuwboer, A., et al., *Plantar force distribution in Parkinsonian gait: a comparison between patients and age-matched control subjects*. Scand J Rehabil Med, 1999. **31**(3): p. 185-92.
86. Nelson, A., et al., *The validity of the GaitRite and the Functional Ambulation Performance scoring system in the analysis of Parkinson gait*. NeuroRehabilitation, 2002. **17**: p. 255-62.
87. Morris, M.E., et al., *The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease*. Brain, 1994. **117**(5): p. 1169-1181.

88. Morris, M., et al., *Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait*. *Mov Disord*, 1998. **13**(1): p. 61-69.
89. Morris, M., et al., *Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: Evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder*. *Mov Disord*, 2005. **20**(1): p. 40-50.
90. Cole, M.H., et al., *Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control*. *Mov Disord*, 2010. **25**(14): p. 2369-78.
91. Mitoma, H., et al., *Characteristics of parkinsonian and ataxic gaits: a study using surface electromyograms, angular displacements and floor reaction forces*. *J Neurol Sci*, 2000. **174**(1): p. 22-39.
92. Chien, S.L., et al., *The efficacy of quantitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006. **12**(7): p. 438-442.
93. Sofuwa, O., et al., *Quantitative Gait Analysis in Parkinson's Disease: Comparison With a Healthy Control Group*. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005. **86**(5): p. 1007-1013.
94. Azulay, J.-P., et al., *Visual control of locomotion in Parkinson's disease*. *Brain*, 1999. **122**(1): p. 111-120.
95. Rochester, L., et al., *The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease*. *Neuroscience*, 2014. **265**: p. 83-94.
96. Lewis, G.N., W.D. Byblow, and S.E. Walt, *Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues*. *Brain*, 2000. **123**(10): p. 2077-2090.
97. Carpinella, I., et al., *Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease*. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2007. **15**(4): p. 543-51.
98. Roiz Rde, M., et al., *Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010. **68**(1): p. 81-6.
99. Sale, P., et al., *The relation between Parkinson's disease and ageing - Comparison of the gait patterns of young Parkinson's disease subjects with healthy elderly subjects*. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2012.
100. Baltadjieva, R., et al., *Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease*. *Eur J Neurosci*, 2006. **24**(6): p. 1815-20.
101. Rothwell, J.C., *The motor functions of the basal ganglia*. *J Integr Neurosci*, 2011. **10**(3): p. 303-15.
102. Coull, J.T., R.K. Cheng, and W.H. Meck, *Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing*. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(1): p. 3-25.
103. Peterson, D.S. and F.B. Horak, *Neural Control of Walking in People with Parkinsonism*. *Physiology*, 2016. **31**(2): p. 95-107.
104. Nanhoe-Mahabier, W., et al., *Walking patterns in Parkinson's disease with and without freezing of gait*. *Neuroscience*, 2011.
105. Baltadjieva, R., et al., *Gait changes in de novo Parkinson's disease patients: A force/rhythm dichotomy*. *Mov Disord*, 2004. **19**: p. S138 - S138.
106. Hausdorff, J.M., et al., *Gait variability and basal ganglia disorders: Stride-to-stride variations of gait cycle timing in parkinson's disease and Huntington's disease*. *Mov Disord*, 1998. **13**(3): p. 428-437.
107. Lord, S., B. Galna, and L. Rochester, *Moving forward on gait measurement: toward a more refined approach*. *Mov Disord*, 2013. **28**(11): p. 1534-43.
108. Galna, B., S. Lord, and L. Rochester, *Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol*. *Gait Posture*, 2012.
109. Beauchet, O., et al., *Walking speed-related changes in stride time variability: effects of decreased speed*. *J Neuroeng Rehabil*, 2009. **6**: p. 32.
110. Moon, Y., et al., *Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis*. *Hum Mov Sci*, 2016. **47**: p. 197-208.
111. Hausdorff, J., et al., *Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease*. *Mov Disord*, 1998. **13**: p. 428 - 437.
112. Schaafsma, J., et al., *Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa*. *J Neurol Sci*, 2003. **212**: p. 47 - 53.
113. Hausdorff, J.M., et al., *Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait*. *Exp Brain Res*, 2003. **149**(2): p. 187-194.
114. Frenkel-Toledo, S., et al., *Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently*. *J NeuroEng Rehabil*, 2005. **2**(1): p. 23.

115. Dubost, V., et al., *Stride-to-stride variability while enumerating animal names among healthy young adults: result of stride velocity or effect of attention-demanding task?* Gait Posture, 2008. **27**(1): p. 138-43.
116. Bryant, M.S., et al., *Gait variability in Parkinson's disease: influence of walking speed and dopaminergic treatment.* Neurol Res, 2011. **33**(9): p. 959-64.
117. Kressig, R.W., et al., *Gait variability while dual-tasking: fall predictor in older inpatients?* Aging Clin Exp Res, 2008. **20**(2): p. 123-30.
118. Buzzi, U.H., et al., *Nonlinear dynamics indicates aging affects variability during gait.* Clin Biomech, 2003. **18**(5): p. 435-443.
119. Auvinet, B., et al., *Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device.* Gait Posture, 2002. **16**(2): p. 124-134.
120. Bartsch, R., et al., *Fluctuation and synchronization of gait intervals and gait force profiles distinguish stages of Parkinson's disease.* Physica A, 2007. **383**(2): p. 455-465.
121. Moe-Nilssen, R., et al., *Gait variability measures may represent different constructs.* Gait Posture, 2010. **32**(1): p. 98-101.
122. Kwon, K.Y., et al., *Is reduced arm and leg swing in Parkinson's disease associated with rigidity or bradykinesia?* J Neurol Sci, 2014. **341**(1-2): p. 32-5.
123. Nieuwboer A., R.D., W De Weerd, K Desloovere, L Janssens, and Vangheluwe Stijn, *Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease.* Brain, 2004. **127**(7): p. 1650-61.
124. Schaafsma, J.D., et al., *Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease.* Eur J Neurol, 2003. **10**(4): p. 391-398.
125. Beauchet, O., et al., *Dual-task-related gait changes in the elderly: does the type of cognitive task matter?* J Mot Behav, 2005. **37**(4): p. 259-64.
126. Beauchet, O., et al., *Stride-to-stride variability while backward counting among healthy young adults.* J Neuroeng Rehabil, 2005. **2**: p. 26.
127. Springer, S., et al., *Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function.* Mov Disord, 2006. **21**(7): p. 950-7.
128. Kelly, V.E., A.J. Eusterbrock, and A. Shumway-Cook, *A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications.* Parkinsons Dis, 2012. **2012**: p. 918719.
129. Rochester, L., et al., *Attending to the task: Interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance.* Arch Phys Med Rehabil, 2004. **85**(10): p. 1578-1585.
130. Bond, J.M. and M. Morris, *Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease.* Arch Phys Med Rehabil, 2000. **81**(1): p. 110-6.
131. O'Shea, S., M.E. Morris, and R. Iansek, *Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks.* Phys Ther, 2002. **82**(9): p. 888-97.
132. Mak, M.K.Y., *Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson's disease.* Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(5): p. 587-90.
133. Plotnik, M., N. Giladi, and J.M. Hausdorff, *Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(3): p. 347-50.
134. Yogev, G., et al., *Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention?* Exp Brain Res, 2007. **177**(3): p. 336-46.
135. Bloem, B.R., et al., *The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease.* J Neurol Sci, 2006. **248**(1-2): p. 196-204.
136. Plotnik, M., et al., *Effects of cognitive function on gait and dual tasking abilities in patients with Parkinson's disease suffering from motor response fluctuations.* Exp Brain Res, 2011. **208**(2): p. 169-79.
137. Chomiak, T., et al., *A new quantitative method for evaluating freezing of gait and dual-attention task deficits in Parkinson's disease.* J Neural Transm 2015. **122**(11): p. 1523-31.
138. Bloem, B.R., et al., *The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease.* Exp Brain Res, 2001. **137**(3-4): p. 478-86.
139. Beauchet, O., et al., *Decrease in gait variability while counting backward: a marker of "magnet effect"?* J Neural Transm, 2010. **117**(10): p. 1171-6.
140. Wild, L.B., et al., *Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease.* J Neurol, 2013. **260**(2): p. 580-9.
141. Canning, C.G., *The effect of directing attention during walking under dual-task conditions in Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2005. **11**(2): p. 95-9.

142. Kelly, V.E., A.J. Eusterbrock, and A. Shumway-Cook, *The effects of instructions on dual-task walking and cognitive task performance in people with Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2012. **2012**: p. 671261.
143. Louis, E.D., et al., *Progression of Parkinsonian signs in Parkinson disease*. Archives of Neurology, 1999. **56**(3): p. 334-337.
144. Hass, C.J., et al., *Quantitative Normative Gait Data in a Large Cohort of Ambulatory Persons with Parkinson's Disease*. Plos One, 2012. **7**(8): p. e42337.
145. Ebersbach, G., et al., *Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early parkinson's disease: Evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease*. Mov Disord, 1999. **14**(4): p. 619-625.
146. Yang, Y.R., et al., *Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease*. Gait Posture, 2008. **27**(4): p. 611-615.
147. Winogrodzka, A., et al., *Rigidity and bradykinesia reduce interlimb coordination in Parkinsonian gait*. Arch Phys Med Rehabil, 2005. **86**(2): p. 183-9.
148. Ebersbach, G., et al., *Comparative analysis of gait in Parkinson's disease, cerebellar ataxia and subcortical arteriosclerotic encephalopathy*. Brain, 1999. **122 ( Pt 7)**: p. 1349-55.
149. Van Emmerik, R.E., et al., *Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease*. Arch Phys Med Rehabil, 1999. **80**(2): p. 186-91.
150. Ladenvall, P., et al., *Low aerobic capacity in middle-aged men associated with increased mortality rates during 45 years of follow-up*. Eur J Prev Cardiol, 2016.
151. Caspersen, C.J., K.E. Powell, and G.M. Christenson, *Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research*. Public Health Reports, 1985. **100**(2): p. 126-131.
152. Durstine, J.L., *Theory of Exercise Management in Chronic Disease: Setting the Stage: 95*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(Suppl.): p. 39.
153. Fiuza-Luces, C., et al., *Exercise is the real polypill*. Physiology, 2013. **28**(5): p. 330-58.
154. Sjöström, M., et al., *Health-enhancing physical activity across European Union countries: the Eurobarometer study*. J Public Health, 2006. **14**(5): p. 291-300.
155. Demarest S., et al., *Enquête de santé 2013, rapport 2 : comportements de santé et style de vie, i.s.d.s. publique*, Editor. 2014: Bruxelles.
156. OMS, *Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé*. 2009: Genève.
157. Powell, K.E., A.E. Paluch, and S.N. Blair, *Physical Activity for Health: What Kind? How Much? How Intense? On Top of What?*, in *Annu. Rev. Public Health*. 2011. p. 349-365.
158. Hamilton, M.T., et al., *Too little exercise and too much sitting: Inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior*. Curr Cardiovasc Risk Rep, 2008. **2**(4): p. 292.
159. Bey, L. and M.T. Hamilton, *Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity*. J Physiol, 2003. **551**(Pt 2): p. 673-82.
160. World Health, O., *Global recommendations on physical activity for health*.
161. Pasko, R., *Progress: Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(1): p. 65.
162. Wikipedia, t.f.e. *neuroplasticity*. 2017 june 24 , 2017 july 8 , 2017]; Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Neuroplasticity>.
163. Valkanova, V., R. Eguia Rodriguez, and K.P. Ebmeier, *Mind over matter--what do we know about neuroplasticity in adults?* Int Psychogeriatr, 2014. **26**(6): p. 891-909.
164. Anderson, B.J., S.J. Greenwood, and D. McCloskey, *Exercise as an intervention for the age-related decline in neural metabolic support*. Front Aging Neurosci, 2010. **2**.
165. Cotman, C.W. and N.C. Berchtold, *Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity*. Trends Neurosci, 2002. **25**(6): p. 295-301.
166. Petzinger, G.M., et al., *The Effects of Exercise on Dopamine Neurotransmission in Parkinson's Disease: Targeting Neuroplasticity to Modulate Basal Ganglia Circuitry*. Brain Plast, 2015. **1**(1): p. 29-39.
167. Foley, T.E. and M. Fleshner, *Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue*. Neuromolecular Med, 2008. **10**(2): p. 67-80.
168. Chieffi, S., et al., *Neuroprotective Effects of Physical Activity: Evidence from Human and Animal Studies*. Front Neurol, 2017. **8**: p. 188.
169. Szostak, J. and P. Laurant, *The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity*. Clin Sci (Lond), 2011. **121**(3): p. 91-106.
170. Querido, J.S. and A.W. Sheel, *Regulation of Cerebral Blood Flow During Exercise*. Sports Med, 2007. **37**(9): p. 765-782.

171. Cassilhas, R.C., et al., *Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms*. Neuroscience, 2012. **202**: p. 309-17.
172. Cotman, C.W., N.C. Berchtold, and L.A. Christie, *Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation*. Trends Neurosci, 2007. **30**(9): p. 464-72.
173. Yoon, M.C., et al., *Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats*. Neurosci Lett, 2007. **423**(1): p. 12-7.
174. Dang, L.C., et al., *Reduced effects of age on dopamine D2 receptor levels in physically active adults*. Neuroimage, 2017. **148**: p. 123-129.
175. Monteiro-Junior, R.S., et al., *We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease*. Med Hypotheses, 2015. **85**(5): p. 537-41.
176. Adkins, D.L., et al., *Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord*. J Appl Physiol, 2006. **101**(6): p. 1776-1782.
177. Bjorklund, A., et al., *Studies on neuroprotective and regenerative effects of GDNF in a partial lesion model of Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 1997. **4**(3-4): p. 186-200.
178. Werner, H. and D. LeRoith, *Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects*. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. **24**(12): p. 1947-53.
179. Peters, R., *Ageing and the brain*. Postgrad Med J, 2006. **82**(964): p. 84-8.
180. Raz, N., et al., *Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers*. Cereb Cortex, 2005. **15**(11): p. 1676-1689.
181. Erickson, K.I., R.L. Leckie, and A.M. Weinstein, *Physical activity, fitness, and gray matter volume*. Neurobiol Aging, 2014. **35** Suppl 2: p. S20-8.
182. Verstynen, T.D., et al., *Caudate Nucleus Volume Mediates the Link between Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Flexibility in Older Adults*. J Aging Res, 2012. **2012**: p. 939285.
183. Erickson, K.I., et al., *Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans*. Hippocampus, 2009. **19**(10): p. 1030-9.
184. Floel, A., et al., *Physical activity and memory functions: are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link?* Neuroimage, 2010. **49**(3): p. 2756-63.
185. Voelcker-Rehage, C. and C. Niemann, *Structural and functional brain changes related to different types of physical activity across the life span*. Neurosci Biobehav Rev, 2013. **37**(9 Pt B): p. 2268-95.
186. Gordon, B.A., et al., *Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education*. Psychophysiology, 2008. **45**(5): p. 825-38.
187. Colcombe, S.J., et al., *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003. **58**(2): p. 176-80.
188. Ruchika S Prakash, M.W.V., Kirk I Erickson, Jason Lewis, Laura Chaddock, Edward Malkowski, Heloisa Alves, Jennifer S and A.S. Kim, Siobham White, Thomas Wojcicki, Arthur F Kramer, Emily L Mailey and Edward McAuley, *Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain*. Frontiers in Human Neuroscience, 2010.
189. Voelcker-Rehage, C., B. Godde, and U.M. Staudinger, *Physical and motor fitness are both related to cognition in old age*. Eur J Neurosci, 2010. **31**(1): p. 167-76.
190. Voss, M.W., et al., *Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition?* Neuropsychologia, 2010. **48**(5): p. 1394-406.
191. Erickson, K.I., et al., *Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study*. Neurology, 2010. **75**(16): p. 1415-22.
192. Benedict, C., et al., *Association between physical activity and brain health in older adults*. Neurobiol Aging, 2013. **34**(1): p. 83-90.
193. Gow, A.J., et al., *Neuroprotective lifestyles and the aging brain: activity, atrophy, and white matter integrity*. Neurology, 2012. **79**(17): p. 1802.
194. Wirth, M., et al., *Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults*. Neurobiol Aging, 2014. **35**(8): p. 1873-82.
195. Colcombe, S.J., et al., *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(11): p. 1166-1170.
196. Ruscheweyh, R., et al., *Physical activity and memory functions: an interventional study*. Neurobiol Aging, 2011. **32**(7): p. 1304-19.
197. Pieramico, V., et al., *Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e43901.

198. Boyke, J., et al., *Training-induced brain structure changes in the elderly*. J Neurosci, 2008. **28**(28): p. 7031-5.
199. Sehm, B., et al., *Structural brain plasticity in Parkinson's disease induced by balance training*. Neurobiol Aging, 2014. **35**(1): p. 232-9.
200. Colcombe, S.J., et al., *Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(11): p. 1166-70.
201. Voss, M.W., et al., *Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults*. Front Aging Neurosci, 2010. **2**.
202. Liu-Ambrose, T., et al., *Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial*. Neurobiol Aging, 2012. **33**(8): p. 1690-8.
203. Palmer, H.S., et al., *Structural brain changes after 4 wk of unilateral strength training of the lower limb*. J Appl Physiol, 2013. **115**(2): p. 167-75.
204. Best, J.R., et al., *Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial*. J Int Neuropsychol Soc, 2015. **21**(10): p. 745-56.
205. Ho, A.J., et al., *The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain*. Hum Brain Mapp, 2011. **32**(9): p. 1371-82.
206. Honea, R.A., et al., *Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2009. **23**(3): p. 188-97.
207. Sen, A., et al., *Association of cardiorespiratory fitness and morphological brain changes in the elderly: results of the Austrian Stroke Prevention Study*. Neurodegener Dis, 2012. **10**(1-4): p. 135-7.
208. Colcombe, A.M., et al., *Age-related effects of attentional and oculomotor capture by onsets and color singletons as a function of experience*. Acta Psychol (Amst), 2003. **113**(2): p. 205-25.
209. Prakash, R.S., et al., *Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain*. Front Hum Neurosci, 2011. **4**: p. 229.
210. Rovio, S., et al., *The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly*. Neurobiol Aging, 2010. **31**(11): p. 1927-36.
211. Rosano, C., et al., *Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010. **65**(6): p. 639-47.
212. Fertl, E., A. Doppelbauer, and E. Auff, *Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison with healthy seniors*. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, 1993. **5**(2): p. 157-61.
213. van Nimwegen, M., et al., *Physical inactivity in Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. **258**(12): p. 2214-21.
214. Toth, M.J., P.S. Fishman, and E.T. Poehlman, *Free-living Daily Energy Expenditure in Patients with Parkinson's Disease*. Neurology, 1997. **48**(1): p. 88-91.
215. Saaksjarvi, K., et al., *Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity*. Eur J Epidemiol, 2014. **29**(4): p. 285-92.
216. Chen, H., et al., *Physical activity and the risk of Parkinson disease*. Neurology, 2005. **64**(4): p. 664-9.
217. Thacker, E.L., et al., *Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23**(1): p. 69-74.
218. O'Brien, C., L. Clemson, and C.G. Canning, *Multiple factors, including non-motor impairments, influence decision making with regard to exercise participation in Parkinson's disease: a qualitative enquiry*. Disabil Rehabil, 2015: p. 1-10.
219. Miura, K., et al., *Low Frequency of Leisure-Time Activities Correlates with Cognitive Decline and Apathy in Patients with Parkinson's Disease*. Adv Parkinson's Disease, 2014. **03**(03): p. 15-21.
220. Ellis, T., et al., *Barriers to exercise in people with Parkinson disease*. Phys Ther, 2013. **93**(5): p. 628-36.
221. Muller, T. and S. Muhlack, *Effect of exercise on reactivity and motor behaviour in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. **81**(7): p. 747-53.
222. Beall, E.B., et al., *The effect of forced-exercise therapy for Parkinson's disease on motor cortex functional connectivity*. Brain Connect, 2013. **3**(2): p. 190-8.
223. Ridgel, A.L., J.L. Vitek, and J.L. Alberts, *Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients*. Neurorehabil Neural Repair, 2009. **23**(6): p. 600-8.
224. Fisher, B.E., et al., *Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease*. Neuroreport, 2013. **24**(10): p. 509-14.
225. Fisher, B.E., et al., *The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(7): p. 1221-9.

226. Purves D., A.G., Fitzpatrick D., Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, and S Mark William, *la motricité et son contrôle central*, in *Neurosciences*, d. Boeck, Editor. 2008: Bruxelles. p. 397-540.
227. Wu, T. and M. Hallett, *The cerebellum in Parkinson's disease*. Brain, 2013. **136**(Pt 3): p. 696-709.
228. Duchesne, C., et al., *Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals*. Neuroimage Clin, 2016. **12**: p. 559-569.
229. Jidovtseff, B., et al., *Évaluation inertielle : état de la question et perspectives*. Sci. Sports, 2008. **23**(3-4): p. 107-117.
230. Cano-de-la-Cuerda, R., et al., *Is There Muscular Weakness in Parkinson's Disease?* Am J Phys Med Rehabil, 2010. **89**(1): p. 70-76 10.1097/PHM.0b013e3181a9ed9b.
231. Croisier, J.L. and J.M. Crielaard, *Exploration isocinétique: analyse des paramètres chiffrés*. Ann Réadapt Med Phys, 1999. **42**(9): p. 538-545.
232. Danneskiold-Samsoe, B., et al., *Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender*. Acta Physiol (Oxf), 2009. **197** Suppl 673: p. 1-68.
233. Lindle, R.S., et al., *Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr*. J Appl Physiol, 1997. **83**(5): p. 1581-7.
234. Inkster, L.M., et al., *Leg muscle strength is reduced in Parkinson's disease and relates to the ability to rise from a chair*. Mov Disord, 2003. **18**(2): p. 157-162.
235. Durmus, B., et al., *Lower extremity isokinetic muscle strength in patients with Parkinson's disease*. J Clin Neurosci, 2010. **17**(7): p. 893-896.
236. Malicka I., et al., *Parameters characterising isokinetic muscular activity in patients with Parkinson's disease – a pilot study* Med Rehabil, 2006. **10**(3): p. 29-37.
237. Mak, M.K., M.Y. Pang, and V. Mok, *Gait difficulty, postural instability, and muscle weakness are associated with fear of falling in people with Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2012. **2012**: p. 901721.
238. Pang, M.Y. and M.K. Mak, *Influence of contraction type, speed, and joint angle on ankle muscle weakness in Parkinson's disease: implications for rehabilitation*. Arch Phys Med Rehabil, 2012. **93**(12): p. 2352-9.
239. Stevens-Lapsley, J., B.M. Kluger, and M. Schenkman, *Quadriceps muscle weakness, activation deficits, and fatigue with Parkinson disease*. Neurorehabil Neural Repair, 2012. **26**(5): p. 533-41.
240. Borgues E.D., et al., *Isokinetic muscle strength of knee extensors in individuals with parkinson's disease*. Fisioter. Mov., 2013. **26**(4): p. 803-811.
241. Frazzitta, G., et al., *Differences in muscle strength in parkinsonian patients affected on the right and left side*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0121251.
242. Kelly, N.A., et al., *Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease*. J Appl Physiol, 2014. **116**(5): p. 582-92.
243. Kakinuma, S., et al., *Muscle weakness in Parkinson's disease: Isokinetic study of the lower limbs*. Eur Neurol, 1998. **39**(4): p. 218-222.
244. Nogaki, H., S. Kakinuma, and M. Morimatsu, *Movement velocity dependent muscle strength in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 1999. **99**(3): p. 152-157.
245. Nocera, J.R., et al., *Knee Extensor Strength, Dynamic Stability, and Functional Ambulation: Are They Related in Parkinson's Disease?* Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(4): p. 589-595.
246. Allen, N.E., et al., *Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. **24**(9): p. 1344-51.
247. Corcos, D.M., et al., *Strength in Parkinson's disease: Relationship to rate of force generation and clinical status*. Ann Neurol, 1996. **39**(1): p. 79-88.
248. Glendinning, D.S. and R.M. Enoka, *Motor Unit Behavior in Parkinson's Disease*. Phys Ther, 1994. **74**(1): p. 61-70.
249. Berardelli, A., et al., *Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*. Brain, 2001. **124**(Pt 11): p. 2131-2146.
250. Hallett, M. and S. Khoshbin, *A physiological mechanism of bradykinesia*. Brain, 1980. **103**(2): p. 301-14.
251. Robichaud, J.A., et al., *Greater impairment of extension movements as compared to flexion movements in Parkinson's disease*. Exp Brain Res, 2004. **156**(2): p. 240-54.
252. Stelmach, G.E., et al., *Force production characteristics in Parkinson's disease*. Exp Brain Res, 1989. **76**(1): p. 165-72.
253. Paasuke, M., et al., *Leg-extension strength and chair-rise performance in elderly women with Parkinson's disease*. J Aging Phys Act, 2004. **12**(4): p. 511-524.

254. Pedersen, S.W. and B. Oberg, *Dynamic strength in Parkinson's disease. Quantitative measurements following withdrawal of medication.* Eur Neurol, 1993. **33**(2): p. 97-102.
255. Latash, M.L., Delamarche, P., Delamarche, A., Grélot, L., *Bases neurophysiologiques du mouvement.* 2002, Bruxelles: De Boeck Université.
256. Buckley, T.A. and C.J. Hass, *Reliability in One-Repetition Maximum Performance in People with Parkinson's Disease.* Parkinson's Disease, 2012. **2012**.
257. Allen, N.E., et al., *Reduced muscle power is associated with slower walking velocity and falls in people with Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2010. **16**(4): p. 261-4.
258. Kerr, G.K., et al., *Predictors of future falls in Parkinson disease.* Neurology, 2010. **75**(2): p. 116-24.
259. Moreno Catala, M., D. Woitalla, and A. Arampatzis, *Central factors explain muscle weakness in young fallers with Parkinson's disease.* Neurorehabil Neural Repair, 2013. **27**(8): p. 753-9.
260. Schilling, B.K., et al., *Impaired leg extensor strength in individuals with Parkinson disease and relatedness to functional mobility.* Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(10): p. 776-80.
261. Pedersen, S.W., et al., *Gait analysis, isokinetic muscle strength measurement in patients with Parkinson's disease.* Scand J Rehabil Med, 1997. **29**(2): p. 67-74.
262. Palange, P., et al., *Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice.* Eur Respir J, 2007. **29**(1): p. 185-209.
263. Kaminsky, L.A., -, *ACSM's resource manual for Guidelines for exercise testing and prescription.*
264. Leger, L.A. and J. Lambert, *A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO2 max.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1982. **49**(1): p. 1-12.
265. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer, *Six minute walking distance in healthy elderly subjects.* Eur Respir J, 1999. **14**(2): p. 270-4.
266. Protas, E.J., et al., *Cardiovascular and metabolic responses to upper- and lower-extremity exercise in men with idiopathic Parkinson's disease.* Phys Ther, 1996. **76**(1): p. 34-40.
267. Katzel, L.I., et al., *Repeatability of Aerobic Capacity Measurements in Parkinson Disease.* Med Sci Sports Exerc, 2011.
268. Speelman, A.D., et al., *Cardiovascular responses during a submaximal exercise test in patients with Parkinson's disease.* J Parkinsons Dis, 2012. **2**(3): p. 241-7.
269. Reuter I., E.M., Freiwaldt, J., Baas, H., *Exercise test in Parkinson's disease.* Clin Auton Res, 1999. **9**: p. 129-34.
270. DiFrancisco-Donoghue, J., et al., *Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication.* Mov Disord, 2009. **24**(12): p. 1773-8.
271. Canning CG., et al., *Parkinson's Disease: An Investigation of Exercise Capacity, respiratory Function, and Gait.* Arch Phys Med Rehabil, 1997. **78**(2): p. 199-207.
272. K., S.R., P.E. J., and J. J, *exercise performance in those having Parkinson's disease and healthy normals.* Med Sci Sports Exerc, 1999. **31**(6): p. 761-6.
273. Goldstein, D.S., *Cardiac denervation in patients with Parkinson disease.* Cleveland Clin J Med, 2007. **74**(Suppl\_1): p. S91-S91.
274. Ziemssen, T. and H. Reichmann, *Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease.* J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 74-80.
275. Werner, W.G., J. DiFrancisco-Donoghue, and E.M. Lamberg, *Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease.* J Neurol Phys Ther, 2006. **30**(2): p. 68-73.
276. Sabate, M., et al., *Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease.* J Neurol Sci, 1996. **138**(1-2): p. 114-9.
277. Saltin, B. and S. Landin, *Work capacity, muscle strength and SDH activity in both legs of hemiparetic patients and patients with Parkinson's disease.* Scand J Clin Lab Invest, 1975. **35**(6): p. 531-8.
278. Sacheli MA, R.A.S.C., Almeida QJ. *Motor symptoms predict aerobic capacity in Parkinson's disease.* in *17th international congress of Parkinson's disease and movement disorders.* 2013. Sydney, Australia.
279. Fisher, L.R., M.I. Cawley, and S.T. Holgate, *Relation between chest expansion, pulmonary function, and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis.* Ann Rheum Dis, 1990. **49**(11): p. 921-5.
280. Elliott, C.G., et al., *Exercise performance of subjects with ankylosing spondylitis and limited chest expansion.* Bull Eur Physiopathol Respir, 1985. **21**(4): p. 363-8.
281. Keus, S.H., et al., *European physiotherapy guideline for Parkinson's Disease.* **28** suppl1. 2013: KNGF parkinsonNet.
282. Bloem, B.R., N.M. de Vries, and G. Ebersbach, *Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease.* Mov Disord, 2015.

283. Tomlinson, C., et al., *Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2012. **345**: p. e5004.
284. Goodwin, V.A., et al., *An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(11): p. 1232-8.
285. Uhrbrand, A., et al., *Parkinson's disease and intensive exercise therapy-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Neurol Sci*, 2015. **353**(1-2): p. 9-19.
286. Yitayeh, A. and A. Teshome, *The effectiveness of physiotherapy treatment on balance dysfunction and postural instability in persons with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 2016. **8**: p. 17.
287. Nieuwboer, A., et al., *Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. **15** Suppl 3: p. S53-8.
288. Klamroth, S., et al., *Effects of Exercise Therapy on Postural Instability in Parkinson Disease: A Meta-analysis*. *J Neurol Phys Ther*, 2016. **40**(1): p. 3-14.
289. Nieuwboer, A., et al., *Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(2): p. 134-40.
290. Tomlinson, C.L., et al., *Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(6): p. CD002815.
291. de Morand, A., *Pratique de la rééducation neurologique*. 2e édition. ed. 2014: Elsevier Masson.
292. Keus, S.H.J., et al., *Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease*. *Dutch Journal of Physiotherapy*, 2004. **114**(3).
293. Keus, S.H., et al., *The ParkNet trial: Implementation of an evidence-based guideline for physical therapy in Parkinson's disease*. *movement disorders*, 2006. **21**: p. S122-S122.
294. van Nimwegen, M., et al., *Promotion of physical activity and fitness in sedentary patients with Parkinson's disease: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f576.
295. Ebersbach, G., et al., *Comparing Exercise in Parkinson's Disease-The Berlin LSVT (R) BIG Study*. *Mov Disord*, 2010. **25**(12): p. 1902-1908.
296. Latham, N.K., et al., *Systematic Review of Progressive Resistance Strength Training in Older Adults*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004. **59**(1): p. M48-M61.
297. Hagerman, F.C., et al., *Effects of High-Intensity Resistance Training on Untrained Older Men. I. Strength, Cardiovascular, and Metabolic Responses*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000. **55**(7): p. B336-B346.
298. Ratamess, N.A., et al., *Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults*. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. **41**(3): p. 687-708  
10.1249/MSS.0b013e3181915670.
299. Rhea, M.R., et al., *A meta-analysis to determine the dose response for strength development*. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. **35**(3): p. 456-64.
300. Nelson, M.E., et al., *Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. **39**(8): p. 1435-45.
301. Lima, L.O. and F. Rodrigues-de-Paula, *Recruitment rate, feasibility and safety of power training in individuals with Parkinson's disease: a proof-of-concept study*. *Revista Brasileira De Fisioterapia*, 2013.
302. Schilling, B.K., et al., *Effects of lower-body resistance training in persons with Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2008. **23**: p. S211-S211.
303. Schlenstedt, C., et al., *Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's Disease: A Randomized Rater Blinded Controlled Study*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0140584.
304. Ni, M., et al., *Power training induced change in bradykinesia and muscle power in Parkinson's disease*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. **23**: p. 37-44.
305. Paul, S.S., et al., *Leg muscle power is enhanced by training in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial*. *Clin Rehabil*, 2014. **28**(3): p. 275-88.
306. Cruickshank, T.M., A.R. Reyes, and M.R. Ziman, *A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease*. *Medicine*, 2015. **94**(4): p. e411.
307. Corcos, D.M., et al., *A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2013. **28**(9): p. 1230-40.
308. Hass, C.J., M.A. Collins, and J.L. Juncos, *Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial*. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007. **21**(2): p. 107-15.

309. Scandalis, T.A., et al., *Resistance Training and Gait Function in Patients with Parkinson's Disease*. Am J Phys Med Rehabil, 2001. **80**(1): p. 38-43.
310. Gabriel, D.A., G. Kamen, and G. Frost, *Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices*. Sports Med, 2006. **36**(2): p. 133-49.
311. Schilling, B.K., et al., *Effects of moderate-volume, high-load lower-body resistance training on strength and function in persons with Parkinson's disease: a pilot study*. Parkinsons Dis, 2010. **2010**: p. 824734.
312. Hirsch, M.A., et al., *The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2003. **84**(8): p. 1109-1117.
313. Allen, N.E., et al., *The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial*. Mov Disord, 2010. **25**(9): p. 1217-25.
314. Hass, C.J., et al., *Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease*. Gait Posture, 2012.
315. Prodoehl, J., et al., *Blood oxygenation level-dependent activation in basal ganglia nuclei relates to specific symptoms in de novo Parkinson's disease*. Mov Disord, 2010. **25**(13): p. 2035-43.
316. Prodoehl, J., et al., *Two Year Exercise Program Improves Physical Function in Parkinson's Disease: the PRET-PD Study*. Neurorehabilit Neural Repair, 2015. **29**(2): p. 112-122.
317. Garber, C.E., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(7): p. 1334-59.
318. Frenkel-Toledo, S., et al., *Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2004.
319. Mehrholz, J., et al., *Treadmill training for patients with Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(9): p. CD007830.
320. Protas, E.J., et al., *Gait and step training to reduce falls in Parkinson's disease*. NeuroRehabilitation, 2005. **20**(3): p. 183-90.
321. Mirelman, A., et al., *Virtual reality for gait training: can it induce motor learning to enhance complex walking and reduce fall risk in patients with Parkinson's disease?* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2011. **66**(2): p. 234-40.
322. Frazzitta, G., et al., *Rehabilitation Treatment of Gait in Patients with Parkinson's Disease with Freezing: A Comparison Between Two Physical Therapy Protocols Using Visual and Auditory Cues with or Without Treadmill Training*. movement disorders, 2009. **24**(8): p. 1139-1143.
323. Arcolin, I., et al., *Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in patients with Parkinson's disease: A comparison with treadmill training*. Restor Neurol Neurosci, 2015. **34**(1): p. 125-38.
324. Sage, M.D. and Q.J. Almeida, *Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2009. **24**(8): p. 1132-8.
325. Reuter, I., et al., *Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease*. J Aging Res, 2011. **2011**: p. 232473.
326. Uc, E., et al., *Effects of Aerobic Exercise on Striatum and Substantia Nigra in Parkinson's Disease (S40.007)*. Neurology, 2015. **84**(14 Supplement).
327. Lamotte, G., et al., *Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review*. J Parkinsons Dis, 2015. **5**(1): p. 21-41.
328. Duchesne, C., et al., *Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention*. Brain Cogn, 2015. **99**: p. 68-77.
329. Bergen, J.L., et al., *Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients*. Neurorehabilitation, 2002. **17**(2): p. 161.
330. Burini, D., et al., *A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease*. Eur J Med Phys, 2006. **42**(3): p. 231-8.
331. Pelosin, E., et al., *Effects of treadmill training on walking economy in Parkinson's disease: a pilot study*. Neurol Sci, 2009. **30**(6): p. 499-504.
332. Uc, E.Y., et al., *Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting*. Neurology, 2014. **83**(5): p. 413-25.
333. Steffen, T. and M. Seney, *Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism*. Phys Ther, 2008. **88**(6): p. 733-46.
334. Ridgel, A.L., J.L. Vitek, and J.L. Alberts, *Forced, Not Voluntary, Exercise Improves Motor Function in Parkinson's Disease Patients*. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2009. **23**(6): p. 600-608.

335. Beth E. Fisher, W.A., Salem GJ, Song J., Lin C., Yip J., Cen S., Gordon J., Jakowec M., G. Petzinger, *The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in People With Early Parkinson's Disease*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(7): p. 1121-9.
336. Miyai, I., et al., *Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study*. Neuroimage, 2001. **14**.
337. Schenkman, M., et al., *Endurance exercise training to improve economy of movement of people with Parkinson disease: three case reports*. Phys Ther, 2008. **88**(1): p. 63-76.
338. Altmann, L.J., et al., *Aerobic Exercise Improves Mood, Cognition, and Language Function in Parkinson's Disease: Results of a Controlled Study*. J Int Neuropsychol Soc, 2016: p. 1-12.
339. Schenkman, M., et al., *Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial*. Phys Ther, 2012. **92**(11): p. 1395-410.
340. Lauhoff, P., et al., *A controlled clinical trial investigating the effects of cycle ergometry training on exercise tolerance, balance and quality of life in patients with Parkinson's disease*. Disabil Rehabil, 2013. **35**(5): p. 382-7.



# CHAPITRE II

## Caractérisation des performances physiques de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade débutant à modéré

---

Les résultats associés à ce chapitre seront présentés au 12<sup>ème</sup> congrès mondial de la société de Médecine Physique et réadaptation :

Demonceau M. , T.Bury , J.L. Croisier, F. Depierreux-Hardy, B. Jidovtseff, D. Maquet, G. Garraux, Physical performances and reconditioning of patients suffering from mild to moderate Parkinson's disease, ISPRM, jul. 2018: Paris.



*« Ce qui distingue ceux d'entre nous à la ligne de départ de ceux d'entre nous sur le sofa, c'est que nous apprenons par la course de prendre ce que les jours nous donnent, ce que notre corps nous permettra, et ce que notre volonté peut tolérer. »*

- John Bingham



# 1. Introduction

---

La rééducation physique et la kinésithérapie sont un axe important de la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de la MP.<sup>1</sup> Dans les phases débutantes à modérées de la maladie, les patients bénéficient généralement de traitement des troubles musculo-squelettiques (contractures et douleurs musculaires, limitation d'amplitude articulaire, posture voûtée, ...). Ces exercices sont parfois complétés par une rééducation à la marche. Toutefois, les recommandations internationales en vigueur préconisent également la prévention de l'inactivité physique tout au long de la progression de la MP.<sup>2</sup> Afin de mieux fixer les objectifs rééducatifs individuels et de suivre l'évolution du patient, le kinésithérapeute ou le rééducateur physique effectuent idéalement des bilans physiques et fonctionnels réguliers. La sélection de variables pertinentes et la confrontation aux valeurs de référence de la population passent par la consultation d'études observationnelles. Cependant, les études scientifiques ayant comparé la fonction physique des patients à celle de la population saine préalablement à toute intervention, sont étonnamment peu nombreuses par rapport aux études interventionnelles. Ces études observationnelles concernent souvent un nombre restreint de sujets et utilisent des méthodologies très variables, ce qui explique en partie l'hétérogénéité de leurs résultats.

Deux études à notre connaissance ont comparé par mesures directes les performances aérobies maximales de patients et de sujets sains. Ces deux études qui ne portent que sur 28 patients atteints de stade II à III de la MP,<sup>3, 4</sup> rapportent une réduction de l'intensité de l'effort maximal produit, sans modification concomitante de la consommation d'O<sub>2</sub> au pic d'effort. Une étude beaucoup plus large a comparé la VO<sub>2</sub>max de 453 patients atteints de la MP à 29 sujets sains ;<sup>5</sup> les valeurs de VO<sub>2</sub>max étaient estimées à partir de la fréquence cardiaque atteinte lors d'un test sous-maximal, au moyen d'équations développées pour les sujets sains.<sup>5</sup> Cette évaluation indirecte nous paraît cependant peu précise, en particulier dans le contexte des troubles dysautonomiques liés à la MP et susceptibles de modifier la réponse cardiaque à l'effort.<sup>6</sup>

En ce qui concerne l'étude de la force musculaire des membres inférieurs, la littérature est plus riche, mais l'interprétation des résultats est compliquée par l'hétérogénéité des méthodologies de mesure, conduisant parfois à des résultats contradictoires (cf. état de la question, paragraphe 5.2.3). Parmi ces études, cinq d'entre-elles ont étudié la force isocinétique des muscles mobilisateurs du genou. Ces travaux, incluant au plus 25 patients, ne sont pas unanimes quant à l'existence d'une perte de force chez les patients débutants ou modérés. Certaines de ces études se sont limitées à l'exploration de la force du muscle quadriceps, sans analyser l'équilibre avec le groupe musculaire antagoniste, ou n'ont évalué qu'une seule vitesse de mouvement.<sup>7, 8</sup> La plupart d'entre elles n'ont pas tenu compte de la stature individuelle des sujets dans leurs mesures,<sup>9-11</sup> ou de la latéralité des symptômes dans une maladie à l'évolution pourtant asymétrique.<sup>7, 9-11</sup> En définitive, aucune d'entre elles n'a intégré l'étude de la force isocinétique de manière bilatérale, tout en tenant compte de la latéralité des symptômes, à plusieurs vitesses angulaires. La force musculaire des patients atteints de MP mérite donc d'être d'avantage investiguée dans des échantillons robustes, afin de répondre notamment aux questions : *existe-t-il une asymétrie de force chez les patients atteints de MP débutante à modérée? La MP affecte-t-elle les groupes agonistes/antagonistes de manière uniforme ? Quelle est l'influence de paramètres intrinsèques tels que la sévérité de la maladie et le niveau d'activité physique sur la force et le niveau d'endurance des patients?*<sup>12</sup>

Enfin, bien que le niveau d'activité physique réduit des patients soit reconnu, peu d'études observationnelles des performances physiques ont relevé leur influence potentielle sur les performances physiques des patients.<sup>8, 13</sup> D'après nos recherches bibliographiques, il n'existe pas à l'heure actuelle, d'étude intégrative de plusieurs domaines de la performance physique, en relation avec les caractéristiques cliniques des patients; un tel travail permettrait pourtant d'identifier les aspects de la fonction physique primordiaux pour le reconditionnement physique individualisé des patients. En conséquence, les principaux objectifs de ce premier chapitre seront :

- Etudier de manière intégrative deux aspects distincts de la performance physique (aérobie et force musculaire) au sein d'un même échantillon local de patients. Nous avons privilégié une évaluation directe des performances physiques au moyen d'un test à l'effort et d'une exploration isocinétique de la force maximale des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou.
- Identifier les performances les plus à risque de déclin chez les patients, dans le but d'orienter leur reconditionnement physique.
- Etudier les relations entre ces performances et les caractéristiques cliniques des patients, ainsi que leur niveau d'activité physique, afin d'individualiser la prise en charge et étudier les relations entre comportement et performances.

Nos hypothèses sont a priori d'observer une réduction de l'intensité de l'effort atteint lors d'un test d'effort aérobie de type maximal, sans modification de la  $VO_2$ max. Ces résultats sont peut-être à nuancer en raison de l'inclusion de patients au stade débutant, par rapport aux précédents travaux. En ce qui concerne la force musculaire, nous attendons une réduction de la force maximale, influencée par la vitesse d'évaluation en raison du symptôme de bradykinésie caractéristique aux syndromes extrapyramidaux. Bien que ceci soit controversé, il pourrait aussi y avoir une influence de la latéralité des symptômes sur la force en raison de l'évolution naturelle asymétrique de la MP. Il n'est cependant pas possible d'émettre d'hypothèse quant à l'atteinte préférentielle ou non d'un groupe musculaire à partir des données de la littérature. En l'absence d'étude intégrative, l'état actuel des connaissances ne nous permet pas non plus de savoir, de l'aptitude aérobie ou de la force musculaire, laquelle de ces composantes de la performance physique pourrait être la plus sévèrement atteinte.

## 2. Méthode

---

### 2.1. Populations et recrutement

Les données relatives à cette étude ont été recueillies entre février 2011 et mai 2014. Les patients atteints de la MP ont été recrutés sur base volontaire à partir de la base de données de la clinique des mouvements anormaux du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Liège (environ 120 patients répondant aux critères d'inclusion d'après leur dossier médical ont été contactés), et au moyen d'annonces dans une association locale de patients. Pour ces derniers qui n'étaient pas suivis au CHU de Liège, nous avons eu accès à leurs dossiers médicaux, avec leur accord.

Chaque patient inclus à l'étude a bénéficié d'un examen clinique par un médecin spécialiste des mouvements anormaux confirmant le diagnostic de MP idiopathique selon les critères cliniques de la banque de cerveaux du Royaume Uni (UKBBC).<sup>14</sup> Les sujets sains ont été recrutés par annonce au sein de l'université de Liège (ULiège) et parmi les proches d'étudiants de Master en Kinésithérapie et Réadaptation. Pour les patients atteints de MP, les critères d'exclusion aux évaluations étaient :

- Présenter un stade IV ou V sur l'échelle H&Y, c'est-à-dire les patients présentant une sévère incapacité ou confinés au fauteuil ou au lit
- Etre incapable de se déplacer de manière autonome ou sans aide à la marche
- Présenter des épisodes de *freezing* durant l'état moteur *ON*
- Présenter une démence confirmée par le neurologue habituel

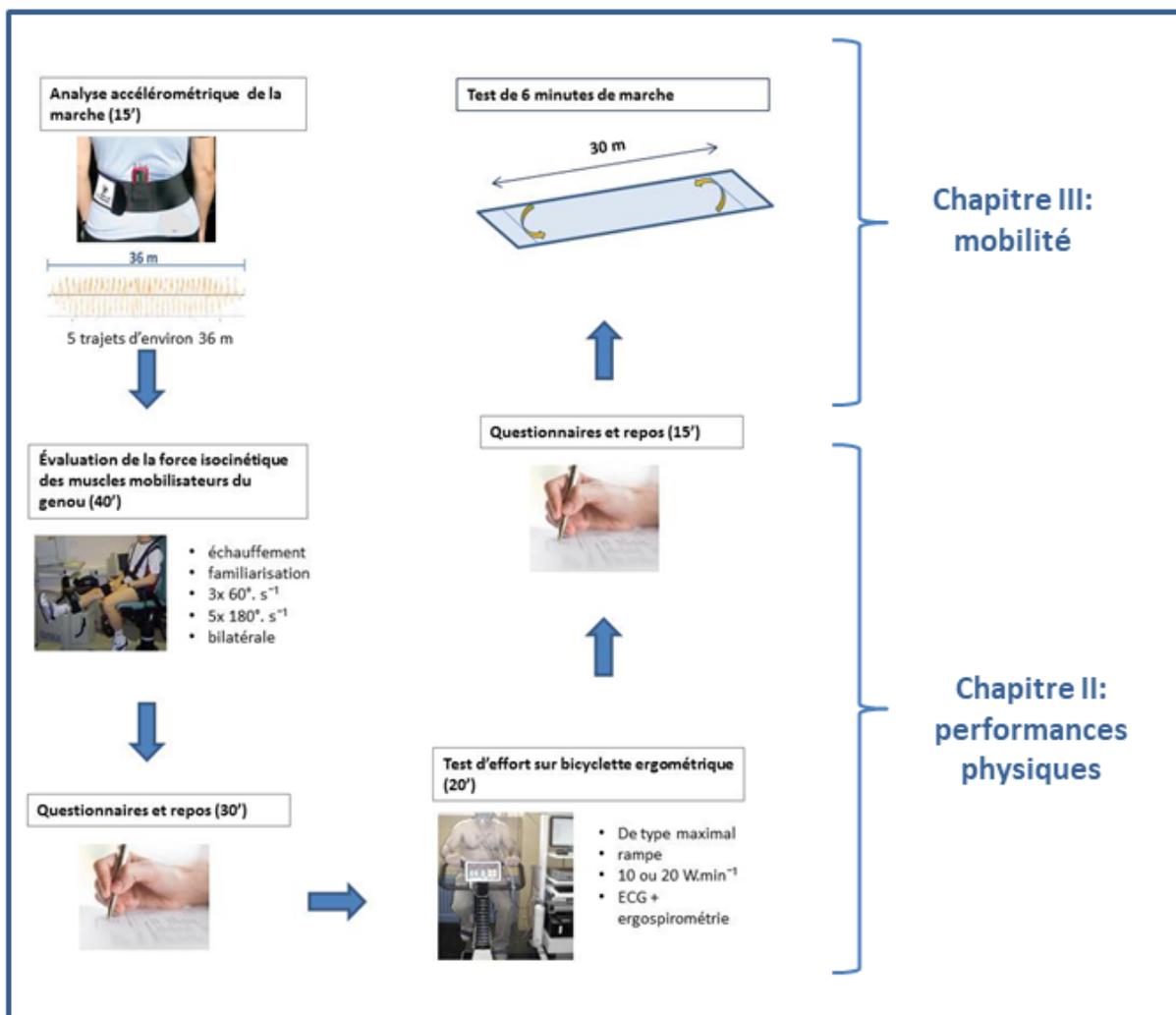
Pour les deux groupes, les critères d'exclusion comportaient la présence de pathologies rhumatologiques, traumatiques, cardiaques ou respiratoires entraînant des répercussions fonctionnelles ou représentant une contre-indication à l'effort physique intense. Les sujets consommateurs de bêta-bloquants n'ont pas été exclus de l'étude, à condition de montrer une augmentation substantielle de leur fréquence cardiaque lors de l'effort physique. Préalablement aux évaluations, les participants ont fourni un certificat médical attestant de l'absence de toute contre-indication connue à l'exercice physique intense. Cependant, certains sujets durent malgré tout être exclus suite à la découverte fortuite d'anomalies cardiaques ou respiratoires durant les évaluations. Tous les participants présentant un score <123 sur l'échelle cognitive globale de Mattis, furent exclus des analyses.<sup>15</sup> Nous avons également exclu les sujets pratiquant un sport de compétition.

Chaque participant a complété un questionnaire médical afin d'obtenir une caractérisation complète de son état de santé. Pour les patients atteints de MP, la durée de la maladie (années), le stade H&Y et les scores *activités quotidiennes* (II) et *moteur* (III) de l'échelle UPDRS en état moteur *ON*, l'équivalent journalier en Lévodopa (EJL) et la latéralité des symptômes ont été relevés à partir du dossier médical. Le protocole expérimental de l'étude a été approuvé par le comité d'Ethique de l'ULiège (n° B70720096974), et chaque participant a attesté par écrit de son consentement éclairé avant d'y prendre part.

## 2.2. Protocole expérimental

Les sujets ont été évalués lors de sessions d'une durée d'environ deux heures et demie, selon un ordre standardisé et entrecoupé de périodes de repos également standardisées. Les évaluations se déroulaient dans les services de Médecine de l'Appareil Locomoteur et de Revalidation Pulmonaire du CHU de Liège. La session de tests débutait par une évaluation instrumentalisée des paramètres spatio-temporaux de la marche qui seront rapportés au *Chapitre III*, suivi d'un test isocinétique de la force des membres inférieurs. Après un repos de 30 minutes, consacré notamment à la complétion des questionnaires, les sujets réalisaient un test à l'effort de type maximal sur bicyclette ergométrique. Ensuite, un nouveau repos de 15 minutes était respecté, avant de réaliser un test de marche de six minutes. Les patients réalisaient ces tests durant leur état moteur *ON*. Afin de les maintenir dans un état moteur favorable, nous avons pris plusieurs mesures: rappel téléphonique des conseils d'efficacité optimale de la dopathérapie la veille des tests, début des tests 30 minutes à une heure après la prise médicamenteuse. Le déroulement des tests physiques selon l'ordre standardisé est décrit à la *Figure II-1*.

Figure II-1 Déroulement des évaluations au cours d'une séance de test



### 2.2.1. Évaluation isocinétique de la force des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou

La force des muscles fléchisseurs et extenseurs des genoux a été évaluée séparément pour chaque membre inférieur aux vitesses angulaires de 60 et 180°.s<sup>-1</sup> au moyen d'un dynamomètre isocinétique (Cybex®, HUMAC Norm, CSMI medical solution Stoughton, Massachusetts), selon un protocole standardisé.<sup>16</sup> Les sujets réalisaient le test en position assise sur une amplitude articulaire de 0° à 90° de flexion du genou. Les sujets se familiarisaient d'abord au dynamomètre à vitesse angulaire de 120°.s<sup>-1</sup>, et une attention toute particulière était prêtée afin d'obtenir un engagement moteur adéquat. Ensuite, les sujets réalisaient l'évaluation à vitesse angulaire de 60°.s<sup>-1</sup>, comprenant trois mouvements d'extension et flexion de familiarisation à intensité sous-maximale, suivis de trois mouvements à intensité maximale. Après un repos standardisé, les participants réalisaient l'évaluation à 180°.s<sup>-1</sup> constituée de trois mouvements à intensité sous-maximale suivis de cinq mouvements à intensité maximale.<sup>17</sup> L'évaluation était d'abord réalisée du côté le plus atteint puis du côté le moins symptomatique pour les patients. Pour les sujets sains, le test était réalisé du côté droit puis du côté gauche. Consignes, installation, familiarisation et encouragements étaient standardisés.

La variable enregistrée était le moment de force maximal (MFM), exprimé en N.m.kg<sup>-1</sup>. Les résultats sont présentés pour le côté le plus atteint et le côté le moins atteint pour les patients atteints de MP. Ils sont confrontés à la moyenne bilatérale des MFM des sujets sains. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de force bilatérale pour le groupe de sujets sains, ni entre le côté gauche et le côté droit, ni en fonction de la dominance fonctionnelle ( $p > 0.293$ ). Dans le groupe des patients, la différence bilatérale de force pourcentuelle a également été calculée selon la formule :  $\frac{(\text{côté moins atteint} - \text{côté plus atteint})}{\text{côté moins atteint}}$ .<sup>18</sup> Dans les deux groupes nous avons calculé et comparé les ratio de force agoniste/ antagoniste :  $\frac{MFM \text{ flexion}}{MFM \text{ extension}}$ .

### 2.2.2. Test d'effort cardio-respiratoire de type maximal

Les performances aérobies des patients ont été quantifiées lors d'une épreuve d'effort de type triangulaire sur un cyclo-ergomètre. Les échanges respiratoires gazeux étaient analysés par le système Vmax Spectra V29® (Sensor medics, Yorba Linda, CA). Un suivi de la fréquence et de l'activité électrique cardiaque était assuré par un électrocardiogramme à 10 dérivations (Sensor medics, Yorba Linda, CA). La pression artérielle était mesurée à plusieurs reprises manuellement afin de détecter une éventuelle hypotension ou hypertension d'effort. Après un bref échauffement, le test débutait à une intensité de 20 watts et suivait une évolution de 10 ou 20 Watts.min<sup>-1</sup> suivant l'âge et le niveau d'activité physique du sujet mesuré par le questionnaire d'activité physique PASS: les patients âgés de plus de 70 ans et ceux qui accomplissaient moins de 30 minutes d'exercice physique modéré à intense par semaine suivaient la rampe de 10 Watts.min<sup>-1</sup>. Durant l'entièreté du test, les sujets devaient maintenir une fréquence de pédalage stable comprise entre 60 et 70 rotations par minute. Ils étaient encouragés à maintenir cette fréquence malgré l'intensité croissante de la résistance imposée. De manière à maintenir un rythme de pédalage constant et régulier, un indice rythmique auditif (métronome) était prodigué aux patients atteints de MP, sauf si perturbateur. Le test était interrompu lorsque le sujet était incapable de maintenir une vitesse de pédalage adéquate malgré les encouragements.

Les variables d'intérêt étaient la puissance maximale aérobie (PMA) exprimée en fonction du poids corporel, la consommation d'oxygène pic ( $\text{VO}_2\text{pic}$ ) exprimée en  $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  et en ratio de la valeur prédite,<sup>19</sup> le quotient respiratoire ( $\frac{\text{VCO}_2}{\text{VO}_2}$  c'est-à-dire le rapport entre la quantité de gaz carbonique expiré sur le volume d'oxygène consommé) et la fréquence cardiaque pic (FC pic). Pour chacun de ces paramètres, les valeurs moyennes des 30 dernières secondes du test étaient retenues. Le test était considéré comme maximal lorsque au moins deux des trois critères suivants étaient atteints : (1) la FCpic >85% de la fréquence maximale prédite pour l'âge, le sexe et la consommation de bêta-bloquants<sup>20-22</sup>; (2) un quotient respiratoire de fin d'effort >1.1; (3) un plafond du  $\text{VO}_2$  consommé durant  $\geq 30$  secondes.

Le  $\text{VO}_2$  au premier seuil ventilatoire a pu être identifié dans un sous-échantillon de sujets (46 patients atteints de MP et 40 sujets sains). Ce seuil ventilatoire a été déterminé par la méthode *V-slope* de Beaver et coll. au moyen d'un protocole semi-automatisé.<sup>23</sup> Le logiciel Vmax Spectra V29 fournissait un graphique bivarié du volume de  $\text{CO}_2$  expiré en fonction du  $\text{VO}_2$  consommé. Les points extrêmes de début et de fin étaient exclus manuellement. Le point de rupture séparant le graphique en deux pentes les plus différentes possibles était ensuite déterminé automatiquement par t-test itératifs au moyen du logiciel, un contrôle visuel de cette étape était réalisé. Le  $\text{VO}_2$  correspondant à ce point était enregistrée en  $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

### 2.2.3. Questionnaires

En plus des tests physiques, nous avons proposé plusieurs questionnaires portant sur l'anxiété, la dépression et la fatigue, afin de caractériser la population étudiée et d'évaluer leurs liens avec les performances physiques mesurées. Le questionnaire « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS) a permis d'apprécier les niveaux d'anxiété et dépression dans chacun des groupes, les maximaux s'élèvent à 21 points pour chacune des sous-échelles.<sup>24</sup> L'échelle « Fatigue Severity Scale », a permis d'évaluer en neuf items, côtés de 0 à 7, la sévérité de la fatigue physique et psychique, le score maximal de fatigue est de 7.<sup>25</sup>

### 2.2.4. Niveau d'activité physique

Chaque sujet a également complété un questionnaire d'activité physique, le Physical Activity Status Scale (PASS), décrit en *Annexe II-1*.<sup>26</sup> Ce dernier permet d'évaluer le niveau d'activité physique hebdomadaire habituel. Nous avons choisi ce questionnaire pour sa facilité d'utilisation et de compréhension; il fournit un score entre 0 (sédentaire, évitant l'activité physique) et 7 (accomplissant  $\geq 3$ h d'exercice intense ou sportif par semaine). En plus du score médian, il permet de catégoriser les sujets selon trois niveaux d'activité physique :

- (1) inactifs, ne pratiquant pas d'activité physique de loisir ou professionnelle ou d'activité sportive régulière (score 0-1)
- (2) pratiquant de l'activité physique modérée dans un cadre de loisirs ou professionnel mais pas d'exercice physique vigoureux (score 2-3)
- (3) pratiquant de l'exercice physique vigoureux (score 4-7).

En plus du questionnaire PASS, nous avons quantifié le niveau d'activité physique au moyen d'un actimètre sous forme de brassard électronique (Sensewear Armband®), dans un sous-échantillon de 20 sujets parkinsoniens et 20 sujets contrôles sains. Ces sujets avaient pour caractéristique commune d'habiter dans un périmètre proche, entre février 2011 et juin 2013, de manière à faciliter la récupération des informations. Les échantillons de sujets ayant porté le brassard ne présentaient pas de différence significative pour les données démographiques par rapport à leurs groupes respectifs ( $p > 0.48$ ). L'appareil porté, si possible sept jours au bras droit est composé d'un accéléromètre, de senseurs de chaleur ambiante et cutanée et de résistance galvanique de la peau.<sup>27</sup> Nous avons retenu les variables de dépense énergétique totale, dépense énergétique active ( $\geq 3$ METs) et durée de l'activité physique. Suite à diverses difficultés logistiques (oubli, gêne physique, démangeaisons, endommagement de l'appareil, ...), nous nous sommes résolus à ne pas faire porter le brassard à l'échantillon complet. Nous avons également analysé la correspondance entre le questionnaire PASS et les données issues du brassard chez les 20 patients atteints de MP ayant porté le brassard.

### 2.3. Analyses statistiques

La comparaison des performances de deux groupes de sujets a été réalisée au moyen d'un test *t de Student* pour les variables suivant une distribution Normale et ces données sont présentées sous forme de *Moyenne  $\pm$  Ecart-type*. Les variables aux distributions asymétriques ou non-Gaussiennes ont été comparées au moyen d'un test *U de Mann-Witney* et présentées sous forme de *Médiane [Intervalle Interquartile]*. Pour les analyses principales, la taille des effets a été rapportée au moyen du *d de Cohen* pour les variables suivant une distribution Gaussienne.<sup>28</sup> La comparaison bilatérale de la force des patients a été réalisée au moyen d'un test *t de Student pour données appariées* ou au moyen d'un test de *Wilcoxon* selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de ratios de patients et leur significativité a été testée au moyen d'un test du *Chi-carré*. Selon la distribution des données, nous avons utilisé le coefficient de *Pearson* ( $r_p$ ) ou de *Spearman* ( $r_s$ ) pour observer les corrélations entre variables d'intérêt.

Un modèle de *Régression Multiple Hiérarchique* a permis d'observer la part de variabilité des variables physiques (MFM, PMA,  $VO_{2pic}$ ) expliquée par trois groupes de variables introduits successivement dans le modèle, à savoir : (1) des facteurs démographiques (âge et sexe), (2) le niveau d'activité physique mesuré par le PASS, (3) l'appartenance à un des groupes après avoir tenu compte des autres facteurs d'influence. Ces régressions hiérarchiques permettent de connaître si, et jusqu'à quel point une variable explicative contribue à la prédiction d'une variable dépendante, au-delà des autres variables explicatives déjà introduites. En général, les variables indésirables sont introduites en premier lieu dans le modèle. L'âge et le sexe ont été inclus au modèle en premier (*Modèle Pauvre*), ensuite le score au PASS (*Modèle 2*), finalement le groupe a été inclus (*Modèle 3*). Nous avons préalablement exclu la multi-colinéarité entre variables explicatives en vérifiant que leurs coefficients de tolérance ( $1 -$  (coefficient de détermination de la régression de la variable explicative d'intérêt sur les autres variables explicatives)) soit supérieur à 0.2.<sup>29</sup> A chaque étape du modèle hiérarchique, les coefficients  $r^2$ ,  $b$ , et  $\beta$  ont été rapportés. Ces derniers permettent d'estimer la contribution de la variable au modèle. Le  $r^2$  additionnel informe sur la variance additionnelle expliquée par la variable introduite, «  $b$  » est le coefficient de régression qui représente la contribution de la variable indépendante à la prévision de la variable dépendante,  $\beta$  est le coefficient

de régression calculé pour les variables *centrées-réduites* qui permet de comparer directement la contribution relative de chaque variable indépendante à la prévision.

Afin d'investiguer la cinétique de dégradation des performances physiques avec la sévérité de la MP, nous avons comparé les principales performances physiques entre l'échantillon de sujets sains, et celui de patients atteints de MP scindé en deux groupes : un groupe de patients atteints de la MP au stade débutant (H&Y=I-I.5) et un groupe de patients au stade modéré (H&Y =II-III). Nous nous sommes d'abord assuré que les caractéristiques démographiques n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes. Une *ANOVA à un facteur* a été utilisée pour tester l'hypothèse d'égalité entre les valeurs moyenne des données à la distribution Gaussienne et respectant l'homoscédasticité. Pour les variables à la distribution Normale hétéroscédastiques, l'effet principal était calculé par *l'approximation de Welsh*. Pour les variables montrant un effet principal significatif, des comparaisons multiples entre chaque groupe ont été ensuite effectuées au moyen d'un *test t de Student*, corrigé par ajustement de *Bonferroni*. En ce qui concerne les variables à la distribution non-Gaussienne, une *ANOVA de Kruskal-Wallis* a été utilisée pour tester l'effet principal. Dans ce cas, pour les variables montrant un effet significatif, les comparaisons multiples ont ensuite été effectuées sur les rangs et corrigées par la méthode de *Bonferroni*.

Pour chaque test statistique, le seuil de significativité de la valeur p était fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel Statistica (*Dell software, France*) et du tableur Excel (*Microsoft, Washington*).

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques des populations

Les caractéristiques cliniques et biométriques des participants sont présentées dans la *Table I-1*. Aucune différence significative n'apparaît après appariement pour l'âge, la taille, le poids ou le sexe des deux groupes. Nous observons des scores différents pour la cognition évaluée par la MDRS. L'évaluation clinique des patients confirme l'atteinte légère à modérée. La proportion de consommateurs de bêta-bloquants est comparable dans les deux groupes. Nous observons également des scores d'anxiété, dépression et fatigue significativement plus défavorables dans le groupe de patients atteints de MP. Dans ce groupe, les scores de dépression et de fatigue sont positivement corrélés au stade H&Y ( $r_s=0.28$  et  $0.34$ , respectivement,  $p \leq 0.028$ ).

**Table II-1** Caractéristiques cliniques et anthropométriques des sujets

	Contrôles sains n=47	Parkinson n=60	Valeurs p
<b>Données anthropométriques</b>			
Age (années)	63.1 ± 7.2	63.1 ± 7.7	0.744
Taille (m)	1.69 ± 0.08	1.69 ± 0.1	0.853
Poids (kg)	73 ± 12	76.4 ± 14	0.221
Sexe (%hommes)	57%	68%	0.328
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 [23-27.1]	26.2 [24.4-28.4]	0.122
<b>Données cliniques</b>			
MDRS (max=144)	139 [138-142]	138 [135-140]	0.03
Bêta-bloquants (% sujets)	13%	13%	0.965
Durée maladie (années)		5 [3-8]	
Stade H&Y <i>ON</i>	Médiane [IIQ]:	1.5 [1-2]	
	Ratio patients (%):	I: 46%, I.5: 12%, II: 25% II.5 :13%, III: 4%	
Latéralité dominante des symptômes (% à droite)		50%	
UPDRS II, activités quotidiennes (max=52)		8.5 [6-12]	
UPDRS III, examen moteur <i>ON</i> (max=108)		16 [10-23]	
EJL (mg)		393 [169-697]	
Forme clinique :			
Tremblante		7%	
Akinéto-rigide		67%	
Mixte		27%	
<b>Données psychométriques</b>			
Anxiété (Had-a, max=21)	5.8 ± 2.6	7.6 ± 3.5	0.001
Dépression (Had-d, max=21)	3 ± 2.5	5.1 ± 2.7	0.0001
Fatigue (FSS, max=7)	2.7 ± 1.4	3.6 ± 1.6	0.001

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Des tests *t* pour échantillons indépendants comparent les variables à la distribution Normale, sinon des tests *U* de Mann-Witney sont utilisés. Les variables catégorielles sont présentées en ratio de patients et comparées par test du Chi-carré.

H&Y : Hoehn and Yahr, IIQ : intervalle interquartile, EJL : équivalent journalier en Lévodopa, FSS : fatigue severity scale, HAD-a : sous score anxiété selon Hospital anxiety and depression scale, HAD-d : sous score dépression selon Hospital anxiety and depression scale, IMC : indice de masse corporelle, max= score maximal, MDRS : Mattis dementia rating scale.

### 3.2. Force musculaire

La comparaison des valeurs de force isocinétique des patients atteints de MP par rapport à celles de sujets sains montre une réduction systématique des valeurs de MFM mesurées pour les fléchisseurs du genou, quelle que soit la vitesse d'évaluation, ou la latéralité des mesures (voir *Table II-2*). La magnitude de la perte de force des muscles fléchisseurs varie entre 17 et 24% avec des tailles d'effet modérées à importantes. En ce qui concerne la force des muscles extenseurs, seul le côté le plus symptomatique montre une réduction significative (-13%), avec une taille d'effet modérée. Du côté le moins atteint, la réduction de force des muscles extenseurs est de l'ordre de 5% et non-significative, peu importe la vitesse de mouvement évaluée.

**Table II-2** Comparaison des performances physiques entre les deux groupes de sujets

		Sujets sains n=47	Parkinson n=60*	Tailles d'effets	Valeurs p
<b>Force isocinétique des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup> (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>					
extension	Côté plus affecté		1.541 ± 0.727 -13%	d=0.53	0.005
	Côté moins affecté	1.777 ± 0.365	1.712 ± 0.453 -6%	d=0.16	0.414
flexion	Côté plus affecté		0.719 ± 0.253 -23%	d=0.82	<0.0001
	Côté moins affecté	0.949 ± 0.261	0.787 ± 0.241 -19%	d=0.62	0.001
<b>Force isocinétique des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup> (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>					
extension	Côté plus affecté		1.017 ± 0.326 -13%	d=0.47	0.014
	Côté moins affecté	1.166 ± 0.2	1.094 ± 0.308 -4%	d=0.24	0.217
flexion	Côté plus affecté		0.513 ± 0.171 -24%	d=0.8	<0.0001
	Côté moins affecté	0.671 ± 0.197	0.543 ± 0.166 -17%	d=0.67	0.0005
<b>Déficit de force pourcentuel du côté le plus symptomatique et comparaison bilatérale chez les patients MP</b>					
60°.s <sup>-1</sup>	Extension		-10%		<0.0001
	flexion		-9%		<0.0001
180°.s <sup>-1</sup>	Extension		-7%		0.003
	flexion		-4%		0.022
<b>Ratios fléchisseurs / extenseurs</b>					
60°.s <sup>-1</sup>	Côté plus affecté		0.47 ± 0.1		0.001
	Côté moins affecté	0.53 ± 0.09	0.46 ± 0.09		<0.0001
180°.s <sup>-1</sup>	Côté plus affecté		0.49 [0.44-0.56]		0.0001
	Côté moins affecté	0.57 [0.5-0.63]	0.49 [0.43-0.56]		<0.0001

La moyenne bilatérale des valeurs de force des sujets sains est comparée aux valeurs obtenues de chaque côté en fonction de la dominance des symptômes pour les patients parkinsoniens. Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. La taille d'effet est rapportée par le d de Cohen pour les données à la distribution Normale. Déficit de force pourcentuel= (côté moins atteint – côté plus atteint) /côté moins atteint.

\*Un des patients parkinsoniens, porteur d'une prothèse de genou du côté le moins atteint n'a pas été testé pour ce côté.

La comparaison bilatérale de la force dans le groupe des patients atteints de MP montre une asymétrie des valeurs de MFM mesurées entre côtés plus et moins atteints pour chaque groupe musculaire testé ( $p < 0.022$ ), avec des différences bilatérales pourcentuelles ( $\frac{\text{côté moins atteint} - \text{côté plus atteint}}{\text{côté moins atteint}}$ ) variant entre 4 et 10%. L'étude des ratios de MFM fléchisseurs/extenseurs des genoux montre des valeurs moyennes comprises entre 0.46 et 0.5, selon la latéralité et la vitesse des mouvements évalués. Ces ratios sont significativement réduits par rapport à ceux des sujets sains ( $p \leq 0.001$ ). Le détail de ces résultats est présenté en *Table II-2*.

L'étude des corrélations révèle, chez les patients parkinsoniens, des associations significatives entre toutes les mesures de force et l'âge ( $r_p$  entre -0.51 et -0.62,  $p < 0.0001$ ), le sexe ( $r_s$  entre 0.28 et 0.45,  $p < 0.027$ ), le score PASS ( $r_s$  entre 0.4 et 0.49,  $p = 0.002$ ). Chez les sujets sains, des corrélations significatives existent entre toutes les mesures de force et le sexe ( $r_s$  entre 0.58 et 0.7,  $p < 0.0001$ ), le score PASS ( $r_s$  entre 0.38 et 0.48,  $p < 0.007$ ). On relève également des corrélations entre l'âge et les MFM mesurés à  $180^\circ \cdot s^{-1}$  ( $r_p$  entre -0.32 -0.42,  $p = 0.03$ ).

### 3.3. Performances aérobies

**Table II-3** Comparaison des performances aérobies entre les deux groupes de sujets

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Tailles d'effets	Valeurs p
<b>Effort pic</b>				
PMA (Watts.kg <sup>-1</sup> )	2.04 ± 0.58	1.66 ± 0.54 -19%	d=0.65	0.0007
Vo <sub>2</sub> pic (ml.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	26.6 ± 10	22.9 ± 5.9 -14%	d=0.56	0.003
Valeur prédite	93%	81%		
Quotient respiratoire	1.12 [1.08-1.17]	1.07 [1.03-1.13]	-	0.03
FC pic (bpm)	151 ± 14	132 ± 20	d=0.98	<0.0001
% valeurs prédites	96 ± 6	85 ± 11		
Effort maximal atteint (% sujets)*	89%	53%	-	0.0001
Critères individuels:				
Fréquence maximale	91%	58%		0.0001
Quotient respiratoire	64%	42%		0.02
Plafond VO <sub>2</sub>	72%	53%		0.02
<b>Effort sous maximal</b>				
VO <sub>2</sub> au 1er seuil ventilatoire (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )**	14.3 ± 4.1	12.9 ± 3.1 -10%	d= 0.38	0.08
VO <sub>2</sub> à 60 watts (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	13.2 ± 1.9	14 ± 2.6 +6%	d= -0.27	0.091

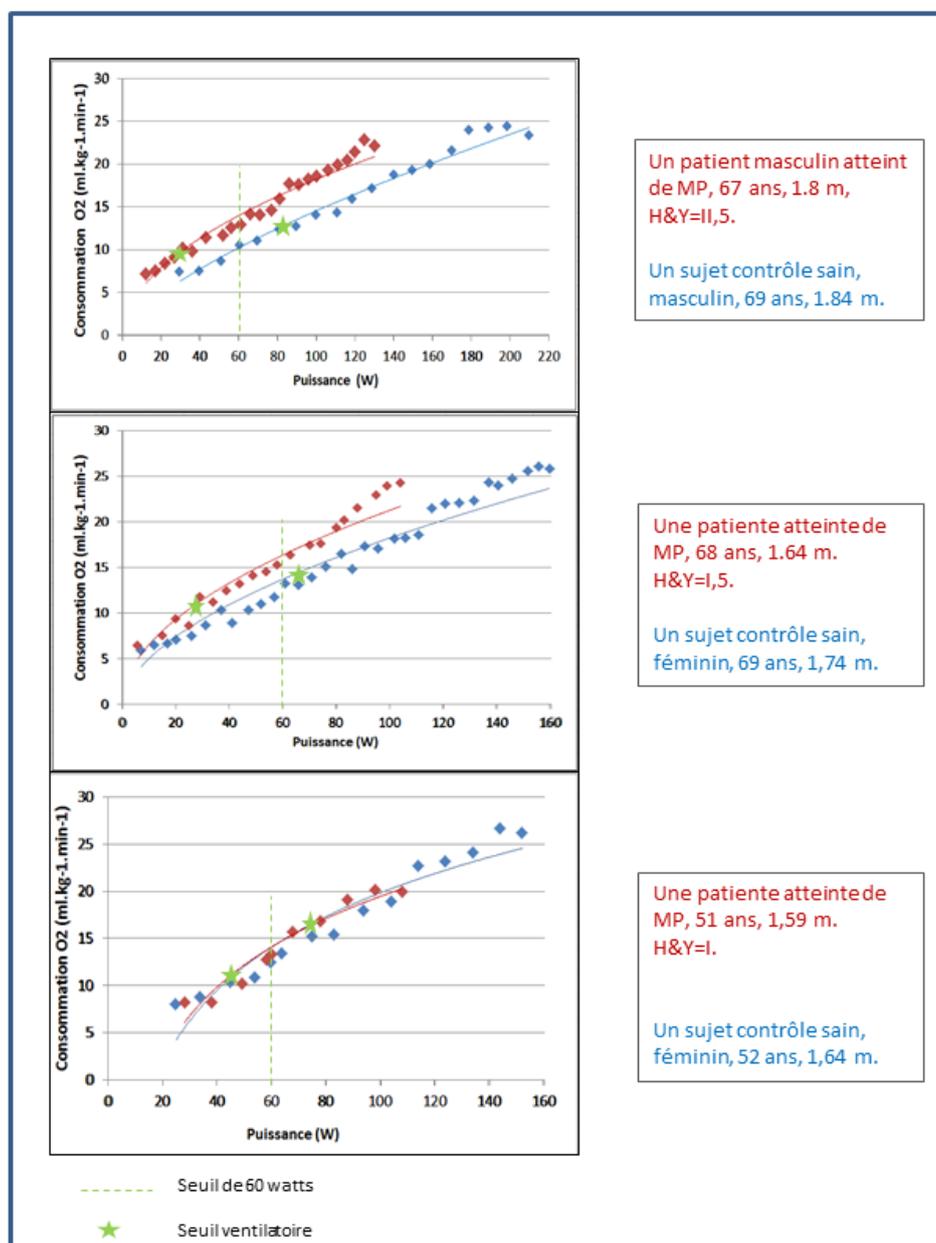
FC= fréquence cardiaque, PMA= puissance maximale aérobie ; VO<sub>2</sub>= consommation d'O<sub>2</sub>, vp : valeurs prédites. Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. La taille d'effet est rapportée par le d de Cohen pour les données à la distribution Normale.

\*ratio de sujets ayant atteint en fin d'effort, une sollicitation métabolique considérée comme maximale, c'est-à-dire ayant atteint au minimum deux des trois critères suivants : FCpic >85% de la fréquence maximale prédite pour l'âge, le sexe et la consommation de bêta-bloquants; (2) un quotient respiratoire de fin d'effort >1.1 ; (3) un plafond de la valeur de consommation d'O<sub>2</sub> durant ≥30 secondes.

\*\*Le 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire a pu être identifié chez 40 sujets sains et 47 patients parkinsoniens.

Les résultats du test à l'effort sont présentés à la *Table II-3*. Ils révèlent que 89% des sujets sains ont atteint les critères de maximalité du test à l'effort contre seulement 48% dans le groupe de patients. La puissance atteinte en fin d'effort est significativement inférieure de 19% dans le groupe Parkinson, par rapport aux sujets sains. La  $VO_{2pic}$  est également significativement réduite, les patients n'atteignant en moyenne que 81% des valeurs prédites.<sup>19</sup> Le quotient respiratoire, ainsi que la fréquence cardiaque de fin d'effort sont inférieurs à ceux des sujets sains, avec une forte taille d'effet pour la fréquence cardiaque. La consommation d' $O_2$  au premier seuil ventilatoire est non-significativement inférieure pour les patients ( $p=0.083$ ), alors que la consommation d' $O_2$  pour un effort d'intensité de 60 watts tend à être supérieur pour les patients. Ces résultats sont illustrés par les valeurs individuelles au long du test de trois sujets sains et trois patients (*Figure II-2*).

**Figure II-2** Illustration de la consommation d' $O_2$  en fonction de l'intensité au cours du test à l'effort



Dans les deux groupes, il existe des corrélations significatives entre l'âge et (1) la PMA (Contrôle :  $r_p=-0.53$ , Parkinson :  $r_p=-0.48$ ,  $p=0.0001$ ), (2) la  $VO_2$ pic (Sains :  $r_p=-0.48$ , Parkinson :  $r_p=-0.42$ ,  $p<0.0009$ ). Des corrélations positives sont également observées entre le sexe et (1) la PMA (Contrôle :  $r_s=0.43$ , Parkinson :  $r_s=0.56$ ,  $p<0.002$ ), (2) la  $VO_2$ pic (Sains :  $r_s=0.43$ , Parkinson :  $r_s=0.45$ ,  $p<0.0005$ ). Le score d'activité physique PASS est corrélé à la PMA et à la  $VO_2$ pic, tant chez les patients ( $r_s=0.62$ ,  $p<0.0001$ ), que chez les sujets contrôles ( $r_s=0.55$  et  $0.53$ , respectivement,  $p\leq 0.0001$ ). Dans les deux groupes, la PMA est fortement corrélée à tous les paramètres de force mesurés (Sains :  $r$  entre  $0.6$  et  $0.67$ , Parkinson :  $r$  entre  $0.71$  et  $0.8$ ,  $p<0.0001$ ). Dans le groupe de patients, aucune corrélation n'a été identifiée entre les performances pics et les mesures cliniques de sévérité de la MP. En ce qui concerne les performances sous-maximales, la consommation d' $O_2$  au premier seuil ventilatoire est corrélée au score PASS tant chez les patients que les sujets sains ( $r_s=0.54$  et  $r_s=0.63$ , respectivement,  $p<0.0001$ ). La  $VO_2$  à une puissance de 60 watts est positivement corrélée à la durée de la maladie, au stade H&Y et au score UPDRS II ( $r_s$  entre  $0.3$  et  $0.38$ ,  $p\leq 0.021$ ).

### 3.4. Niveau d'activité physique

Le groupe de patients atteints de la MP présente un niveau d'activité physique significativement inférieur à celui des sujets sains, qu'il soit évalué par questionnaire, ou par actimètre dans un sous échantillon de sujets. Les ratios de sujets inactifs, modérément actifs, ou pratiquant de l'exercice physique vigoureux tendent également à être différents ( $p=0.097$ ), sans toutefois atteindre la significativité. Ces résultats sont détaillés à la *Table II-4*.

**Table II-4** Comparaison des niveaux d'activité physiques entre les deux groupes

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Tailles d'effet	Valeurs p
<b>Questionnaire PASS</b>				
Score médian (/7)	3 [3-5]	3 [2-4]	d=0.48	0.01
Sédentaires (%)				
loisir (%)	11%	15%		
Exercice et sports (%)	42%	58%		0.097
	47%	27%		
<b>Sensewear armband</b>				
	n=20*	n=20*		
DE $\geq 3$ METs (kcal)	826 [325-1138]	313 [203-416]		0.002
Durée $\geq 3$ METs (min)	160 [77-226]	64 [45-100]		0.002

DE : dépense énergétique. Les variables sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Les variables catégorielles sont présentées en ratio de patients.

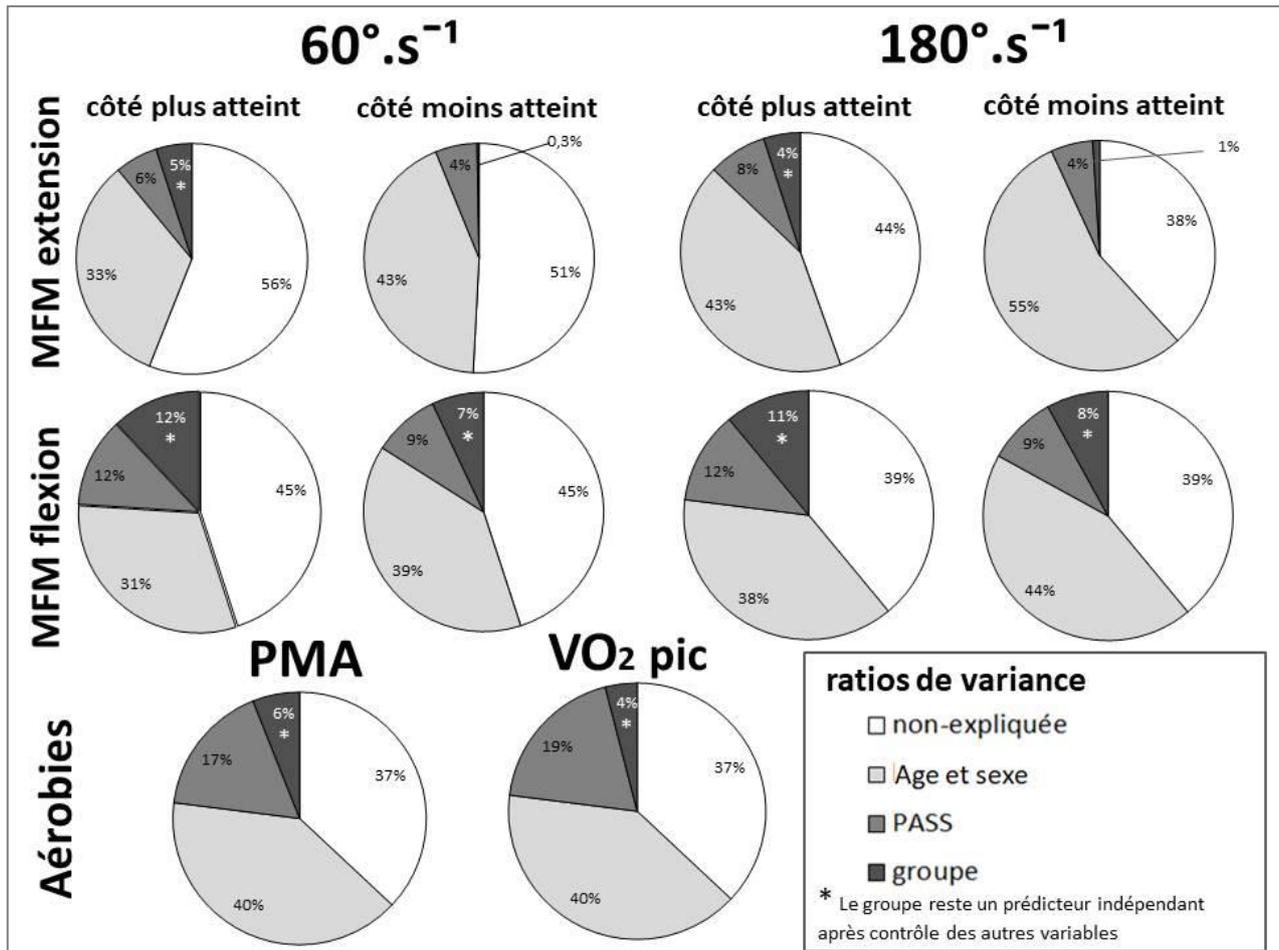
\*sous-échantillons de patients ayant porté l'actimètre, voir méthode.2.2.4.

Il existe des corrélations négatives entre le score PASS et l'âge dans les deux groupes de sujets (Parkinson :  $r_s=-0.34$ , Contrôles :  $r_s=-0.41$ ,  $p<0.008$ ). Aucune mesure de sévérité de la MP n'est corrélée avec le niveau d'activité physique dans le groupe de patients. Les corrélations entre score PASS et données de l'actimètre montrent que le score d'activité physique est significativement associé à la dépense énergétique  $\geq 3$ METs ( $0.85$ ,  $p<0.0001$ ) et la durée  $\geq 3$ METs ( $0.86$ ,  $p<0.0001$ ), mais pas à la dépense énergétique totale ( $0.3$ ,  $p<0.198$ ).

### 3.5. Influences du niveau d'activité physique et de l'appartenance au groupe sur les performances physiques

Le modèle de régression multiple hiérarchique montre qu'après avoir tenu compte de l'âge, du sexe et du niveau d'activité physique, la variable *groupe* reste un prédicteur indépendant de toutes les performances physiques étudiées, excepté les MFM des muscles extenseurs du côté le moins atteint. Ces modèles sont illustrés à la *Figure II-3* et les résultats complets sont détaillés dans la *Table II-5*.

**Figure II-3** Diagramme des contributions du score PASS et des principales variables physiques dans le modèle de régression multiple hiérarchique



Après avoir tenu compte de l'âge et du sexe des participants, le score d'activité physique PASS est un contributeur significatif aux MFM recueillis au niveau des extenseurs du genou à 60 et 180°.s<sup>-1</sup>, pour les deux côtés évalués. Le PASS explique de manière indépendante 4 à 8% de la variabilité des MFM des muscles extenseurs à 60 et 180°.s<sup>-1</sup>. Le groupe n'est pas un contributeur indépendant aux MFM d'extension du côté le moins atteint, après avoir tenu compte de l'âge, du sexe et du niveau d'activité physique des participants. Le groupe reste cependant un prédicteur indépendant des MFM d'extension du côté le plus atteint, expliquant environ 5% de la variabilité observée.

**Table II-5** Régression multiple hiérarchique de prédiction des performances physiques

	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> additionnel	b (ET)	β	valeur p
<b>Extension, 60°.s<sup>-1</sup>, côté le plus atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.33				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.39	0.06	0.079 (0.023)	0.29	0.0009
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.44	0.05	0.2 (0.069)	0.22	0.005
<b>Extension, 60°.s<sup>-1</sup>, côté le moins atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.44				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.48	0.04	0.053 (0.02)	0.21	0.009
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.48	0.003	0.043 (0.062)	0.05	0.492
<b>Flexion, 60°.s<sup>-1</sup>, côté le plus atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.31				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.43	0.12	0.064 (0.014)	0.38	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.55	0.12	0.204 (0.039)	0.36	<0.0005
<b>Flexion, 60°.s<sup>-1</sup>, côté le moins atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.39				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.48	0.09	0.053 (0.012)	0.34	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.55	0.07	0.14 (0.037)	0.27	0.0002
<b>Extension, 180°.s<sup>-1</sup>, côté le plus atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.43				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.51	0.08	0.061 (0.015)	0.32	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.55	0.04	0.119 (0.045)	0.19	0.008
<b>Extension, 180°.s<sup>-1</sup>, côté le moins atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.56				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.6	0.04	0.042 (0.012)	0.23	0.001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.61	0.01	0.056 (0.039)	0.09	0.159
<b>Flexion, 180°.s<sup>-1</sup>, côté le plus atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.38				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.5	0.12	0.047 (0.009)	0.4	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.61	0.11	0.136 (0.026)	0.34	<0.0001
<b>Flexion, 180°.s<sup>-1</sup>, côté le moins atteint</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.44				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.053	0.09	0.038 (0.009)	0.33	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.61	0.08	0.114 (0.024)	0.3	<0.0001
<b>PMA</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.4				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.57	0.17	0.16 (0.025)	0.47	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.63	0.06	0.278 (0.074)	0.24	0.0003
<b>VO<sub>2</sub>pic</b>					
Modèle pauvre ( <i>âge, sexe</i> )	0.4				
Modèle 2 ( <i>âge, sexe +PASS</i> )	0.59	0.19	1.92 (0.276)	0.49	<0.0001
Modèle 3 ( <i>âge, sexe, PASS, + groupe</i> )	0.63	0.04	2.59 (0.822)	0.2	0.002

Modèle pauvre : incluses les variables *âge* et *sexe*. Modèle 2 : incluses les variables *âge, sexe* et *score PASS*. Modèle 3 : incluses les variables *âge, sexe, score PASS* et *groupe (sains vs parkinson)*. R<sup>2</sup> coefficient de détermination non corrigé, b (ET) : coefficient de régression et son erreur-type, β : coefficient de régression des variables centrées-réduites.

En ce qui concerne la force de flexion du genou, le score PASS explique de manière indépendante 9 à 12% de la variance des MFM recueillis à 60 et 180°.s<sup>-1</sup> pour les côtés plus et moins symptomatiques. Le groupe reste un contributeur indépendant de la force de flexion après avoir tenu compte de l'âge, du sexe et du score PASS. Le groupe explique 11 à 12% de la variabilité des MFM de flexion du côté le plus atteint à 60° et 180°.s<sup>-1</sup>, et 7 à 8% de la variabilité des MFM du côté le moins atteint à 60° et 180°.s<sup>-1</sup>.

Après avoir tenu compte de l'âge et du sexe des participants, le score PASS explique, à lui seul, environ 20% de la variance de la PMA et de la VO<sub>2</sub>pic. Après avoir tenu compte des variables biométriques et du score PASS, le groupe reste un prédicteur indépendant de la PMA et de la VO<sub>2</sub>pic ; il contribue à environ 5% de leur variance de manière indépendante.

### **3.6. Performances physiques des patients atteints de MP débutante et évolution au stade modéré**

La comparaison de la force d'extension dans les trois groupes de sujets (cf. *Table II-6*) montre des MFM du côté le plus atteint réduits entre les patients atteints de MP modérée et les sujets sains. Cependant, on n'observe pas de modification significative entre les groupes pour l'extension du côté le moins atteint.

La force des muscles fléchisseurs est réduite dans les deux groupes de patients par rapport aux sujets sains, excepté la force des fléchisseurs du côté le moins atteint à 60°.s<sup>-1</sup> qui n'atteint pas la significativité entre le groupe de patients modérément atteints et les sujets sains. La force des muscles fléchisseurs ne montre pas de différence significative entre les groupes débutants et modérés. Les déficits de force exprimé en pourcents entre les côtés plus et moins symptomatiques ne montrent pas de différence d'asymétrie entre le groupe débutant (stade H&Y= I et I.5, correspondant à une atteinte unilatérale ou unilatérale et axiale) et le groupe modéré (H&Y= II-III, souffrant de symptômes bilatéraux).

La PMA et la VO<sub>2</sub>pic sont réduites dans le groupe de patients débutants par rapport aux sujets sains, mais on n'observe pas de modifications significatives ni dans le groupe modéré, ni entre les deux groupes de patients atteints de MP. La VO<sub>2</sub> à 60 Watts est augmentée dans le groupe modéré par rapport aux deux autres groupes. Le score PASS montre un effet principal significatif, mais aucune modification n'a pu être identifiée lors des analyses *post-hoc*. L'ensemble de ces résultats est présenté à la *Table II-6*.

**Table II-6** Comparaison des performances physiques entre sujets sains, patients débutants (H&Y=I et I,5) et patients modérément atteints (H&Y=II-III)

	Sujets sains (n=47)	Patients débutants H&Y=I et I,5 (n=35 <sup>a</sup> )	Patients modérés H&Y= II-III (n=25)	Effet principal Valeur p
<b>Données démographiques</b>				
Age (années)	63 ± 7	62 ± 7	66 ± 9	0.194
Taille (m)	1.69 ± 0.08	1.69 ± 0.11	1.69 ± 0.09	0.994
Poids (kg)	73 ± 12	79 ± 15	73 ± 12	0.101
Sexe (%hommes)	57%	57%	80%	0.122
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 [23-27.1]	26.6 [25.2-28.4]	25.2 [23.8-27.8]	0.992
<b>Données cliniques principales</b>				
Durée maladie (années)		3 [2-5]	7 [6-13]	<0.0001
UPDRS III ( /108)		11 [9-17]	22 [19-28]	<0.0001
<b>Force musculaire, MFM (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
Extension, 60°.s <sup>-1</sup>				
Côté plus affecté	1.78 ± 0.36 <sup>a</sup>	1.57 ± 0.42	1.53 ± 0.55 <sup>a</sup>	0.019
Côté moins affecté	1.78 ± 0.36	1.7 ± 0.37	1.72 ± 0.56	0.317
Flexion, 60°.s <sup>-1</sup>				
Côté plus affecté	0.94 [0.79-1.13] <sup>a, b</sup>	0.71 [0.49-0.84] <sup>a</sup>	0.73 [0.52-0.98] <sup>b</sup>	<0.0001
Côté moins affecté	0.95 ± 0.26 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.23 <sup>a</sup>	0.8 ± 0.26	0.008
Extension, 180°.s <sup>-1</sup>				
Côté plus affecté	1.17 ± 0.29 <sup>a</sup>	1.06 ± 0.29	0.96 ± 0.37 <sup>a</sup>	0.028
Côté moins affecté	1.17 ± 0.29	1.08 ± 0.24	1.12 ± 0.3	0.465
Flexion, 180°.s <sup>-1</sup>				
Côté plus affecté	0.67 ± 0.2 <sup>a, b</sup>	0.52 ± 0.16 <sup>a</sup>	0.5 ± 0.19 <sup>b</sup>	0.0001
Côté moins affecté	0.65 [0.57-0.77] <sup>a, b</sup>	0.52 [0.37-0.64] <sup>a</sup>	0.49 [0.39-0.72] <sup>b</sup>	0.011
<b>Déficit de force pourcentuel du côté le plus symptomatique</b>				
Extension 60°.s <sup>-1</sup>		7 ± 14%	13 ± 16%	0.17
Flexion 60°.s <sup>-1</sup>		8 ± 13%	10 ± 19%	0.687
Extension 180°.s <sup>-1</sup>		4 ± 12%	11 ± 21%	0.138
Flexion 180°.s <sup>-1</sup>		3 ± 18%	6 ± 20%	0.486
<b>Performances aérobies</b>				
PMA (Watts.kg <sup>-1</sup> )	2.04 ± 0.58 <sup>a</sup>	1.62 ± 0.48 <sup>a</sup>	1.72 ± 0.62	0.003
VO <sub>2</sub> pic (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	25.5 [21.5-31.5] <sup>a</sup>	22.2 [17.9-25] <sup>a</sup>	21.8 [19.2-30.3]	0.01
VO <sub>2</sub> à 60 Watts (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	13.3 ± 1.9 <sup>a</sup>	13.3 ± 2.4 <sup>b</sup>	14.9 ± 2.9 <sup>a, b</sup>	0.016
<b>Niveau d'activité physique</b>				
Score PASS	3 [3-5]	3 [2-4]	2 [2-4]	0.032

Une ANOVA à un facteur a testé l'hypothèse d'égalité entre les valeurs moyenne des données à la distribution Gaussienne, respectant l'homoscédasticité. Une approximation de Welch a été utilisée pour les variables à la distribution Normale hétéroscédastiques, Pour les variables montrant un effet principal significatif, les comparaisons multiples entre chaque groupe ont ensuite été effectuées au moyen d'un test t de Student, et corrigées par l'ajustement de Bonferroni. Pour les variables non-Gaussiennes, une ANOVA de Kruskal-Wallis a testé l'effet principal ; les comparaisons multiples ont été effectuées sur les rangs et corrigées par la méthode de Bonferroni.

EJL : Equivalent Lévodopa Journalier, VO<sub>2</sub> : consommation d'O<sub>2</sub>. <sup>a, b</sup> représentent une différence significative entre les groupes lors des analyses post-hoc. \* Un des patients parkinsoniens, porteur d'une prothèse de genou du côté le moins atteint n'a pas été testé pour ce côté. n=34 du côté le moins atteint.

## 4. Discussion

---

L'objectif de ce chapitre était de caractériser de manière intégrative, plusieurs aspects des performances physiques des patients atteints de MP au stade débutant à modéré. Il s'agit, à notre connaissance, de la plus large étude rapportant simultanément des mesures de force musculaire et des mesures directes de performances aérobies de patients parkinsoniens. En outre, un effort particulier a été fourni afin d'identifier les caractéristiques cliniques associées à de meilleures performances.

Les principaux résultats attestent d'une moindre capacité à l'effort et d'une perte non-homogène de force chez les patients débutants à modérés, dominant sur les fléchisseurs de genou et les extenseurs du côté le plus atteint. Le niveau d'activité physique influence fortement les performances observées dans les deux groupes. Cependant l'appartenance au groupe reste un prédicteur indépendant des variables réduites de l'étude univariée, après contrôle pour ce score d'activité physique. Dans notre échantillon de patients aux stades débutants à modérés, la sévérité de la maladie évaluée en état moteur *ON* n'est pas corrélée aux performances physiques maximales atteintes. De même, la plupart des performances semblent réduites dès le stade débutant de la MP, excepté la force des muscles extenseurs du genou.

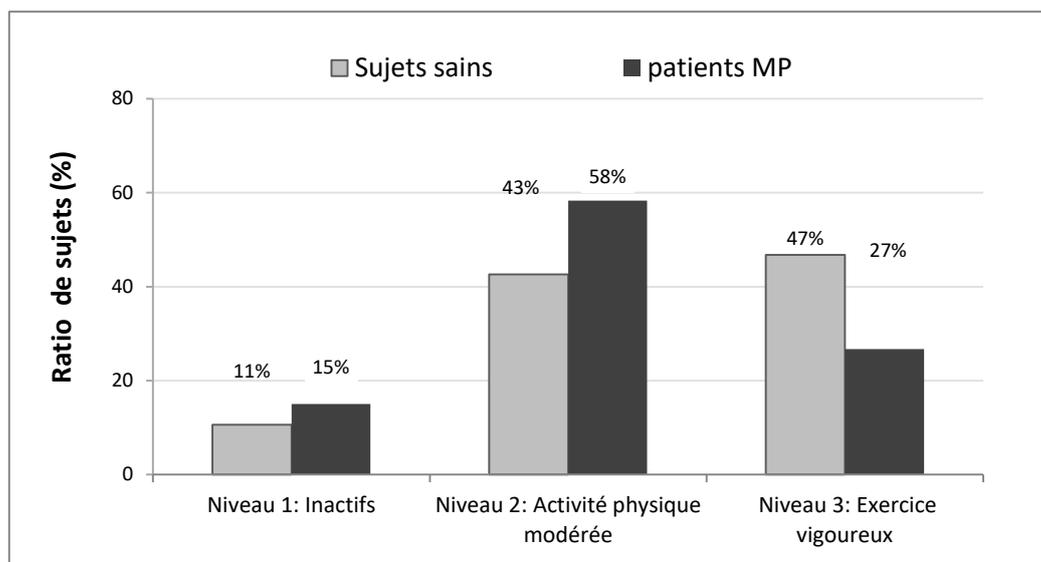
### 4.1. Niveau d'activité physique

L'interprétation des performances physiques chez les patients parkinsoniens mérite une réflexion préalable sur leur niveau d'activité physique. Tant l'étude des scores d'activité physique rapportés par questionnaire que celle des dépenses énergétiques relevées par actimètre dans un sous-échantillon de population montrent une réduction de l'activité physique chez les patients atteints de MP. **Cette réduction du niveau d'activité physique n'est pas influencée par la sévérité de la MP. Ceci montre que la progression de la maladie ne serait pas un obstacle à la pratique d'activité physique, du moins jusqu'au stade H&Y III.** Ces résultats soutiennent également ceux d'études prospectives ayant observé un niveau d'activité physique réduit très tôt dans le décours, voire de manière prodromique à la MP.<sup>30-32</sup> En fonction des différentes études et de leurs méthodologies, le niveau d'activité physique des patients serait 29 à 50% inférieur à celui de la population saine.<sup>33-35</sup>

Les dépenses énergétiques actives (313 kcal.j<sup>-1</sup>) et totales (2218 kcal.j<sup>-1</sup>) recueillies dans notre travail corroborent celles recueillies chez 16 patients parkinsoniens américains par la méthode de référence de l'eau doublement marquée qui montraient une dépense énergétique totale (2214 kcal.j<sup>-1</sup>) et une dépense énergétique active (339 kcal.j<sup>-1</sup>) réduites par rapport aux sujets sains pour une dépense énergétique au repos comparable entre les groupes.<sup>35</sup> La répartition des sujets selon les trois niveaux d'activité physique du PASS, c'est-à-dire inactifs, pratiquant régulièrement de l'activité physique modérée, ou pratiquant de l'exercice physique vigoureux, ne montre pas de proportions significativement différentes entre les groupes, mais bien une tendance. **Une observation plus approfondie de ces résultats montre une proportion de sujets inactifs similaire dans les deux**

groupes. Cependant, les patients parkinsoniens actifs semblent plutôt s’orienter vers des activités d’intensité modérée (58%) plutôt que vigoureuses (27%), alors que les sujets sains actifs pratiquent de manière plus homogène activités physiques modérées (42%) et exercices physiques vigoureux (47%). Ces résultats, illustrés à la *Figure II-4*, corroborent de précédents travaux selon lesquelles le comportement des patients se modifie vers un abandon non-total de l’activité physique avant que la maladie ne se déclare,<sup>33</sup> ou que le risque de développer la MP serait surtout diminué chez les sujets des plus hautes catégories d’activité physique sportive et de loisir.<sup>30</sup>

**Figure II-4** Répartition des sujets selon les trois niveaux d’activité physique proposés par le PASS



Une enquête nationale réalisée entre 2001 et 2008 par l’institut belge de Santé Publique rapporte que 64 à 74% des habitants entre 55 et 74 ans réaliseraient de l’activité physique modérée à intense, voire sportive, de manière hebdomadaire.<sup>36</sup> Dans notre étude, la proportion de sujets sains et parkinsoniens pratiquant de l’activité physique (niveau 2 et niveau 3 du questionnaire PASS) paraît élevée par rapport à ces statistiques, bien que les résultats ne soient pas directement comparables en raison des différences de questionnaires utilisés. Il est important de souligner qu’aucun critère d’exclusion quant à l’état de santé des participants n’a été posé dans l’enquête nationale, contrairement à la présente étude pour laquelle ont été écartés les sujets souffrant de pathologies rhumatologiques, traumatiques, cardiaques ou respiratoires, fréquentes dans la tranche d’âge étudiée et susceptibles d’interférer avec la réalisation d’effort physique.

Seule une étude américaine, à notre connaissance, a étudié le niveau d’activité physique de sujets de plus de 50 ans, après s’être assuré qu’ils ne présentaient pas de handicaps susceptibles d’interférer avec la pratique d’activité physique. Cette étude rapporte que 17.5% d’entre eux seraient inactifs, et cette proportion semble relativement similaire à celle de notre échantillon de sujets sains (15%).<sup>37</sup> De plus, les dépenses énergétiques totale (2371 kcal jours<sup>-1</sup>) et active (826 kcal.jours<sup>-1</sup>), estimées par actimètre dans un sous-échantillon de participants à notre étude, sont très semblables à celles d’études ayant montré, par technique de l’eau doublement marquée, une dépense énergétique totale de 2590 kcal. jours<sup>-1</sup> chez 46 sujets sains entre 59-90 ans apparemment exempts de toute pathologie cardio-vasculaire ou métabolique.<sup>35</sup> Ces éléments permettent de

défendre un échantillon de sujets contrôles représentatif de la population générale saine vieillissante en matière d'activité physique dans notre travail. Le recrutement sur base volontaire pourrait néanmoins avoir influencé les résultats, en favorisant la participation de sujets particulièrement sensibilisés à l'activité physique.

Le questionnaire PASS a été choisi pour sa facilité et sa rapidité d'administration. Ses résultats sont corrélés aux mesures de dépenses énergétiques et temps consacrés à la pratique d'activité physique ( $\geq 3$ METs) mesurées par actimètre. Ceci souligne sa capacité à évaluer l'activité physique des patients puisqu'il n'est pas corrélé à leur dépense énergétique totale qui dépend à la fois de la pratique d'activité physique, mais aussi du métabolisme de base, influencé par le tremblement, les dyskinésies, ou la rigidité chez les patients parkinsoniens.<sup>38</sup> Le PASS a pour inconvénient de ne pas fournir une valeur quantitative d'activité physique (MET.min hebdomadaires) mais un score catégoriel non comparable à d'autres questionnaires fréquemment utilisés dans les larges études épidémiologiques tels que l'IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).<sup>36, 39</sup> En outre, l'évaluation du niveau d'activité physique passé, à différents moments clés de la vie, serait particulièrement intéressant dans de futurs travaux afin d'investiguer la cinétique de la réduction du niveau d'activité physique des patients puisque celui-ci semble réduit très rapidement dans le décours de la MP.

Le choix méthodologique de ne pas apparier les groupes pour leurs niveaux d'activité physique était motivé par la volonté d'observer un échantillon représentatif des populations locales, sans sélection a priori des sujets. Afin de tenir compte de ce facteur d'influence sur l'interprétation des résultats, nous avons utilisé un modèle de régression multiple permettant d'identifier la proportion de variance additionnelle expliquée par le groupe, après avoir tenu compte du score PASS d'activité physique, et de variables biométriques susceptibles d'influencer les variables d'intérêt. Cette analyse montre que l'appartenance à un des groupes reste un prédicteur indépendant de toutes les variables qui étaient significativement réduites dans la comparaison univariée, à savoir les MFM des muscles fléchisseurs bilatéralement, et des muscles extenseurs du côté le plus atteint, ainsi que la PMA et la  $VO_2pic$ .

Les coefficients de régression centré-réduits ( $\beta$ ) qui permettent de comparer la contribution relative de chaque variable explicative à la prévision de la variable indépendante montrent une contribution relative de la variable « groupe » légèrement supérieure à celle du niveau d'activité physique pour les MFM en flexion. L'appartenance au groupe et le niveau d'activité physique expliquent tous deux une très faible proportion de variabilité des MFM d'extension du côté le moins atteint et la contribution du score PASS semble prépondérante sur la force des extenseurs du côté le moins atteint, ainsi que sur la PMA et la  $VO_2pic$ . **Cette analyse montre que le niveau d'activité physique est un prédicteur indépendant de la plupart des variables mesurées, soutenant l'intérêt potentiel du reconditionnement à l'effort, pour les patients atteints de MP. Toutefois, le niveau d'activité physique ne peut expliquer seul les performances obtenues. Une fois l'influence du niveau d'activité contrôlée, la maladie garde une influence non négligeable sur la plupart des performances, justifiant un encadrement rééducatif spécialisé pour les patients.**

## 4.2. Force musculaire

L'étude de la force concentrique des muscles mobilisateurs du genou montre un effet non-uniforme de la MP sur la force musculaire : une réduction de tous les MFM des muscles fléchisseurs, mais seulement du côté le plus atteint pour les muscles extenseurs, et ce peu importe la vitesse de mouvement évaluée. **Le message rééducatif à tirer de ces résultats serait de ne pas limiter les évaluations de force à un groupe musculaire, mais bien d'inclure l'étude des couples agonistes et antagonistes bilatéralement avant de tirer des conclusions quant au statut de force des patients.** L'atteinte prépondérante des MFM des fléchisseurs de genou sur les extenseurs est confirmée par des ratios de force *fléchisseurs/extenseurs* inférieurs chez les patients par rapport aux sujets sains, ainsi qu'aux valeurs normatives.<sup>16</sup> **Des ratios *fléchisseurs/extenseurs* du genou inférieur à 0.47 tels que ceux observés à 60°.s<sup>-1</sup> représentent un risque musculo-ligamentaire lésionnel accru,<sup>16</sup> dont les professionnels en charge de promotion de l'activité physique des patients devraient tenir compte dans un objectif préventif.** Cette constatation souligne aussi l'intérêt de bilans pré-interventionnels.

La modification des ratios *agonistes/antagonistes*, étudiés au niveau du genou dans notre étude, ne peut toutefois être transposée à l'ensemble des groupes musculaires du corps, ni des modes de contraction. En effet, des études consacrées à d'autres articulations ont montré des résultats différents. Par exemple, deux précédentes études montrent une plus grande augmentation des MFM isométriques des extenseurs de coude par rapport aux fléchisseurs entre les états moteurs *OFF* et *ON*. Cette meilleure réponse à la dopathérapie des muscles extenseurs a été interprétée comme une atteinte prédominante aux extenseurs pour l'articulation du coude selon le mode isométrique.<sup>40, 41</sup> Une étude relativement exhaustive de la force musculaire de grandes articulations du membre inférieur et du membre supérieur apporterait un éclaircissement considérable pour les rééducateurs. Une étude a effectivement comparé la force de groupes musculaires antagonistes aux principales articulations du membre inférieur de patients MP et sujets sains. Malheureusement cette étude, réalisée chez 25 patients en état moteur *OFF*, n'a tenu compte ni de la latéralité des symptômes, ni de l'influence de la stature corporelle sur les mesures de force.<sup>10</sup> Ces faiblesses méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats, mais ils corroborent néanmoins ceux du présent travail en identifiant également une force d'extension du genou à vitesse rapide épargnée chez les patients contrairement aux muscles fléchisseurs.<sup>10</sup>

La susceptibilité accrue des muscles fléchisseurs du genou par rapport à leurs antagonistes pourrait être liée à une typologie musculaire différente entre les deux groupes musculaires évalués. Chez le sujet sain, le muscle quadriceps est caractérisé par une moindre proportion en fibres rapides de type II (entre 49.4 et 57.7%, selon les études) par rapport aux ischio-jambiers (entre 50.5 et 60.4 %).<sup>42, 43</sup> Une étude a montré des ratios de fibres de type I (taille et nombre) augmentés chez les patients MP modérés par rapport aux sujets sains.<sup>44</sup> Cette modification de typologie aux dépens des fibres rapides de type II pourrait expliquer la perte de force plus importante sur les muscles ischio-jambiers, principaux fléchisseurs de genou. Une modification de force et de typologie pourrait être attribuable d'une part au manque d'activité physique intense de la population, mais aussi à une implication différente de ces muscles dans les activités quotidiennes. Dans une population peu active, les activités de la vie quotidienne (les transferts, la marche, la montée des escaliers, ou les tâches ménagères) sont probablement celles qui engagent de manière la plus importante la force des membres inférieurs. Des études ont d'ailleurs démontré que ces activités se réalisent au prix d'une sollicitation musculaire beaucoup plus intense du quadriceps chez les sujets âgés par rapport aux

sujets jeunes.<sup>45, 46</sup> Par exemple, les transferts assis-debout recruteraient jusqu'à 97% de la force maximale du quadriceps de sujets âgés, contre moins de 40% chez les sujets adultes jeunes.<sup>46</sup> Les fléchisseurs du genou sont par contre moins impliqués dans les activités quotidiennes, et leur sollicitation intense relève plutôt d'entraînements spécifiques. Ce dernier groupe musculaire pourrait en conséquent subir une perte de force préférentielle de par sa moindre sollicitation au quotidien, contrairement aux muscles extenseurs sollicités à haute intensité dans les activités courantes.

Enfin, des facteurs méthodologiques pourraient également avoir influencé les résultats. L'installation standardisée en position assise sur le dynamomètre isocinétique ferait du mouvement de flexion de genou un geste moins intuitif que l'extension : d'une part, le point d'arrivée du mouvement est caché à la vue du sujet par l'assise du siège, d'autre part, le sujet non familiarisé à cet appareil pourrait laisser simplement la pesanteur amener la jambe en flexion de genou. Nous pensons pouvoir écarter ce biais de nos résultats par l'attention particulière accordée à la familiarisation avec le test. De plus, le ratio *fléchisseur/extenseur* n'est pas diminué chez les sujets sains par rapport aux normes rapportées dans la littérature,<sup>16</sup> les deux groupes ayant reçu les mêmes instructions durant l'évaluation.

L'une de nos hypothèses était d'observer une différence intergroupe plus marquée à 180°.s<sup>-1</sup>, à cause de la bradykinésie, un des symptômes cardinaux de la MP se manifestant par une lenteur d'exécution des mouvements. Nous n'avons cependant pas observé de perte de force plus marquée à vitesse rapide chez les patients, malgré qu'une majorité d'entre eux souffre de la forme akinéto-rigide de la MP. La modalité d'évaluation isocinétique et ses spécificités pourraient expliquer ces résultats. Tout d'abord, les patients bradykinétiques sont en fait capables d'atteindre des vitesses de mouvements rapides dans certaines situations; les troubles moteurs provenant non pas de l'exécution du mouvement lui-même mais d'une sélection inadéquate de la vitesse et de l'amplitude de mouvement durant l'élaboration des programmes moteurs.<sup>47</sup> La disparition des neurones dopaminergiques affecte d'abord les circuits moteurs contrôlant les mouvements habituels ou répétitifs, alors que les mouvements dirigés vers un but, relevant de circuits neuronaux distincts restent longtemps préservés.<sup>48</sup> C'est pourquoi, les indices visuels, auditifs ou somesthésiques permettent momentanément d'améliorer la motricité des patients.<sup>49, 50</sup> Une étude a d'ailleurs montré que des patients invités à réaliser un mouvement de bras à une vitesse cible, sont capables d'atteindre des vitesses comparables à celles des sujets sains lorsqu'un feedback leur est prodigué.<sup>51</sup> Celle-ci est cependant moins régulièrement atteinte que par les sujets sains. En pratique, le protocole de test isocinétique impliquait de tels indices visuels et auditifs : au cours des familiarisations et des tests, l'examineur cadencait l'exercice en tapant dans les mains afin de renseigner le sujet sur la vitesse cible à atteindre. Lors des familiarisations des repères étaient également prodigués afin que les sujets couvrent toute l'amplitude de mouvement « tendre la jambe et frapper la main de l'examineur » pour l'extension, « tirer le pied vers l'arrière comme pour frapper le siège » pour la flexion. L'adaptation constante de la résistance au cours du mouvement spécifique à la modalité isocinétique pourrait constituer un indice sensoriel somesthésique, et ainsi permettre de surmonter la bradykinésie.

La présence de butées électromagnétiques ralentissant délicatement la fin de mouvement afin de limiter le risque de lésions musculo-ligamentaires, permet aussi après une brève familiarisation, un engagement moteur optimal de la musculature agoniste en limitant l'intervention de stratégies motrices complexes de protection par le sujet testé. La qualité de force mesurée se

trouve donc libre de toute influence d'appréhension ou de contractions antagonistes de protection susceptibles d'affecter la force développée. Finalement, il est aussi possible que la plage de vitesse évaluée ait été trop restreinte que pour observer un effet de la vitesse d'exécution du mouvement.

Si on se penche attentivement sur la littérature, trois études contrôlées ont investigué l'impact de la vitesse de mouvement sur les MFM au niveau de l'articulation du genou, entre 60 et 180°.s<sup>-1</sup>.<sup>9-11</sup> Aucune d'entre elles n'a identifié de perte de force prépondérante aux vitesses de mouvement les plus importantes. Ces conclusions sont toutefois à prendre avec précaution car aucune de ces études n'a présenté les MFM de leurs patients en fonction de la latéralité des symptômes, mais plutôt selon le côté gauche ou droit. L'une de ces études montre néanmoins que la puissance développée lors du mouvement serait bien affectée par la vitesse de mouvement, contrairement au MFM.<sup>9</sup> Une étude par dispositif iso-inertiel des force, vitesse et puissance développées lors de mouvements d'extension des membres inférieurs à différentes charges exprimées en ratio de la 1RM a bien objectivé une modification de la relation force vitesse par une réduction des vitesses maximales et puissances aux charges les plus légères chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains.<sup>52</sup> Ce type d'exercice relevant d'un mouvement plus spontané, sans butées électromagnétiques de protection, et procurant des sensations kinesthésiques et proprioceptives différentes pourrait relever d'un contrôle moteur différent de celui du test isocinétique et expliquer cette différence entre les études. Ceci montre toute l'influence du choix du matériel d'évaluation dans l'étude de la force de patients souffrant de mouvements anormaux.

La comparaison bilatérale des MFM des patients montre une asymétrie significative aux dépens du côté le plus atteint pour chaque variable de force étudiée, avec des différences bilatérales pourcentuelles à 60°.s<sup>-1</sup> approchant ou atteignant le seuil pathologique clinique de 10%. Ce dernier favorise la survenue de lésions musculo-squelettiques dans les populations sportives.<sup>16</sup> Dans la littérature consacrée à la force de la population parkinsonienne, l'existence d'une asymétrie chez les patients est controversée.<sup>7, 9, 53-55</sup> Certaines études rapportent une asymétrie de force entre les côtés plus et moins atteints,<sup>53, 54</sup> alors que d'autres non.<sup>53, 55</sup> Des auteurs ont suggéré que l'asymétrie de force pourrait évoluer avec la progression de la maladie : plus marquée pour les patients débutants que les patients présentant des signes moteurs bilatéraux.<sup>53</sup> Nous n'observons dans cette étude aucune corrélation entre les différences de force bilatérales pourcentuelles et les marqueurs de sévérité de la MP. De plus, les patients présentant des symptômes confinés à un hémicorps et éventuellement axiaux (H&Y=I-I.5) ne montrent pas de différences de force entre le côté le plus et le moins symptomatique par rapport à ceux présentant des symptômes bilatéraux (H&Y= II-III), comme illustré à la *Table II-6*. Dans notre étude, l'asymétrie de force ne concerne pas exclusivement les patients débutants aux symptômes unilatéraux. Au contraire, celle-ci est supérieure dans le sous-groupe de patients touchés au deux hémicorps (stade H&Y=II-III), bien que les résultats n'atteignent pas la significativité. **Malgré la progression vers une maladie bilatérale, la perte de force resterait prédominante du côté primairement atteint et continuerait à progresser de ce côté aux stades modérés.** Cette progression suit d'ailleurs l'évolution des symptômes cardinaux de la MP, selon laquelle même à un stade avancé, il reste possible d'identifier un côté plus sévèrement atteint.<sup>56</sup>

L'asymétrie de force aux dépens du côté le plus atteint dans notre groupe de patients atteints de MP est compatible avec, la théorie de l'*Inutilisation Acquisie*, initialement développée chez les patients souffrant d'hémiplégie, une autre pathologie neurologique centrale asymétrique. Celle-ci soutient une modification de comportement des patients vers une sous-utilisation du membre

atteint dans les activités quotidiennes en raison de sa moindre habileté (lenteur, échec, effort et fatigue accrus,...). L'utilisation préférentielle du membre le plus habile déséquilibrerait les influx neuronaux cérébraux inter-hémisphériques et modifierait la représentation somatotopique du membre lésé au niveau du cortex sensori-moteur, aux dépens du côté pathologique. Cette réorganisation cérébrale aggraverait les troubles moteurs des patients.<sup>57</sup> Chez le patient hémiparétique, ce phénomène d'inutilisation acquise s'accompagne dans le système périphérique d'une atrophie musculaire.<sup>58, 59</sup> Des modifications de typologie musculaire, compatibles avec une sous-utilisation ont d'ailleurs été mises en évidence chez les patients atteints de MP.<sup>44</sup> Il est possible que la moindre habileté du côté le plus atteint des patients atteints de MP aboutisse également à une sous-implication dans les activités quotidiennes, avec des modifications neurophysiologiques centrales comparables à celles observées dans l'inutilisation acquise du sujet hémiparétique. Cette hypothèse n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée dans la MP, bien que des protocoles modifiés de thérapie par la contrainte induite, une technique rééducative visant à rééquilibrer cette *balance* cérébrale *inter-hémisphérique*, ait montré des résultats positifs chez les patients.<sup>60, 61</sup>

Enfin, nous n'observons pas de corrélation entre les mesures de force musculaire et les marqueurs de sévérité de la maladie, suggérant que la perte de force n'évolue pas significativement des stades débutants aux stades modérés. Une analyse complémentaire présentée en *Table II-8* permet d'affiner cette réflexion en comparant les MFM de sujets sains, de patients parkinsoniens au stade H&Y I-I,5 et de patients au stade H&Y II-III. Cette table montre une réduction de la force des muscles fléchisseurs dès les stades débutants, sans dégradation significative dans le groupe modéré. Au contraire, les MFM d'extension sont uniquement réduits dans le groupe modéré et pour le côté le plus symptomatique en comparaison aux sujets sains. Ces résultats pourraient suggérer **une atteinte précoce de la force des muscles fléchisseurs, alors que la force des muscles extenseurs régresserait dans les stades plus avancés de la MP, touchant d'abord le côté le plus atteint. La force des extenseurs du côté le moins atteint resterait, quant à elle, longtemps préservée.** Ces informations paraissent pertinentes notamment afin de fixer des priorités rééducatives lors du renforcement musculaire, en fonction du stade de la MP.

### 4.3. Performances aérobies

Le test à l'effort montre une PMA diminuée chez les patients atteints de MP, associée à une moindre  $VO_2$ pic. Plusieurs études identifient une réduction de l'effort pic atteint.<sup>3, 4, 62</sup> La plupart n'ont cependant pas montré de diminution de la  $VO_2$ max ; ces études concernaient soit de petits échantillons de patients ( $n \leq 20$ ),<sup>3, 4</sup> soit des patients ayant un niveau d'activité physique remarquablement élevé,<sup>13</sup> ou encore des sujets sains présentant des valeurs particulièrement faibles de  $VO_2$ pic moyennes ( $< 18 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).<sup>63</sup> Deux précédents travaux s'accordent également sur une réduction de la consommation d' $O_2$  en fin d'effort d'environ 20 à 30% par rapport à la population saine.<sup>5, 62</sup> L'une de celles-ci présente des valeurs de  $VO_2$ max prédites extrapolées à partir d'un protocole sous-maximal sur cycloergomètre chez 453 patients atteints de la MP débutante à modérée, atteignant en moyenne  $21.9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .<sup>5</sup> L'autre étude réalisée chez 70 patients sur tapis de marche/course, confrontait la  $VO_2$ pic mesurée des patients, à des valeurs de référence sans analyse statistique associée.<sup>62</sup> Notre travail est le premier à montrer une diminution de la capacité à

l'effort des patients débutants à modérés, à partir d'une quantification directe sur vélo et non extrapolée à partir d'un test sous-maximal.

Nous remarquons qu'aucune variable aérobie recueillie à effort pic n'est corrélée aux mesures cliniques de sévérité de la maladie, comme cela avait été évoqué précédemment dans la littérature.<sup>13, 62</sup> De plus, la comparaison des valeurs de  $VO_2$ pic entre sujets sains, patients débutants et modérément atteints montre une diminution significative chez les patients atteints d'une maladie débutante par rapport aux sujets sains, sans effet pour le groupe modéré. **Ces résultats attestent d'une diminution des performances très tôt dans le décours de la maladie, et ouvrent des pistes d'outils diagnostics complémentaires, non invasifs et relativement peu coûteux en vue du dépistage de la MP.** Par ailleurs, le maintien et le suivi préventifs des performances aérobies paraissent particulièrement importants dans une population à risque de développer dans les stades ultérieurs de la maladie des troubles respiratoires (perte de mobilité thoracique, fausses routes, encombrement bronchique,...) susceptibles de mener à des infections pulmonaires aux conséquences graves.

L'identification de facteurs associés à de meilleures performances aérobies pics présente un intérêt certain pour les professionnels de la santé en charge du reconditionnement physique des patients. Une analyse complémentaire (*Annexe II-2*) montre que les 10 patients atteignant au moins 100% des valeurs prédites de  $VO_2$ pic présentent un MFM d'extension du côté le plus atteint à  $60^\circ.s^{-1}$  plus élevé, ainsi qu'un niveau d'activité physique plus important par rapport à ceux n'atteignant pas les valeurs prédites ( $p \leq 0.009$ ). **Ces résultats secondaires confirment l'influence prépondérante de l'activité physique sur les performances aérobies des patients, comparativement à la sévérité de la maladie. Cette dernière ne serait pas un frein à l'amélioration des performances, du moins jusqu'au stade H&Y III. De même, un faible niveau de force du quadriceps du côté le plus atteint serait aussi un facteur limitant les performances aérobies des patients. L'entraînement de cette qualité musculaire pourrait constituer un objectif préparatoire au reconditionnement aérobie des patients.**

Seuls 53% des patients testés dans la présente étude ont atteint les critères de maximalité d'effort. Peu d'études ont explicitement rapporté la proportion de patients atteignant un effort de type maximal en fin de test à l'effort ; selon les critères utilisés, cette proportion varierait entre 11 à 85% des patients.<sup>3, 62</sup> Les hypothèses quant aux raisons de cette sollicitation métabolique incomplète restent sans réponse dans ce travail, mais diverses pistes réflexives peuvent néanmoins être proposées. Tout d'abord, **des troubles dysautonomiques cardiaques** se manifestant par une fréquence d'effort réduite ou des symptômes d'hypotension d'effort,<sup>64, 65</sup> seraient présent très tôt dans la MP.<sup>66</sup> Le faible taux de patients atteignant leur fréquence cardiaque maximale prédite (58%) dans notre travail pourrait être une manifestation de ces troubles dysautonomiques. De manière intéressante cependant, la fréquence maximale atteinte par les patients parkinsoniens, et non celle des sujets sains est corrélée au niveau d'activité physique mesurée par le PASS. **Cette observation pourrait signifier une influence bénéfique d'un comportement actif sur les troubles dysautonomiques cardiaques ; ou au contraire montrer que les troubles dysautonomiques cardiaques limitent la participation des patients en raison, peut-être, d'une fatigue accrue durant l'effort. Cette corrélation motive un examen de la réponse à l'effort préalablement à une intervention de type reconditionnement.** Nous pensons également que **les troubles du mouvement d'origine centrale** puissent affecter la PMA et la capacité à produire un effort intense des patients,

en particulier la bradykinésie qui est décrite comme « *une incapacité à suffisamment énergiser le muscle agoniste durant le mouvement* ». <sup>67</sup> Ceci pourrait aboutir à la production d'une moindre puissance musculaire des membres inférieurs susceptible d'influencer l'intensité de l'effort produit. La bradykinésie se manifeste aussi par une irrégularité de la production de mouvements répétitifs (tapotement doigts, pieds, ...). Une étude biomécanique a aussi rapporté une certaine irrégularité de la puissance générée au cours des cycles de pédalage sur vélo chez les patients parkinsoniens. <sup>68</sup> Nous avons également pu observer visuellement des mouvements de pédalage irréguliers lors des tests de certains patients. Enfin, **le manque d'activité physique et le déconditionnement** jouent certainement un rôle dans l'incapacité à atteindre un effort métabolique maximal. Des facteurs relevant de l'engagement volitif pourraient également être à l'origine d'une interruption prématurée de l'effort. Une méconnaissance de ses capacités physiques et une représentation psychique erronée de l'effort intense, liées à l'inactivité, <sup>34, 69</sup> et à des croyances erronées quant à la pratique d'exercice chez les personnes en état de handicap ont pu limiter l'engagement volitif des participants. Ces facteurs motivationnels sont, par ailleurs, susceptibles d'être aggravés par l'apathie, la dépression et la kinésiophobie inhérentes à cette pathologie.

De manière originale, nous nous sommes également intéressés aux performances sous-maximales des patients en calculant la  $VO_2$  au seuil ventilatoire et pour un effort sous-maximale minimal atteint par tous les sujets. Le seuil ventilatoire correspond au point où la ventilation augmente de manière disproportionnée par rapport à l'augmentation de la consommation d' $O_2$  et traduit l'implication du métabolisme anaérobie à la fourniture d'énergie. La *Figure II-2* illustre l'évolution de la consommation d' $O_2$  au cours de l'effort par les données individuelles de trois patients et trois sujets contrôles. Nos résultats montrent une consommation d' $O_2$  au seuil ventilatoire tendant à être diminuée chez les patients. Un seuil ventilatoire survenant de manière précoce est souvent considéré comme un signe de déconditionnement physique. La consommation d' $O_2$  pour un effort d'une intensité de 60 Watts tend également à être plus importante chez les patients. Bien que ces résultats ne tiennent pas compte de la stature individuelle, cette tendance montre un coût énergétique de l'effort sous-maximal plus élevé qui pourrait refléter une mauvaise économie de mouvement des patients. Ce paramètre est d'ailleurs corrélé à la sévérité de la maladie et montre une réduction significative chez les patients modérément atteints par rapport aux sujets sains, mais aussi aux patients débutants. Il serait en conséquent utile de tenir compte d'une mauvaise économie de mouvement aux stades modérés de la MP sur les performances aérobies des patients.

Ce chapitre avait pour objectif d'identifier de manière intégrative les différentes composantes de l'aptitude physique chez des patients atteints de la MP. C'est à notre connaissance la première fois que plusieurs dimensions de la performance physique sont abordées de manière intégrative. Malheureusement, le prix à payer pour une telle approche est une durée d'évaluation prolongée, susceptible d'induire une fatigue exacerbée au fil des tests, mais surtout de voir l'état moteur se modifier avec l'apparition de phénomènes *OFF* chez certains patients. Nous avons donc dû veiller à une durée de test raisonnable et sélectionner a priori les épreuves nous paraissant les plus pertinentes, au prix de l'exclusion de certaines composantes essentielles de l'aptitude physique. Par exemple, seuls des paramètres de force maximale ont été rapportés, cependant il aurait été également pertinent de s'intéresser à d'autres qualités musculaires telles que l'endurance ou

d'explorer des paramètres électro-physiologiques tels que l'activation des muscles agonistes et antagonistes au cours de l'épreuve de force.

Par ailleurs, la souplesse est une composante essentielle de l'aptitude physique qui n'a pas été explorée dans ce travail. Deux tests de référence rapides permettent d'évaluer globalement la souplesse du corps : le test de flexion antérieure de *Schöber* et le *Sit and Reach*, ces tests évaluent majoritairement la souplesse de la chaîne musculaire postérieure, ce qui ne correspond pas au schéma habituel des rétractions musculo-tendineuses et raideurs articulaires décrites dans la MP. Ces tests restent donc peu pertinents dans cette étude. Il aurait été difficile de réaliser une évaluation analytique standardisée de plusieurs articulations clés, notamment en raison des difficultés liées à la reproductibilité des mesures goniométriques et de la variabilité de l'état moteur des patients. Une évaluation quantifiée ou clinique de l'équilibre des patients aurait également pu compléter la batterie de test, bien que les troubles de l'équilibre postural soient surtout présents aux stades modérés à avancés de la MP. Par ailleurs, l'entretien de la mobilité articulaire et les corrections posturales font déjà partie intégrante de la prise en charge courante de la MP en kinésithérapie et nécessitent une approche particulièrement individualisée difficilement assimilable à une étude clinique.<sup>2</sup> Enfin, une évaluation de l'habileté motrice aurait efficacement complété notre batterie de tests. En particulier un test chronométré de rapidité lors de mouvements alternatifs des membres inférieurs aurait permis d'observer l'influence de l'habileté des membres inférieurs sur les performances du test à l'effort des patients.

En ce qui concerne le recrutement, la participation sur base volontaire a certainement influencé les résultats de l'étude. Il est en effet probable que nos résultats surestiment le niveau de performances physiques dans la population parkinsonienne générale en incluant des patients particulièrement sensibilisés à la pratique d'exercice physique, et certainement parmi les moins déconditionnés. En outre, nos conclusions ne s'appliquent certainement pas aux patients présentant une maladie avancée, en raison notamment des troubles moteurs et non-moteurs susceptibles d'interférer avec l'exécution des tests, ainsi que la mobilité réduite pouvant entraver la pratique d'exercice physique.

## 5. Conclusion

---

Nos résultats montrent à la fois des performances aérobies et musculaires affectées par la MP. La perte de force est non-homogène et toucherait particulièrement les muscles les moins sollicités au quotidien, c'est-à-dire les fléchisseurs du genou. Les patients présentent aussi une asymétrie de force aux dépens du côté le plus symptomatique. Ces modifications sont bien entendu à prendre en compte dans l'établissement d'éventuels programmes de renforcement musculaire. Contre toute attente, la vitesse de mouvement n'a pas influencé les performances de force isocinétique de l'articulation du genou. Cependant, la complexité des troubles du contrôle moteur dans la MP pourrait avoir influencé ce résultat. Il serait en conséquent utile de comparer plusieurs modalités d'évaluation de la force dans cette population particulière et d'établir des recommandations d'utilisation en fonction de la qualité musculaire d'intérêt.

Les performances aérobies sont également affectées par la MP, et on observe à la fois une réduction de la puissance produite au pic d'effort, ainsi que de la  $VO_{2pic}$ , accompagnés d'une impossibilité pour près de la moitié des patients d'atteindre un effort métabolique maximal. Ces résultats pourraient être liés aux troubles dysautonomiques cardiaques, à une moindre efficacité de mouvement chez les patients les plus sévèrement atteints, au déconditionnement physique et au niveau d'activité physique réduit, mais également à des facteurs motivationnels. De plus, la force du quadriceps le plus atteint pourrait être un facteur limitatif des performances aérobies des patients. Ceci reste à vérifier par le biais d'études interventionnelles.

L'absence de corrélations entre performances physiques et la sévérité de la maladie suggère que le bouleversement des schémas moteurs et le déconditionnement physique l'accompagnant pourraient se produire très tôt dans le décours de la maladie. La sévérité de la maladie ne serait pas un obstacle au maintien des performances physiques jusqu'au stade modéré. Par contre, la forte contribution du niveau d'activité physique à la variabilité des performances montre toute l'influence du comportement des patients sur leur déconditionnement physique et souligne l'intérêt de l'évaluation de programmes de reconconditionnement physique adaptés dans cette population. Cependant, le niveau d'activité physique réduit des patients, malgré sa contribution aux performances observées ne suffisait pas à expliquer à lui seul les performances altérées des patients.

## 6. Bibliographie

---

1. Keus, S.H.J., et al., Physical therapy in Parkinson's disease: Evolution and future challenges. *Mov Disord*, 2009. **24**(1): p. 1-14.
2. Keus, S.H., et al., European physiotherapy guideline for Parkinson's Disease. **28** suppl1. 2013: KNGF parkinsonNet.
3. K., S.R., P.E. J., and J. J., exercise performance in those having Parkinson's disease and healthy normals. *Med Sci Sports Exerc*, 1999. **31**(6): p. 761-6.
4. Protas, E.J., et al., Cardiovascular and metabolic responses to upper- and lower-extremity exercise in men with idiopathic Parkinson's disease. *Phys Ther*, 1996. **76**(1): p. 34-40.
5. Speelman, A.D., et al., Cardiovascular responses during a submaximal exercise test in patients with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2012. **2**(3): p. 241-7.
6. Ziemssen, T. and H. Reichmann, Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010. **289**(1-2): p. 74-80.
7. Inkster, L.M., et al., Leg muscle strength is reduced in Parkinson's disease and relates to the ability to rise from a chair. *Mov Disord*, 2003. **18**(2): p. 157-162.
8. Borgues E.D., et al., Isokinetic muscle strength of knee extensors in individuals with parkinson's disease. *Fisioter. Mov.*, 2013. **26**(4): p. 803-811.
9. Malicka I., et al., Parameters characterising isokinetic muscular activity in patients with Parkinson's disease – a pilot study *Med Rehabil*, 2006. **10**(3): p. 29-37.
10. Durmus, B., et al., Lower extremity isokinetic muscle strength in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 2010. **17**(7): p. 893-896.
11. Frazzitta, G., et al., Differences in muscle strength in parkinsonian patients affected on the right and left side. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0121251.
12. Maetzler, W., I. Liepelt, and D. Berg, Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(12): p. 1158-1171.
13. Canning CG., et al., Parkinson's Disease: An Investigation of Exercise Capacity, respiratory Function, and Gait. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. **78**(2): p. 199-207.
14. Hughes, A.J., et al., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
15. Llebaria, G., et al., Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008. **23**(11): p. 1546-50.
16. Croisier, J.L. and J.M. Crielaard, Exploration isocinétique: analyse des paramètres chiffrés. *Ann Réadapt Med Phys*, 1999. **42**(9): p. 538-545.
17. Maquet D., D.C., Demoulin, Forthomme B., Crielaard JM, Croisier JL, Exploration isocinétique et électromyographique des fléchisseurs et extenseurs de genou : application à des populations souffrant de douleurs chroniques, in 5ème Journée Belge d'Isocinétisme 2005: Bruxelles.
18. Bampouras, T.M. and S. Dewhurst, A comparison of bilateral muscular imbalance ratio calculations using functional tests. *J Strength Cond Res*, 2017.
19. Fairbairn, M.S., et al., Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults. *Chest*, 1994. **105**(5): p. 1365-9.
20. Tanaka, H., K.D. Monahan, and D.R. Seals, Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(1): p. 153-6.
21. Gulati, M., et al., Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the st. James women take heart project. *Circulation*, 2010. **122**(2): p. 130-7.
22. Brawner, C.A., et al., Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *Am Heart J*, 2004. **148**(5): p. 910-4.
23. Beaver, W.L., K. Wasserman, and B.J. Whipp, A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, 1986. **60**(6): p. 2020-7.
24. Snaith, R.P. and A.S. Zigmond, The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. **292**(6516): p. 344.
25. Krupp, L.B., et al., The fatigue severity scale- application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus-erythematosus. *Arch Neurol*, 1989. **46**(10): p. 1121-1123.
26. Jackson, A.S., et al., Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*, 1990. **22**(6): p. 863-70.
27. Randall, C.R., et al., Validation of SenseWear Pro Armband calorimeter to assess energy expenditure during various modes of activity. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. **35**(5): p. S284.

28. Fritz, C.O., P.E. Morris, and J.J. Richler, Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*, 2012. **141**(1): p. 2-18.
29. O'Brien, R.M., A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Qual Quant*, 2007. **41**(5): p. 673-690.
30. Thacker, E.L., et al., Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008. **23**(1): p. 69-74.
31. Xu, Q., et al., Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2010. **75**(4): p. 341-8.
32. Saaksjarvi, K., et al., Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *Eur J Epidemiol*, 2014. **29**(4): p. 285-92.
33. Ferti, E., A. Doppelbauer, and E. Auff, Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison with healthy seniors. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1993. **5**(2): p. 157-61.
34. van Nimwegen, M., et al., Physical inactivity in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2011. **258**(12): p. 2214-21.
35. Toth, M.J., P.S. Fishman, and E.T. Poehlman, Free-living Daily Energy Expenditure in Patients with Parkinson's Disease. *Neurology*, 1997. **48**(1): p. 88-91.
36. Demarest S., et al., Enquête de santé 2013, rapport 2 : comportements de santé et style de vie, i.s.d.s. publique, Editor. 2014: Bruxelles.
37. Watson, K.B., et al., Physical Inactivity Among Adults Aged 50 Years and Older - United States, 2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2016. **65**(36): p. 954.
38. Jorgensen, H.U., et al., Free-living energy expenditure reduced after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2012. **32**(3): p. 214-20.
39. Sjöström, M., et al., Health-enhancing physical activity across European Union countries: the Eurobarometer study. *J Public Health*, 2006. **14**(5): p. 291-300.
40. Robichaud, J.A., et al., Greater impairment of extension movements as compared to flexion movements in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 2004. **156**(2): p. 240-54.
41. Corcos, D.M., et al., Strength in Parkinson's disease: Relationship to rate of force generation and clinical status. *Ann Neurol*, 1996. **39**(1): p. 79-88.
42. Garrett, W.E., Jr., J.C. Califf, and F.H. Bassett, 3rd, Histochemical correlates of hamstring injuries. *Am J Sports Med*, 1984. **12**(2): p. 98-103.
43. Staron, R.S., et al., Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. *J Histochem Cytochem*, 2000. **48**(5): p. 623-9.
44. Kelly, N.A., et al., Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. *J Appl Physiol*, 2014. **116**(5): p. 582-92.
45. Hortobágyi, T., et al., Old adults perform activities of daily living near their maximal capabilities. *J Gerontol Series A, Biol Sci Med Sci*, 2003. **58**(5): p. M453.
46. Hughes, M.A., B.S. Myers, and M.L. Schenkman, The role of strength in rising from a chair in the functionally impaired elderly. *J Biomech*, 1996. **29**(12): p. 1509-1513.
47. Mazzoni, P., B. Shabbott, and J.C. Cortes, Motor control abnormalities in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012. **2**(6): p. a009282.
48. Redgrave, P., et al., Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(11): p. 760-72.
49. Nieuwboer, A., et al., Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. **78**(2): p. 134-40.
50. Petzinger, G.M., et al., Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(7): p. 716-726.
51. Mazzoni, P., A. Hristova, and J.W. Krakauer, Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci*, 2007. **27**(27): p. 7105-16.
52. Allen, N.E., et al., Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. **24**(9): p. 1344-51.
53. Kakinuma, S., et al., Muscle weakness in Parkinson's disease: Isokinetic study of the lower limbs. *Eur Neurol*, 1998. **39**(4): p. 218-222.
54. Nogaki, H., S. Kakinuma, and M. Morimatsu, Movement velocity dependent muscle strength in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 1999. **99**(3): p. 152-157.
55. Nocera, J.R., et al., Knee Extensor Strength, Dynamic Stability, and Functional Ambulation: Are They Related in Parkinson's Disease? *Arch Phys Med Rehabil*, 2010. **91**(4): p. 589-595.
56. Scott, R.M., et al., Progression of unilateral tremor and rigidity in Parkinson's disease. *Neurology*, 1970. **20**(7): p. 710-4.

57. Taub, E., et al., The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys*, 2006. **42**(3): p. 241-56.
58. Page, S.J., D.R. Gater, and Y.R.P. Bach, Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004. **85**(8): p. 1377-81.
59. Ryan, A.S., et al., Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002. **83**(12): p. 1703-7.
60. Lee, K.S., W.H. Lee, and S. Hwang, Modified constraint-induced movement therapy improves fine and gross motor performance of the upper limb in Parkinson disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011. **90**(5): p. 380-6.
61. Tuite, P., N. Anderson, and J. Konczak, Constraint-induced movement therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005. **20**(7): p. 910-1.
62. Katzell, L.I., et al., Repeatability of Aerobic Capacity Measurements in Parkinson Disease. *Med Sci Sports Exerc*, 2011.
63. DiFrancisco-Donoghue, J., et al., Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. *Mov Disord*, 2009. **24**(12): p. 1773-8.
64. Reuter I., E.M., Freiwaldt, J., Baas, H., Exercise test in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*, 1999. **9**: p. 129-34.
65. Werner, W.G., J. DiFrancisco-Donoghue, and E.M. Lamberg, Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*, 2006. **30**(2): p. 68-73.
66. Takatsu, H., et al., Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med*, 2000. **41**(1): p. 71-7.
67. Glendinning, D.S. and R.M. Enoka, Motor Unit Behavior in Parkinson's Disease. *Phys Ther*, 1994. **74**(1): p. 61-70.
68. Ridgel, A.L., et al., Variability in Cadence During Forced Cycling Predicts Motor Improvement in Individuals With Parkinson's Disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2013. **21**(3): p. 481-489.
69. Chaudhuri, K.R. and A.H. Schapira, Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(5): p. 464-74.



# CHAPITRE III

## Caractérisation de la mobilité de patients atteints de maladie de Parkinson au stade débutant à modéré par analyse accélérométrique et fonctionnelle de la marche

---

Communication et publication associées à ce chapitre :

Demonceau, M., M. Boutaayamou, D. Maquet, et G. Garraux,, Gait quantification through accelerometers and clinical tests: application to pathological gait, in International congress of biomedical engineering and physiotherapy. 2015: Brussels.

Demonceau, M., A. F. Donneau, J.L. Croisier, E. Skawiniak, E. , M. Boutaayamou, D. Maquet, e G. Garraux, Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients with Mild to Moderate Parkinson's disease. IEEE J Biomed Health Inform, 2015. **19**(6): p. 1803-08.



*“Movement are the silent music of the body”*

*-William Harvey*



# 1. Introduction

---

La capacité à se déplacer en sécurité dans son environnement revêt une importance toute particulière pour les patients atteints de MP qui identifient eux-mêmes les troubles axiaux et de la marche comme les plus grands contributeurs à leur handicap.<sup>1, 2</sup> Dans la MP, on distingue typiquement des modifications lors de la marche continue, présentes à tout moment lorsque le patient se déplace en ligne droite, et des troubles paroxystiques consistant principalement en *freezing* ou hésitations pouvant se produire principalement au premier pas ou aux changements de directions.

Les troubles de la marche continue peuvent être subtils aux stades débutants de la MP. L'observation visuelle, même par un professionnel de la santé aguerri, ne permet pas toujours d'objectiver une altération des pas. Beaucoup d'équipes médicales spécialisées se tournent alors vers une analyse instrumentale de la marche. Cette dernière va du simple chronométrage à l'utilisation d'outils avancés tels que tapis ou semelles baro-sensibles et divers types de captures optiques, ou encore accélérométriques. Les analyses instrumentales présentent, en outre, l'avantage de fournir une quantification chiffrée, moins subjective que les échelles cliniques. La quantification des variables de marche permet aussi un suivi tout au long de la prise en charge du patient, ainsi qu'une comparaison aux données normatives de la littérature. Cependant, les données issues d'études de laboratoires spécialisés en analyse du mouvement, peu nombreux dans notre pays, ou réalisées à partir d'instruments de mesure prototypiques revêtent un intérêt limité pour la plupart des cliniciens, dont les moyens techniques et financiers permettent rarement ce genre d'analyses. L'accélérométrie est une technologie qui connaît actuellement un développement considérable en tant que capteur du mouvement humain en raison de son coût limité, de la maniabilité et de la facilité de mise en place lors d'une analyse ambulatoire.<sup>3</sup>

En ce qui concerne la MP, la littérature s'accorde généralement sur une vitesse de déplacement ralentie associée à une réduction de la longueur des pas.<sup>4-6</sup> De nombreuses études présentent aussi des paramètres de marche plus avancés, extraits au moyen de technologies novatrices. Celles-ci se limitent souvent à de petits effectifs de patients en raison d'une mise en place et d'un traitement des données fastidieux.<sup>6, 7</sup> Hass et coll. ont publié des valeurs de référence pour des paramètres spatio-temporaux basiques obtenus partir d'un tapis baro-sensible permettant d'évaluer 5.8 m de marche continue, chez 310 patients classés selon la sévérité de la maladie.<sup>8</sup> Cette étude non-contrôlée a conclu à une dégradation de la plupart des paramètres spatio-temporaux aux stades avancé (H&Y=III-IV) par rapport aux stades légers (H&Y  $\leq$  I.5) à modérés (H&Y II-II.5) de la MP.<sup>8</sup> La dégradation de la marche semble cependant manifeste à la simple observation visuelle des patients aux stades modéré à avancé, et une description contrôlée d'un échantillon raisonnable de patients aux stades débutant à modéré de la MP, ne serait donc pas superflue.

La nature complexe et variable au cours du temps de l'expression des troubles de la marche associés à la MP rend parfois leur observation aléatoire lors de l'examen clinique. C'est pourquoi les épreuves plus fonctionnelles sont particulièrement appréciées des cliniciens. Chez les patients à la marche relativement préservée, on utilise souvent des épreuves de double tâche pour mettre en

évidence une altération des pas.<sup>9-11</sup> Cependant, l'impact d'une double tâche sur la qualité de la marche n'est pas nul pour les sujets sains, même jeunes.<sup>12</sup> Il est aussi possible qu'une grande partie des modifications observées soient déjà présentes en marche simple chez les patients parkinsoniens. Peu d'étude ont tenu compte de ceci dans leurs travaux, surestimant l'effet réel de la double tâche sur la marche des patients.<sup>13</sup>

L'observation des troubles épisodiques de la marche est particulièrement hasardeuse, en particulier lorsque le patient se sait observé et exerce un plus grand contrôle attentionnel sur ses pas. C'est pourquoi l'incidence des troubles épisodiques est plus souvent rapportée par questionnaires permettant au patient d'identifier et de rapporter les phénomènes tels qu'ils se produisent lors des activités quotidiennes, ainsi que leurs circonstances de survenue.<sup>14</sup> Finalement, l'évaluation de la mobilité des patients devrait également passer par les tests de terrain car ceux-ci constituent certainement les outils les plus utilisés par le kinésithérapeute. Ces différentes informations apportent des informations complémentaires aux mesures instrumentales et sont peut-être plus représentatives du retentissement des troubles de la marche sur les activités quotidiennes.

Enfin, le maintien d'un mode de vie actif et d'une bonne condition physique est une recommandation élémentaire tant pour les patients atteints de MP que pour les personnes vieillissantes saines.<sup>15-19</sup> Il est admis que la force musculaire a un impact sur la mobilité et l'autonomie de la personne âgée pour qui les activités quotidiennes telles que se lever d'une chaise ou descendre les escaliers se font au prix d'une plus grande sollicitation relative du quadriceps par rapport aux personnes jeunes.<sup>20</sup> La force du quadriceps des sujets âgés serait aussi un déterminant indépendant de leur vitesse de déplacement.<sup>21</sup> Chez le patient atteint de MP, la force du quadriceps serait associée négativement à la peur de chuter,<sup>11</sup> et positivement au périmètre de marche.<sup>22</sup> L'interconnexion entre performances physiques et mobilité fonctionnelle dans ces populations frêles représente un fondement important de la prise en charge rééducative.

Les objectifs principaux de ce travail consistent à observer si les résultats de la littérature sont reproductibles à partir d'un accéléromètre lombaire commercial, en particulier la relation *vitesse - longueur des foulées - cadence*, qui sera notamment explorée lors de la marche à allure la plus rapide possible. L'étude des effets d'une double tâche, réputée pour son impact particulier sur la qualité de marche des patients MP, a été complétée par le calcul de coûts de la double tâche permettant de tenir compte des performances de base des sujets.

Notre objectif est également de décrire les principales modifications de la marche de patients débutant à modéré, en parallèle à leurs caractéristiques cliniques et physiques. Ceci n'a, à notre connaissance, encore jamais été proposé. L'étude des relations entre performances physiques et mobilité permettrait pourtant d'identifier les aspects primordiaux de la fonction physique susceptibles d'influencer la mobilité des patients, ce qui constitue une première étape dans l'élaboration d'une prise en charge rééducative. L'étude de des relations entre paramètres de marche et principales caractéristiques cliniques ouvre également une piste d'identification de certains marqueurs de la progression de la MP ou de facteurs de risque tels que, par exemple, la chute. Ceci constitue les objectifs secondaires de ce travail.

## 2. Méthode

---

### 2.1. Population et recrutement

Les échantillons de population étudiés, le recrutement et les critères d'inclusion et exclusion sont similaires à ceux décrits au *Chapitre II* comparant les performances physiques d'un groupe de patients atteints de MP débutante à modérée (stade H&Y I-III). Dès lors, les patients devaient satisfaire aux critères diagnostics de la banque de cerveaux du Royaume-Uni (UKBBC),<sup>23</sup> présenter une maladie au stade compris entre I et III sur l'échelle H&Y. Les critères d'exclusion pour les deux groupes étaient une pathologie rhumatologique, traumatique, cardiaque ou respiratoire entraînant des répercussions fonctionnelles ou représentant une contre-indication à l'effort physique intense, un score <123 sur l'échelle MDRS (Mattis Dementia Rating Scale). Des questionnaires ont permis d'évaluer l'incidence de symptômes anxieux et dépressifs (HAD), et de la fatigue (FSS) tel que décrits au *Chapitre II*. Chez les patients parkinsoniens, le questionnaire PDQ-39 a permis d'évaluer par un score en pourcent les répercussions de la MP sur la qualité de vie selon huit domaines différents. Nous avons uniquement reporté ici le score de l'échelle de mobilité. Un score élevé est représentatif de répercussions importantes sur la qualité de vie des patients.<sup>24</sup> Le protocole expérimental de l'étude a été approuvé par le comité d'Ethique de l'ULiège (n° B70720096974), et chaque participant a attesté par écrit de son consentement éclairé avant de prendre part à l'étude.

### 2.2. Protocole expérimental

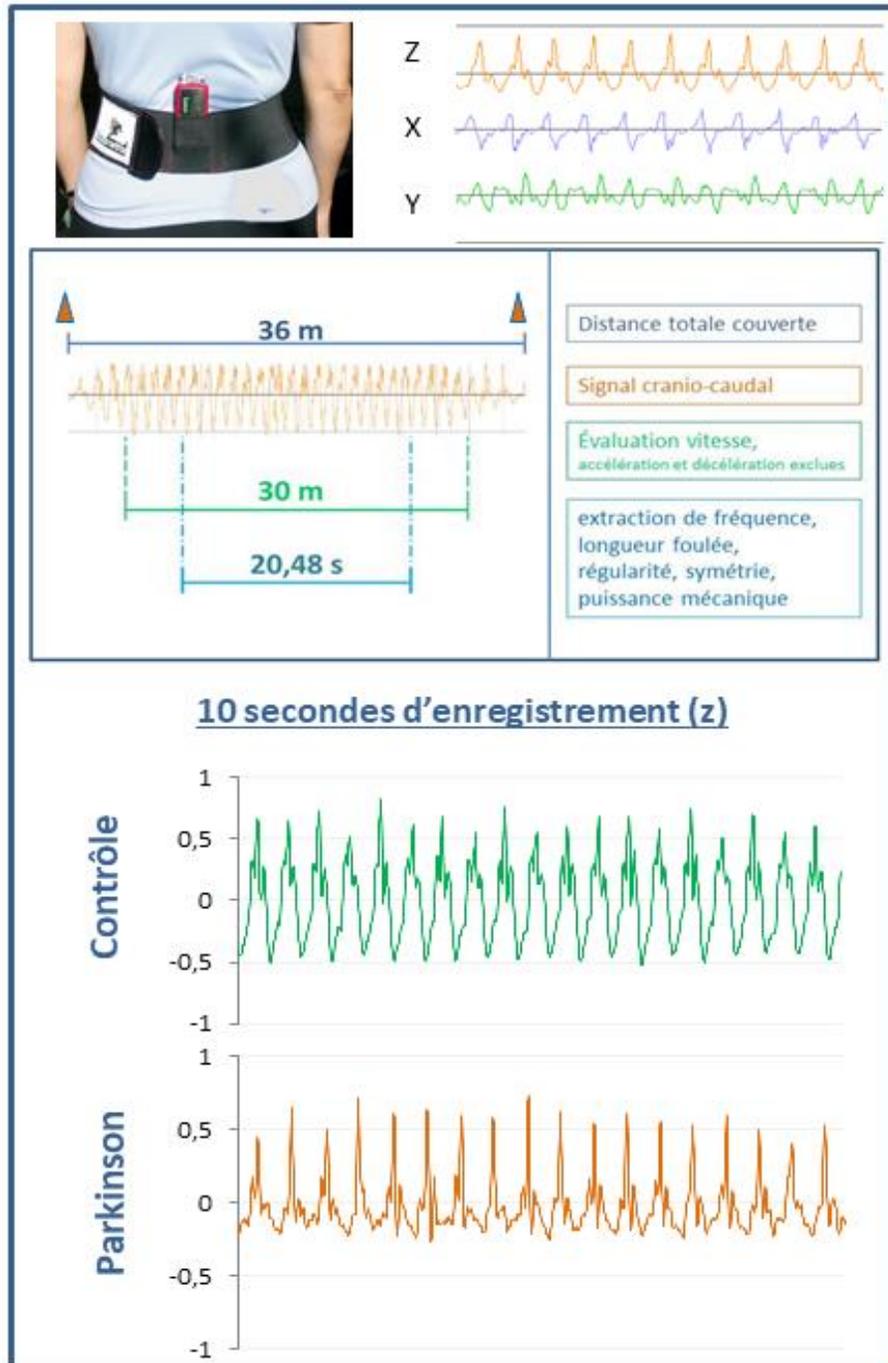
Les paramètres présentés ont été relevés lors des mêmes sessions que les mesures de performances physiques (cf. *Chapitre II, Figure II-1*). La session de test débutait par une évaluation instrumentale des paramètres spatio-temporaux de la marche (environ 200 m parcourus), suivi du test de force isocinétique. Après complétion des questionnaires et 20 minutes de repos standardisé, un test à l'effort de type maximal sur bicyclette ergométrique était réalisé. À la suite d'un second repos standardisé de 30 minutes, le test de six minutes de marche (T6M) était accompli. Les évaluations étaient réalisées durant l'état moteur *ON* des patients. Plusieurs mesures ont été prises afin de favoriser un état moteur *ON*, Ces dernières sont détaillées au *Chapitre II*.

#### 2.2.1. Analyse instrumentale de la marche

Les paramètres spatio-temporaux de marche ont été recueillis au moyen d'un accéléromètre lombaire (Locométrix®, Centauremétrix, Evry, France) et d'un chronomètre.<sup>25</sup> Le Locometrix est composé d'un accéléromètre triaxial et d'un enregistreur de données encastré dans une boîte de 80x35x18 mm et pesant moins de 50g. Le dispositif était fixé par une ceinture semi-élastique à la taille du sujet, derrière les troisième et quatrième vertèbres lombaires, à proximité du centre de gravité du corps humain lors de la marche. L'axe vertical (z) de l'accéléromètre était aligné avec l'axe cranio-caudal du corps. Les axes x et y étaient alignés respectivement avec les axes antéro-postérieur et médio-latéral. Les accélérations

selon ces trois plans de l'espace étaient enregistrées à la fréquence de 100Hz. La *Figure III-1* montre à titre illustratif un échantillon des signaux d'accélération de marche stabilisée à allure de confort recueilli chez un sujet sain et un patient atteint de MP. Pour chaque enregistrement, les sujets parcouraient une distance totale de 36 mètres indiquée par des cônes colorés, dans un couloir dégagé et rectiligne d'une largeur de 3.2 mètres.

**Figure III-1** Description du dispositif accélérométrique et du protocole expérimental



*x : axe antéropostérieur ; y :axe médio-latéral ; z : axe cranio-caudal.*

Cinq paramètres spatio-temporels (la vitesse de déplacement, la fréquence et la longueur des foulées, la régularité et la symétrie des pas) ont été relevés, ainsi que les puissances du signal d'accélération selon les trois plans de l'espace. La **vitesse de déplacement** était calculée à partir du temps chronométré nécessaire pour parcourir 30 mètres de marche stabilisée ( $vitesse = \frac{30\text{ m}}{temps\ (s)}$ , en  $m.s^{-1}$ ). Les enregistrements ont été analysés au moyen du logiciel ad-hoc fourni par la firme Centauremetrix

Un échantillon de 20,48 secondes de marche stabilisée excluant les phases d'accélération et décélération, a permis de déterminer automatiquement les autres variables ; si nécessaire cet échantillon était raccourci à 10,24 s lorsque qu'un patient marquait un arrêt durant le test, afin de garder un échantillon d'un échantillon continu de marche. La marche étant un mouvement cyclique, il est possible d'extraire un spectre de fréquence du signal enregistré, en considérant une vitesse de déplacement comme constante. Ce spectre de fréquence a été automatiquement extrait du signal cranio-caudal au moyen d'un algorithme appelé *transformée rapide de Fourier*.<sup>25, 26</sup> La fréquence dominante extraite au moyen de la *transformée de Fourier* correspond à la fréquence des pas. Cette fréquence des pas était ensuite divisée par deux afin d'obtenir la **fréquence d'une foulée**. La **longueur des foulées** était ensuite automatiquement calculée à partir de la formule :  $longueur\ foulée\ (m) = \frac{vitesse\ (m.s^{-1})}{Fréquence\ (Hz)}$

Les **indices de régularité et symétrie** des pas successifs étaient automatiquement calculés à partir de  $C_21$  et  $C_22$ , les deux premiers coefficients d'une fonction d'autocorrélation appliquée au signal cranio-caudal. L'utilisation de fonctions d'autocorrélation est recommandée pour la quantification de la régularité des pas par accélérométrie.<sup>27</sup> Ces coefficients représentent respectivement la variabilité des pas et foulées. L'indice de régularité quantifie la similitude en terme de durée, amplitude et forme du signal cranio-caudal des pas et des foulées successives. Il est calculé à partir de l'équation :  $régularité = (C_21 + C_22) \times 100$ . La symétrie des pas est calculée à partir de l'équation :  $symétrie = (C_21 / C_22) \times 100$ . Cet indice est sensible à la similitude en terme de durée, amplitude et forme du signal cranio-caudal, indépendamment de la similitude des foulées successives. Ces deux variables n'ont pas d'unité, ils sont exprimés en unité arbitraire (ua). L'échantillon de 20,48 s respecte les recommandations pour une reproductibilité optimale de la variabilité du pas.<sup>28</sup>

Les **puissances du signal accélérométrique selon les trois axe de mouvement** ont également été extraites automatiquement au moyen de l'intégrale au cours du temps de l'algorithme de la *transformée de Fourier*, élevée au carré.<sup>25</sup> Cette fonction représente la répartition de la puissance d'un signal selon les fréquences qui le composent, et il est possible d'en extraire la puissance moyenne dominante.<sup>29</sup> Les paramètres de puissance ont été calculés pour chacun des axes de l'accéléromètre (cranio-caudale, antéro-postérieur et médio-latéral). Cette puissance est exprimée initialement en  $g^2.Hz^{-1}$ . Cependant, les développeurs du Locometrix ont préféré transformer la variable de manière à l'exprimer en  $Watts.kg^{-1}$ , une unité plus familière pour les biomécaniciens. Cependant, cette unité peut prêter à confusion quant à la nature de cette puissance et de ce qu'elle exprime, car il s'agit bien de la puissance d'un signal et non d'une puissance mécanique.<sup>30</sup>

La transformation utilisée par les développeurs du Locometrix pour le changement d'unité est

$$\frac{g^2}{Hz} = \frac{[9.81 \text{ m.s}^{-2}]^2}{Hz} = \frac{96.17 \text{ m}^2\text{s}^{-4}}{Hz} = 96.17 \frac{\text{m}^2}{\text{s}^4} \cdot \frac{\text{s}}{1} = 96.17 \frac{\text{m}^2}{\text{s}^3} = 96.17 \frac{\text{m}^2}{\text{s}^3} \cdot \frac{\text{kg}}{\text{kg}} = 96.17 \frac{\text{kg.m}}{\text{s}^2} \cdot \frac{\text{m}}{\text{s}} \cdot \frac{1}{\text{kg}} = 96.17 \text{ N} \cdot \frac{\text{m}}{\text{s}} \cdot \frac{1}{\text{kg}} = 96.17 \frac{\text{Watts}}{\text{kg}}$$

Les variables de puissance expriment la quantité d'énergie du signal d'accélération par unité de temps. Puisqu'elles sont calculées à partir de la *transformée de Fourier*, ces variables dépendent de l'amplitude du signal et de la vitesse de variation des déplacements à proximité du centre de gravité selon l'axe étudié.<sup>25</sup> C'est pourquoi ces mesures de puissance seraient de bons indicateurs de kinésie du tronc au cours de la marche.<sup>31, 32</sup>

Ces huit variables ont été enregistrées lors de trajets successifs, sous trois conditions de marche différentes selon cet ordre standardisé : (1) familiarisation, (2) à allure de confort, (3) simultanément à une tâche de décompte par « 7 » à partir du chiffre 130, (4) en marchant le plus rapidement possible. Pour la marche à allure de confort les consignes standardisées étaient : « *Tenez-vous droit et immobile, à mon signal, marchez jusqu'au cône situé au bout du couloir à allure confortable, comme si vous vous promeniez. Ne vous arrêtez pas, ne parlez pas et regardez droit devant vous* ». Pour la marche rapide la consigne était de marcher le plus rapidement possible, sans courir. Pour la marche en double tâche arithmétique, aucune consigne de priorisation n'était donnée, excepté d'essayer de ne pas s'arrêter de marcher afin d'obtenir un enregistrement de marche continue. À la fin des enregistrements, un décompte par « 7 » à voix haute en simple tâche (patient assis, chiffre départ : 200) était réalisé durant le temps qui avait été nécessaire pour parcourir les 30 mètres en double tâche « -7 ». Les variables extraites lors de la marche en condition de double tâche sont exprimées à la fois sous forme de données brutes et sous forme de **coût de la double tâche** permettant de tenir compte des performances de base dans chaque groupe. Un exemple est donné ci-dessous pour le coût de la double tâche sur la vitesse de marche. Une valeur positive signe une détérioration du paramètre de marche lors de la double tâche.

$$\text{Coût de la double tâche (vitesse)} = \frac{\text{vitesse de confort} - \text{vitesse en double tâche}}{\text{vitesse de confort}} \times 100$$

La marche la plus rapide possible est également exprimée sous forme de valeurs brutes et **d'index d'accélération volontaire (IAV)**. Exemple pour la vitesse :

$$\text{IAV (vitesse)} = \frac{\text{vitesse rapide} - \text{vitesse de confort}}{\text{vitesse de confort}} \times 100$$

### 2.2.2. Questionnaire de Freezing

La sévérité des troubles paroxystiques de la marche a été évaluée au moyen du questionnaire d'auto-évaluation de la marche et du freezing «*UFOGS*», développé par l'équipe MOVERE du CHU de Liège ; Ce questionnaire quantifie l'importance des troubles de la marche en 10 questions (50 points).<sup>33</sup> Un score élevé est représentatif de troubles de la marche plus invalidants. C'est aussi grâce aux items individuels de ce questionnaire que nous avons identifié les patients chuteurs.

### 2.2.3. Évaluation fonctionnelle de la mobilité

Le T6M a permis d'apprécier le périmètre de marche des patients atteints de la MP de manière reproductible.<sup>34</sup> Les consignes étaient de réaliser des allers-retours sur un trajet de 30 mètres dans un couloir rectiligne. Les consignes et les encouragements respectaient les recommandations de la Société Thoracique Américaine, excepté le demi-tour qui consistaient en un volte-face.<sup>35</sup> Le test *Timed up and go* (TUG) a été réalisé par les participants afin d'évaluer le transfert assis-debout et la marche sur courte distance. Il s'agit pour le sujet de se lever d'une chaise avec dossier sans l'aide des bras, de parcourir trois mètres et de se rasseoir. La reproductibilité de ce test a été éprouvée pour les patients atteints de MP.<sup>34</sup> Toutefois, afin d'être plus distinctif, nous avons décidé de donner pour consigne de réaliser ce test le plus rapidement possible et d'autoriser le patient à courir.

## 2.3. Analyses statistiques

La comparaison des performances des deux groupes de sujets a été réalisée au moyen d'un test *t de Student* pour les variables suivant une distribution Normale et ces données sont présentées sous forme de *Moyenne ± Ecart-type*. Les variables aux distributions asymétriques ou non-Gaussiennes ont été comparées au moyen d'un test *U de Mann-Witney*, et présentées sous forme de *Médiane [Intervalle Interquartile]*. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de ratios de patients et leur significativité a été testée au moyen d'un *test du Chi-carré*. Un nombre important de variables ayant une distribution Non-Gaussienne, il aurait été inapproprié, comme utilisé dans le chapitre précédent, de calculer une taille d'effet au moyen du *d de Cohen* pour ces variables. Cependant, la méthode non-paramétrique basée sur la proportion de variance associée à l'effet ne permet pas de comparaison directe avec la méthode paramétrique. En conséquent nous n'avons pas rapporté les tailles d'effet.

Selon la distribution des données, nous avons utilisé le coefficient de *Pearson* ( $r_p$ ) ou de *Spearman* ( $r_s$ ) pour observer les corrélations entre variables d'intérêt et caractéristiques cliniques des sujets. Les corrélations entre variables de marche et performances physiques ont été testées à partir d'un modèle de régression multiple permettant d'observer le lien entre les variables tout en contrôlant l'influence de l'âge, du sexe et de la taille corporelle considérées comme variables de nuisance susceptibles d'influencer à la fois la marche et les performances physiques.<sup>36-39</sup> Pour chaque analyse réalisée, les résultats montrant une valeur  $p < 0.05$  sont considérés comme significatifs.

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques des populations

Les caractéristiques cliniques et biométriques des participants sont présentées à la *Table III-1*. Aucune différence significative n'apparaît après appariement pour l'âge, la taille, le poids ou le sexe des deux groupes. Nous observons des scores cognitifs significativement différents évalués par la MDRS. L'évaluation clinique des patients confirme l'atteinte légère à modérée.

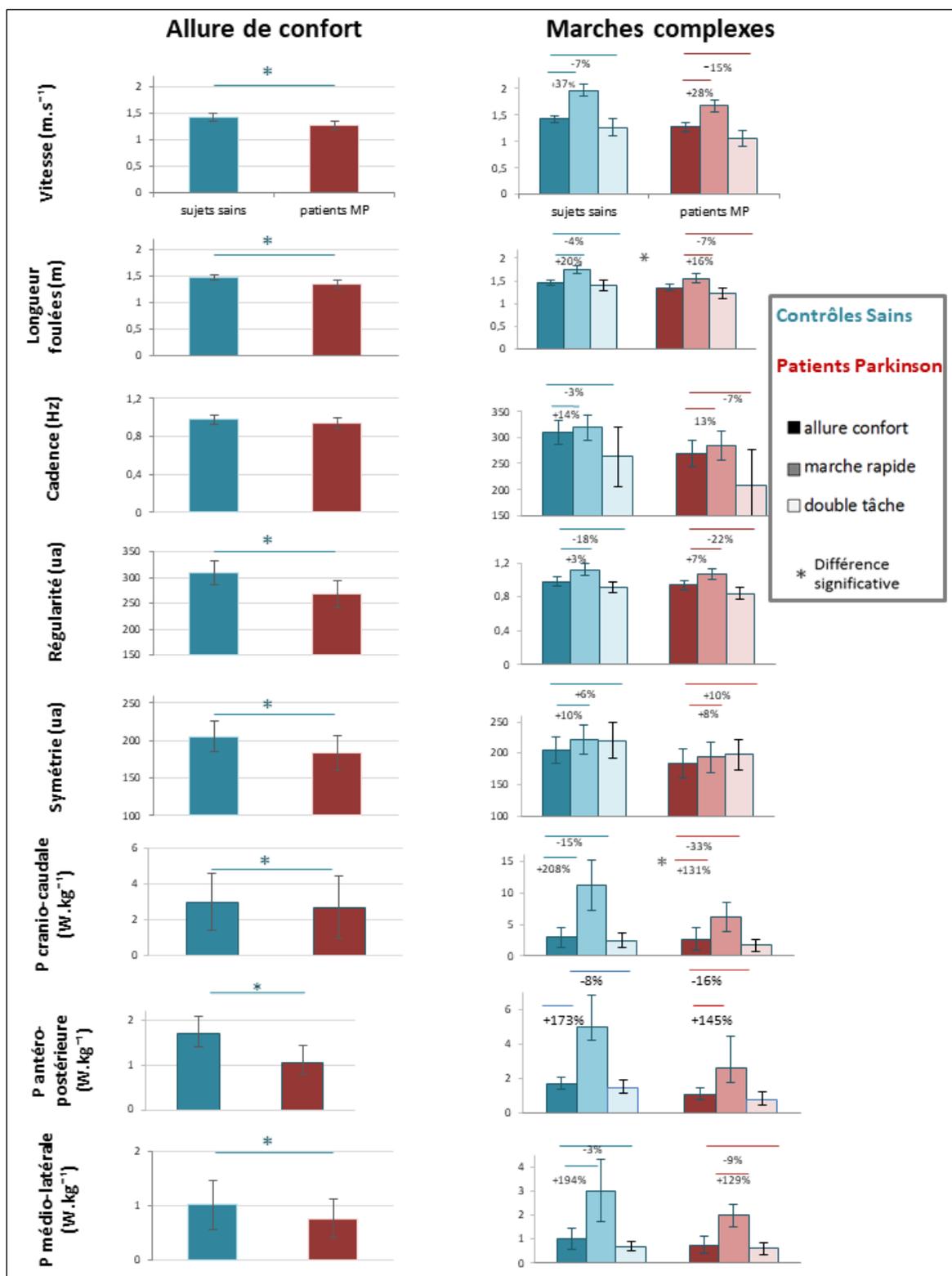
**Table III-1** Caractéristiques cliniques et anthropométriques des sujets

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Valeurs p
<b>Données démographiques</b>			
Age (années)	63.1 ± 7.2	63.1 ± 7.7	0.744
Taille (m)	1.69 ± 0.08	1.69 ± 0.1	0.853
Poids (kg)	73 ± 12	76.4 ± 14	0.221
Sexe (%hommes)	57%	68%	0.328
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	25.1 [23-27.1]	26.2 [24.4-28.4]	0.122
MDRS (max=144)	139 [138-142]	138 [135-140]	0.03
<b>Données cliniques, spécifiques à la MP</b>			
Durée maladie (années)		5 [3-8]	
Stade H&Y <i>ON</i> médiane [IIQ]: ratio (%):		1.5 [1-2] I: 46%, I.5: 12%, II: 25%, II.5 :13%, III: 4%	
Dominance symptômes (% à droite)		50%	
UPDRS II, activités quotidiennes (max=52)		8.5 [6-12]	
UPDRS III, examen moteur <i>ON</i> (max=108)		16 [10-23]	
UPDRS III, item marche [0-4]		<b>0</b> :60%, <b>1</b> :38%, <b>2</b> :2%, <b>3</b> et <b>4</b> : 0%	
UPDRS III, item <i>freezing</i> [0-4]		<b>0</b> : 75%, <b>1</b> : 10%, <b>2</b> : 12% <b>3</b> : 3%, <b>4</b> : 0%	
UPDRS III, item bradykinésie [0-4]		<b>0</b> : 33%, <b>1</b> : 49%, <b>2</b> : 18% <b>3</b> et <b>4</b> : 0%	
ELJ (mg)		393 [169-697]	
<b>Données psychométriques</b>			
Anxiété (HADS-a, max=21)	5.8 ± 2.6	7.6 ± 3.5	0.001
Depression (HADS-d, max=21)	3 ± 2.5	5.1 ± 2.7	0.0001
Fatigue (FSS, max=7)***	2.7 ± 1.4	3.6 ± 1.6	0.001

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Des tests t pour échantillons indépendants comparent les variables à la distribution Normale, sinon des tests U de Mann-Witney sont utilisés. Les variables catégorielles sont présentées en ratio de patients et comparées par test du Chi-carré.

H&Y : Hoehn and Yahr, IIQ : intervalle interquartile, ELJ : équivalent journalier en Lévodopa, FSS : fatigue severity scale, HAD-a : sous score anxiété selon Hospital anxiety and depression scale, HAD-d : sous score dépression selon Hospital anxiety and depression scale, IMC : indice de masse corporelle, max : score maximal, MDRS : Mattis dementia rating scale.

Figure III-2 Analyse qualitative de la marche dans différentes conditions expérimentales chez sujets contrôles et patients atteints de la MP



### 3.2. Analyse accélérométrique - allure de confort

L'étude qualitative de la marche à allure de confort par accéléromètre lombaire montre une réduction significative de tous les paramètres de marche des patients atteints de MP par rapport aux sujets sains, excepté la fréquence des pas. Les résultats ne sont pas modifiés lorsque la vitesse, la longueur des foulées, la cadence ou les puissances sont exprimées en ratio de la taille des sujets. Le détail de ces résultats est présenté à la *Figure III-2* et dans la *Table III-2*.

Les puissances du signal d'accélération sont des paramètres originaux du dispositif Locometrix® ; ces variables ont été peu rapportées dans la littérature et leur interprétation reste peu familière. C'est pourquoi nous avons investigué plus en profondeur leur relation avec la vitesse de déplacement, notamment afin d'établir si les différences observées pouvaient être un corollaire du ralentissement de la marche des patients. Nous avons d'abord observé la relation entre vitesse et puissances par approche graphique (*Figure III-3*). Dans les deux groupes de sujets, la relation entre les deux variables semble suivre une relation de type exponentielle, avec une relativement bonne fiabilité pour les axe craniale-caudale, et antéro-postérieur, ainsi que la puissance totale ( $r^2 > 0.45$ ), mais un ajustement de moindre qualité pour la puissance médio-latérale ( $r^2 > 0.32$ ).

Une fois l'allure de la relation entre les deux types de variables connue, nous avons comparé les paramètres de puissance entre les groupes corrigés pour la vitesse, après avoir linéarisé cette relation par transformation logarithmique ( $y = \ln(x)$ ). Les résultats sont présentés dans la *Table III-2 - puissances normalisées*. La comparaison des puissances normalisées pour la vitesse montre une puissance craniale-caudale significativement augmentée, mais une puissance antéro-postérieure significativement réduite chez les patients MP par rapport aux sujets sains.

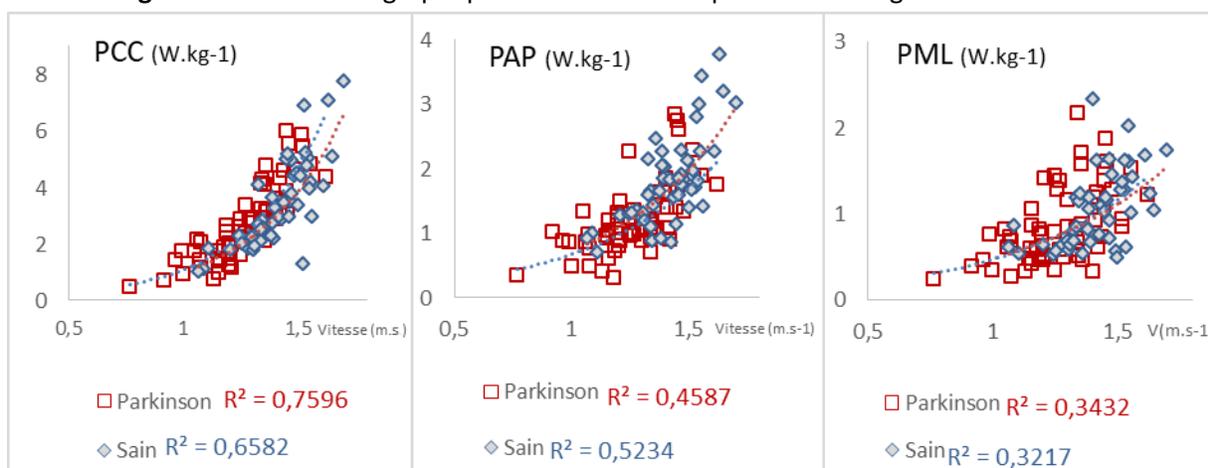
**Table III-2** Comparaison de la marche à allure de confort entre les deux groupes de sujets

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Valeurs-p
Vitesse (m.s <sup>-1</sup> )	1.42 ± 0.13	1.27 ± 0.17	<0.0001
Longueur des foulées (m)	1.47 ± 0.12	1.35 ± 0.15	<0.0001
Cadence (s <sup>-1</sup> )	0.98 [0.93-1.03]	0.94 [0.89-1]	0.068
Régularité (ua)	310 ± 46	268 ± 52	<0.0001
Symétrie (ua)	205 ± 41	184 ± 46	0.018
Puissances			
Cranio-caudale (Watts.kg <sup>-1</sup> )	3 [2.3-4.4]	2.7 [1.7-3.5]	0.024
Antéro-postérieure (Watts.kg <sup>-1</sup> )	1.7 [1.3-2.2]	1.05 [0.88-1.43]	<0.0001
Medio-latérale (Watts.kg <sup>-1</sup> )	1.02 [0.67-1.28]	0.76 [0.49-1.19]	0.017
Puissances normalisées*			
Cranio-caudale	3.1 [2.8-3.7]	3.7 [3.1-4.5]	0.013
Antéro-postérieure	1.5 [1-2.1]	0.5 [-0.3-1.4]	0.0006
Medio-latérale	0 [-1.4-0.7]	-0.9 [-3-1]	0.23

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Des tests t pour échantillons indépendants comparent les variables à la distribution Normale, sinon des tests U de Mann-Witney sont utilisés.

\*les puissances normalisées représentent les puissances normalisées pour la vitesse de déplacement, après avoir été linéarisées selon une transformation logarithmique.

**Figure III-3** Relations graphiques entre vitesse et puissance du signal d'accélération



Dans l'étude de corrélations, on note des associations entre la régularité des pas des patients et (1) le stade H&Y ( $r_s = -0.3$ ,  $p = 0.019$ ), (2) le score moteur UPDRSIII ( $r_s = -0.46$ ,  $p = 0.0002$ ), et (3) le score UPDRSII ( $r_s = -0.4$ ,  $p = 0.001$ ). Chez les patients, on note également des corrélations entre la vitesse de marche de confort et le score de dépression de la HADS ( $r_s = -0.26$ ,  $p = 0.0487$ ), ainsi que la score de fatigue de la FSS ( $r_s = -0.29$ ,  $p = 0.024$ ). Dans un modèle multivarié tenant compte de l'âge, du sexe et de la taille corporelle des patients, nous n'observons aucune corrélation significative entre force musculaire et qualité de marche à allure de confort, tant chez les sujets sains que ceux atteints de la MP. Cependant, chez les patients atteints de MP, il existe en outre des corrélations corrigées positives entre la PMA et (1) la vitesse de marche ( $r = 0.35$ ,  $p = 0.007$ ), (2) la longueur des pas ( $r = 0.29$ ,  $p = 0.033$ ), (3) la symétrie ( $r = 0.28$ ,  $p = 0.035$ ), (4) les puissances selon chacun des trois axes ( $r$  entre 0.28 et 0.34  $p \leq 0.033$ ).

### 3.3. Analyse accélérométrique - Marche la plus rapide possible

En marche la plus rapide possible, on constate, une diminution significative de tous les paramètres des patients atteints de MP, y compris la fréquence du pas. Toutefois, les index d'accélération volontaire ne montrent pas de différence significative entre les groupes pour les variables vitesse, cadence, régularité, et symétrie. Mais les index d'accélération volontaire de la longueur des foulées et de la puissance sont significativement inférieurs à ceux des sujets sains. Ces résultats sont présentés à la *Figure III-2* et dans la *Table III-3*.

Après avoir tenu compte des variables âge, sexe et taille, nous observons chez les patients MP des corrélations significatives entre l'index d'accélération volontaire de la vitesse et le MFM de flexion le moins atteint à  $60^\circ \cdot s^{-1}$  ( $r = 0.28$ ,  $p = 0.035$ ), ainsi que les MFM de flexion à  $180^\circ \cdot s^{-1}$  bilatéralement ( $r$  entre 0.29 et 0.34,  $p < 0.032$ ). L'index d'accélération volontaire de la longueur des foulées est corrélé au MFM

de flexion à  $180^{\circ} \cdot s^{-1}$  moins atteint ( $r=0.3$ ,  $p=0.026$ ). Aucune corrélation n'a été observée dans aucun des groupes entre les index d'accélération volontaire et performances aérobies.

**Table III-3** Comparaison de la marche à allure la plus rapide possible entre les deux groupes

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Valeurs-p
Vitesse ( $m \cdot s^{-1}$ )			
Valeurs absolues	1.96 ± 0.23	1.67 ± 0.24	<0.0001
IAV (%)	37 [23-50]	28 [23-40]	0.11
Longueur foulée (m)			
Valeurs absolues	1.75 ± 0.18	1.56 ± 0.19	<0.0001
IAV (%)	20 ± 11	16 ± 7	0.03
Cadence ( $s^{-1}$ )			
Valeurs absolues	1.12 [1.07-1.22]	1.07 [0.99-1.12]	0.002
IAV (%)	14 [9-22]	13 [9-17]	0.11
Régularité			
Valeurs absolues	318 ± 47	284 ± 55	0.001
IAV (%)	3 ± 17	7 ± 16	0.14
Symétrie			
Valeurs absolues	222 ± 47	194 ± 49	0.004
IAV (%)	10 ± 27	8 ± 23	0.622
Puissance craniale-caudale ( $Watts \cdot kg^{-1}$ )			
Valeurs absolues	11.2 [7.1-15.1]	6.2 [4.5-9.2]	<0.0001
IAV (%)	208 [113-387]	131 [99-197]	0.004
Puissance antero-postérieure ( $Watts \cdot kg^{-1}$ )			
Valeurs absolues	5 [3-6.7]	2.6 [1.9-3.5]	<0.0001
IAV (%)	173 [96-260]	145 [80-196]	0.065
Puissance médiale-latérale ( $Watts \cdot kg^{-1}$ )			
Valeurs absolues	3 [2.2-4.8]	2 [1.2-3.1]	<0.0001
IAV (%)	234 [134-402]	129 [81-247]	0.002

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Des tests *t* pour échantillons indépendants comparent les variables à la distribution Normale, sinon des tests *U* de Mann-Witney sont utilisés.

IAV : Index d'accélération volontaire.

### 3.4. Analyse accélérométrique - Marche en double tâche

Lors de la marche en double tâche, on observe dans les deux groupes que toutes les variables récoltées sont inférieures à celles en marche de confort, excepté la variable symétrie qui augmente dans les deux groupes. En double tâche, les patients ont des performances significativement inférieures à celles des sujets sains pour toutes les variables étudiées. Le coût de la double tâche n'est quant à lui significativement différent entre patients et sujets sains pour aucune des variables étudiées, bien que le coût de la double tâche tende à être supérieur pour les variables vitesse et cadence ( $p < 0.07$ ). Le décompte a été moins bien réalisé par les patients lors de la double tâche, mais leur décompte « assis, en simple tâche » était également significativement plus lent que celui des sujets sains (sains : 22

[16-30] chiffres.min<sup>-1</sup>, parkinson : 17 [11-23] chiffres.min<sup>-1</sup> ; p= 0.04) ; le coût de la double tâche sur la vitesse de décompte est donc non significativement différent entre les groupes. Trois patients parkinsoniens et trois sujets sains ont été incapables de réaliser la tâche de marche et décompte simultané, mais nous n'avons observé aucun épisode de *freezing*. Ces résultats sont présentés à la Figure III-2 et dans la Table III-4.

**Table III-4** Comparaison de la marche en double tâche entre les deux groupes de patients

	Sujets sains n=44*	Parkinson n=57*	Valeurs-p
Vitesse (m.s <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	1.26 ± 0.31	1.05 ± 0.29	0.002
Coût (%)	7 [1-17]	15 [4-28]	0.069
Longueur foulée (m)			
Valeurs absolues	1.4 ± 0.24	1.23 ± 0.24	0.001
Coût (%)	4 [-1-12]	7 [2-15]	0.148
Cadence (s <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	0.91 ± 0.13	0.84 ± 0.13	0.01
Coût (%)	3 [0-10]	7 [2-18]	0.061
Régularité			
Valeurs absolues	263 [199-313]	208 [130-268]	0.003
Coût (%)	18 [2-26]	22 [11-40]	0.164
Symétrie			
Valeurs absolues	221 ± 58	198 ± 48	0.03
Coût (%)	-6 [-17-16]	-10 [-33-11]	0.396
Puissance cranio-caudale (Watts.kg <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	2.5 [1.5-3.9]	1.7 [0.8-2.6]	0.004
Coût (%)	15 [-10-44]	33 [7-57]	0.065
Puissance antero-postérieure (Watts.kg <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	1.5 [1-1.9]	0.8 [0.6-1.3]	<0.0001
Coût (%)	8 [-3-37]	16 [3-41]	0.164
Puissance médiale-latérale (Watts.kg <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	0.7 [0.6-1.3]	0.6 [0.4-0.9]	0.034
Coût (%)	3 [-12-37]	9 [-6-31]	0.688
Vitesse de décompte (chiffres.min <sup>-1</sup> )			
Valeurs absolues	19 [13-28]	13 [7-20]	0.004
Coût (%)	14 [0-25]	20 [0-37]	0.109
Arrêt (% sujets)	21%	19%	0.77

*Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leurs distributions. Des tests t pour échantillons indépendants comparent les variables à la distribution Normale, sinon des tests U de Mann-Witney sont utilisés.*

\*3 patients atteints de MP et 3 sujets contrôles ont été incapables de réaliser adéquatement la tâche.

Dans le groupe de patients, la durée de la maladie est positivement corrélée au coût de la double tâche de toutes les variables ( $r_s$  entre 0.26 et 0.42,  $p < 0.05$ ). Le stade H&Y est corrélé au coût de la vitesse, la fréquence et la régularité des foulées ( $r_p$  autour de 0.3,  $p \leq 0.01$ ). Aucune corrélation n'a été notée avec le score cognitif MDRS dans aucun des deux groupes. Nous remarquons que les sujets ayant

amélioré leur symétrie des pas entre la simple et la double tâche ont une symétrie de marche de confort significativement moindre par rapport à ceux dont la symétrie diminue en double tâche (Contrôle -18%, MP : -17%,  $p < 0.003$ ). La régularité des pas en double tâche est significativement inférieure (-22%,  $p = 0.016$ ) chez les patients rapportant des épisodes de *freezing* ( $n=28$ ) comparé à ceux n'ayant jamais expérimenté ce phénomène. Les sujets ayant déjà chuté ( $n=14$ ) ont également une moindre régularité des pas (-52%,  $p < 0.0001$ ) et une moindre vitesse de déplacement (-34%,  $p < 0.0001$ ) par rapport aux non-chuteurs, ainsi qu'un coût plus élevé de la double tâche sur ces paramètres (respectivement +28% et +23%,  $p < 0.0001$ ), par rapport à ceux n'ayant jamais chuté.

### 3.5. Tests et échelles fonctionnels

Les patients MP montrent une réduction de la distance parcourue au T6M (-110m). Le temps nécessaire à la réalisation du TUG est significativement allongé. Ces résultats sont présentés en *Table III-5*.

**Table III-5** Evaluation fonctionnelle de la marche et de la mobilité

	Sujets sains n=47	Parkinson n=60	Valeurs-p
Questionnaire UFOGS (max=50)		4 [2-9]	
Chute* (%patients)		24%	
<i>Freezing</i> ** (%patients)		47%	
Qualité de vie liée à la mobilité- PDQ-39 (%)		15.8 ± 17.1	
Distance T6M (m)	646 ± 76	536 ± 72	<0.0001
% valeurs prédites	99 ± 10	83 ± 9	<0.0001
Intensité effort (BORG)	9 [8-11]	10 [9-11]	0.152
TUG (s)	5 [4.3-5.2]	6.4 [5.3-8.3]	<0.0001

BORG : échelle d'évaluation de la fatigue perçue.<sup>40</sup> \*patients ayant identifié une ou plusieurs épisodes de chute attribués à la MP, selon le questionnaire UFOGS. \*\*patients ayant déjà identifié au moyen du questionnaire UFOGS au moins une situation durant laquelle ils ont expérimenté un épisode de *freezing*.

La distance couverte au T6M n'est corrélée à aucune caractéristique clinique des patients. Après avoir tenu compte dans un modèle multivarié de l'âge, du sexe et de la taille, on observe des corrélations significatives entre T6M et toutes les mesures de force maximale chez les patients atteints de MP ( $r_p$  entre 0.28 et 0.36,  $p \leq 0.34$ ), mais pas chez les sujets sains. La distance couverte au T6M est aussi corrélée (1) à la PMA dans le groupe de patients ( $r_p=0.42$ ,  $p=0.001$ ) et (2) à la  $VO_{2pic}$  des deux groupes ( $r_p=0.36$ ,  $p \leq 0.017$ ). On observe chez les patients atteints de MP des corrélations positives entre la distance au T6M et les vitesses, fréquence et puissances craniale-caudale et médio-latérale à allure de confort ( $r$  entre 0.46 et 0.51,  $p < 0.0001$ ), ainsi que la longueur du pas ( $r=0.28$ ,  $p=0.033$ ). Ces corrélations sont absentes chez les sujets sains, mais on observe dans ce dernier groupe des corrélations significatives entre le T6M et les

indexes d'augmentation des vitesse, longueur des foulées, fréquence et puissances ( $r_s$  entre 0.3 et 0.49,  $p \leq 0.045$ ). Aucune corrélation n'est présente entre le T6M et les index d'accélération volontaire chez les patients atteints de MP.

## 4. Discussion

---

L'objectif principal de ce chapitre était de caractériser les troubles de la marche des patients atteints de MP aux stades débutant à modéré. Ce travail a pour originalité l'étude intégrative de divers aspects de la mobilité, représentatifs des difficultés liées à la MP ; à savoir la marche la plus rapide possible en lien avec la bradykinésie,<sup>4</sup> la marche en double tâche étudiant l'automatisme des pas,<sup>41</sup> des aspects plus fonctionnels de la mobilité, et l'auto-évaluation de l'incidence des troubles paroxystiques de la marche.

Nos résultats confirment l'aspect central de la régulation de la longueur des foulées dans la marche bradykinétique des patients. Cette modification est accompagnée d'une altération de la régularité et de la symétrie des pas. L'économie de marche estimée par les paramètres de puissance des signaux d'accélération est également altérée, en particulier dans la direction antéro-postérieure, celle de progression des pas. L'épreuve de double tâche cause une dégradation de la marche, mais celle-ci n'est pas supérieure à celle observée chez les sujets sains après avoir tenu compte des valeurs initiales en marche simple.

Le second objectif de ce travail était d'étudier les associations entre la marche et certains aspects de la performance physique, ou les caractéristiques cliniques. Nous avons observé des associations entre la marche rapide et les mesures de force musculaire des patients parkinsoniens, en particulier la flexion de genou. De manière originale, certains paramètres de marche sont également associés à de meilleures performances aérobies. Enfin, la régularité des pas pourrait être un paramètre clé dans le suivi des patients en raison de son association avec divers marqueurs de sévérité de la maladie.

### 4.1. Marche à allure de confort

La comparaison des données spatio-temporelles entre les deux groupes de sujets montre une dégradation de la vitesse de déplacement accompagnée d'une réduction de la longueur des pas à allure de confort. Ces résultats confirment ceux de précédentes études réalisées chez des patients présentant une maladie évoluée,<sup>5, 42</sup> chuteurs,<sup>43</sup> ou encore chez des patients moins sévèrement atteints ( $H\&Y\leq 1.5$ ).<sup>44, 45</sup> La fréquence des foulées est non significativement réduite, mais il existe une tendance. Les résultats de la littérature sont très variables; certaines études identifient une réduction de la fréquence,<sup>46-48</sup> tandis que d'autres non,<sup>6, 49</sup> sans pour autant que des facteurs méthodologiques tels que la sévérité de la maladie des sujets inclus ou le protocole d'évaluation puissent expliquer ces différences. En outre, il existerait, selon la littérature, une distribution bimodale de la cadence des pas des patients atteints de MP autour d'un seuil de 95Hz.<sup>50</sup> Cette répartition dichotomique de la variable cadence n'est associée à aucun autre facteur distinctif (sévérité de la maladie, longueur des pas, etc.) et pourrait expliquer les résultats balancés de cette variable.

L'étude des vitesses, longueur des foulées et fréquence, bien qu'élémentaire nous est apparue d'un grand intérêt clinique car ces paramètres sont souvent utilisés en pratique courante par les kinésithérapeutes.<sup>37</sup> Cependant, la quantification par accéléromètre a permis d'identifier des

modifications plus subtiles telles qu'une diminution des puissances selon les trois plans de l'espace. La puissance du signal telle qu'extraite dans notre travail dépend à la fois de l'amplitude du signal d'accélération enregistré par le capteur, ainsi que de la fréquence ou vitesse de variation du signal ; c'est pourquoi ses développeurs la considèrent comme un indicateur du degré de kinésie lors de la marche.<sup>31</sup>

<sup>32</sup> Ces variables sont d'ailleurs toutes corrélées à l'item bradykinésie corporelle de l'UPDRS III ( $r_p$  entre 0.3 et 0.33,  $p < 0.019$ ). **Ces résultats suggèrent que la lenteur de déplacement des patients ne se limite pas à un simple défaut de longueur des pas, mais impliquerait une raréfaction de mouvement et une lenteur de l'ensemble du corps dans les trois plans de l'espace.** Une étude a, par ailleurs, aussi montré une réduction des accélérations du bassin et de la tête selon les trois plans de l'espace chez 33 patients atteints de MP et chuteurs.<sup>51</sup>

Une analyse plus approfondie, tenant compte de la vitesse de déplacement différente entre les deux groupes, nuance toutefois les résultats bruts. En effet, à vitesse comparable linéarisée, les patients atteints de MP marchent avec une moindre puissance selon la direction antéro-postérieure, mais une plus grande puissance selon l'axe cranio-caudal par rapport aux sujets sains. D'après la littérature, les signaux d'accélération, dont ceux du Locomotrix®, seraient de bons estimateurs de l'économie de marche humaine.<sup>52, 53</sup> Chez les sujets âgés, une plus grande dépense d'énergie selon l'axe cranio-caudale est associée à une moindre économie de marche car ceci représente une dissipation d'énergie dans un axe différent de la direction de déplacement, et donc peu utile à la progression vers l'avant.<sup>52</sup> Une plus grande dépense d'énergie selon l'axe antéro-postérieur serait au contraire le reflet d'une meilleure économie de marche.<sup>52</sup> **Cette analyse affine donc la connaissance de l'économie de marche des patients atteints de MP, en objectivant une dissipation de l'énergie dans un axe peu utile à la progression, mais un manque d'activité dans la direction de la locomotion. Ces observations devraient également encourager les kinésithérapeutes à inclure à leur rééducation à la marche des techniques permettant aux patients de focaliser leur attention sur un déplacement plus ample et plus rapide du centre de gravité et du tronc dans l'axe de la progression.**<sup>54, 55</sup> Une précédente étude observationnelle de l'initiation du premier pas lors de la marche a d'ailleurs montré une adaptation posturale plus efficace lors de la préparation du premier pas si le patient parkinsonien bénéficie d'une poussée du bassin vers la jambe d'appui.<sup>56</sup> Cette étude et nos résultats suggèrent l'intérêt de techniques favorisant la conscientisation et l'amplification des déplacements du centre de gravité pour améliorer la qualité de la marche du patient parkinsonien.

## **4.2. Fluctuations pas-à-pas de la marche : indices de régularité et de symétrie**

La régularité des pas est considérée comme le reflet de la capacité du système nerveux central à générer des mouvements locomoteurs répétitifs en l'absence de contrôle volitif.<sup>57, 58</sup> L'étude de la régularité des pas revêt une importance toute particulière dans la MP en raison de l'implication des ganglions de la base dans le contrôle rythmique explicite du mouvement,<sup>59-61</sup> en particulier leur partie dorsale dont la fonction est affectée très tôt au cours de la maladie.<sup>62</sup> Nos résultats montrent que la régularité des pas est le seul paramètre corrélé aux mesures de sévérité de la maladie, à savoir le stade

H&Y, les scores UPDRS III (examen moteur) et UPDRS II (expériences motrices de la vie quotidienne). Une précédente publication de notre équipe montre que la régularité des pas serait un marqueur de la progression de la MP entre les stades débutants (H&Y I et I,5) et les stades modérés (H&Y II-III) de la maladie.<sup>63</sup> Dans la littérature également, certains paramètres de régularité, sont associés à la progression de la maladie.<sup>64, 65</sup> Par exemple, la variabilité temporelle des foulées serait corrélée à la durée de la maladie à allure de confort,<sup>66</sup> ou au score UPDRS III en double tâche dans des cohortes de patients atteints de stades H&Y I à IV de la MP.<sup>65</sup>

Cependant, l'interprétation des paramètres régularité doit rester prudente car leur signification clinique varie selon le paramètre dont ils sont extraits. Par exemple, dans une étude portant sur la marche de patients n'ayant jamais reçu de dopathérapie, la variabilité des paramètres temporels de la marche était significativement réduite par rapport aux valeurs des sujets sains, alors que la variabilité de la force de réaction du sol lors des phases d'appui et de propulsion n'était pas modifiée.<sup>44</sup> En outre, tout écart par rapport à la vitesse de confort chez un sujet est susceptible d'affecter la régularité de ses pas.<sup>67, 68</sup> Nous ne pouvons donc exclure une influence du ralentissement de la marche des patients sur la régularité de leurs pas, et ces paramètres sont d'ailleurs significativement corrélés dans le groupe de patients MP ( $r=0.52$ ,  $p<0.0001$ ), mais pas dans le groupe contrôle.

L'indice de symétrie, un autre paramètre de fluctuation pas à pas de la marche est réduit en marche à allure de confort chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains. D'après la littérature, cet effet pourrait être attribuable soit à une conséquence de l'évolution asymétrique des symptômes cardinaux de la MP, soit à un défaut de régulation centrale de la marche.<sup>69, 70</sup> Nous avons réalisé une analyse complémentaire afin d'observer si l'asymétrie des pas était associée à une asymétrie des symptômes cardinaux évalués lors de l'examen clinique. Le score d'asymétrie a été calculé selon une méthode validée à partir des items 20 à 26 de l'UPDRS III.<sup>71</sup> Cette analyse ne montre aucune corrélation entre asymétrie des pas et des symptômes cardinaux ( $r_s=0.15$ ,  $p=0.236$ ), et suggèrent donc plutôt un défaut de contrôle central de la symétrie dans notre échantillon de patients.

### **4.3. Analyse de marche en conditions complexes**

L'analyse de marche à allure spontanée a permis d'identifier des caractéristiques typiques à la MP au moyen de l'accéléromètre lombaire. Pourtant, ce type d'évaluation n'est peut-être le plus représentatif des difficultés quotidiennes rapportées par le patient et son entourage. C'est pourquoi, l'examineur aguerri proposera également une batterie de *stress tests* plus fonctionnels. Nous avons choisi deux de ces conditions particulières d'évaluation : (1) dans le contexte d'une pathologie caractérisée par la bradykinésie, nous avons d'abord observé le patient marchant le plus rapidement possible ; (2) ensuite, nous avons aussi utilisé une épreuve de double tâche permettant d'apprécier le contrôle automatique des pas et la capacité à partager son attention entre une tâche motrice et une tâche cognitive.<sup>72</sup> Beaucoup d'études se sont intéressées à ce dernier paradigme, permettant d'investiguer les liens entre troubles de la marche et fonctions cognitives, mais rares sont celles qui ont tenu compte dans leurs observations de la dégradation initiale de la marche en condition simple chez les patients atteints de MP.<sup>13</sup>

En marche rapide, tous les paramètres des patients sont significativement réduits par rapport à ceux des sujets sains. Cependant, les index d'accélération volontaire ne sont pas significativement différents entre les groupes en ce qui concerne la vitesse, la cadence, la régularité et la symétrie. La capacité à augmenter la longueur des foulées en marche la plus rapide possible reste, par contre, significativement inférieure chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains. **Ceci confirme que la principale difficulté pour les patients est de réguler la longueur de leurs foulées.**<sup>42</sup> Les index d'accélération volontaire des puissances du signal d'accélération restent également, ou tendent à être inférieurs à ceux des sujets sains, confirmant le manque de kinésie du centre de gravité dans ces directions en marche rapide. De manière interpellante, l'accélération volontaire ne cause pas de dégradation de la régularité des pas par rapport à la marche à allure de confort, mais au contraire l'améliore. L'index d'accélération volontaire de la régularité est même double chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains, bien que cette différence reste non-significative.

Chez les sujets âgés, l'apparition de troubles de marche sont compensés dans une certaine mesure par une correction attentionnelle des pas afin de maintenir une marche de qualité et des déplacements sécurisés.<sup>75, 76</sup> C'est pourquoi la marche en double tâche, qui diverte l'attention du sujet de ses pas, intègre souvent le bilan fonctionnel de sujets à risque de chute. Celle-ci constitue, en outre, un mode de marche très courant au quotidien. L'effet de la double tâche serait particulièrement important chez les patients atteints de MP, même au stade débutant, car les fonctions exécutives, celles impliquées notamment dans l'attention et la planification sont altérées très tôt dans le décours de la maladie.<sup>77</sup> Dans notre étude de l'effet de la double tâche, tous les paramètres de marche des patients atteints de MP sont significativement inférieurs à ceux des sujets sains, y compris la cadence. De nombreuses études ont déjà montré un impact négatif de la double tâche sur la marche de patients atteints de MP.<sup>78-80</sup> Mais peu d'entre elles ont également tenu compte des modifications déjà présentes en marche simple chez les patients MP, ainsi que de l'impact non-nul d'une telle épreuve chez les sujets sains.<sup>13</sup> Le coût de la double tâche permet de ne pas surestimer l'effet de cette épreuve dans les populations à la marche pathologique.<sup>13</sup> L'application de cette formule montre que **malgré l'altération de la marche en condition de décompte simultané, Les coûts de la double tâche sur la marche des patients parkinsoniens débutants à modérés ne sont pas significativement disproportionnés par rapport à ceux des sujets sains.**

Aucune consigne de priorisation de la tâche cognitive ou de la marche n'a été donnée aux sujets. Toutefois, les sujets devaient s'efforcer de ne pas interrompre la marche durant le test car l'analyse du signal d'accélération nécessite au moins 10,24 secondes d'enregistrement ininterrompu. Cette consigne pourrait constituer une forme de priorisation de la tâche motrice sur la tâche cognitive et contribuer à l'impact limité de la double tâche sur la marche. L'exclusion de sujets au score MDRS <123 explique peut-être aussi à l'impact limité de la double tâche sur la marche de l'échantillon de patients étudiés. Le coût limité d'une double tâche sur la marche de patients parkinsoniens est analogue aux résultats d'une étude sur tapis barosensible menée chez 121 patients débutants à modérés.<sup>13</sup> Tout comme dans notre travail, cette étude n'a identifié aucune relation entre la qualité de la marche en double tâche et les performances cognitives des sujets.<sup>13</sup> L'échelle cognitive MDRS utilisée dans notre travail consiste en une appréciation globale, et non spécifique aux capacités attentionnelles. Cependant, les performances de

décompte en simple tâche (soustraire « 7 », assis) qui relèvent de la mémoire de travail, sont corrélées négativement au coût de la double tâche pour la vitesse et la longueur des pas des patients parkinsoniens ( $r_s$  entre -0.33 et -0.44,  $p \leq 0.011$ ) et non des sujets sains. Ces corrélations pourraient montrer l'influence de la mémoire de travail sur la qualité de la marche en double tâche des patients.

De manière originale, nous observons une augmentation de la symétrie des pas en double tâche dans les deux groupes de sujets. Ce résultat plutôt surprenant de premier abord pourrait trouver une explication dans la théorie de *l'effet aimant (magnet effect)*, selon laquelle certains paramètres de variabilité des pas, ainsi que la vitesse de décompte pourraient simultanément s'améliorer lors d'une double tâche arithmétique.<sup>81</sup> Selon cette théorie, la tâche de décompte de nature à la fois attentionnelle et rythmique, agirait tel un métronome régulant la rythmique des pas des sujets, en particulier chez les sujets montrant un déficit en marche simple.<sup>12</sup> Chez les patients parkinsoniens, nous retrouvons d'ailleurs une corrélation positive entre les coûts de la double tâche sur les variables symétrie et vitesse de décompte ( $r_s=0.3$ ,  $p=0.02$ ), suggérant une évolution parallèle de ces deux variables rythmiques. De plus, dans les deux groupes, il existe des corrélations positives entre la symétrie à allure de confort et le coût de la double tâche ( $r_s=0.51$ ,  $p \leq 0.001$ ) montrant que les sujets à la moindre symétrie profiteraient donc mieux de l'effet *aimant*. **L'utilisation d'une double tâche rythmique telle que compter ses pas pourrait constituer une technique rééducative intéressante pour améliorer la symétrie des pas des patients à la marche particulièrement asymétrique.**

Chez le patient atteint de MP, l'altération de la marche en double tâche serait associée à des risques de *freezing* et chute accrus.<sup>82, 83</sup> Nos résultats montrent également une régularité des pas en double tâche significativement plus altérée chez les patients sujets au *freezing* par rapport à ceux n'ayant jamais expérimenté ce phénomène. Au contraire, l'accélération volontaire des pas n'a pas causé de dégradation de la régularité des pas des patients *freezers*, et ce dernier paramètre s'améliore en marche rapide par rapport à la marche de confort, comme discuté plus haut. **La consigne « accélérez » pourrait constituer une technique d'indice des pas permettant de surmonter ou d'éviter les phénomènes de *freezing* durant la marche continue.** Nous observons également de moindres régularité et vitesse en double tâche, ainsi qu'un coût supérieur sur ces variables chez les patients ayant chuté. Le ralentissement des patients chuteurs pourrait être apparenté à une marche plus précautionneuse. Quant à la régularité des pas **en double tâche, elle pourrait être un paramètre particulièrement intéressant pour l'identification et le suivi des patients à risque de développer des complications à la marche.** Une analyse complémentaire en *Annexe III-1* a permis d'établir qu'une régularité des pas en condition de double tâche « -7 » inférieure à 167 ua augmentait le risque d'être chuteur d'un facteur 9. Ce seuil présente une sensibilité de 0.86 et une spécificité de 0.91. Un tel seuil n'a par contre pas pu être déterminé pour le risque de *freezing* avec suffisamment de fiabilité.

#### 4.4. Liens entre marche et performances physiques

Il existe également des corrélations entre performances physiques et certaines variables de marche. Bien que cela ne permettent pas d'établir de relation de causalité directe entre maintien des performances et qualité de la marche, ceci ouvre des pistes rééducatives intéressantes. La spécificité des

relations observées est à souligner : la capacité aérobie est liée à la qualité de la marche à allure de confort, alors que la force musculaire est plutôt liée à la capacité à accélérer ses pas. Ces résultats encouragent à investiguer les effets spécifiques de différents types d'entraînement sur la qualité de la marche des patients car des effets spécifiques pourraient être attendus. Ils doivent être interprétés avec prudence car les magnitudes de ces relations restent faibles à modérées, mais elles tiennent compte de l'âge, du sexe et de la taille des sujets.

L'absence de corrélation entre mesures de force et qualité de marche de confort est peut-être due à l'effort limité que constitue cette épreuve réalisée sur 30m. Il est également envisageable d'un point de vue biomécanique que les extenseurs et fléchisseurs du genou ne soient pas des muscles particulièrement déterminants d'une marche efficace. Leur rôle biomécanique se limite à des actions frénatrices respectivement lors du premier temps de la phase d'appui, et lors de la phase oscillante.<sup>84</sup> La force au niveau de la hanche et de la flexion de cheville aurait pu être plus intéressante à étudier car fortement impliquée dans l'équilibration et la propulsion lors de la locomotion.<sup>84</sup>

La marche rapide montre, quant à elle, des corrélations significatives entre les paramètres spatio-temporaux et la force des **muscles fléchisseurs du genou** chez les patients atteints de MP. **Ces corrélations témoignent de l'importance fonctionnelle de ce groupe musculaire souvent dédaigné en revalidation face à la musculature quadricipitale antagoniste.** Ces relations préférentielles avec la force des fléchisseurs du genou pourraient sembler contre-intuitives, mais il est intéressant de souligner que les ischio-jambiers, les principaux fléchisseurs de genou sont également de grands contributeurs à l'extension de hanche, essentielle dans la biomécanique de marche, en particulier dans le cadre de pathologies neurologiques telles que l'hémiplégie.<sup>84, 85</sup> Chez le patient parkinsonien, la force d'extension du genou serait associée au risque de chute et à l'efficacité de l'initiation du premier pas.<sup>86</sup> Toutefois, le quadriceps est le seul groupe musculaire dont les relations avec la marche ait jamais été investiguées à notre connaissance. Une étude des relations entre qualité de marche et force, proposant une évaluation plus exhaustive de la force, notamment des extenseurs de cheville,<sup>85, 87</sup> les extenseurs et abducteurs de hanche,<sup>85</sup> serait particulièrement intéressante et originale, y compris chez le sujet âgé sain. Cependant, la mise en place d'un tel protocole s'avère complexe à standardiser en raison des pertes de mobilité susceptibles de toucher ces articulations, ainsi que de l'installation moins stable sur le dynamomètre isocinétique.

#### 4.5. Evaluation fonctionnelle de la marche

Les tests fonctionnels de mobilité sont également altérés chez les patients avec un allongement du temps de réalisation du TUG et une réduction de la distance parcourue au T6M. Ce dernier test initialement développé pour l'estimation de la capacité à l'effort de patients cardiaques ou souffrant de pathologies pulmonaires, est souvent considéré comme représentatif des fonctions cardiorespiratoires.<sup>88</sup> Dans le contexte de la MP, le T6M est aussi un outil de choix de l'évaluation de la mobilité, car il permet d'explorer l'éventuelle apparition de fatigue, mais aussi parce qu'il est entrecoupé de demi-tours constituant un schéma moteur particulièrement complexe pour les patients atteints de MP.<sup>89</sup> Lors de ce test, les patients ont marché à une vitesse moyenne de  $1.49 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ , ce qui correspond à 90% de leur

vitesse la plus rapide possible sur 30m, contre 92% pour les sujets sains. Ces pourcentages montrent que malgré une marche ralentie, les patients sont capables de maintenir en moyenne une proportion relativement semblable de leur vitesse de pointe par rapport aux sujets sains.

Dans les deux groupes, on retrouve des corrélations entre le T6M et les performances aérobies. Cependant, la distance parcourue est aussi corrélée à toutes les mesures de force des patients, alors que ces corrélations sont absentes du groupe de sujets sains. **Le renforcement musculaire pourrait être une intervention particulièrement intéressante afin de maintenir un périmètre de marche adéquat ou de réduire la fatigue musculaire liée aux déplacements des patients. Enfin, les corrélations entre la distance parcourue au T6M et les paramètres spatio-temporaux ainsi que les puissances des deux groupes de sujets rappellent l'importance du maintien d'une marche qualitative pour le périmètre de marche et l'autonomie des patients.**

## 5. Conclusion

---

Ce chapitre avait pour objectif de caractériser les troubles de la marche de patients atteints de MP aux stades débutant à modéré au moyen d'un accéléromètre lombaire dans différentes conditions expérimentales susceptibles de mettre en évidence des difficultés typiques à cette pathologie. Les marches de confort et rapide confirment l'aspect essentiel de la régulation de la longueur des pas dans les troubles de la marche liés à la MP. Les techniques de rééducation à la marche visant à corriger ce défaut (utilisation d'indices visuels, marche Nordique, LSVT® *BIG*,...) sont donc à favoriser par rapport à celles ayant un effet sur la fréquence des pas (indices sonores, musicothérapie, marche militaire,...). Les corrélations observées entre les paramètres spatio-temporaux clés, la capacité aérobie ainsi que la force des muscles ischio-jambiers suggèrent que le reconditionnement physique, associée à un renforcement musculaire ciblé pourrait également être une option thérapeutique de choix. Cependant, une évaluation plus exhaustive de la force musculaire, en relation avec la qualité de la marche dans de futurs travaux aurait un impact rééducatif certain afin d'identifier les groupes musculaires les plus déterminants.

L'analyse accélérométrique de la marche à allure de confort de paramètres plus avancés montre un défaut de symétrie, non attribuable à l'évolution asymétrique des symptômes cardinaux. Ce trouble serait donc plutôt lié à un défaut de régulation du système nerveux central. Nous observons aussi une altération de la régularité des pas associée à la sévérité de la maladie ; ce paramètre est souvent attribué dans la littérature au contrôle de l'automatisme des pas. En outre, l'altération de l'indice de régularité en condition de double tâche pourrait être utile à l'identification des patients à risque de chute.

L'étude de la puissance du signal accélérométrique en marche à allure de confort, après avoir tenu compte de l'influence de la vitesse de marche, montre une dispersion inefficace de l'énergie dans l'axe cranio-caudal, mais une moindre dépense énergétique dans l'axe antero-postérieur, celui de la progression de la locomotion. L'origine de cette économie de marche perturbée reste à identifier dans de plus amples travaux permettant une analyse biomécanique plus précise de la marche des patients.

Malgré la littérature déjà riche à ce sujet, nos résultats montrent que les défauts de marche observés en double tâche proviennent principalement des altérations déjà présentes en marche simple, mais qu'il n'existerait pas de coût disproportionné de la double tâche par rapport aux sujets sains chez les patients aux fonctions cognitives peu altérées. En conséquent, nous conseillons donc de ne pas systématiquement inclure ces exercices à la rééducation à la marche, mais plutôt d'individualiser ces exercices, après avoir inclus au bilan du patient le calcul du coût de la double tâche. D'autres implications rééducatives peuvent être déduites des résultats de l'évaluation de la marche en conditions complexes : la marche rapide pourrait être une technique d'indices permettant d'améliorer la régularité des pas des patients, alors que la réalisation d'une tâche rythmique simultanée à la marche permettrait d'améliorer la symétrie par *effet aimant*, en particulier chez les patients présentant une altération marquée de ce paramètre en marche spontanée.

Le périmètre de marche, apprécié au moyen du test T6M est également affecté chez les patients atteints de MP. Les corrélations entre cette variable et les performances physiques suggèrent que le conditionnement physique pourrait contribuer au maintien de l'autonomie du patient. Cependant, les

corrélations entre T6M et certaines variables spatio-temporelles soulignent également la complémentarité de la rééducation à la marche classique.

## 6. Bibliographie

---

1. Muslimovic, D., et al., Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*, 2008. **70**(23): p. 2241-2247.
2. Nisenzon, A.N., et al., Measurement of patient-centered outcomes in Parkinson's disease: what do patients really want from their treatment? *Parkinsonism Relat Disord*, 2011. **17**(2): p. 89-94.
3. Boutaayamou, M., et al., Development and validation of an accelerometer-based method for quantifying gait events. *Med Eng Phys*, 2015. **37**(2): p. 226-32.
4. Morris, M.E., et al., The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 1994. **117**(5): p. 1169-1181.
5. Blin, O., A.M. Ferrandez, and G. Serratrice, Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. *J Neurol Sci*, 1990. **98**(1): p. 91-97.
6. Sofuwa, O., et al., Quantitative Gait Analysis in Parkinson's Disease: Comparison With a Healthy Control Group. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005. **86**(5): p. 1007-1013.
7. Carpinella, I., et al., Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2007. **15**(4): p. 543-51.
8. Hass, C.J., et al., Quantitative Normative Gait Data in a Large Cohort of Ambulatory Persons with Parkinson's Disease. *Plos One*, 2012. **7**(8): p. e42337.
9. Plotnik, M., N. Giladi, and J.M. Hausdorff, Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. **80**(3): p. 347-50.
10. Yogev, G., et al., Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *exp Brain Res*, 2007. **177**(3): p. 336-46.
11. Mak, M.K., M.Y. Pang, and V. Mok, Gait difficulty, postural instability, and muscle weakness are associated with fear of falling in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2012. **2012**: p. 901721.
12. Beauchet, O., et al., Gait variability among healthy adults: low and high stride-to-stride variability are both a reflection of gait stability. *Gerontology*, 2009. **55**(6): p. 702-6.
13. Rochester, L., et al., The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2014. **265**: p. 83-94.
14. Rahman, S., et al., The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol*, 2008. **19**(3): p. 127-36.
15. Garraux, G., Du coaching physique pour mieux endurer la maladie de Parkinson. *Mouvements*, 2012. **12**(2): p. 41-50.
16. Bloem, B.R., N.M. de Vries, and G. Ebersbach, Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015.
17. Keus, S.H.J., et al., Physical therapy in Parkinson's disease: Evolution and future challenges. *Mov Disord*, 2009. **24**(1): p. 1-14.
18. Nelson, M.E., et al., Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. **39**(8): p. 1435-45.
19. Mouton, A.a., La promotion de l'activité physique chez les seniors : approche au sein d'une communauté locale. La promotion de l'activité physique chez les seniors ; 2014.
20. Hortobágyi, T., et al., Old adults perform activities of daily living near their maximal capabilities. *J Gerontol Series A, Biol Sci Med Sci*, 2003. **58**(5): p. M453.
21. Inoue, W., et al., Are there different factors affecting walking speed and gait cycle variability between men and women in community-dwelling older adults? *Aging Clin Exp Res*, 2016.
22. Canning, C.G., et al., Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006. **87**(3): p. 371-5.
23. Hughes, A.J., et al., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-184.
24. Peto, V., C. Jenkinson, and R. Fitzpatrick, PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol*, 1998. **245**(1): p. S10-S14.
25. Auvinet, B., et al., Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait Posture*, 2002. **16**(2): p. 124-134.
26. Cooley, J. and J. Tukey, An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*, 1965. **19**(90): p. 297-301.

27. Moe-Nilssen, R. and J.L. Helbostad, Estimation of gait cycle characteristics by trunk accelerometry. *J Biomech*, 2004. **37**(1): p. 121-126.
28. Galna, B., S. Lord, and L. Rochester, Is gait variability reliable in older adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol. *Gait Posture*, 2012.
29. Welch, P., The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transaction on Audio Electroacoustics*, 1967. **15**(2): p. 70-73.
30. B. Auvinet, D.C., E. Bârey, Analyse de la marche humaine dans la pratique hospitalière par une méthode accelerométrique. *Revue Rhumatisme*, 1999. **66**(7-9): p. 447-57.
31. J.-M. Paquet, B.A., D. Chaleil, E. Barrey Analyse des troubles de la marche par une méthode accélérométrique dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologie*, 2003. **159**(8-9): p. 786-9.
32. Auvinet, B., et al., Gait disorders in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine*, 2006. **73**(5): p. 543-546.
33. Crémers J, G.G., Unified Freezing of Gait Rating Scale (UFOGS). *Mov Disord*, 2009. **24**(s1).
34. Steffen, T. and M. Seney, Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. *Phys Ther*, 2008. **88**(6): p. 733-46.
35. Laboratories, A.C.o.P.S.f.C.P.F., ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(1): p. 111-7.
36. Harbo, T., J. Brincks, and H. Andersen, Maximal isokinetic and isometric muscle strength of major muscle groups related to age, body mass, height, and sex in 178 healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*, 2012. **112**(1): p. 267-75.
37. Bohannon, R.W., A.W. Andrews, and M.W. Thomas, Walking speed: reference values and correlates for older adults. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1996. **24**(2): p. 86-90.
38. Auvinet B., B.G., Touzard C., Moutel L., Collet N., Chaleil D., Barrey E., Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait Posture*, 2002. **16**(2): p. 124-134.
39. Troosters, T., R. Gosselink, and M. Decramer, Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*, 1999. **14**(2): p. 270-4.
40. Borg, G., Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med*, 1970. **2**(2): p. 92-8.
41. Yogev, G., et al., Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? *European journal of neuroscience*, 2005. **22**(5): p. 1248-1256.
42. Morris, M.E., et al., Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994. **57**(12): p. 1532-4.
43. Cole, M.H., et al., Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov Disord*, 2010. **25**(14): p. 2369-78.
44. Baltadjieva, R., et al., Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 2006. **24**(6): p. 1815-20.
45. Ebersbach, G., et al., Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early parkinson's disease: Evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999. **14**(4): p. 619-625.
46. Chien, S.L., et al., The efficacy of quantitative gait analysis by the GAITRite system in evaluation of parkinsonian bradykinesia. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006. **12**(7): p. 438-442.
47. Azulay, J.-P., et al., Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain*, 1999. **122**(1): p. 111-120.
48. Paquet, J.M., et al., Analysis of gait disorders in Parkinson's disease assessed with an accelerometer. *Revue Neurologique*, 2003. **159**(8-9): p. 786-789.
49. Morris, M., et al., Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: Evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. *Mov Disord*, 2005. **20**(1): p. 40-50.
50. B. Auvinet, J.M.P., A.S. Alix, D. Chaleil, E. Barrey, Cadence des pas et maladie de Parkinson: identification de sous-groupes. *Ann Readapt Med Phys*, 2005. **48**(7): p. 349.
51. Latt, M.D., et al., Acceleration patterns of the head and pelvis during gait in older people with Parkinson's disease: a comparison of fallers and nonfallers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009. **64**(6): p. 700-6.
52. Iwashita, S., et al., Triaxial Accelerometry to Evaluate Walking Efficiency in Older Subjects. *Med Sci Sports Exerc*, 2003. **35**(10): p. 1766-1772.
53. Le Bris, R., et al., Relations entre la consommation d'oxygène et des mesures accélérométriques en course à pied sur piste. *Sci Sports*, 2005. **20**(2): p. 91-94.

54. Ni, X., et al., Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2014. **9**(6): p. e99377.
55. de Morand, A., *Pratique de la rééducation neurologique*. 2e édition. ed. 2014: Elsevier Masson.
56. Mille, M.L., et al., Acute effects of a lateral postural assist on voluntary step initiation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007. **22**(1): p. 20-7.
57. Gabell, A. and U. Nayak, The effect of age on variability in gait. *J Gerontol*, 1984. **39**: p. 662 - 666.
58. Lord, S.L.S., et al., Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *Journal of Neurology*, 2011. **258**(4): p. 566-572.
59. Coull, J.T., R.K. Cheng, and W.H. Meck, Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, 2011. **36**(1): p. 3-25.
60. Jankowski, J., et al., Distinct striatal regions for planning and executing novel and automated movement sequences. *Neuroimage*, 2009. **44**(4): p. 1369-79.
61. Redgrave, P., et al., Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(11): p. 760-72.
62. Nurmi, E., et al., Progression of dopaminergic hypofunction in striatal subregions in Parkinson's disease using [18F]CFT PET. *Synapse*, 2003. **48**(3): p. 109-15.
63. Demonceau, M., et al., Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients with Mild to Moderate Parkinson's disease. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2015. **19**(6): p. 1803-08.
64. Hausdorff, J.M., J. Balash, and N. Giladi, Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2003. **16**(1): p. 53-8.
65. Lord, S., et al., Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J Neurol*, 2011. **258**(4): p. 566-572.
66. Hausdorff, J.M., et al., Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res*, 2003. **149**(2): p. 187-194.
67. Beauchet, O., et al., Walking speed-related changes in stride time variability: effects of decreased speed. *J Neuroeng Rehabil*, 2009. **6**: p. 32.
68. Frenkel-Toledo, S., et al., Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently. *J NeuroEng Rehabil*, 2005. **2**(1): p. 23.
69. Plotnik, M., et al., Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? *Ann Neurol*, 2005. **57**(5): p. 656-63.
70. Kwon, K.Y., et al., Is reduced arm and leg swing in Parkinson's disease associated with rigidity or bradykinesia? *J neurol sci*, 2014. **341**(1-2): p. 32-5.
71. Scherfler, C., et al., Left hemispheric predominance of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 2012. **135**(Pt 11): p. 3348-54.
72. Gomes, G.d.C., et al., Gait performance of the elderly under dual-task conditions: Review of instruments employed and kinematic parameters. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2016. **19**(1): p. 165-182.
73. Pirogovsky, E., et al., The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(6): p. 627-31.
74. Smulders, K., et al., Involvement of specific executive functions in mobility in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012.
75. Kelly, V.E., A.J. Eusterbrock, and A. Shumway-Cook, A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis*, 2012. **2012**: p. 918719.
76. Beauchet, O. and G. Berrut, [Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2006. **4**(3): p. 215-25.
77. Muslimovic, D., et al., Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005. **65**(8): p. 1239-45.
78. Bond, J.M. and M. Morris, Goal-directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. **81**(1): p. 110-6.
79. O'Shea, S., M.E. Morris, and R. Iansek, Dual task interference during gait in people with Parkinson disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther*, 2002. **82**(9): p. 888-97.
80. Mak, M.K.Y., Reduced step length, not step length variability is central to gait hypokinesia in people with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. **115**(5): p. 587-90.

81. Beauchet, O., et al., Decrease in gait variability while counting backward: a marker of "magnet effect"? J Neural Transm, 2010. **117**(10): p. 1171-6.
82. Muir-Hunter, S.W. and J.E. Wittwer, Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. Physiotherapy, 2016. **102**(1): p. 29-40.
83. Bloem, B.R., et al., The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. J Neurol Sci, 2006. **248**(1-2): p. 196-204.
84. Viel, E., La marche humaine, la course et le saut biomécanique, explorations, normes et dysfonctionnements. le point en rééducation et en APS, ed. Masson. 2000, paris.
85. Bohannon, R.W., Strength of lower limb related to gait velocity and cadence in stroke patients. Physiotherapy Canada, 1986. **38**(4): p. 204-206.
86. Nocera, J.R., et al., Knee Extensor Strength, Dynamic Stability, and Functional Ambulation: Are They Related in Parkinson's Disease? Arch Phys Med Rehabil, 2010. **91**(4): p. 589-595.
87. Bendall, M.J., E.J. Basse, and M.B. Pearson, Factors Affecting Walking Speed of Elderly People. Age and Ageing, 1989. **18**(5): p. 327-332.
88. Solway, S., et al., A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest, 2001. **119**(1): p. 256-70.
89. Schenkman, M., et al., Profile of functional limitations and task performance among people with early- and middle-stage Parkinson disease. Phys Ther, 2011. **91**(9): p. 1339-54.

# CHAPITRE IV

## Effets et spécificités de deux interventions de reconditionnement physique sur les performances physiques, la mobilité et la participation de patients atteints de la MP

---

Publication et communications associées à ce chapitre :

Demonceau, M., D. Maquet, B.Jidovtseff, A.F. Donneau, A. F. , T. Bury, J.L. Croisier, J. M. Crielaard, C. Rodriguez de la Cruz, et G. Garraux, *Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study*. Eur J Phys Rehabil Med, 2017. **53**(2): p. 184-200.

Demonceau, M., C. Rodriguez de la Cruz, K. kalimira, T. Bury, D. Maquet, et G. Garraux, *Effects of 3 months of aerobic training on fitness of Parkinson's disease patients*, in *SOFMER 2013*, Ann Phys Rehabil Med: Reims.

Demonceau, M., J.L. Croisier, T. Bury, B. Jidovtseff, A.F. Donneau, M. Pincemin, P. Saintrond, D. Maquet, Didier et G. Garraux, *Évolution des performances physiques de patients atteints de la maladie de Parkinson après 3 mois de reconditionnement en groupe*, in *5th Journées Francophones de Kinésithérapie*. 2015, Kinésithérapie, la revue: Lille. p. 32-33.



*“ Yes, I’m slow , but I’m lapping everyone on the couch”*



# 1. Introduction

---

Aux chapitres précédents, nous avons constaté que la MP était associée à de moindres performances physiques, ainsi qu'un niveau d'activité physique réduit en comparaison aux personnes saines d'âge et stature comparables. Certaines variables d'aptitude physique sont en outre associées à la qualité de marche et à la mobilité des patients. Pour les patients souffrant de pathologies chroniques, l'exercice physique est souvent un adjuvant aux traitements standard permettant de diminuer le stress physiologique lié aux activités quotidiennes et la fatigue physique.<sup>1</sup> Chez le patient atteint de MP, la littérature rapporte des effets bénéfiques du renforcement musculaire sur l'adaptation posturale durant la marche,<sup>2</sup> ainsi que sur la vitesse de déplacement durant l'état moteur *OFF*,<sup>3-5</sup> mais aussi la fatigue et les activités quotidiennes.<sup>6</sup> L'exercice physique aérobique intense aurait quant à lui des effets positifs sur la dextérité manuelle et la motricité des patients.<sup>7-9</sup> Ces phénomènes seraient sous-tendus par des modifications de la connectivité des régions motrices cérébrales.<sup>8</sup> Dans ce contexte, l'exercice physique destiné aux patients atteints de MP en complément au traitement habituel devient une évidence.<sup>10</sup> Selon les recommandations internationales en vigueur, la promotion de l'activité physique devrait d'ailleurs faire partie des objectifs rééducatifs, peu importe le degré de sévérité de la maladie.<sup>10</sup>

Une étude menée à l'échelle Européenne a montré que si 84% des kinésithérapeutes reçoivent au moins un patient parkinsonien par an, 74 à 84% d'entre eux identifient une connaissance insuffisante et un manque d'expertise dans la prise en charge de cette pathologie.<sup>10</sup> Le désarroi des kinésithérapeutes est en partie légitimé par les récentes méta-analyses confirmant la nécessité de recherches complémentaires permettant de préciser le contenu idéal de séances de rééducation.<sup>11, 12</sup> En 2013, une revue Cochrane a tenté de faire la lumière sur les effets de la thérapie par le mouvement pour les patients atteints de MP, sous l'appellation « physiothérapie ». Cette méta-analyse de qualité réalisée chez 1827 patients a montré des effets à court terme sur la mobilité, l'équilibre et les symptômes moteurs.<sup>13</sup> Les auteurs ont également souligné la faible qualité méthodologique des études et la large diversité des interventions proposées (indices de marche, marche nordique, yoga, danse, marche intensive, renforcement musculaire, étirements, ...), sans pour autant proposer de comparaison directe entre ces dernières. Il semble pourtant judicieux, dans le cadre d'une maladie caractérisée par des troubles du contrôle moteur, de distinguer les effets d'interventions présentant des niveaux variables de sollicitation métabolique, d'habiletés motrices et d'engagement cognitif. En outre, beaucoup d'études ayant combiné plusieurs types d'exercices, ou ne proposant pas de groupe contrôle non-interventionnel, n'ont pas permis d'identifier les bénéfices spécifiques à chaque intervention.<sup>13</sup>

Ce chapitre a pour but de contribuer à la clarification de l'effet du reconditionnement physique destiné aux patients atteints de MP en confrontant deux groupes réalisant de l'exercice physique strict, relevant de filières métaboliques distinctes à un groupe de patients ne modifiant pas ses soins. Le premier groupe interventionnel a réalisé de l'exercice aérobique sur vélo stationnaire, le second groupe a réalisé du renforcement musculaire individualisé. Nous avons délibérément exclu des interventions tout exercice qualitatif spécifique de marche, équilibre ou rééducation posturale afin de concentrer nos

recherches sur les effets du reconditionnement physique, moins communément intégré à la pratique courante en rééducation. Les effets des deux types d'exercices ont été mesurés directement après 12 semaines d'intervention. Un large panel de variables a été étudié couvrant les domaines de la fonction physique (force musculaire et performances aérobies), de la mobilité (qualité de la marche et analyse quantitative), et de la participation (qualité de vie, niveau d'activité physique et humeur) des sujets.<sup>14</sup> Les objectifs secondaires de ce travail sont d'identifier les caractéristiques cliniques associées à une réponse favorable aux traitements, de manière à guider le rééducateur dans une prise en charge individualisée.

Nos hypothèses sont d'observer une amélioration des performances physiques spécifique au type d'entraînement proposé, à savoir une augmentation de la force dans le groupe renforcement et une amélioration des performances aérobies dans le groupe entraîné sur vélo. Il n'est cependant pas exclu que les troubles moteurs compromettent les effets des entraînements en empêchant, par exemple, les participants d'atteindre les intensités prescrites d'exercice. Les relations observées au *Chapitre III* chez les patients entre la force musculaire et les paramètres spatio-temporels en marche rapide ainsi que la distance couverte au T6M, mais aussi entre la PMA et la marche à allure de confort ainsi que le T6M suggèrent de possibles effets sur la mobilité des patients suite aux deux types de reconditionnement. Nous attendons également des bénéfices de la pratique d'exercices sur l'humeur des patients parkinsoniens car de tels effets ont été rapportés pour la population générale et les personnes souffrant de dépression.<sup>15</sup> Enfin, une prise en charge de groupe nous est apparue déterminante afin d'agir sur de tels paramètres.

## 2. Méthode

---

### 2.1. Recrutement et critères d'inclusion

Cent-vingt patients de la Clinique des Mouvements Anormaux du CHU de Liège se sont vu proposer par entretien téléphonique la participation à l'étude. D'autres patients ont répondu positivement suite à une annonce dans une association locale de patients. Chaque patient inclus dans l'étude a bénéficié d'une évaluation clinique par un spécialiste des mouvements anormaux ou un examinateur entraîné, confirmant le diagnostic de MP idiopathique en accord avec les critères de la banque de cerveaux du Royaume-Uni (UKBBC).<sup>16</sup> Les critères d'inclusion et exclusion étaient similaires à ceux de l'étude comparative des performances physiques entre sujets sains et parkinsoniens. Les patients volontaires qui étaient déjà engagés dans des activités physiques et exercices de loisir, et les patients bénéficiant de séances de kinésithérapie n'ont pas été exclus de l'étude. Mais il leur a été demandé de ne pas modifier leurs habitudes et programmes ordinaires durant l'étude. Le protocole de cette étude a également été approuvé par le comité d'éthique de l'ULiège (n° B70720096974).

### 2.2. Protocole expérimental

Cette étude contrôlée a été menée entre février 2011 et mai 2014 au cours de trois cycles d'intervention successifs. Cinquante-deux patients ont accepté de participer aux 12 semaines de suivi. Au cours de chaque cycle d'intervention, les participants ont été répartis en trois groupes expérimentaux. Le groupe **Contrôle** n'a pas reçu d'entraînement et a suivi son traitement habituel ; le groupe **Aérobic** a reçu un entraînement cardiorespiratoire sur vélo stationnaire ; le groupe **Renforcement** a réalisé des exercices de renforcement avec poids et machines. En ce qui concerne la répartition des patients au sein des trois groupes, les patients vivant dans un périmètre de plus de 30km ont été dirigés vers le groupe **Contrôle**, les autres ont été répartis de manière randomisée dans les groupes **Aérobic** et **Renforcement** après avoir tenu compte de leur âge et de leur sexe. Les examinateurs connaissaient l'affectation des patients aux différents groupes et étaient également impliqués dans leur entraînement.

### 2.3. Interventions

Les deux groupes interventionnels réalisaient deux à trois séances en groupe par semaine, sur une durée totale de 12 semaines. La durée, et la fréquence des séances étaient identiques (60 à 90 minutes) ; celles-ci étaient réalisées au même moment de la journée. Une kinésithérapeute diplômée et 2 étudiants de Master en kinésithérapie supervisaient chaque entraînement. Les séances débutaient en grand groupe (environ 12 sujets des groupes Renforcement et Aérobic réunis) par 10 minutes d'échauffement (mouvements dynamiques des membres supérieurs et inférieurs choisis de manière à limiter la sollicitation de l'équilibre et à obtenir une sollicitation cardiorespiratoire très légère), et se terminaient par 10 minutes d'étirements focalisés sur les muscles sollicités durant les entraînements.

Au début de chaque séance, chaque patient recevait des instructions écrites personnalisées et standardisées quant aux paramètres des exercices. Les superviseurs vérifiaient l'application des consignes et du volume d'entraînement et guidaient les participants dans une utilisation ergonomique et appropriée du matériel. Dans les deux groupes la première séance était dédiée à la familiarisation avec l'équipement et aux consignes de sécurité et d'efficacité permettant d'optimiser l'entraînement et limiter le risque de lésions.

### **2.3.1. Entraînement aérobic**

Les entraînements étaient exclusivement réalisés sur vélos stationnaires. Ils étaient individualisés en fonction de la PMA mesurée durant le test à l'effort initial. La première semaine d'entraînement consistait en 30 minutes d'effort à 50% de la PMA. Si nécessaire l'entraînement était fractionné en trois périodes de 10 minutes de pédalage, entrecoupées d'une courte récupération active. De la seconde à la quatrième semaine, l'entraînement progressait de manière standardisée de 30 à 45 minutes d'effort à une intensité comprise entre 50 et 55 % de la PMA. À partir de la cinquième semaine d'entraînement et jusqu'à la fin du programme, une session par semaine était consacrée à un entraînement de type intermittent et au moins une séance d'entraînement de type continu. Les sessions intermittentes consistaient en fractions de 30 secondes à trois minutes d'effort réalisé à 70 ou 80% de la PMA, entrecoupées de récupération active à 50% de la PMA. La progression de l'entraînement fractionné au cours du temps était standardisée. L'entraînement de type continu évoluait entre 40 à 45 minutes d'effort à une intensité de 50 à 60 % de la PMA. Les détails complets du programme sont présentés dans l'*Annexe IV-1*.

Les participants du groupe *Aérobic* recevait au début de la séance, des instructions écrites quant à la vitesse et la résistance de pédalage, ainsi qu'au timing de la séance. L'affichage du vélo permettait à tout moment de connaître cadence et puissance de pédalage. Le patient gérait son effort et les réglages du vélo de manière autonome. Il lui était demandé de programmer la résistance du vélo de sorte à atteindre la puissance ciblée par l'entraînement de manière confortable et à une vitesse de pédalage comprise entre 50 et 80 rotations par minute. Le superviseur s'assurait de l'absence d'hypotension d'effort ou de monitoring anormal. Il vérifiait également pour chaque patient que les objectifs de travail de la session étaient atteints.

### **2.3.2. Renforcement musculaire**

Le programme de renforcement musculaire était réalisé sur machines de musculation (*leg extension, leg curl, latissimus pull down*, presse à mollets et cuisses) et au moyen de charges libres (flexion coude et *overhead pull-up*). Les exercices étaient réalisés bilatéralement, de manière simultanée, excepté pour la flexion de coude. Les charges de travail étaient quantifiées en fraction de la 1RM individuelle. La 1RM, qui consiste en la plus lourde charge soulevée par le patient sur l'amplitude complète de mouvement, était mesurée lors d'une séance individuelle, suite à des échauffements et récupérations standardisés. Une seconde évaluation de la 1RM était réalisée entre la septième et la

huitième semaine d'entraînement. Les volumes de travail de la première à la cinquième semaine d'entraînement consistaient en 10 à 15 répétitions réalisées avec une charge de 50 à 60% de la 1RM . À partir de la sixième semaine d'entraînement et jusqu'à la fin du programme, les patients réalisaient cinq à huit répétitions à 80-90% de la 1RM (cf. *Annexe IV-1*).

À chaque séance, le nombre de séries réalisées était de deux ou trois, selon l'appréciation du patient. Les participants recevaient pour consigne de soulever la charge le plus rapidement possible lors de la phase concentrique et de freiner la phase excentrique. Les exercices avec charges étaient entrecoupés d'exercices abdominaux hypopressifs, de gainage, ou de renforcement des muscles abducteurs de hanche au moyen de résistances élastiques. Ces exercices suivaient une progression standardisée dans le nombre de répétitions et leur complexité. Lors de chaque séance, au moins cinq exercices avec charge étaient choisis de manière standardisée afin d'assurer une certaine variété dans les exercices proposés, tout en évitant la sur-sollicitation de certains groupes musculaires.

En début de séance, les patients recevaient des instructions écrites personnalisées quant aux exercices à réaliser, les nombres de séries et répétitions à réaliser, la charge de travail. Les superviseurs se tenaient à la disposition des participants et vérifiaient l'application sûre des consignes d'ergonomie et du volume d'entraînement.

### **2.3.3. Groupe contrôle**

Il était demandé aux sujets du groupe contrôle de poursuivre leurs soins médicamenteux et/ou paramédicaux, leurs activités sportives ou de loisirs habituels durant les trois mois.

## **2.4. Evaluations de l'efficacité des traitements**

Les évaluations pré- et post- intervention ont quantifié les paramètres spatio-temporaux de la marche par accéléromètre lombaire, la mobilité fonctionnelle (T6M, TUG, UFOGS), la force musculaire isocinétique des muscles fléchisseurs et extenseurs du genou, les performances aérobies, et la qualité de vie des patients par questionnaires (PDQ-39, FSS, HAD) selon le protocole expérimental déjà décrit aux *Chapitres II et III*, cf. *Figure II-1*.

Les tests avaient lieu sous traitements médicamenteux habituels et étaient programmés de manière à recevoir le patient durant l'état moteur *ON*. Pré- et post-tests étaient réalisés au même moment de la journée. Les pré-tests se sont déroulés endéans 15 jours avant le début des interventions et les post-tests ont eu lieu endéans 10 jours après la dernière séance. Nous invitons le lecteur à se référer au *Chapitre II* pour les informations complètes.

Un an après la fin du programme d'entraînement, tous les participants ont été invités à répondre par courrier aux questionnaires d'activité physique (PASS) et qualité de vie (PDQ-39).

## 2.5. Analyses statistiques

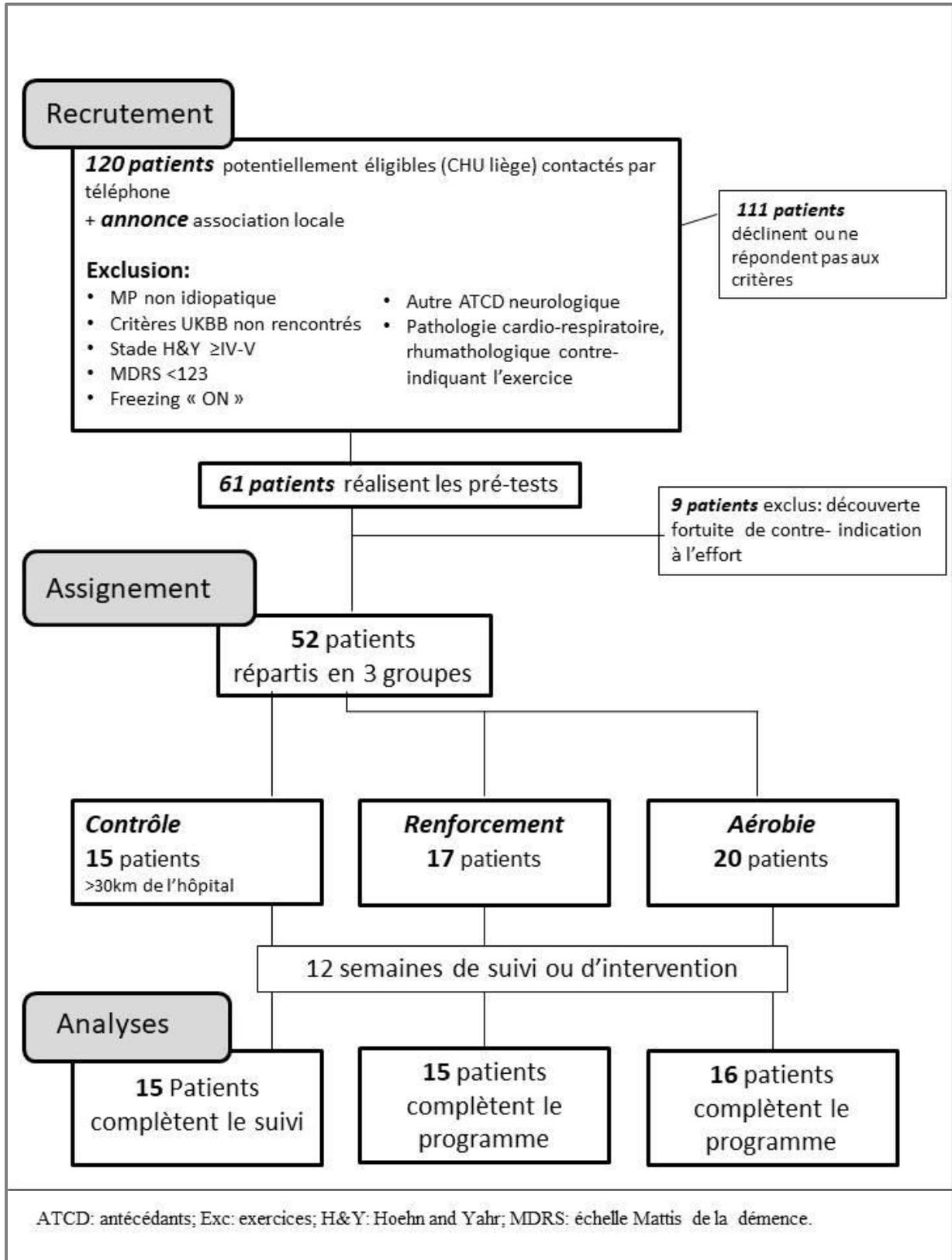
Les résultats de cette étude sont présentés au moyen de la *Moyenne ± Ecart-type* des variables à la répartition proche de la distribution Normale, ou sous forme de la *Médiane [Intervalle interquartile]* pour les données à la distribution non-Gaussienne. La comparaison des données biométriques et cliniques en pré-test a été réalisée au moyen d'une *ANOVA paramétrique à un facteur* pour les variables aux distributions Gaussiennes ou au moyen d'une *ANOVA non-paramétrique de Kruskal-Wallis* pour les variables aux distributions non-Gaussiennes. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de proportion (%) et analysées au moyen d'un *test du Chi-carré*.

Les effets des différentes interventions ont été testés statistiquement au moyen d'une *ANOVA à deux niveaux pour mesures répétées*, après avoir observé la distribution des données et des résidus. Nous avons reporté les valeurs p pour l'effet du *Groupe (Aérobic vs Renforcement vs Contrôle)*, l'effet du *Temps (pré-test vs post-test)* et leur *Intéraction*. Lorsqu'un de ces effets était significatif, une analyse *post-hoc* était réalisée afin d'observer si une évolution significative avait eu lieu dans un des groupes durant le suivi. Pour les données à la distribution Gaussienne, les comparaisons étaient éprouvées au moyen de *tests t de Student* pour échantillons appariés, corrigés pour les comparaisons multiples par la méthode de *Bonferroni*. Les variables à la distribution non-Gaussienne ont été traitées par un test de *Wilcoxon* corrigé par la méthode de *Bonferroni*. Les tailles d'effet ont été estimées au moyen du *d de Cohen* et son intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) ; cependant ces méthodes uniquement pour les variables aux distributions Gaussiennes.<sup>17</sup>

L'analyse de corrélation visait à identifier les caractéristiques intrinsèques et extrinsèques aux participants associées à une bonne réponse au traitement pour les variables ayant montré un effet *post-hoc* significatif ou celles présentant un intérêt clinique particulier. Nous avons calculé les coefficients de corrélations simples (*Pearson* ou *Spearman*, selon la distribution des données) entre (a) la magnitude du changement (différence post- vs pré-test) et (b) certaines caractéristiques cliniques des patients, le nombre de séances complétées, ou les performances de pré-tests.

Pour chaque test statistique, le seuil de significativité de la valeur p était fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel Statistica® (Dell software, France) et du tableur Excel (Microsoft®, Washington).

**Figure IV-1** Organigramme de l'étude interventionnelle et du suivi des participants





## 3. Résultats

---

### 3.1. Participation, tolérance aux programmes et effets indésirables

Sur environ 120 patients contactés, seuls 52 ont accepté de participer et répondaient aux critères d'inclusion. Quinze patients ont été suivis durant les 12 semaines en tant que sujets contrôles ; 20 autres ont été assignés au groupe *Aérobic*, et 17 ont été assignés au groupe de *Renforcement*. Neuf patients du groupe *Contrôle* participaient à des séances d'exercices planifiés ou des séances de kinésithérapie précédemment à l'étude ; alors que six et huit patients des groupes *Aérobic* et *Renforcement* respectivement réalisaient de l'exercice ou des séances de kinésithérapie. Ces proportions ne sont pas significativement différentes selon les groupes ( $p=0.431$ ). La *Figure IV-1* présente l'organigramme de l'étude.

L'adhésion aux programmes n'est pas significativement différente entre les deux groupes ( $p=0.512$ ). Seize (80%) des patients du groupe *Aérobic* ont adéquatement complété le programme avec en moyenne  $30.1 \pm 5.1$  séances par patient réalisée dans ce groupe. Les causes d'abandon dans ce groupe étaient le manque de temps, le manque d'intérêt, une intervention chirurgicale non liée à l'étude ou une bronchite sévère. Quinze patients (88%) du groupe *Renforcement* ont adéquatement complété le programme avec en moyenne  $27.8 \pm 4.9$  séances complétées par patient. Un patient a quitté l'étude à cause d'une fatigue excessive et une patiente à cause de l'exacerbation de douleurs lombaires. Les effets indésirables probablement liés aux exercices proposés et les adaptations des programmes sont listés dans la *Table IV-1*. La seule caractéristique différenciant les patients ayant subi des événements indésirables était un niveau d'activité physique mesuré par le questionnaire PASS inférieur à celui des autres participants ( $1.7 \pm 1.6$  versus  $2.8 \pm 1.2$ ,  $p=0.037$ ).

La pénibilité perçue des séances, évaluée par l'échelle de BORG,<sup>18</sup> a été cotée entre « *assez facile* » et « *un peu difficile* » dans les deux groupes (*Figure IV-2*). Le score moyen n'était pas significativement différent entre les deux groupes et n'a pas évolué significativement au cours des séances.

### 3.2. Données démographiques et cliniques

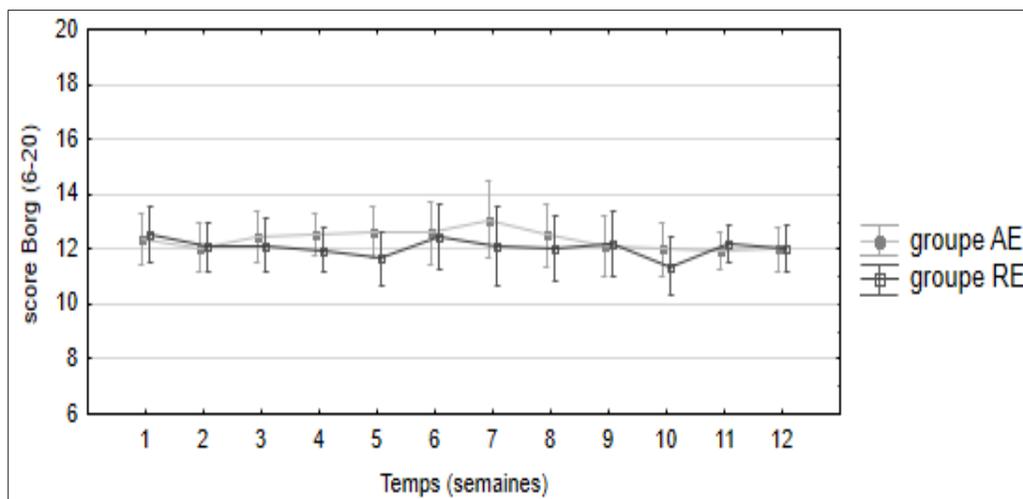
Les caractéristiques biométriques et cliniques des patients ayant complété les interventions sont présentées dans la *Table IV-2*. Il n'existe aucune différence significative entre les groupes avant les interventions. L'EJL était similaire dans chaque groupe à l'inclusion et n'a pas évolué significativement lors du suivi, bien que certains participants aient bénéficié d'une légère adaptation de leur traitement (effet *Groupe* :  $p=0.748$  ; effet *Temps* :  $p=0.22$  ; *Interaction* :  $p=0.821$ ). Les EJL médians à l'issue des 12 semaines d'étude étaient de 390 [375-695] mg pour le groupe *Aérobic*, 594 [157-949] mg pour le groupe *Renforcement*, et 441 [210-750] mg pour le groupe *Contrôle*.

**Table IV-1** Effets indésirables attribuables aux exercices

Evènement	Groupe	Conséquences et adaptations
Entorse genou type I	AE	Kinésithérapie individuelle spécifique et retard de l'évaluation post entraînement
Résurgence d'une douleur au genou liée à un kyste de Baker	AE	Repos durant une semaine et report du programme lors des séances suivantes.
Maux de tête	AE	Interruption prématurée de 2 séances, sans atteindre les objectifs de travail
Fatigue	AE	La patiente n'a pas atteint les objectifs de travail durant 8 séances successives
Hypotension d'effort	AE	Interruption de 3 séances, sans atteindre les objectifs d'entraînement.
Fatigue excessive attribuée aux exercices	RE	Une semaine de repos, associée à un décalage des 6 dernières séances
Douleurs retro-patellaires (2 participants)	RE	Suppression de l'exercice <i>leg extension</i> lors de 6 séances et charges de travail diminuées lors des séances suivantes pour cet exercice
	RE	Charges de travail diminuées pour 3 semaines d'entraînement successives
Douleur lombaire	RE	Repos durant une séance et charge de travail diminuée pour les 5 dernières semaines d'entraînement
Augmentation de douleurs au coude liée à un antécédent de fracture	RE	Suppression des exercices des membres supérieurs lors des 3 dernières semaines d'entraînement
Exacerbation de douleur liée à une ancienne entorse du poignet	RE	Charge de travail diminuée aux membres inférieurs pour 6 séances successives

AE: Aérobic, RE: Renforcement

**Figure IV-2** Difficulté ressentie (BORG) par les patients au cours des entraînements



AE:Aérobic, RE: Renforcement

**Table IV-2** Caractéristiques biométriques et cliniques des participants ayant complété les programmes

	AE group n=16	ST group n=15	SC group n=15	ANOVA p-values
Age (ans)	65 ± 8	67 ± 10	63.3 ± 6	0.436
Sexe (% hommes)	73	56	67	0.601
Taille (m)	1.67 ± 0.11	1.68 ± 0.11	1.71 ± 0.11	0.746
Poids (kg)	71 ± 16	71 ± 13	81 ± 16	0.153
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26 ± 3.3	25 ± 2.5	27.3 ± 4.1	0.212
Durée MP (ans)	5 [2.5-8]	7 [2-9]	5 [3-7]	0.857
Stade H&Y ON (I-III)	1.5 [1-2.5]	2 [1-2.5]	1.5 [1-2]	0.466
UPDRS II	10 [7.5-17.5]	10 [3-14]	10 [5-11]	0.361
UPDRS III « ON »	16.9 ± 6.8	20 ± 7.8	16.3 ± 9.2	0.32
Latéralité symptoms (% droitiers)	47	44	32	0.601
MDS (total=144)	139 [136-141]	135 [133-139]	138 [136-140]	0.176
EJL pré-test (mg)	402 [307-632]	594 [157-855]	381 [157-750]	0.753

Les données suivant une distribution Normale sont présentées sous la forme de Moyenne ± écart-type et comparées au moyen d'une ANOVA à 1 facteur. Les données continues non Gaussiennes sont présentées sous forme de la Médiane [Intervalle interquartile] et comparée au moyen d'une ANOVA de Kruskal-Wallis. Les variables binaires ou ordinales sont présentées en ratios de patients et comparées au moyen d'un test du Chi carré.

AE: groupe Aérobic; C : groupe Contrôle IMC :indice de masse corporelle; H&Y :échelle Hoehn and Yahr; EJL : Equivalent journalier en Lévodopa; MDS : Mattis Dementia Rating Scale; RE : groupe Renforcement .

### 3.3. Effets des interventions

#### 3.3.1. Force musculaire

Les effets des différentes interventions sur la force des muscles mobilisateurs du genou sont présentés dans les *Tables IV-3a et 3b*. Les résultats du test de force à 60°.s<sup>-1</sup> montrent une *Interaction* significative pour chaque MFM, excepté pour les fléchisseurs du côté le plus atteint. L'effet *Temps* est aussi significatif pour les MFM des muscles fléchisseurs et extenseurs du genou du côté le plus atteint et la moyenne bilatérale, mais pas du côté le moins symptomatique.

Les analyses *post-hoc* montrent une amélioration de tous les MFM fléchisseurs et extenseurs dans le groupe *Renforcement* (p<0.01), excepté pour les muscles extenseurs du côté le moins atteint (p=0.128). Aucun changement significatif n'est observé dans les groupes *Aérobic* et *Contrôle* à 60°.s<sup>-1</sup>.

**Table IV-3a** Effets des interventions sur la force musculaire isocinétique à 60°.s<sup>-1</sup>

	Pré-test	Post-test	d de Cohen [IC95%]	ANOVA valeurs p
<b>MFM des muscles extenseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup>, du côté le plus affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.52 ± 0.4	1.72 ± 0.34 +13%	0.52 [-0.18-1.23]	Groupe: 0.815 Temps: <b>0.0003</b> Interaction: <b>0.029</b>
RE (n=15)	1.488 ± 0.528	1.736 ± 0.453 +17%*	0.5 [-0.04-1.44]	
SC (n=15)	1.53 ± 0.42	1.54 ± 0.37 +0%	0.01 [-0.71-0.72]	
<b>MFM des muscles extenseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup>, côté secondairement affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.74 ± 0.42	1.85 ± 0.4 +6%	0.28 [-0.44-0.99]	Groupe: 0.619 Temps: 0.232 Interaction: <b>0.007</b>
RE (n=15)	1.54 ± 0.6	1.77 ± 0.58 +15%	0.37 [-0.33-1.11]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	1.74 ± 0.51	1.58 ± 0.35 -10%	-0.37 [-1.1-0.35]	
<b>MFM des muscles extenseurs des genoux à 60°.s<sup>-1</sup>, moyenne bilatérale (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.63 ± 0.38	1.79 ± 0.36 +10%	0.41 [-0.31-1.13]	Groupe: 0.778 Temps: <b>0.007</b> Interaction: <b>0.003</b>
RE (n=15)	1.51* ± 0.77	1.75 ± 0.5 +16%*	0.45 [-0.27-1.17]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	1.65 ± 0.45	1.56 ± 0.34 -5%	-0.21 [-0.95-0.53]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup>, du côté le plus affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.71 ± 0.21	0.79 ± 0.17 +12%	0.43 [-0.27-1.13]	Groupe: 0.904 Temps: <b>0.003</b> Interaction: 0.054
RE (n=15)	0.64* ± 0.25	0.79 ± 0.28 +23%*	0.56 [-0.17-1.29]	
SC (n=15)	0.73 ± 0.225	0.73 ± 0.21 -1%	-0 [-0.72-0.71]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup>, du côté secondairement atteint (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.78 ± 0.22	0.8 ± 0.23 +4%	0.14 [-0.58-0.85]	Groupe: 0.757 Temps: 0.083 Interaction: <b>0.001</b>
RE (n=15)	0.66* ± 0.28	0.82 ± 0.29 +24%*	0.52 [-0.21-1.25]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	0.83 ± 0.22	0.77 ± 0.2 -8%	-0.31 [-1.06-0.43]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 60°.s<sup>-1</sup>, moyenne bilatérale (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.74 ± 0.21	0.8 ± 0.2 +8%	0.31 [-0.41-1.03]	Groupe: 0.85 Temps: <b>0.006</b> Interaction: <b>0.002</b>
RE (n=15)	0.65* ± 0.26	0.8 ± 0.28 +23%*	0.56 [-0.17-1.29]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	0.78 ± 0.22	0.74 ± 0.2 -5%	-0.18 [-0.93-0.56]	

Les données sont présentées sous forme de Moyenne ± écart-type et pourcentage d'augmentation entre pré-test et post-test. Les valeurs p des effets de l'ANOVA pour mesures répétées sont reportées. AE: groupe Aérobie; C: groupe Contrôle; RE: groupe Renforcement musculaire.

\* montre un changement significatif des valeurs dans le groupe suite aux analyses post-hoc (p<0.05). <sup>a</sup> un des patients du groupe C n'a pas réalisé le test de force isocinétique du côté secondairement atteint pour cause de prothèse totale de genou.

**Table IV-3b** Effet des interventions sur la force musculaire isocinétique mesurée à 180°.s<sup>-1</sup>

	Pré-test	Post-test	d de Cohen [IC95%]	ANOVA valeurs p
<b>MFM des muscles extenseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup>, du côté le plus affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.98 ± 0.26	1.11 ± 0.29 <b>+14%*</b>	0.48 [-0.22-1.18]	Groupe: 0.888 Temps: <b>0.015</b> Interaction: <b>0.047</b>
RE (n=15)	0.99 ± 0.45	1.095 ± 0.29 <b>+10%*</b>	0.36 [-0.36-1.08]	
SC (n=15)	1.01 ± 0.32	0.99 ± 0.26 -3%	-0.1 [-0.82-0.61]	
<b>MFM des muscles extenseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup>, côté secondairement affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.12 ± 0.31	1.17 ± 0.3 <b>+4%</b>	0.11 [-0.58-0.81]	Groupe: 0.615 Temps: 0.226 Interaction: 0.101
RE (n=15)	0.99 ± 0.42	1.08 ± 0.37 <b>+8%</b>	0.18 [-0.54-0.9]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	1.07 ± 0.3	1.03 ± 0.25 -4%	-0.41 [-1.12-0.36]	
<b>MFM des muscles extenseurs des genoux à 180°.s<sup>-1</sup>, moyenne bilatérale (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.05 ± 0.26	1.13 ± 0.28 <b>+8%</b>	0.41 [-0.32-1.13]	Groupe: 0.821 Temps: 0.036 Interaction: <b>0.028</b>
RE (n=15)	0.99 ± 0.39	1.09 ± 0.32 <b>+10%</b>	0.45 [-0.27-1.18]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	1.05 ± 0.3	1 ± 0.24 -5%	-0.33 [-1.08-0.41]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup>, du côté le plus affecté (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.54 ± 0.13	0.6 ± 0.18 <b>+11%</b>	0.38 [-0.32-1.08]	Groupe: 0.44 Temps: <b>0.004</b> Interaction: <b>0.008</b>
RE (n=15)	0.44 ± 0.37	0.55 ± 0.23 <b>+25%*</b>	0.48 [-0.24-1.21]	
SC (n=15)	0.52 ± 0.14	0.5 ± 0.15 -4%	-0.15 [-0.87-0.56]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup>, du côté secondairement atteint (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.54 ± 0.15	0.57 ± 0.13 <b>+5%</b>	0.15 [-0.56-0.87]	Groupe: 0.608 Temps: <b>0.011</b> Interaction: <b>0.003</b>
RE (n=15)	0.45 ± 0.21	0.56 ± 0.21 <b>+22%*</b>	0.46 [-0.26-1.19]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	0.57 ± 0.15	0.55 ± 0.14 -4%	-0.15 [0.89-0.59]	
<b>MFM des muscles fléchisseurs du genou à 180°.s<sup>-1</sup>, moyenne bilatérale (N.m.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	0.54 ± 0.13	0.59 ± 0.15 <b>+9%</b>	0.31 [-0.41-1.03]	Groupe: 0.569 Temps: <b>0.002</b> Interaction: <b>0.0008</b>
RE (n=15)	0.45 ± 0.21	0.55 ± 0.22 <b>+22%*</b>	0.56 [-0.17-1.28]	
SC (n=14) <sup>a</sup>	0.55 ± 0.13	0.52 ± 0.15 -5%	-0.18 [-0.93-0.56]	

Voir Table IV-3a.

A vitesse de  $180^{\circ} \cdot s^{-1}$ , on observe des *Interactions* et effets *Temps* significatifs pour chaque MFM mesuré, excepté pour les extenseurs du côté le moins symptomatique. Les analyses *post-hoc* montrent que le groupe *Renforcement* a amélioré significativement les MFM des muscles fléchisseurs ( $p < 0.006$ ). La force des muscles extenseurs dans le groupe *Renforcement* s'est amélioré significativement uniquement du côté le plus atteint ( $p = 0.006$ ). On observe aussi une amélioration significative du MFM des extenseurs à  $180^{\circ}$  du côté le plus symptomatique pour le groupe *Aérobic* ( $p = 0.04$ ). Aucune modification n'est observée dans le groupe *Contrôle*.

Aucune corrélation significative n'est présente entre (a) l'augmentation de la force dans le groupe *Renforcement* et (b) les caractéristiques cliniques des patients ou leur adhésion aux séances. Dans ce groupe, les gains de force des muscles extenseurs du côté le plus atteint sont négativement associés à la force des groupes musculaires correspondants avant intervention ( $r_p = -0.51$  et  $-0.61$ ,  $p < 0.05$ ).

### 3.3.2. Performances aérobies mesurées lors du test d'effort

Le détail des résultats est exposé dans la *Table IV-4*. La PMA s'est améliorée de manière significative dans les deux groupes interventionnels ( $p < 0.009$ ). L'amélioration de la PMA approche 20%, avec une taille d'effet modérée dans le groupe *Aérobic* et est accompagnée d'une amélioration significative de 12% de la  $VO_2\text{pic}$  ( $p < 0.02$ ). Dans le groupe *Aérobic*, 63% des patients ont atteint les critères de maximalité du test à l'effort en pré-test contre 69% après l'intervention. Dans le groupe *Renforcement*, l'amélioration de 16% de la PMA est également significative, et 58% des patients ont atteint un effort maximal en pré-test, contre 54% après l'entraînement. Aucun changement significatif n'est observable dans le groupe *Contrôle*. Dans ce groupe les critères de maximalité d'effort ont été atteints dans 53% des cas en pré-test et 67% en post-test.

**Table IV-4** Effets des interventions sur les performances aérobies

	Pre-test	Post-test	d de Cohen [IC95%]	ANOVA valeurs p
<b>Vo2 pic (ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	23.4 ± 5.2	26.2 ± 6.5 <b>+12%*</b>	0.47 [-0.2-1.17]	Groupe: 0.336 Temps: 0.079 <b>Interaction: 0.015</b>
RE (n=14) <sup>a</sup>	20.9 ± 8.5	21.4 ± 8.5 <b>+2%</b>	0.06 [-0.68-0.80]	
C (n=15)	23.5 ± 6	22.8 ± 6.7 <b>-3%</b>	-0.11 [-0.83-0.6]	
<b>PMA (w.kg<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.68 ± 0.45	1.98 ± 0.61 <b>+18%*</b>	0.55 [-0.16-1.25]	Groupe : 0.494 <b>Temps: &lt; 0.0001</b> <b>Interaction: 0.0002</b>
RE (n=14) <sup>a</sup>	1.45 ± 0.74	1.68 ± 0.78 <b>+16%*</b>	0.3 [-0.44-1.05]	
C (n=15)	1.72 ± 0.57	1.63 ± 0.54 <b>-2%</b>	-0.16 [-0.77-0.65]	
<b>Quotient respiratoire</b>				
AE (n=16)	1.1 ± 0.07	1.11 ± 0.06 <b>+0%</b>	0.14 [-0.55-0.83]	Groupe: 0.253 <b>Temps: 0.02</b> Interaction: 0.128
RE (n=14) <sup>a</sup>	1.06 ± 0.07	1.12 ± 0.12 <b>+6%</b>	0.12 [-0.62-0.86]	
C (n=15)	1.06 ± 0.06	1.07 ± 0.08 <b>+0%</b>	0.12 [-0.6-0.84]	
<b>Fréquence cardiaque pic atteinte (bpm)</b>				
AE (n=16)	138 ± 13	141 ± 18 <b>+0%</b>	0.17 [-0.52-0.87]	Groupe: 0.221 Temps: 0.625 Interaction: 0.07
RE (n=14) <sup>a</sup>	128 ± 27	127 ± 25 <b>-0%</b>	-0.3 [-1.04-0.45]	
C (n=15)	130 ± 22	124 ± 25 <b>-0%</b>	-0.26 [-0.98-0.45]	

Les données sont présentées sous forme de Moyenne ± écart-type et pourcentage d'augmentation entre les tests. Les valeurs p associées à l'ANOVA à 2 niveaux pour mesures répétées sont reportés, ainsi que les tailles.

\* montre un changement significatif des valeurs pour le groupe suite à une des interventions, objectivé par les analyses post-hoc ( $p < 0.05$ ). <sup>a</sup> une patiente du groupe RE n'a pas été autorisée par son médecin traitant à réaliser le test à l'effort pour cause de port d'un défibrillateur cardiaque. AE: groupe *Aérobic*; C: groupe *Contrôle*; RE: groupe *Renforcement musculaire*.

L'analyse de corrélations montre une relation positive entre la PMA et le stade H&Y dans les deux groupes interventionnels réunis ( $r_s=0.47$ ,  $p=0.009$ ), au score moteur de l'UPDRS ( $r_s=0.44$ ,  $p=0.001$ ), à l'EJL ( $r_s=0.4$ ,  $p=0.02$ ) et au genre masculin ( $r_s=0.41$ ,  $p=0.02$ ). Aucune caractéristique clinique n'est corrélée aux performances du groupe *Aérobic*, excepté entre l'augmentation de la PMA et la force d'extension du côté le moins à  $180^\circ \cdot s^{-1}$  mesuré en pré-test ( $r_p=0.34$ ,  $p=0.039$ ), des tendances sont présentes entre l'augmentation de la  $VO_{2pic}$  et la force des extenseurs les moins atteints en pré-test ( $r_p=0.32$ ,  $p \leq 0.052$ ).

### 3.3.3. Mobilité

Suite aux 12 semaines d'intervention, nous n'avons observé aucun changement de la qualité de la marche par accéléromètre lombaire. Par souci de concision, seules les données de vitesse, la longueur des pas, la cadence en marche de confort sont présentées dans le *Tableau IV-5*. En ce qui concerne les mesures cliniques de la mobilité, un effet *Temps* significatif est observé pour le TUG, mais sans effet *post-hoc*. En ce qui concerne le T6M, nous observons un effet *Temps* et une *Interaction* significatifs. Une plus grande distance a été couverte par les patients du groupe *Renforcement* suite aux entraînements ( $p=0.03$ ), la taille de cet effet est modérée.

Nous n'observons pas d'association significative entre la magnitude de l'amélioration de la distance couverte au T6M et les caractéristiques cliniques des patients du groupe *Renforcement*. Cependant, une association positive existe entre l'amélioration du T6M dans les groupes interventionnels réunis et (1) l'amélioration de la PMA ( $r_s=0.5$ ,  $p=0.005$ ), (2) l'augmentation de la force des fléchisseurs du genou du côté le moins atteint ( $r_p=0.35$ ,  $p=0.03$ ). Il existe, par ailleurs, une association négative entre l'augmentation de la vitesse et de la longueur des pas et leurs performances initiales respectives (vitesse :  $r_p=-0.72$ ,  $p<0.0001$  ; longueur pas :  $r_p=-0.8$ ,  $p=0.0004$ ). Une corrélation négative entre le stade H&Y et la magnitude d'augmentation de la longueur des pas est également observée ( $r_s=-0.36$ ,  $p=0.015$ ) dans les deux groupes interventionnels.

### 3.3.4. Qualité de vie, humeur et activité physique

Nous observons un effet *Temps* et une *Interaction* significatifs pour le questionnaire d'activité physique PASS (cf. *Table IV-6*). Bien que les analyses *post-hoc* ne montrent pas de changements significatifs, les scores des groupes *Aérobic* et *Renforcement* se sont améliorés de respectivement 23 et 29%, avec une taille d'effet modérée dans le groupe *Aérobic* ( $d=0.54$ ,  $p=0.06$ ).

En ce qui la qualité de vie mesurée par le PDQ-39, nous observons une *Interaction* significative pour la gêne psychologique avec une amélioration de l'ordre de 30% dans les groupes interventionnels, alors que le score s'est détérioré dans le groupe *Contrôle*. Nous observons également un effet *Temps*

significatif dans le domaine du bien-être affectif, avec un effet de taille modéré, mais non significative dans le groupe *Renforcement*. Ces résultats sont présentés en *Table IV-6*. Nous n'avons observé aucun changement d'anxiété ou de dépression ; par souci de concision, ces données ne sont pas présentées.

**Table IV-5** Effets des interventions sur la mobilité des participants

	Pre-test	Post-test	d de Cohen [IC95%]	ANOVA valeurs p
<b>Vitesse de confort (m.s<sup>-1</sup>)</b>				
AE (n=16)	1.26 ± 0.24	1.32 ± 0.19 +5%	0.27 [-0.43-0.96]	Groupe: 0.188 Temps: 0.092 Interaction: 0.363
RE (n=15)	1.16 ± 0.2	1.22 ± 0.1 +5%	0.41 [-0.31-1.13]	
C (n=15)	1.28 ± 0.13	1.27 ± 0.14 -0%	-0.05 [-0.77-0.66]	
<b>Longueur des foulées (m)</b>				
AE (n=16)	1.34 ± 0.18	1.36 ± 0.15 +1%	0.07 [-0.62-0.76]	Groupe: 0.08 Temps: 0.582 Interaction: 0.632
RE (n=15)	1.24 ± 0.19	1.27 ± 0.14 +2%	0.16 [-0.56-0.87]	
C (n=15)	1.38 ± 0.13	1.37 ± 0.13 -0%	-0.01 [-.81-0.62]	
<b>Cadence (Hz)</b>				
AE (n=16)	0.93 ± 0.11	0.97 ± 0.08 +4%	0.34 [-0.35-1.04]	Groupe: 0.689 <b>Temps: 0.02</b> Interaction: 0.348
RE (n=15)	0.93 ± 0.08	0.97 ± 0.07 +4%	0.52 [-0.21-1.24]	
C (n=15)	0.93 ± 0.07	0.93 ± 0.05 -0%	0.06 [-0.66-0.78]	
<b>TUG, log-transformé (s)</b>				
AE (n=16)	1.8 ± 0.3	1.7 ± 0.2 -6%	-0.33 [-1.02-0.37]	Groupe: 0.751 <b>Temps: 0.016</b> Interaction: 0.437
RE (n=15)	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3 -5%	-0.28 [-1-0.44]	
C (n=15)	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2 -0%	-0.12 [-0.83-0.6]	
<b>T6M (m)</b>				
AE (n=16)	553 ± 67	584 ± 91 +6%	0.38 [-0.31-1.08]	Groupe: 0.11 <b>Temps: 0.008</b> <b>Interaction: 0.029</b>
RE (n=15)	486 ± 88	535 ± 104 <b>+10%*</b>	0.5 [-0.23-1.22]	
C (n=15)	541 ± 65	532 ± 70 -2%	-0.13 [-0.85-0.58]	

Les données sont présentées sous forme de Moyenne ± écart-type et pourcentage d'augmentation entre le pré-test et le post-test. Les valeurs p associées aux effets de l'ANOVA à 2 niveaux pour mesures répétées sont reportés, ainsi que les tailles d'effets au moyen du d de Cohen et de son intervalle de confiance à 95%. AE: groupe Aérobic; C: groupe Contrôle; RE: groupe Renforcement musculaire.

\* montre un changement significatif des valeurs pour le groupe suite à une des interventions, objectivé par les analyses post-hoc ( $p < 0.05$ ).

**Table IV- 6** Effets des interventions sur le niveau d'activité physique et qualité de vie

	Pre-test	Post-test	d de Cohen [IC95%]	ANOVA valeurs p
<b>Niveau d'activité physique, questionnaire PASS (maximum=7)</b>				
AE (n=16)	2.6 ± 1.2	3.2 ± 0.8 +23%	0.54 [-0.17-1.25]	Groupe: 0.205 Temps: <b>0.004</b> Interaction: <b>0.022</b>
RE (n=15)	2.1 ± 1.8	2.7 ± 1.7 +29%	0.34 [-0.38-1.06]	
C (n=15)	3.4 ± 1	3.3 ± 1.5 -3%	-0.10 [-0.82-0.61]	
<b>Fatigue severity scale (/7)</b>				
AE (n=16)	3.8 [2.7-4.9]	3.7 [2.3-5.3] -3%	N/A	Groupe: 0.853 Temps: 0.969 Interaction: 0.878
RE (n=15)	4.2 [2.9-4.8]	3.3 [2.8-4.7] -21%	N/A	
C (n=15)	3.4 [2.2-5.2]	3.6 [2.8-5.8] +6%	N/A	
<b>PDQ-39, mobilité (%)</b>				
AE (n=16)	10 [0-22,5]	11.25 [3.75-30] +12%	N/A	Groupe: 0.59 Temps: 0.821 Interaction: 0.704
RE (n=15)	15 [7.5-20]	15 [7.5-22.5] +0%	N/A	
C (n=15)	10 [0-22.5]	7.5 [0-20] -8%	N/A	
<b>PDQ-39, activités de la vie quotidienne (%)</b>				
AE (n=16)	30 ± 18	29 ± 19 -6%	-0.1 [0.79-0.59]	Groupe: 0.614 Temps: 0.278 Interaction: 0.99
RE (n=15)	26 ± 21	24 ± 17 -10%	-0.13 [-0.85-0.58]	
C (n=15)	25 ± 17	23 ± 15 -9%	-0.14 [-0.86-0.57]	
<b>PDQ-39, bien-être affectif (%)</b>				
AE (n=16)	33 ± 16	29 ± 19 -13%	-0.24 [-0.94-0.45]	Groupe: <b>0.067</b> Temps: <b>0.034</b> Interaction: 0.495
RE (n=15)	22 ± 16	14 ± 11 -37%	-0.59 [-1.32-0.14]	
C (n=15)	21 ± 22	19 ± 21 -9%	-0.09 [-0.81-0.62]	
<b>PDQ-39, gêne psychologique (%)</b>				
AE (n=16)	28 ± 23	19 ± 19 -30%	-0.41 [-1.11-0.29]	Groupe: 0.546 Temps: 0.11 Interaction: <b>0.048</b>
RE (n=15)	23 ± 18	17 ± 14 -26%	-0.38 [-1.11-0.37]	
C (n=15)	11 ± 12	14 ± 15 +27%	0.27 [-0.48-1.01]	

... suite Table IV-6

<b>PDQ-39, soutien social (%)</b>					
AE (n=16)	25 [0-33]	17 [0-29]		N/A	<b>Groupe: 0.012</b> Temps: 0.923 Interaction: 0.488
		-32%			
RE (n=15)	0 [0-17]	0 [0-0]		N/A	
		-0%			
C (n=15)	0 [0-17]	0 [0-25]		N/A	
		+0%			
<b>PDQ-39, cognition (%)</b>					
AE (n=16)	35 ± 24	34 ± 26		-0.03 [-0.72-0.66]	Groupe: 0.393 Temps: 0.155 Interaction: 0.666
		-3%			
RE (n=15)	30 ± 22	24 ± 20		-0.3 [-1.02-0.4]	
		-20%			
C (n=15)	27 ± 18	25 ± 18		-0.17 [-0.88-0.55]	
		-7%			
<b>PD-39, communication (%)</b>					
AE (n=16)	33 [12-42]	29 [16-37]		N/A	Groupe: 0.25 Temps: 0.366 Interaction: 0.38
		-12%			
RE (n=15)	42 [16-50]	25 [0-58]		N/A	
		-40%			
C (n=15)	25 [0-33]	25 [8-33]		N/A	
		+0%			
<b>PDQ-39, inconfort physique (%)</b>					
AE (n=16)	46 ± 23	46 ± 26		0 [-0.69-0.69]	Groupe: 0.262 Temps: 0.089 Interaction: 0.323
		+0%			
RE (n=15)	42 ± 20	33 ± 15		-0.52 [-1.24-0.21]	
		-21%			
C (n=15)	37 ± 19	33 ± 21		-0.19 [-0.91-0.52]	
		-11%			
<b>PDQ-39, score total (%)</b>					
AE (n=16)	28 ± 12	27 ± 15		-0.1 [-0.8-0.59]	Groupe: 0.168 Temps: 0.073 Interaction: 0.433
		4%			
RE (n=15)	24 ± 12	19 ± 7		-0.42 [-1.15-0.3]	
		-21%			
C (n=15)	20 ± 13	19 ± 13		-0.06 [-0.78-0.65]	
		-5%			

Les données sont présentées sous forme de Moyenne ± écart-type et pourcentage d'augmentation entre le pré-test et le post-test. Les valeurs p associées aux effets de l'ANOVA à 2 niveaux pour mesures répétées sont reportés, ainsi que les tailles d'effets au moyen du d de Cohen et de son intervalle de confiance à 95%. AE: groupe Aérobic; C: groupe Contrôle ; N/A: non-applicable; RE: groupe renforcement.

### 3.3.5. Suivi à un an : qualité de vie et niveau d'activité physique

Un an après la fin du programme d'entraînement, les patients ont été invités à répondre par courrier aux questionnaires d'activité physique (PASS) et qualité de vie (PDQ-39). Certains patients n'ont pas répondu à la demande, ou ont envoyé des réponses incomplètes. Les résultats de cette analyse complémentaire sont présentés en *Table IV-7*.

**Table IV-7** Qualité de vie et niveau d'activité physique suivis à un an suite aux interventions

	Pré-test	Post-test	1an	ANOVA Valeurs p
<b>PASS (maximum=7)</b>				
AE (n=12)	2.5 ± 1.2	3.1 ± 0.9	3.5 ± 1.17	Groupe: 0.09
RE (n=9)	1.8 ± 1.3	2.3 ± 1.7	3.1 ± 2.4	<b>Temps: 0.031</b>
C (n=12)	3.5 ± 0.9	3.6 ± 0.99	3.4 ± 1.8	Interaction: 0.297
<b>PDQ-39, mobilité (%)</b>				
AE (n=12)	10 [9-20]	10 [2-21]	13.7 [9-30]	Groupe: 0.143
RE (n=9)	17 [12-25]	17.5 [10-22]	30 [15-35]	Temps: 0.1017
C (n=12)	11 [0-16]	11 [0-19]	14 [4-35]	Interaction: 0.805
<b>PDQ-39, activités quotidiennes (%)</b>				
AE (n=12)	30 ± 18	26 ± 20	28 ± 24	Groupe: 0.705
RE (n=9)	30 ± 23	25 ± 20	35 ± 20	Temps: 0.28
C (n=12)	22 ± 18	24 ± 14	26 ± 13	Interaction: 0.678
<b>PDQ-39, bien-être affectif (%)</b>				
AE (n=12)	38 ± 15	31 ± 21	27 ± 19	Groupe: 0.317
RE (n=9)	24 ± 10	12 ± 9	24 ± 17	<b>Temps: 0.006</b>
C (n=12)	25 ± 23	22 ± 23	25 ± 25	<b>Interaction: 0.024</b>
<b>PDQ-39, gene psychologique (%)</b>				
AE (n=12)	27 ± 22	21 ± 21	23 ± 20	Groupe: 0.572
RE (n=9)	24 ± 16	17 ± 15	22 ± 16	Temps: 0.5
C (n=12)	15 ± 20	18 ± 23	16 ± 19	Interaction: 0.608
<b>PDQ-39 support social (%)</b>				
AE (n=12)	17 [0-33]	24 [0-42]	12.5 [0-21]	Groupe: 0.236
RE (n=9)	0 [0-8]	0 [0-0]	0 [0-17]	Temps: 0.705
C (n=12)	0 [0-21]	4 [0-21]	15 [0-33]	Interaction: 0.108
<b>PDQ-39, cognition (%)</b>				
AE (n=12)	34 ± 20	29 ± 27	31 ± 23	Groupe: 0.879
RE (n=9)	31 ± 20	26 ± 14	35 ± 18	Temps: 0.134
C (n=12)	29 ± 18	25 ± 19	29 ± 14	Interaction: 0.798
<b>PD-39, communication (%)</b>				
AE (n=12)	33 [21-42]	29 [16-37]	21 [17-42]	Groupe: 0.334
RE (n=9)	33 [17-50]	31 [0-58]	50 [8-58]	Temps: 0.415
C (n=12)	29 [4-33]	21 [4-37]	21 [0-37]	Interaction: 0.616
<b>PDQ-39, inconfort physique (%)</b>				
AE (n=12)	45 ± 22	42 ± 22	43 ± 19	Groupe: 0.565
RE (n=9)	47 ± 23	38 ± 15	46 ± 20	Temps: 0.161
C (n=12)	33 ± 24	33 ± 17	42 ± 29	Interaction: 0.536
<b>PDQ-39, total (%)</b>				
AE (n=12)	28 ± 11	25 ± 15	25 ± 13	Groupe: 0.56
RE (n=9)	26 ± 12	20 ± 7	30 ± 11	<b>Temps: 0.029</b>
C (n=12)	21 ± 13	20 ± 14	22 ± 12	Interaction: 0.119

Une ANOVA pour mesures répétées a été utilisée pour observer les principaux effets. Aucun effet post-hoc significatif n'a été observé.

Les résultats montrent un effet *Temps* significatif pour le niveau d'activité physique. L'amélioration des scores PASS des groupes *Aérobie* et *Renforcement* suite aux entraînements s'est maintenue après un an. Cependant, les analyses *post-hoc* n'atteignaient pas le seuil de significativité. Une *Interaction* significative a été observée pour le sous-score bien-être affectif, ainsi qu'un effet *Temps* pour le score total du PDQ-39; Alors que les scores à un an restent stables dans les groupes *Contrôle* et *Aérobie*, ils retournent aux valeurs pré-test dans le groupe *Renforcement*.

## 4. Discussion

---

Bien que l'exercice physique soit recommandé à chaque stade de la MP, les spécificités des différents types d'entraînement restent à préciser, de même que les caractéristiques des patients y répondant le plus favorablement.<sup>13, 19</sup> L'objectif de ce chapitre était d'investiguer de manière contrôlée les effets de programmes de reconditionnement focalisés sur deux composantes de l'aptitude physique : la force musculaire et l'endurance cardio-respiratoire. De manière originale, nous avons été attentifs à exclure des interventions toute rééducation de la marche ou de l'équilibre afin d'identifier clairement les effets spécifiquement liés au reconditionnement et non à l'apprentissage moteur. Les principaux résultats de ces travaux révèlent une amélioration des performances physiques spécifiques aux entraînements proposés, ainsi qu'un meilleur périmètre de marche après renforcement musculaire. Nous observons également des effets encourageants sur le niveau d'activité physique des patients, mais pas sur la qualité de vie.

### 4.1. Adaptations des programmes pour la population étudiée

Pour les personnes souffrant de mouvements anormaux, l'amélioration des performances suite à un entraînement adéquat n'est pas assuré : les troubles moteurs peuvent être un obstacle à l'atteinte des intensités d'entraînement prescrites.<sup>20</sup> Les troubles non-moteurs associés à la MP sont également susceptibles d'interférer avec l'exercice intense : la désafférentation sympathique cardiaque peut affecter la cardiaque à l'effort,<sup>21</sup> l'hypersialorrhée ou les déformations thoraciques peuvent interférer avec la respiratoire, etc. Une série de mesures ont été prises durant les entraînements et les interventions de manière à améliorer la sollicitation métabolique. Par exemple, lors du test à l'effort et des intervalles hauts des entraînements intermittents sur vélo, un indice auditif de la fréquence de pédalage pouvait être prodigué aux patients afin de maintenir un rythme régulier et adéquat ; des indices visuels ont également été utilisés afin que les patients couvrent l'amplitude totale de mouvement à la vitesse appropriée lors des tests isocinétiques. Enfin, l'entraînement aérobie était également programmé à partir des mesures directes de PMA, plutôt qu'à partir de la fréquence cardiaque,<sup>22</sup> contrairement à la plupart des précédentes études interventionnelles de reconditionnement aérobie.<sup>23-26</sup>

L'intérêt pour le reconditionnement physique des patients souffrant de MP semble légitime étant donné leur faible niveau d'activité physique. Les patients seraient de surcroît en proie à des croyances erronées quant à leurs capacités à supporter l'exercice physique, ses dangers et ses effets potentiels.<sup>27-29</sup> Selon la littérature, les patients aux stades H&Y I à III se jugent incapables de s'engager dans de nouvelles activités physiques de loisir à cause des difficultés liées à la maladie.<sup>27</sup> La peur de la chute, ainsi que le peu de bénéfices attendus seraient également des barrières à la pratique d'exercices.<sup>28</sup> Il se pourrait donc que les principaux obstacles à la participation des patients dans notre étude aient été d'ordre psychique. En réalité, **les patients sont capables de supporter de tels programmes d'exercices et d'obtenir des bénéfices sur leurs performances physiques.** Ces conclusions sont toutefois à nuancer par l'inclusion sur base volontaire des patients à cette étude.

De plus, nous n'avons déploré ni chute, ni blessure majeure lors des séances d'exercices en petit groupe, montrant que ces exercices peuvent être réalisés dans de bonnes conditions de sécurité. Nous constatons toutefois que **les sujets ayant supporté les entraînements avec le plus de difficultés étaient les moins actifs d'entre eux**. En effet, le score d'activité physique PASS était inférieur chez les sujets ayant rapporté des lésions, douleurs ou effets indésirables. Ceci démontre **l'importance d'une progressivité dans la difficulté des exercices, tout particulièrement dans cette population**. Le peu de pratique physique va généralement de pair avec une piètre représentation idéomotrice de l'effort intense, et de moindres aptitudes perceptivo-motrices.<sup>30</sup> L'entraînement progressif, planifié spécifiquement pour une population déconditionnée, sous les encouragements et les conseils de professionnels de la santé, a certainement permis en plus des modifications physiologiques, une familiarisation avec les sensations liées à l'effort intense et le dépassement d'inhibitions d'ordre psychique et motivationnel. Ce dépassement pourrait être à l'origine de changements comportementaux à long terme, se manifestant dans notre travail par un effet à un an sur le niveau d'activité physique évalué par le questionnaire PASS.

Malgré un recrutement initial difficile, les participants aux deux entraînements ont montré un taux d'adhésion très satisfaisant, une fois les programmes engagés. Le taux de 88% de sujets du groupe *Renforcement* ayant adéquatement complété le programme est relativement similaire aux valeurs rapportées dans la littérature (84 à 97%) pour des programmes de renforcement de huit à 12 semaines.<sup>31</sup> Le taux d'adhésion est légèrement moindre dans le groupe *Aérobic* (80%) tant en comparaison au groupe *Renforcement* qu'en comparaison à des programmes combinant des exercices réalisés sur vélo, tandem, cycle elliptique ou tapis de marche (87-100%).<sup>31</sup> Dans notre étude, il est intéressant de noter que la difficulté perçue des exercices est relativement similaire au cours des séances pour les deux groupes entraînés. Notre interprétation de ces résultats est que la moindre adhésion dans le groupe *Aérobic* pourrait être liée à la monotonie des exercices sur vélo, plutôt qu'à la pénibilité des efforts.

Dans la présente étude comme dans des travaux consacrés au reconditionnement de sujets âgés sains,<sup>32</sup> l'adhésion aux sessions n'est pas un facteur associé à l'ampleur des bénéfices de l'entraînement. Chez le sujet sain, la fréquence hebdomadaire de séances de renforcement aurait une influence mineure par rapport à la charge et au volume d'entraînement.<sup>33</sup> Pour le sujet âgé, les gains seraient optimaux pour trois séances hebdomadaires, mais deux séances hebdomadaires permettraient une meilleure récupération et de moindres risques lésionnels, malgré des gains atteignant 80-90% de ceux atteints lors d'entraînement plus fréquents.<sup>34, 35</sup> En ce qui concerne l'entraînement aérobic de sujets adultes sains, les gains optimaux de  $Vo_2max$  seraient présents à la fréquence de trois séances par semaine, une durée d'entraînement supérieure à 30 minutes ainsi que l'intensité de l'effort conditionnent également les gains.<sup>36</sup> Selon nos résultats, les recommandations destinées aux sujets sains seraient également valables pour les patients MP.

## 4.2. Effets des interventions sur les performances physiques

### 4.2.1. Force musculaire

Suite au renforcement musculaire, la force des fléchisseurs du genou s'est améliorée d'environ 25%. Les résultats sont plus balancés pour les extenseurs pour lesquels seule la force du côté le plus affecté a augmenté significativement (+10 à 17%). Les fléchisseurs du genou, muscles montrant la meilleure réponse au renforcement, sont relativement peu sollicités en dehors d'entraînements sportifs ou rééducatifs spécifiques. C'est par ailleurs le groupe musculaire le plus faible chez les patients en comparaison aux sujets sains d'après notre étude comparative du *Chapitre II*. Chez les sujets âgés les muscles extenseurs du genou seraient recrutés à une intensité proche de leur force maximale pour des activités quotidiennes telles que les transferts assis-debout ou les déplacements dans les escaliers.<sup>37</sup> A fortiori, les sujets en état de handicap moteur devraient également déployer quotidiennement une force relative élevée pour accomplir de telles activités. Cette sollicitation régulière des extenseurs à haute intensité lors des activités quotidiennes et leur moindre déconditionnement pourrait expliquer une cinétique des gains retardée pour ces muscles.<sup>38</sup>

Une hypothèse complémentaire réside dans les différences entre la modalité d'entraînement isoinertielle réalisée les deux jambes simultanément, et le test de force isocinétique réalisé de chaque côté individuellement. Lors de l'entraînement simultané des deux jambes, il se pourrait que la surcompensation pour les extenseurs du côté le plus fort ait été insuffisante pour induire des gains de force. **Au rééducateur désirant renforcer les membres inférieurs d'un patient atteint de MP, nous recommandons d'être particulièrement vigilant à l'implication homogène et symétrique des deux membres dans la tâche imposée, par exemple au moyen de feedbacks visuels ou proprioceptifs. En outre il semble plus opportun, dans la mesure du possible, d'entraîner chaque jambe de manière individuelle afin d'obtenir des gains de force optimaux pour chaque côté.**

De manière intéressante, nos résultats montrent que **les gains en force-vitesse sont possibles, malgré la bradykinésie caractéristique à la MP**. En effet, nous observons des gains de force suite au renforcement tant à 60 qu'à 180°.s<sup>-1</sup> pour les muscles fléchisseurs, et extenseurs du côté le moins atteint. Il faut toutefois souligner les efforts déployés durant la période de familiarisation et tout au long de l'intervention afin que les participants développent une gestuelle adéquate, orientée vers des mouvements rapides en phase concentrique de mouvement.

Le programme de renforcement a été établi par des professionnels de la planification de l'entraînement, tout en respectant les recommandations établies pour les sujets frêles ou âgés.<sup>39</sup> La durée de 12 semaines nous est apparue optimale afin de bénéficier à la fois des adaptations rapides d'ordre neuromusculaire, mais aussi de la phase hypertrophique débutant après quatre à huit semaines chez le sujet sain. L'entraînement ne s'est pas prolongé au-delà de 12 semaines afin de maintenir l'adhésion et de limiter la survenue d'évènements indésirables liés à l'accumulation de fatigue. Le dernier mois d'intervention a d'ailleurs été émaillé d'évènements indésirables mineurs ayant nécessité une adaptation du programme pour six sujets. Une seule étude à notre connaissance, a proposé un programme de renforcement supervisé de durée supérieure (6 mois) à des patients atteints de MP. Les gains de force (environ 12%) étaient comparables à ceux observés dans la présente étude. Cependant

des effets positifs sur la vitesse de marche et la qualité de vie ont, en outre, pu être observés dans cette étude.<sup>40</sup> Une prise en charge à long terme pourrait être le paramètre déterminant pour bénéficier de gains plus fonctionnels et tangibles sur le quotidien des patients.

Les réponses interindividuelles au renforcement ont été très variables, en particulier pour les muscles extenseurs. Selon la vitesse et la latéralité étudiées, 20 à 33% des patients du groupe *Renforcement*, n'ont pas du tout amélioré leur force des extenseurs du genou. Il semble en conséquent essentiel d'identifier les facteurs de bonne réponse à ce type d'entraînement. Les corrélations négatives entre les MFM d'extension du côté le plus atteint en pré-test et la magnitude de l'amélioration suite au renforcement suggèrent qu'**une faiblesse marquée du quadriceps du côté le plus symptomatique soit un facteur de réponse favorable au renforcement musculaire**. D'un point de vue fonctionnel, ce muscle serait, de plus, déterminant pour la mobilité des sujets frêles ou à risque de chute, d'après la littérature.<sup>37</sup> **Ceci souligne également toute l'importance du bilan préalable permettant d'individualiser la prise en charge des patients**. Afin de préciser cette observation, nous avons étudié en *Annexe IV-2* la validité d'un seuil de force isocinétique d'extension du côté le plus atteint susceptible d'identifier les répondeurs au renforcement. Nos recherches bibliographiques nous ont orientés vers un MFM d'extension de genou de  $1.37 \text{ N.m.kg}^{-1}$  à vitesse de  $60^\circ.\text{s}^{-1}$ . Cette valeur correspond au seuil pathologique de Croisier et coll., extrapolé pour des sujets âgés de 60 à 70 ans.<sup>41, 42</sup> Il a permis de classifier les participants du groupe *Renforcement* répondeurs avec une sensibilité de 0.71 et une spécificité de 0.88,<sup>43</sup> étant considérés comme répondeurs, les sujets ayant amélioré leur force avec une magnitude supérieure au *changement moyen + un écart-type* observé dans le groupe *Contrôle*. Les résultats détaillés en *Annexe IV-2* montrent également que les patients ayant un MFM d'extension du côté le plus atteint inférieur à 1.37 ont presque six fois plus de chance d'améliorer leur force après entraînement.

Etonnamment, le groupe *Aérobic* a également amélioré la force d'extension à  $180^\circ.\text{s}^{-1}$  du côté le plus symptomatique. Une précédente étude ayant évalué la biomécanique d'un mouvement de pédalage de patients atteints de MP, montre qu'ils réalisent un effort asymétrique aux dépens du côté le plus atteint.<sup>44</sup> L'amélioration de la force des extenseurs à vitesse rapide pourrait trouver une explication dans l'imposition d'un mouvement bilatéral symétrique à des patients présentant une force asymétrique. L'entraînement intensif sur vélo consistant en un mouvement symétrique rythmique, le membre le plus habile a pu entraîner le membre le plus faible dans un effort supérieur à ce qu'il produirait spontanément. Des programmes d'efforts forcés imposant un mouvement à un rythme et une intensité supérieurs à l'effort spontané ont déjà été étudiés dans la population parkinsonienne, avec des effets positifs sur la motricité des patients, ainsi que la connectivité de certaines de leurs régions cérébrales.<sup>8, 26</sup> En outre, la similitude entre le geste technique de pédaler et de l'évaluation explique que ce soit les muscles extenseurs qui soient concernés par cette amélioration. En effet, les vélos sur lesquels se sont entraînés les patients ne disposaient pas de fixation permettant une triple flexion dynamique, et l'effort sollicitait donc surtout les muscles extenseurs de genou. De plus, la vitesse de pédalage maintenue au-dessus de 50 rotations par minute se rapproche plus à des qualités de force-vitesse évaluées lors du test isocinétique à  $180^\circ.\text{s}^{-1}$ .

#### 4.2.2. Performances Aérobies

Le groupe *Aérobic* combinant exercice sur vélo continu et fractionné a significativement amélioré sa capacité cardio-respiratoire, ainsi que l'intensité de l'effort associé. L'entraînement intermittent a été choisi car il permet de tolérer un plus long temps d'engagement physique à haute intensité, pour une courte durée d'effort total et une moindre monotonie d'entraînement; il serait particulièrement efficace et tolérable dans les populations déconditionnées,<sup>45, 46</sup> pour les sujets âgés ou atteints de maladies neuromusculaires.<sup>47, 48</sup> La durée d'entraînement de 12 semaines est théoriquement suffisante afin d'induire des adaptations du métabolisme cellulaire principalement liées aux enzymes du cycle de Krebs telles que la citrate déshydrogénase, une meilleure capillarisation ainsi que des adaptations de la typologie musculaire chez le sujet sain et jeune.<sup>38</sup> La force des extenseurs du côté le moins atteint à 180°.s<sup>-1</sup> mesurée en pré-test est positivement corrélée à l'amélioration de la PMA. Ceci suggère que le renforcement préalable du quadriceps selon des qualités force-vitesse pourrait être bénéfique pour le reconditionnement aérobie des patients les plus faibles.

La PMA dépend essentiellement sur le plan physiologique de l'extraction et du transport de l'oxygène par les systèmes cardio-vasculaires et respiratoires, ainsi que de son extraction et utilisation par les cellules musculaires. Une meilleure tolérance à l'acidose musculaire, un recrutement plus efficace des unités motrices, une meilleure coordination intra et intermusculaire participeraient aussi à l'amélioration de la PMA.<sup>46</sup> Ceci pourrait expliquer la meilleure PMA observée suite au renforcement musculaire. Il est également plausible que des facteurs motivationnels et la levée d'inhibitions psychiques suite à la pratique d'un effort intense soient intervenus. Dans le groupe *Contrôle* ayant reçu pour consigne de ne pas modifier ses habitudes de vie et de traitement, une plus grande proportion de sujets a atteint les critères de maximalité de l'effort en post-test par rapport aux évaluations pré-test. Nous ne pouvons par conséquent pas exclure un effet de familiarisation au test sur nos résultats dans cette population particulièrement inactive.

En ce qui concerne les caractéristiques des patients associées à une meilleure réponse aux interventions, nous observons une relation positive entre la PMA et les scores de sévérité de l'échelle H&Y et de l'UPDRS III dans les deux groupes interventionnels. **En termes de capacité à l'effort, les patients modérément atteints seraient donc de meilleurs bénéficiaires du reconditionnement physique que les patients moins sévèrement atteints.**

#### 4.3. Effets des interventions sur la mobilité

En rééducation, le maintien de l'autonomie de déplacement et la limitation du risque de chute sont des objectifs prioritaires. Dans cette étude, l'amélioration des performances physiques n'a pas abouti à une amélioration des paramètres spatio-temporaux de la marche, mais bien à une plus grande distance couverte au T6M pour les patients du groupe *Renforcement* (+49m). Respectivement 80% et 93% des sujets des groupes *Renforcement* et *Aérobic* ont parcouru une plus grande distance au T6M, contre aucune amélioration individuelle dans le groupe *Contrôle*. Le T6M qui sollicite les systèmes cardiorespiratoire et musculo-squelettique, ainsi que le contrôle moteur, pourrait être une variable plus pertinente que l'analyse qualitative de marche, car cette dernière pourrait présenter une susceptibilité à

l'effet plafond pour les patients aux symptômes légers. Le T6M présente en outre l'intérêt d'être représentatif du périmètre de marche des sujets frêles. Les corrélations entre augmentation de la distance parcourue au T6M et la PMA ainsi que la force des muscles fléchisseurs du côté moins atteint confortent l'importance de maintenir une bonne condition physique afin de diminuer le stress physiologique et la fatigue occasionnés par les activités quotidiennes.<sup>37, 49</sup> La corrélation entre l'amélioration de la distance parcourue au test et la force des **muscles fléchisseurs du côté le moins atteint dans les groupes interventionnels montrent que ce groupe musculaire mérite une attention toute particulière lors d'interventions de reconditionnement physique en raison de son lien avec la mobilité fonctionnelle des patients.** Cette importance toute particulière des muscles fléchisseurs du genou pour la marche des patients avait déjà été soulignée au *Chapitre III* de ce travail.

Malgré l'intérêt fonctionnel du T6M, la variable de marche la plus extensivement étudiée dans la littérature reste la vitesse de déplacement. Chez le sujet âgé, une amélioration de la vitesse de marche de confort de  $0.1\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  est un objectif thérapeutique récurrent car ce seuil est statistiquement associé à une meilleure qualité de vie, ainsi qu'à une réduction du handicap et du taux de mortalité.<sup>50, 51</sup> Dans ce travail, 34% des patients entraînés ont atteint le seuil de  $0.1\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  contre 7% dans le groupe *Contrôle*, bien que les programmes de reconditionnement n'aient permis d'atteindre en moyenne qu'une amélioration de la vitesse de  $0.06\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ . On peut toutefois se demander si la vitesse mesurée sur 30 m dans notre travail est un effort comparable aux distances plus courtes (4 à 10 m) évaluées dans la littérature ; ces dernières représentant une épreuve moins fatigante et plus sensible au contrôle attentionnel des pas. La magnitude de l'amélioration de  $0.06\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  semble pourtant comparable à celle rapportée suite à des exercices variés ( $+0.04\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ) selon une large méta-analyse.<sup>13</sup> Parmi les études de renforcement,<sup>3, 4, 52</sup> une seule rapporte une amélioration de la vitesse de marche ( $+0.12\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ) chez 24 patients, après six mois d'intervention.<sup>40</sup> En ce qui concerne le reconditionnement aérobie, la méta-analyse la plus récente rapporte des gains de vitesse entre  $0.02$  et  $0.13\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ .<sup>53</sup> Parmi ces études, il semblerait que les effets les plus importants sur la vitesse des patients atteints de MP soient observés suite à des programmes de marche intensive (tapis, marche nordique).<sup>54-57</sup> L'amélioration qualitative de la marche suite aux exercices aérobies pourrait être attribuable à la pratique spécifique des mouvements locomoteurs à haute intensité, absente lors d'un entraînement sur vélo.<sup>58</sup>

Une hypothèse alternative quant à l'absence d'amélioration significative de la qualité de marche serait le plafonnement des gains chez les participants débutants à modérés.<sup>59, 60</sup> Les corrélations négatives entre vitesse en pré-test et gains montrent que les sujets aux meilleures vitesses et longueurs de pas initiales ont eu de moindres gains que les patients les plus lents, marchant à petits pas ( $r_p$  entre  $0.6$  et  $0.72$ ). Nous avons tenté d'identifier dans la littérature scientifique un seuil de vitesse associé à une réponse favorable au reconditionnement physique dans notre échantillon de patients. Notre choix s'est porté sur une vitesse de  $1.2\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ , correspondant à la vitesse minimale nécessaire afin de traverser un passage pour piétons en métropole Européenne.<sup>61</sup> Parmi les patients revalidés, 35% d'entre eux présentaient une vitesse de marche plus lente que ce seuil et pourraient donc potentiellement se trouver en difficulté lors de déplacements urbains. Ce seuil de  $1.2\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$  permet d'identifier les répondeurs au reconditionnement musculaire ou aérobie en termes d'amélioration de la vitesse de

marche avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 94%, en considérant comme répondeurs les sujets ayant augmenté leur vitesse de marche au-delà du seuil clinique de  $0.1 \text{ m.s}^{-1}$ .<sup>50,51</sup>

Il existe par ailleurs une corrélation négative entre la sévérité de la maladie appréciée par l'échelle H&Y et l'amélioration de la longueur des pas, montrant que les sujets les plus sévèrement atteints bénéficieraient moins du reconditionnement physique sur la qualité de leur marche. Les corrélations négatives entre (1) amélioration de la vitesse de marche et performances initiales, (2) amélioration de la longueur des pas et sévérité de la MP semblent à priori paradoxales. Notre interprétation de ces liens est **que les patients marchant à une vitesse de confort inférieure à  $1.2 \text{ m.s}^{-1}$  auraient un plus grand potentiel d'amélioration de la marche suite au reconditionnement physique. Cependant, parmi ceux-ci, les patients modérément atteints, présentant des troubles de la marche plus marqués nécessiteraient une rééducation à la marche spécifique et individualisée à leurs troubles en complément au reconditionnement physique.** Cette hypothèse est soutenue par le fait les quatre sujets présentant une vitesse de marche inférieure au seuil de  $1.2 \text{ m.s}^{-1}$  n'ayant pas amélioré leur vitesse de marche après intervention, présentaient tous un stade H&Y  $\geq$ II.

#### **4.4. Effets des entraînements sur la qualité de vie et le niveau d'activité physique**

L'amélioration du T6M dans le groupe *Renforcement* n'est pas accompagnée d'une perception plus positive de la mobilité par le questionnaire PDQ-39. Le délai de 10 jours post intervention endéans lesquels les questionnaires ont été remplis pourrait être trop bref pour permettre aux patients de ressentir de manière tangible les effets du reconditionnement sur leur mobilité au quotidien et la qualité de vie des patients. Certaines tendances méritent toutefois d'être commentées telles que l'amélioration du *bien-être affectif* (-37%) dans le groupe *Renforcement*, la perception d'un meilleur soutien social dans le groupe *Aérobic* (-32%). Nous observons également une diminution du score de *gêne psychologique* (-30%) appréciant la peur du regard d'autrui dans les groupes interventionnels alors que ce score s'aggrave dans le groupe *Contrôle* (+27%). Bien que non-significatifs, ces changements pourraient révéler un certain bien-être et restent encourageants dans le contexte d'une maladie au cours de laquelle l'apathie, les troubles de la mobilité et le regard des autres entraînent beaucoup de patients dans l'isolement social.<sup>62</sup>

Les résultats montrent un effet *Temps* et une *Interaction* significatifs pour le niveau d'activité physique mesuré par le questionnaire PASS. La taille d'effet modérée dans le groupe *Aérobic* et l'amélioration de près de 30% dans le groupe *Renforcement* soutiennent que l'entraînement encourage les patients à rester actifs après l'intervention. Les questionnaires de qualité de vie et activité physique envoyés par courrier aux patients un an après les interventions montrent des effets *Temps* significatifs pour le score total du PDQ-39 et le questionnaire d'activité physique. Ces résultats suggèrent un effet durable des interventions sur la qualité de vie et le comportement des patients. Malgré le peu de significativité et les données manquantes, ce dernier résultat est parmi les plus prometteurs de ce travail car il suggère qu'une remise en mouvement de seulement 12 semaines puisse avoir des effets bénéfiques durables sur le comportement le bien-être des patients. De plus, l'adoption d'un mode de vie

plus actif à long terme semble essentiel en raison des bénéfices attendus sur l'autonomie,<sup>63</sup> mais aussi la neuroprotection.<sup>64-67</sup>

La remise en mouvement et la participation active sous l'encadrement rassurant de professionnels de la santé nous sont apparues essentielles afin de surpasser les barrières psychiques à la pratique d'activité physique. Au contraire, des programmes de coaching encourageant les patients parkinsoniens à adopter un mode de vie plus actif (accompagnement dans le choix d'une activité, livret de conseils, feedback par actimètres, thérapie cognitivo-comportementale,...) se sont avérés inefficaces à améliorer le niveau d'activité physique ou la mobilité des patients.<sup>68, 69</sup> **Il se pourrait que les patients aient besoin d'expérimenter physiquement l'exercice et d'être accompagné par des professionnels de la santé dans leur remise en forme pour modifier de manière durable leur comportement et leur niveau d'activité physique.**

L'évolution lentement progressive et non linéaire caractéristique de la MP,<sup>70</sup> a motivé le suivi d'un groupe *Contrôle*. Durant les 12 semaines d'intervention, nous n'observons aucune diminution significative dans le groupe *Contrôle*. Cette période de suivi est trop brève que pour observer une dégradation motrice au-delà d'un seuil clinique, selon les échelles standards.<sup>70, 71</sup> Certains participants ont malgré tout dû bénéficier d'une adaptation médicamenteuse durant le suivi. Seul le groupe *Contrôle* avait un ELJ moyen supérieur en post-test par rapport au pré-test tandis qu'aucune augmentation n'a été observée dans les groupes interventionnels. Malgré leur non-significativité, ces résultats questionnent un potentiel effet adjuvant de l'exercice physique aux soins standards.<sup>7, 72</sup>

Parmi les biais méthodologiques de cette étude, les difficultés de recrutement ne nous ont pas permis de réunir un effectif suffisant afin de randomiser l'échantillon de manière idéale, qui ne fut pas testé en aveugle. Les fluctuations de l'état moteur sont courantes chez les patients atteints de MP et sont en général liées à la pharmacocinétique de la dopathérapie. Ces fluctuations peuvent être limitées en respectant scrupuleusement les horaires de prise médicamenteuse ainsi que quelques règles diététiques. C'est pourquoi nous avons déployé de grands efforts dans l'organisation des tests et l'information des patients afin de maintenir ceux-ci dans leur état moteur optimal. Cependant, certains patients souffrent de fluctuations imprévisibles et nous ne pouvons exclure catégoriquement une absence d'influence de la variabilité de l'état clinique sur les résultats de tous les patients. Une plus longue durée d'intervention ou un suivi à long terme des participants auraient également été une plus-value étant donné les aspects chroniques et progressifs de la MP.

## 5. Conclusion et principales implications cliniques

---

Cette étude montre que le reconditionnement physique à haute intensité est réalisable par les patients atteints de la MP aux stades débutant à modéré. Il permet d'améliorer rapidement les performances physiques des patients de manière spécifique à l'entraînement proposé. Les effets à court terme sur la mobilité et la qualité de vie sont plus limités. Toutefois, le renforcement musculaire se révèle une intervention bénéfique sur le périmètre de marche des patients. De plus, la force des muscles fléchisseurs joueraient un rôle essentiel dans cette meilleure mobilité. A long terme, le reconditionnement encadré pourrait aussi pousser les patients à adopter durablement un mode de vie plus actif.

Cette étude a également montré que la sévérité de la maladie et les performances physiques initiales conditionnent la réponse à l'entraînement sur la force du quadriceps, la PMA, la vitesse et de la longueur des pas. Ceci souligne l'importance des bilans cliniques, physiques et fonctionnels précédents la prise en charge afin d'orienter le patient vers l'intervention la plus appropriée en fonction de son profil individuel.

Enfin, les patients modérément atteints seraient les meilleurs bénéficiaires du reconditionnement. Les patients particulièrement sédentaires devraient, quant à eux, bénéficier d'un accompagnement particulièrement progressif en raison des risques de lésions musculo-squelettiques accrues. Dans un premier temps, les patients présentant une faiblesse musculaire marquée des extenseurs de genou devraient bénéficier de renforcement musculaire adapté insistant sur une vitesse de mouvement rapide plutôt qu'un entraînement aérobique. En ce qui concerne les effets sur la mobilité, les patients les plus lents auraient de meilleurs bénéfices en termes de mobilité suite au reconditionnement physique, mais les patients dont la maladie est plus sévère devraient en outre bénéficier d'une rééducation à la marche spécifique pour améliorer leur vitesse de déplacement.

## 6. Bibliographie

---

1. Fiuza-Luces, C., et al., *Exercise is the real polypill*. Physiology, 2013. **28**(5): p. 330-58.
2. Hass, C.J., et al., *Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease*. Gait Posture, 2012.
3. Schlenstedt, C., et al., *Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's Disease: A Randomized Rater Blinded Controlled Study*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140584.
4. Allen, N.E., et al., *The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial*. Mov Disord, 2010. **25**(9): p. 1217-25.
5. Scandalis, T.A., et al., *Resistance Training and Gait Function in Patients with Parkinson's Disease*. Am J Phys Med Rehabil, 2001. **80**(1): p. 38-43.
6. Kelly, N.A., et al., *Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease*. J Appl Physiol, 2014. **116**(5): p. 582-92.
7. Muller, T. and S. Muhlack, *Effect of exercise on reactivity and motor behaviour in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. **81**(7): p. 747-53.
8. Beall, E.B., et al., *The effect of forced-exercise therapy for Parkinson's disease on motor cortex functional connectivity*. Brain Connect, 2013. **3**(2): p. 190-8.
9. Alberts, J.L., et al., *It Is Not About the Bike, It Is About the Pedaling: Forced Exercise and Parkinson's Disease*. Exerc Sport Sci Rev, 2011. **39**(4): p. 177-186.
10. Keus, S.H., et al., *European physiotherapy guideline for Parkinson's Disease*. Vol. 28 suppl1. 2013: KNGF parkinsonNet.
11. Tomlinson, C., et al., *Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2012. **345**: p. e5004.
12. Goodwin, V.A., et al., *An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(11): p. 1232-8.
13. Tomlinson, C.L., et al., *Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **10**(9): p. CD002817.
14. Jette, A.M., *Toward a common language for function, disability, and health*. Phys Ther, 2006. **86**(5): p. 726-34.
15. Craft, L.L. and F.M. Perna, *The Benefits of Exercise for the Clinically Depressed*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2004. **6**(3): p. 104-111.
16. Hughes, A.J., et al., *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(3): p. 181-184.
17. Fritz, C.O., P.E. Morris, and J.J. Richler, *Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation*. J Exp Psychol Gen, 2012. **141**(1): p. 2-18.
18. Borg, G., *Perceived exertion as an indicator of somatic stress*. Scand J Rehabil Med, 1970. **2**(2): p. 92-8.
19. Keus, S.H.J., et al., *Clinical practice guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease*. Dutch J Physiother, 2004. **114**(3).
20. Durstine, J., G. Moore, and P. Painter, *ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities*. 3rd ed. Exercise management for persons with chronic diseases and disabilities, ed. A.C.o.S. Medicine. 2009, Champaign, IL: Human Kinetics.
21. Reuter I., E.M., Freiwaldt, J., Baas, H., *Exercise test in Parkinson's disease*. Clin Auton Res, 1999. **9**: p. 129-34.
22. Werner, W.G., J. DiFrancisco-Donoghue, and E.M. Lamberg, *Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease*. J Neurol Phys Ther, 2006. **30**(2): p. 68-73.
23. Fisher, B.E., et al., *Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease*. Neuroreport, 2013. **24**(10): p. 509-14.
24. Bergen, J.L., et al., *Aerobic exercise intervention improves aerobic capacity and movement initiation in Parkinson's disease patients*. Neurorehabilitation, 2002. **17**(2): p. 161.
25. Burini, D., et al., *A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease*. Eur J Med Phys, 2006. **42**(3): p. 231-8.
26. Ridgel, A.L., J.L. Vitek, and J.L. Alberts, *Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients*. Neurorehabil Neural Repair, 2009. **23**(6): p. 600-8.

27. Fertl, E., A. Doppelbauer, and E. Auff, *Physical activity and sports in patients suffering from Parkinson's disease in comparison with healthy seniors*. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, 1993. **5**(2): p. 157-61.
28. Ellis, T., et al., *Barriers to exercise in people with Parkinson disease*. Phys Ther, 2013. **93**(5): p. 628-36.
29. van Nimwegen, M., et al., *Physical inactivity in Parkinson's disease*. J Neurol, 2011. **258**(12): p. 2214-21.
30. Le Gallais, D. and G. Millet, *La préparation physique perceptive*, in *La préparation physique : optimisation et limites de la performance sportive*. 2007, Paris : Masson: Paris.
31. Uhrbrand, A., et al., *Parkinson's disease and intensive exercise therapy-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Neurol Sci, 2015. **353**(1-2): p. 9-19.
32. Chmelo, E.A., et al., *Heterogeneity of physical function responses to exercise training in older adults*. J Am Geriatr Soc, 2015. **63**(3): p. 462-9.
33. Candow, G.D. and G.D. Burke, *Effect of short-term equal-volume resistance training with different workout frequency on muscle mass and strength in untrained men and women*. J Strength Conditioning Res, 2007. **21**(1): p. 204-207.
34. Latham, N.K., et al., *Systematic Review of Progressive Resistance Strength Training in Older Adults*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004. **59**(1): p. M48-M61.
35. DeMichele, P.L., et al., *Isometric torso rotation strength: Effect of training frequency on its development*. Arch Phys Med Rehabil, 1997. **78**(1): p. 64-69.
36. Foulds, H.J., et al., *Exercise volume and intensity: a dose-response relationship with health benefits*. Eur J Appl Physiol, 2014. **114**(8): p. 1563-71.
37. Hortobágyi, T., et al., *Old adults perform activities of daily living near their maximal capabilities*. J Gerontol Series A, Biol Sci Med Sci, 2003. **58**(5): p. M453.
38. Jack Wilmore, D.C., *physiology of sport and exercise*. 2nd ed. 1999: Human Kinetics.
39. Kraemer, W.J., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults*. Med Sci Sports Exerc, 2002. **34**(2): p. 364-80.
40. Prodoehl, J., et al., *Two Year Exercise Program Improves Physical Function in Parkinson's Disease: the PRET-PD Study*. Neurorehabilit Neural Repair, 2015. **29**(2): p. 112-122.
41. Croisier, J.L. and J.M. Crielaard, *Exploration isocinétique: analyse des paramètres chiffrés*. Ann Réadapt Med Phys, 1999. **42**(9): p. 538-545.
42. Lindle, R.S., et al., *Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20-93 yr*. J Appl Physiol, 1997. **83**(5): p. 1581-7.
43. Fagan, T.J., *Letter: Nomogram for Bayes theorem*. N Engl J Med, 1975. **293**(5): p. 257.
44. Penko, A.L., et al., *Asymmetrical pedaling patterns in Parkinson's disease patients*. Clin Biomech, 2014. **29**(10): p. 1089-94.
45. Gosselin, L.E., et al., *Metabolic response of different high-intensity aerobic interval exercise protocols*. J Strength Cond Res, 2012. **26**(10): p. 2866-71.
46. Le Gallais, D., *Développement de l'endurance*, in *La préparation physique : optimisation et limites de la performance sportive*, G. Millet, Editor. 2007, Paris : Masson: Paris.
47. Jones, K., et al., *The Effects of High Intensity Interval Training on Clinical Symptoms and Functional Capacity in Adults with Neuromuscular Disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(11): p. e2.
48. Molmen, H.E., et al., *Aerobic interval training compensates age related decline in cardiac function*. Scand Cardiovasc J, 2012. **46**(3): p. 163-71.
49. Hughes, M.A., B.S. Myers, and M.L. Schenkman, *The role of strength in rising from a chair in the functionally impaired elderly*. J Biomech, 1996. **29**(12): p. 1509-1513.
50. Hardy, S.E., et al., *Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults*. J Am Geriatr Soc, 2007. **55**(11): p. 1727-34.
51. Purser, J.L., et al., *Walking speed predicts health status and hospital costs for frail elderly male veterans*. J Rehabil Res Dev, 2005. **42**(4): p. 535.
52. Paul, S.S., et al., *Leg muscle power is enhanced by training in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial*. Clin Rehabil, 2014. **28**(3): p. 275-88.
53. Lamotte, G., et al., *Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review*. J Parkinsons Dis, 2015. **5**(1): p. 21-41.

54. Pelosin, E., et al., *Effects of treadmill training on walking economy in Parkinson's disease: a pilot study*. *Neurol Sci*, 2009. **30**(6): p. 499-504.
55. Arcolin, I., et al., *Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in patients with Parkinson's disease: A comparison with treadmill training*. *Restor Neurol Neurosci*, 2015. **34**(1): p. 125-38.
56. Miyai, I., et al., *Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study*. *Neuroimage*, 2001. **14**.
57. Reuter, I., et al., *Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease*. *J Aging Res*, 2011. **2011**: p. 232473.
58. Bello, O., et al., *The effects of treadmill or overground walking training program on gait in Parkinson's disease*. *Gait Posture*, 2013. **38**(4): p. 590-5.
59. Hass, C.J., et al., *Quantitative Normative Gait Data in a Large Cohort of Ambulatory Persons with Parkinson's Disease*. *Plos One*, 2012. **7**(8): p. e42337.
60. Auvinet, B., et al., *Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device*. *Gait Posture*, 2002. **16**(2): p. 124-134.
61. Asher, L., et al., *Most older pedestrians are unable to cross the road in time: a cross-sectional study*. *Age Ageing*, 2012. **41**(5): p. 690-4.
62. Soleimani, M.A., et al., *Disrupted social connectedness in people with Parkinson's disease*. *Br J Community Nurs*, 2014. **19**(3): p. 136-41.
63. Achour, E.C., et al., *Level of Physical Activity at the Age of 65 Predicts Successful Aging Seven Years Later: The PROOF Study*. *Rejuvenation Res*, 2011.
64. Petzinger, G.M., et al., *Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2013. **12**(7): p. 716-726.
65. Wirth, M., et al., *Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults*. *Neurobiol Aging*, 2014. **35**(8): p. 1873-82.
66. Paillard, T., Y. Rolland, and P. de Souto Barreto, *Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review*. *J Clin Neurol*, 2015. **11**(3): p. 212-9.
67. Xu, Q., et al., *Physical activities and future risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. **75**(4): p. 341-8.
68. van Nimwegen, M., et al., *Promotion of physical activity and fitness in sedentary patients with Parkinson's disease: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2013. **346**: p. f576.
69. King, L.A., et al., *Effects of Group, Individual, and Home Exercise in Persons With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial*. *J Neurol Phys Ther*, 2015.
70. Zhao, Y.J., et al., *Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times*. *Mov Disord*, 2010. **25**(6): p. 710-6.
71. Maetzler, W., I. Liepelt, and D. Berg, *Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(12): p. 1158-1171.
72. Petzinger, G.M., et al., *The Effects of Exercise on Dopamine Neurotransmission in Parkinson's Disease: Targeting Neuroplasticity to Modulate Basal Ganglia Circuitry*. *Brain Plast*, 2015. **1**(1): p. 29-39.



# CHAPITRE V

## Marqueurs d'aptitude physique et préservation de régions cérébrales affectées par la maladie de Parkinson

---

Les résultats associés à ce chapitre seront présentés au 12<sup>ème</sup> congrès mondial de la société de Médecine Physique et réadaptation :

Demonceau M., K. Baquero, F. Depierreux-Hardy, M. Rouillard, T.Bury , J.L. Croisier, B. Jidovtseff, D. Maquet, G. Garraux, Association between physical fitness and cerebral grey matter integrity in patients suffering from Parkinson's disease, a structural MRI study, ISPRM, jul. 2018: Paris.



*« Il me semble que le moment où mes jambes ont commencé à bouger, mes pensées commencèrent à couler. »*

- Henry David Thoreau



# 1. Introduction

---

La promotion de l'activité physique régulière constitue aujourd'hui une mesure de Santé Publique. Ses effets protecteurs contre les maladies métaboliques et cardio-vasculaires sont incontestés, mais ses bénéfices ne s'arrêtent pas là. Dès lors, de plus en plus de chercheurs et cliniciens voient en l'exercice physique un remède polyvalent « *polypill* » susceptible d'agir positivement sur une grande variété de tissus.<sup>4</sup> L'exercice physique pourrait aussi promouvoir la neuroplasticité comme nous l'avons déjà exposé au *Paragraphe 3.3 de l'Etat de la question*. La neuroplasticité désigne la capacité du système nerveux à réorganiser ses réseaux neuronaux suite à des stimuli tels que l'apprentissage et resterait présente chez l'adulte, même à un âge avancé et dans un système nerveux non intact. Selon les études chez l'animal, il semblerait que la neuroplasticité passe par la sécrétion de facteurs de croissance susceptibles d'induire dans le système nerveux central des modifications cellulaires telles qu'une prolifération de la microvascularisation (angiogenèse), une différenciation de neurones (neurogenèse), la formation de nouvelles connections entre les neurones (synaptogenèse), ou une diminution de l'activation de la microglie impliquée dans des processus inflammatoires.<sup>5-7</sup> Chez l'humain âgé, plusieurs études indépendantes ont démontré des associations entre performances physiques et préservation de la matière grise cérébrale, notamment au niveau du cortex temporal médial, frontal ou encore du noyau caudé.<sup>8-11</sup>

Plus spécifiquement à la MP, l'étude de modèles animaux a montré suite à l'exercice une atténuation de lésions et même des bourgeonnements axonaux de neurones dopaminergiques malgré l'injection de neurotoxines spécifiquement dirigées contre ces derniers.<sup>12, 13</sup> Chez l'humain atteint de MP, divers programmes d'exercice aérobie ont montré une amélioration de l'activation cérébrale notamment au niveau du striatum et de l'hippocampe durant une tâche d'apprentissage moteur, mais aussi une modification de l'expression de récepteurs dopaminergiques striataux.<sup>14, 15</sup> Ces études attestent que la pratique d'activité physique serait susceptible d'induire des modifications fonctionnelles dans les réseaux sous-corticaux impliqués dans la MP. Cependant, malgré les associations rapportées entre le manque d'activité physique et le risque de développer la MP,<sup>16</sup> aucune étude à notre connaissance n'a encore attesté de la présence ou de l'absence de relations entre l'aptitude physique spontanée et préservation structurelle cérébrale chez le patient atteint de MP.

L'identification des facteurs comportementaux susceptibles de contribuer à la préservation de la matière grise semble d'autant plus importante que des altérations locales de matière grise sont présentes chez les patients parkinsoniens. Les régions les plus vulnérables selon la littérature scientifique seraient la substance noire et certains noyaux mésencéphaliques ;<sup>17-19</sup> le striatum,<sup>20-24</sup> dont plus particulièrement le noyau caudé ;<sup>19, 22, 25</sup> les globes pâles.<sup>21, 22</sup> Certaines de ces régions montreraient une altération dès le stade débutant de la MP.<sup>20, 23</sup> Des modifications de matière grise corticale ont également été identifiées au niveau orbito-frontal, préfrontal ou des aires pariéto-occipitales et temporales médiales.<sup>20, 22, 26-28</sup> Ces altérations corticales, excepté au niveau frontal, concerneraient cependant plus particulièrement les patients souffrant de troubles cognitifs ou de démence.<sup>22, 26, 27, 26</sup> L'identification de relations entre des facteurs comportementaux et l'intégrité de régions

particulièrement vulnérables à la MP ouvre évidemment des perspectives intéressantes de prise en charge adjuvante au traitement standard.

Les objectifs de ce chapitre sont d'observer les relations entre aptitude physique et préservation structurelle de la matière grise dans des zones cérébrales liées à la MP. De manière originale par rapport aux précédentes études chez le sujet âgé, nous avons inclus aux analyses plusieurs variables comportementales relevant de domaines distincts de l'aptitude physique : une mesure de performances aérobies lors d'un test d'effort sur cycloergomètre, une mesure de force musculaire par isocinétisme, ainsi qu'une estimation du niveau d'activité physique. La diversité des paramètres d'aptitude physique étudiés apportera peut-être des informations précieuses afin d'orienter de futures recherches ou la prise en charge rééducative des patients.

Une autre particularité de ce travail est d'avoir circonscrit cette *étude corrélative* aux zones montrant une modification significative de la matière grise selon une étude *comparative* préalable de la matière grise entre le groupe de sujets sains et le groupe de patients. L'étude *comparative* a été menée au sein des régions particulièrement à risque selon la littérature scientifique, à savoir, les ganglions de la base et la substance noire mésencéphalique.<sup>25, 29-31</sup> Cette étape a permis de focaliser les analyses sur des zones d'intérêt particulier et de limiter le risque de résultats fortuits en diminuant le nombre de voxels analysés.

L'approche choisie pour l'analyse des images cérébrales est dite morphométrie à l'échelle du voxel (*voxel-based morphometry* -VBM). Celle-ci présente la particularité d'appliquer un test statistique à chaque voxel (unité de volume des images) des images du cerveau, après avoir transformé chacune d'entre elles, dans un espace stéréotaxique commun. On comprend la pertinence de ce type d'analyse sachant que 1mm<sup>3</sup> de cortex cérébral (le volume d'un voxel dans cette étude), compte environ 35.000 neurones chez l'adulte jeune sain.<sup>32</sup> Le volume de matière grise à l'intérieur d'un seul voxel pourrait donc varier en fonction de l'intégrité structurelle de ce dernier. Cette technique permet, en outre, d'éviter les erreurs liées à l'identification subjective des structures anatomiques, tout en accélérant le traitement des images. Elle s'applique particulièrement bien à l'identification de modifications cérébrales locales dans des échantillons conséquents de sujets.<sup>33</sup>

Bien que la magnitude de ces effets dépende de l'intégrité structurelle de la matière grise, il n'est pas possible à l'heure actuelle d'associer directement les changements observés en VBM à la mort cellulaire.<sup>34</sup> De plus, d'autres phénomènes tels qu'une diminution de la densité de l'arborisation axonale ou dendritique pourraient être associés à la diminution de volume observé.<sup>35</sup> C'est pourquoi nous avons affiné nos analyses par *analyse quantitative à l'échelle du voxel* (*voxel-based quantification* -VBQ). Cette technique alternative qui a émergé grâce au temps d'acquisition réduit de l'imagerie moderne, permet d'obtenir des informations sur la microstructure des tissus étudiés à partir de l'étude de plusieurs signaux IRM. Parmi les contrastes utilisés en VBQ, nous avons choisi la *relaxométrie R2\** qui est sensible à la quantité de fer présente dans le tissu étudié,<sup>36</sup> ainsi que le *transfert de magnétisation* (MT) qui reflète le contenu en macromolécules du tissu.<sup>1</sup>

L'étude des propriétés de *relaxométrie* du tissu cérébral nous est apparue pertinente car on rapporte une accumulation anormale de fer labile au niveau de la substance noire par mesures *post mortem* chez le patient atteint de MP.<sup>37</sup> Cette accumulation pourrait être estimée *in vivo* au moyen de cartes R2\*, sensibles aux variations de champ dues à la présence d'éléments paramagnétiques tels que le fer.<sup>30</sup> D'après la littérature récente, la valeur R2\* serait augmentée au niveau de la substance noire,<sup>29</sup> ainsi qu'au niveau des ganglions de la base des patients atteints de MP par rapport à une population contrôle.<sup>30</sup> Le signal MT est quant à lui, basé sur les échanges d'énergie entre protons mobiles de l'eau et ceux fortement liés aux macromolécules, lors de l'application d'une séquence de radiofréquence précédant la résonance IRM. Il est particulièrement sensible à l'intégrité des gaines de myéline et des membranes, ainsi qu'à la densité axonale. Les rares études consacrées à l'étude de ce signal chez les patients parkinsoniens montrent des modifications de signal MT au niveau de la substance noire et des globes pâles.<sup>38, 39</sup>

Les résultats de ces recherches contribueront à clarifier l'importance de la pratique régulière d'activité physique et du maintien de l'aptitude physique sur la préservation l'intégrité neuronale, dans le cadre d'une maladie neurodégénérative. L'éventuelle présence de liens spécifiques avec certaines composantes de l'aptitude physique permettrait d'orienter la prise en charge rééducative des patients vers l'exercice aérobie, le renforcement musculaire ou au un coaching physique non spécifique. Nos hypothèses quant aux résultats de ces analyses sont d'observer une réduction de volume de matière grise et de transfert de MT, mais une augmentation du signal R2\* au sein de la substance noire et des ganglions de la base des patients atteints de MP en comparaison aux sujets sains. Notre seconde hypothèse est d'identifier au sein de ces dernières zones une atténuation des altérations cérébrales en lien avec les marqueurs d'aptitude physique, à savoir une relation positive entre les mesures physiques et le volume de matière grise ou le signal MT, mais une relation négative avec le signal R2\*.

## 2. Méthode

---

### 2.1. Population et recrutement

Les données physiques et IRM relatives à cette étude ont été recueillies entre décembre 2012 et mai 2014 et incluent un groupe de patients atteints de la MP ainsi qu'un groupe de sujets sains d'âge, stature et volume intracrânien comparables. La méthode de recrutement et les critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux décrits aux *Chapitres II et III*. Pour rappel, chaque patient a bénéficié d'un examen clinique par un médecin spécialiste des mouvements anormaux confirmant le diagnostic de MP idiopathique selon les critères cliniques de la banque de cerveaux du Royaume Uni (UKBBC).<sup>40</sup> Les sujets sains ont été recrutés par annonce au sein de l'ULiège et parmi les proches d'étudiants de Master en Kinésithérapie et Réadaptation. Les critères d'exclusion des patients atteints de MP étaient de présenter un stade IV ou V sur l'échelle H&Y, être incapables de se déplacer sans aide à la marche, la survenue d'épisodes de *freezing* durant l'état moteur ON.

Pour les deux groupes, les critères d'exclusion comportaient la présence de pathologies rhumatologiques, traumatiques, cardiaques ou respiratoires entraînant des répercussions fonctionnelles ou représentant une contre-indication à l'effort. La présence d'une démence confirmée par le neurologue habituel représentait également un critère d'exclusion. Même en l'absence de démence tous les participants au score inférieur à 123 sur l'échelle cognitive globale MDRS (Mattis Dementia Rating Scale), furent exclus des analyses.<sup>41</sup> La MDRS est un test neuropsychologique global des fonctions cognitives. Il est constitué de 37 items investiguant un large panel de dimensions cognitives, réparties en cinq sous-échelles (attention, initiation, construction, conceptualisation et mémoire). Nous ne rapportons ici que le score total, dont le maximum associé aux meilleures fonctions cognitives est 144. Cette échelle est particulièrement recommandée dans les atteintes sous-cortico-frontales.<sup>42</sup> Chez les patients atteints de MP un score inférieur ou égal à 137 représente le seuil de troubles cognitifs légers, alors qu'un score inférieur à 123 serait associé à la démence.<sup>42</sup>

Plusieurs sujets dont les images IRM présentaient des artéfacts liés aux mouvements de tête ou aux vibrations de l'appareil, une perte de signal inexplicée ont été exclus de cette étude. De même, certains patients ont été exclus suite à la découverte fortuite d'anomalies structurelles cérébrales. Le délai médian entre le recueil des informations physiques et cliniques et l'acquisition des IRM était de 15 jours. Trente-deux sujets sains et 41 patients atteints de la MP satisfaisaient aux critères d'inclusion et ont permis d'obtenir des groupes homogènes selon l'âge, la taille, le BMI. Pour trois patients du groupe parkinsonien, les données IRM et physiques utilisées sont celles de l'évaluation post-test suivant le programme de renforcement musculaire, en raison de la présence d'artéfacts sur les images acquises en pré-test. Le protocole expérimental de l'étude a été approuvé par le comité d'Éthique de l'université de Liège (n° B70720096974), et chaque participant a attesté par écrit de son consentement éclairé avant de prendre part à l'étude.

## 2.2. Evaluations physiques

Les données physiques ont été recueillies selon le protocole décrit au *Chapitre II*. Afin de limiter les analyses redondantes et ne pas déformer la puissance statistique des résultats, nous avons sélectionné trois variables explicatives relevant chacune de domaines différents de l'aptitude physique (performances aérobies, force musculaire et niveau d'activité physique). Pour chaque domaine, la variable montrant la meilleure taille d'effet lors de la comparaison entre sujets sains et patients au *Chapitre II* a été choisie :

- La **Puissance Maximale Aérobie** (PMA) représente les performances aérobies. Cette variable et la  $VO_2\text{pic}$  sont hautement corrélées ( $r=0.91$ ,  $p<0.0001$ ).
- Pour la force musculaire, le **moment de force maximal isocinétique des muscles fléchisseurs du genou mesuré à  $60^\circ.s^{-1}$** , du côté le plus symptomatique pour les patients atteints de MP et la moyenne bilatérale pour les sujets sains (abrégié « MFMflx+ » dans la suite de ce chapitre). Toutes les variables de force musculaire décrites au *Chapitre II* sont hautement corrélées ( $r$  entre 0.74 et 0.95,  $p<0.0001$ ).
- Le **score d'activité physique** estimé à partir du questionnaire **PASS** (cf. Annexe II-1).<sup>43</sup>

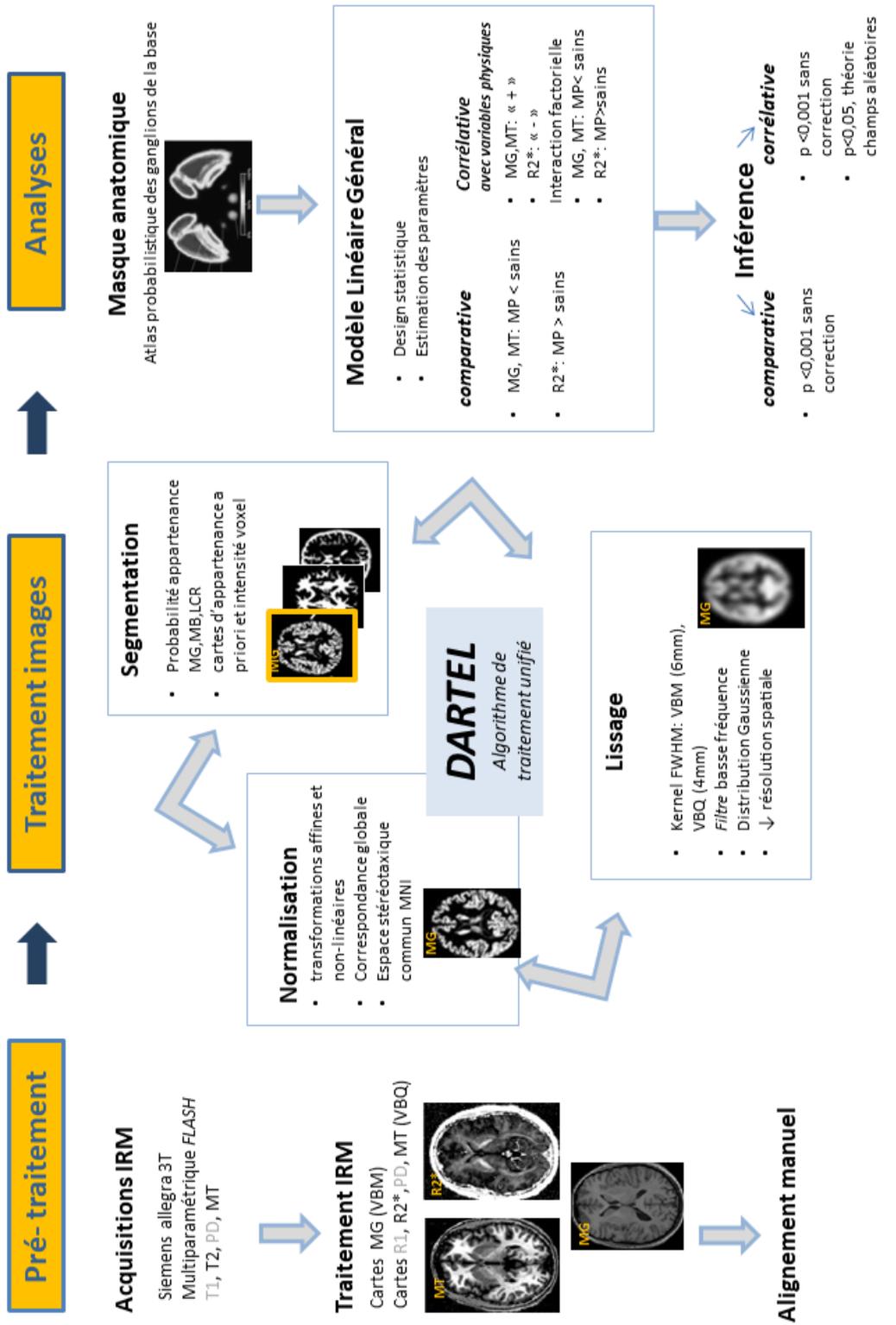
## 2.3. Analyses statistiques

Les statistiques ne concernant pas directement les analyses VBQ et VBM, ont été réalisées au moyen du logiciel Statistica (*Dell software*, France) et du tableur Excel (*Microsoft*, Washington). Pour chaque test statistique, le seuil de significativité de la valeur  $p$  était fixé à une valeur inférieure à 0.05. Les comparaisons des variables biométriques, cliniques et des performances physiques entre les deux groupes de sujets ont été réalisées au moyen de tests *t de Student* bilatéraux pour les variables suivant une distribution Normale et ces données sont présentées sous forme de *Moyenne  $\pm$  Ecart-type*. Les variables continues aux distributions asymétriques ou non-Gaussiennes ont été comparées au moyen d'un test *U de Mann-Witney*, et présentées sous forme de *Médiane [Intervalle Interquartile]*. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de ratio et ont été testées au moyen d'un test du *Chi-carré*. Pour les variables explicatives introduites dans les modèles des analyses voxel par voxel, nous avons préalablement exclu leur multi-colinéarité en vérifiant que leurs coefficients de tolérance (*1-coefficient de détermination de la régression de la variable explicative d'intérêt sur les autres variables explicatives*) étaient supérieurs à 0.2.<sup>44</sup>

## 2.4. Etapes de traitement des données issues de l'imagerie IRM

La *Figure V-1* présente sous forme de diagramme les différentes étapes de l'acquisition et de l'analyse des images.

Figure V-1 Etapes du traitement des images IRM et des analyses statistiques au moyen du logiciel SPM.



FLASH : Fast Low Angle Shot, FWHM: full width at half maximum (paramètre de résolution), LCR: liquide céphalorachidien, MB: matière blanche, MG: matière grise, MNI : Montréal Neurology Institute, MP: patients atteints de maladie de Parkinson, MT: transfert de magnétisation, R2\*: relaxation T2, T2 et PD: pondérations d'images IRM (relaxation longitudinale, transversale et densité protonique).

. Illustrations d'après Draganski et coll. 2011, Phillips et coll. 2014 et Keuken et coll., 2014 <sup>13</sup>

### 2.4.1. Acquisition des données IRM

Les images IRM de la structure des cerveaux ont été acquises au moyen d'un scanner à haut champ de 3 Tesla, et une antenne réceptrice de huit canaux spécifiquement dédiée à la tête (Magnetom Allegra, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Nous avons utilisé un protocole d'acquisition basé sur une séquence de radiofréquence 3D multi-écho dite FLASH (*fast low angle shot*) utilisée dans de précédentes études.<sup>45</sup> Il est basé sur l'acquisition de trois sets d'images pondérées en

- **densité de protons**, avec un temps de répétition=23.7 ms, huit gradients d'écho de durées comprises entre 2.2 et 19.7 ms et un angle de bascule de 6°,
- **T1** avec un temps de répétition=18.7 ms, six gradients d'écho de durées comprises entre 2.2 ms et 14.7 ms et un angle de bascule de 20°,
- **MT** avec pour l'onde d'écho, un temps de répétition=23.7 ms, six gradients d'écho de durées comprises entre 2.2 ms et 14.7 ms et un angle de bascule de 6°, précédé d'une onde radio de préparation hors résonance c'est-à-dire décalée par rapport à l'onde d'écho (ici, 2kHz) d'une durée de 4 ms, avec un angle de 220°. La baisse de signal causée par l'onde hors résonance est utilisée afin de créer un transfert de saturation des protons liés (protéines et membranes, principalement) qui ont habituellement un signal très peu intense vers les protons libres se trouvant principalement dans l'eau et permet de mettre en évidence les protons liés aux macromolécules. En résumé cette séquence permet d'augmenter le contraste des protons liés aux macromolécules.

Le principal avantage de cette séquence 3D FLASH réside dans un temps d'acquisition relativement court (moins de 20 minutes) pour une résolution spatiale élevée. Les volumes ont été acquis en 176 coupes de matrices comptant 256x224 voxels chacune. Un voxel correspond à l'unité de volume tridimensionnelle de l'image. Afin de corriger les cartes pour les inhomogénéités de champs rencontrées, une carte B1 a également été calculée à partir de deux acquisitions 3D FLASH (temps de répétition= 33 et 165 ms respectivement, temps d'écho= 3.05 ms, angle de bascule = 60°) pour un temps total d'acquisition de cinq minutes. La présente étude s'inscrit dans les travaux d'une équipe multidisciplinaire et les participants ont, en outre, subi l'acquisition d'autres séquences IRM lors de la session. La durée totale du temps passé dans le scanner par les participants était de 70 minutes.

### 2.4.2. Création des cartes IRM

A partir des trois sets d'images décrits ci-dessus, nous avons calculé des cartes de matière grise, MT, densité de protons, l'inverse du temps de relaxation longitudinale (R1) et l'inverse du temps de relaxation transverse effectif (R2\*) par traitement au moyen du cadre d'application *Statistical Parametric Mapping* SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London) du logiciel MATLAB (The Mathworks Inc, Natick, MA, USA), selon un protocole décrit dans de précédentes études.<sup>45-47</sup> Le détail du traitement des images permettant l'obtention des différentes cartes, n'étant pas indispensable à la compréhension de ce travail, il ne sera pas exposé ici. Néanmoins, il semble utile de signaler que les images de matière grise ont été obtenues à partir des cartes MT qui présentent un meilleur contraste

que les images pondérées en T1 afin d'obtenir une distinction plus exacte entre matière grise et matière blanche, en particulier pour les noyaux gris profonds.<sup>47</sup>

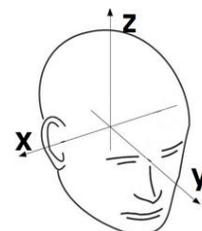
### 2.4.3. Traitement des cartes d'images dans le logiciel SPM

Nous avons utilisé des méthodes dites à l'échelle du voxel pour comparer les cartes de représentation de la matière grise voxel-par-voxel. Ces méthodes de traitement et d'analyse d'image présentent la particularité d'investiguer au moyen de modèles statistiques à l'échelle de chaque voxel des effets très locaux de l'anatomie cérébrale, par exemple, le volume de matière grise.<sup>33</sup> Cette analyse révèle des groupes de voxels adjacents, « *Clusters* », qui présentent individuellement une modification de signal. Cette méthode est automatique et requiert peu d'intervention de l'investigateur. Les techniques à l'échelle du voxel nécessitent un traitement des images préalablement aux analyses statistiques afin de s'assurer que soient traitées les valeurs de voxels qui représentent des régions homologues chez chaque sujet inclus à l'étude, malgré la variabilité interindividuelle de l'anatomie et de la fonction cérébrale. Ces traitements des images sont réalisés automatiquement au moyen du logiciel SPM12 et comportent quatre étapes : la réorientation des images, la normalisation spatiale, un lissage spatial et une étape de segmentation.

Les différentes étapes de ce traitement des images ont été réalisées par Katherine Baquero Duarte (Ingénieure en Bioélectronique Médicale, PhD student, CRC) et le Docteur Frédérique Depierreux (Docteur en Médecine, clinique des Mouvements Anormaux, CHU Liège). Ces dernières consistent en

- La **Réorientation** des images. Cette étape vise à minimiser la variabilité inter-individuelle du positionnement de la tête dans le scanner. Elle consiste en une réorientation manuelle des images de manière à aligner le plan passant par le pôle frontal, la commissure blanche antérieure, la commissure blanche postérieure et le pôle occipital avec le plan transverse d'une reproduction virtuelle d'un cerveau.
- La **Normalisation spatiale** des images dans un espace anatomique de référence commun à tous les individus et propre à l'échantillon étudié. Cette étape est indispensable aux analyses à l'échelle du voxel, malgré les variations anatomiques interindividuelles. Les images sont modifiées de manière à obtenir une forme globale similaire du cerveau chez tous les sujets et que les structures anatomiques présentant une fonction homologue soient alignées, tout en tenant compte des caractéristiques morphologiques locales (formes et tailles des circonvolutions, gyri, ...). Lors de cette étape, les images individuelles subissent des transformations linéaires et non-linéaires afin de les aligner avec une image cible (*Template*), elle-même conformée dans un espace stéréotaxique de référence.<sup>2</sup> Sans rentrer dans les détails

Figure V-2 Orientation des axes des coordonnées MNI



techniques qui dépassent le cadre de ce travail, ces procédures automatiques reposent sur une optimisation des paramètres faisant appel à la méthode des moindres carrés.<sup>2</sup> L'espace stéréotaxique de référence est celui défini par l'Institut Neurologique de Montréal (MNI) qui respecte les conventions de l'atlas de Talairach et Tournoux.<sup>48</sup> Dans cet espace, tout point est défini par une coordonnée tri-dimensionnelle (x,y,z) exprimée en millimètres ; la coordonnée (0,0,0) correspond à la position du bord postérieur de la commissure blanche antérieure. La valeur selon x représente la position selon l'axe latéral par rapport à la ligne médiane (une valeur négative correspond à l'hémisphère gauche, une valeur positive correspond à l'hémisphère droit), la valeur selon y représente la position selon l'axe antéro-postérieure (valeur positive en avant de la commissure blanche et valeur négative en arrière), la valeur selon z représente la position selon l'axe rostro-caudal (valeur positive au-dessus du plan horizontal passant par (0,0,0) et valeur négative en dessous). Cette procédure de normalisation spatiale des images est imparfaite laissant un certain degré de variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle exploitée lors de l'analyse. En ce qui concerne la VBM, la procédure de normalisation aboutit à une carte représentant le volume régional de matière grise.<sup>49</sup> Les analyses de type VBQ sont, quant à elles, obtenues par une procédure légèrement différente permettant d'obtenir des cartes quantitatives de  $R2^*$  ( $s^{-1}$ ) et de MT (exprimé en unité réduite-pu).<sup>1</sup>

- La **Segmentation** des images. Cette étape permet de calculer la probabilité (étendue des valeurs entre 0-1) de chaque voxel de représenter la matière grise, la matière blanche ou le liquide céphalo-rachidien. Cette probabilité est calculée en fonction de l'intensité de chaque voxel et de sa localisation dans l'image par rapport à une image de référence. Cette information s'appuie sur les images de probabilité *a priori* établies par l'Institut Neurologique de Montréal.<sup>50</sup> Cette étape fournit pour chaque sujet et chaque type de tissu cérébral (matière grise, matière blanche, liquide céphalo-rachidien), une image de probabilité comprise entre 0 et 1 d'appartenance à un type de tissu.
- Le **Lissage** des images. Cette étape modifie l'intensité de chaque voxel de manière à ce qu'il représente l'intensité moyenne de lui-même et de ses voisins. Cette étape permet d'obtenir un ratio signal-bruit amplifié, une distribution normale de la valeur des voxels qui permettra d'augmenter la validité des analyses statistiques. Le lissage permet aussi de réduire l'influence des erreurs de segmentation ainsi que les effets de volume partiel, bien que cela réduise la résolution spatiale des images. Pour l'analyse VBM, nous avons utilisé un lissage sous forme de kernel isotrope de 6 millimètres de large à mi-hauteur (FWHM). Pour les analyses quantitatives en VBQ, cette valeur était de 4 millimètres.

Dans cette étude, nous avons opté pour un traitement unifié de ces différentes étapes car chacune d'entre elle apporte des précisions utiles aux autres étapes.<sup>51</sup> Ce traitement a été réalisé au moyen de l'algorithme DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*).<sup>49</sup>

#### 2.4.4. Calcul des volumes cérébraux totaux

Le volume total intracrânien (VTI) a été estimé pour chaque sujet de manière automatique dans SPM12. Il s'agit d'une covariable essentielle du modèle statistique qui sera utilisée par la suite afin de minimiser tout biais lié à des différences interindividuelles du volume crânien.<sup>52</sup> Le VTI a été estimé à partir des images pondérées en T1 réorientées et segmentées. La classification des tissus (matière grise, matière blanche ou liquide céphalo-rachidien) est décrite ci-dessus et utilise la méthode unifiée.<sup>51</sup> A partir de ces images individuelles segmentées en T1, le VTI a été calculé automatiquement à partir de la somme des images individuelles de probabilité de matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien multiplié par le volume d'un voxel des images originales.<sup>53</sup>

#### 2.4.5. Application d'un masque anatomique délimitant les ganglions de la base et la substance noire

Nous avons restreint l'analyse aux zones d'intérêt clinique particulier selon la littérature associée à la MP. L'application d'un masque anatomique circonscrit aux régions des ganglions de la base et de la substance noire mésencéphalique a permis de focaliser les recherches sur des zones cérébrales pertinentes dans le cadre de la MP, et de réduire le nombre de comparaisons multiples. Ce masque a été construit à partir des cartes de probabilité « *atag* » du Centre d'Echange d'Outils et Ressources Informatiques de Neuroimagerie (NITRC).<sup>3</sup> Il s'agit de cartes de probabilité de créés à partir des images anatomiques de haute résolution acquises à 7 Tesla de 30 sujets jeunes incluant les noyaux sous-corticaux suivant : striatum, pallidum, substance noire, noyau rouge, noyau sous-thalamique.

Ces cartes, disponibles en accès libre ([www.nitrc.org](http://www.nitrc.org)), ont d'abord été redécoupées de manière à correspondre à la résolution de nos images (1mm<sup>3</sup>). La correspondance dans l'espace MNI entre les cartes *atag* modifiées et notre *Template* a été vérifiée une première fois dans SPM12. Ensuite, le masque exprimé a été modifié en fonction de l'image *Template* issue de notre échantillon de population de manière à tenir compte des différences anatomiques liées à l'âge plus avancé de nos sujets.<sup>49</sup> De cette manière, les images montraient une meilleure correspondance à l'inspection visuelle. Les analyses statistiques décrites par la suite ont donc été réalisées uniquement à l'intérieur des régions délimitées par le masque présentant un intérêt particulier dans le cadre de la MP. Ceci a permis de réduire le volume d'analyse à environ 100 000 voxels pour chaque modalité étudiée, contre environ 1 700 000 voxels pour des analyses réalisées dans le volume total de matière grise cérébrale.

## 2.5. Analyse des cartes de matière grise (VBM), de R2\* et de MT (VBQ) à l'aide du logiciel SPM

L'analyse statistique correspond à l'élaboration de l'équation permettant d'expliquer l'intensité de chaque voxel, au moyen du logiciel SPM 12. Dans le modèle linéaire généralisé utilisé dans cette étude, la variance de la valeur du voxel est expliquée par une combinaison linéaire de variables explicatives connues et d'un facteur d'erreurs résiduelles inconnu. Parmi les variables explicatives, nous avons inclus les marqueurs d'aptitude physique mais aussi trois covariables de non-intérêt susceptibles d'influencer la relation avec le volume de matière grise, à savoir l'âge, le sexe et le VTI. La résolution de l'équation repose sur la méthode des moindres carrés s'appliquant aux statistiques paramétriques. L'analyse statistique s'est globalement déroulée en deux étapes successives appliquées à chaque voxel:

- D'abord, nous avons réalisé une **analyse comparative** de l'atteinte de la matière grise chez les patients parkinsoniens par rapport aux sujets sains afin d'identifier des régions de modifications de la matière grise spécifique à notre échantillon de patients.
- Ensuite, nous avons réalisé une **analyse corrélative** chez les patients atteints de MP, entre d'une part les variables physiques et d'autre part volume de matière grise ou les données issues des cartes quantitatives.

L'analyse statistique *comparative* a cherché à identifier à l'intérieur de la matière grise située dans le masque anatomique des groupes de voxels, présentant une différence significative de volume de matière grise (VBM), de quantité R2\*, ou encore de MT (VBQ) entre les groupes. Pour cette étape, nous avons utilisé un test t bilatéral permettant de tester l'hypothèse nulle « l'appartenance au groupe n'a pas d'influence sur le volume de matière grise du voxel ». L'équation du modèle linéaire généralisé pourrait être schématisée comme suit :

$\underbrace{\text{Intensité du voxel}}$	$=$	$\beta_1 \times \text{groupe}$	$+$	$\beta_2 \times \text{âge} + \beta_3 \times \text{sexe} + \beta_4 \times \text{VTI}$	$+ \text{erreur résiduelle}$
Variable dépendante		Variable indépendante d'intérêt binaire		Variables indépendantes de non-intérêt	

L'analyse *corrélative* avait pour objectif d'observer la présence de relations entre d'une part les trois variables physiques d'intérêt et d'autre part la densité de matière grise, les quantités R2\*, ou MT. Cette analyse a été réalisée à l'intérieur de chaque cluster de voxels montrant soit une diminution de volume de matière grise ou de quantité MT soit une augmentation de quantité R2\* lors de l'analyse *comparative*. Un test t de Student a permis d'observer l'effet de la régression dans le groupe de patients atteints de MP, mais aussi dans le groupe de sujets sains. Les corrélations aussi bien positives que négatives ont été recherchées au sein de chaque groupe. Des relations positives pour les volumes de matière grise et la modalité MT, mais une relation négative avec la quantité R2\* pourraient être

assimilées à une évolution parallèle entre paramètres physiques et préservation de matière grise. Les covariables de non-intérêt retenues dans l'équation du modèle statistique sont l'âge, le sexe et le VTI.

Une *interaction factorielle* a complété l'analyse *corrélative* ; ce type d'analyse permet de mettre en évidence une situation dans laquelle l'effet d'un facteur (ici, l'aptitude physique) dépend du niveau d'un autre facteur (ici, le groupe). L'*interaction factorielle* permet de répondre à la question : « *la relation entre aptitude physique et préservation structurelle cérébrale est-elle différente dans le groupe de sujets sains ou dans le groupe de patients MP ?* ». Des diagrammes d'interactions ont été proposés en complément aux tableaux de résultats de manière à illustrer et interpréter ces résultats. La *Table V-1* résume les différentes étapes statistiques utilisées, leurs objectifs et hypothèses.

**Table V-1** Etapes d'analyses statistiques et objectifs de l'étude

Chronologie des analyses		
1- Analyse comparative	2- Analyse corrélative	
	Corrélation intra-groupe	Interaction factorielle « Aptitude physique x Groupe »
<b>Objectifs</b>		
Identifier des zones cérébrales de vulnérabilité accrue dans la MP, spécifiques à notre échantillon de patients atteints de MP	Rechercher une relation linéaire entre aptitude physique et matière grise (MG) dans le groupe de patients MP, ou dans le groupe de sujets sains	Rechercher un éventuel effet du groupe sur la relation entre aptitude physique et préservation de MG
<b>Volume cérébral étudié</b>		
Ganglions de la base et substance noire délimités par l'application du masque anatomique « atag »	Régions identifiées par l'analyse comparative, c'est-à-dire à risque de dégénérescence selon la littérature et spécifiques à l'échantillon étudié	
<b>Variables d'intérêt</b>		
Propriétés de la MG : VBM : - <b>volume</b> (analyse VBM) VBQ : - <b>R2*</b> (relaxométrie) - <b>MT</b> (transfert de magnétisation)	Trois domaines de l'aptitude physique : - performances aérobies (PMA) - force musculaire (MFM des fléchisseurs côté plus atteint) - niveau d'activité physique (questionnaire PASS)	
	Propriétés de la MG	Propriétés de la MG & Groupe
<b>Hypothèses, selon les modalités IRM étudiées</b>		
<b>volume</b> : "Parkinson < sains" <b>R2*</b> : "Parkinson > sains" <b>MT</b> : "Parkinson < sains"	Dans chaque groupe: - <b>volume</b> : relation positive - <b>R2*</b> : relation négative - <b>MT</b> : relation positive entre variables physiques et MG	Les relations entre aptitude physique et préservation structurelle cérébrale sont modifiées par la présence de la pathologie
<b>Interprétation</b>		
Présence d'anomalies structurelles chez les patients se manifestant par  - Une réduction de <b>volume</b> de MG - Une accumulation de fer anormale dans la MG ( <b>R2*</b> ) - Une altération de la qualité membranaire ( <b>MT</b> ).	La structure de la MG cérébrale est préservée chez les sujets présentant une meilleure aptitude physique : - <b>volume</b> ↑ - <b>R2*</b> : accumulation fer ↓ - <b>MT</b> : qualité membranaire ↑  Cette association est spécifique du domaine d'aptitude physique étudié.	<b>Volume</b> et <b>MT</b> : une interaction factorielle « Parkinson > sains » traduit une relation plus forte entre aptitude physique et intégrité MG chez les patients MP. Une interaction factorielle « Parkinson < sains » traduit une relation plus forte entre aptitude physique et intégrité MG chez les sujets sains.  <b>R2*</b> : une interaction factorielle « Parkinson < sains » traduit une relation plus forte entre aptitude physique et intégrité structurelle chez les patients MP, et inversement.

## 2.6. Inférence statistique

L'étape *d'inférence statistique* consiste à tester la significativité des résultats obtenus de manière à tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques réalisées lors des analyses voxel par voxel. Ceci est important car le risque de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie (erreur de type I) augmente avec le nombre de tests appliqués. Par exemple, avec le seuil classique de  $p=0.05$ , la probabilité de rejeter au moins une fois l'hypothèse nulle sous épreuve après 20 tests est de presque 1. Pour des images comptant plusieurs milliers de voxels, il convient de corriger les résultats obtenus lors de l'analyse statistique afin d'éviter les faux positifs, bien que cela augmente le risque d'accepter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive (erreur de type II). En outre, il faut tenir compte du fait que l'étape de lissage des images rend les valeurs des voxels non-totalement indépendants les uns des autres. C'est pourquoi nous avons appliqué une correction basée sur la théorie des champs aléatoires dans l'analyse corrélative.<sup>54</sup> Le détail de cette étape n'est pas indispensable à la compréhension des résultats et ne sera donc pas présenté. Retenons simplement que les valeurs  $p$  corrigées tiennent compte de la multiplicité des analyses réalisées, afin d'éviter les erreurs de type I, tout en limitant le risque d'erreur de type II.

Dans l'analyse *comparative*, nous n'avons pas appliqué de corrections pour comparaisons multiples car cette analyse préparatoire visait surtout à identifier les régions cérébrales les plus pertinentes dans le cadre de l'analyse *corrélative*. Le seuil statistique non-corrigé est fixé à  $p<0.001$ . En ce qui concerne l'analyse *corrélative*, un seuil statistique de  $p<0.001$ , sans correction pour comparaisons multiples a d'abord été utilisé. Puis une correction pour comparaisons multiples basée sur la théorie des champs aléatoires a été appliquée au seuil de  $p<0.05$ , à l'échelle du cluster.

## 2.7. Présentation des résultats

Les résultats des analyses statistiques sont présentés dans un tableau récapitulatif, tel que ci-dessous. Ils sont également affichés sur une image pondérée en MT, moyennées et lissées d'une base de données locale de 42 patients et 40 sujets sains. Sur cette image moyenne, les voxels pour lesquels l'hypothèse nulle ne peut être rejetée sont surimposés en couleur, selon un dégradé représentant l'intensité de la valeur  $t$  du test de Student appliqué.

	Coordonnées MNI (x, y, z)	Taille cluster (k)	score Z	Valeurs p	
				pic	cluster
Seuil statistique fixé à 0.001 non corrigé					
Seuil statistique fixé à 0.05, corrigé pour les comparaisons multiples					

La première colonne reprend le **nom des structures** dans lesquelles se trouvent les voxels montrant un effet significatif. Le sens de la relation est également indiqué pour les analyses corrélatives.

Les **coordonnées MNI** correspondent à la localisation du voxel le plus significatif « pic » ou « centre de gravité » selon l'espace stéréotaxique standard présenté plus haut.<sup>48</sup>

La **taille du cluster (k)** correspond au nombre de voxels composant l'agglomérat montrant un effet aux seuils déterminés.

Le **score Z** est la valeur de la loi de distribution Normale standardisée correspondant à une valeur p similaire à celle obtenue pour la statistique t. On peut considérer le score Z comme comparable à la statistique t pour laquelle la valeur p correspondante serait similaire, mais appliqué à une distribution centrée réduite.

Les **valeurs p** correspondent à la probabilité de trouver un résultat en défaveur de l'hypothèse nulle (absence de différence ou absence de corrélation) alors que cette dernière est vraie. La valeur p peut être calculée à l'échelle du voxel pic, il s'agit alors de la probabilité de trouver un voxel possédant un score Z supérieur sous l'hypothèse nulle. La valeur p peut aussi être calculée pour le cluster, elle correspond alors à la probabilité de trouver un cluster de taille supérieure ou identique sous l'hypothèse nulle. Ces valeurs p ont été corrigées pour les comparaisons multiples dans l'analyse *corrélative*, dans ce cas les corrections sont basées sur la théorie des champs aléatoires. Le seuil statistique et l'application éventuelle d'une correction sont précisés en sous-titre du tableau. Dans la suite du travail, les résultats montrant un effet significatif soit au niveau du voxel pic soit au niveau du cluster sont rapportés.

## 3. Résultats

### 3.1. Données biométriques, cliniques et physiques

Les caractéristiques cliniques et biométriques des participants sont présentées dans la *Table V-2*. Aucune différence significative n'apparaît après appariement pour l'âge, la taille, le poids ou le sexe entre les deux groupes. Cependant, le score cognitif MDRS, ainsi que le score de dépression sont significativement plus défavorables dans le groupe des patients. L'évaluation motrice des patients confirme l'atteinte légère à modérée. Les performances physiques ainsi que le score PASS d'activité physique sont significativement réduits chez les patients atteints de MP.

**Table V-2** Comparaison des caractéristiques biométriques, cliniques et des données physiques et cérébrales des deux groupes de sujets

	Contrôles n=32	Parkinson n=41	Valeurs p
<b>Données démographiques</b>			
Âge (années)	63.5 ± 7.3	65.6 ± 6.6	0.212
Taille (m)	1.69 ± 0.08	1.68 ± 0.1	0.492
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	25.2 ± 3.6	25.9 ± 3.3	0.365
Sexe (% hommes)	53%	61%	0.5
Latéralité fonctionnelles (% droitiers)	94%	93%	0.8
<b>Données cliniques</b>			
MDRS (max=144)	140 ± 4	137 ± 3	0.003
Education (années d'étude)	14 [11-15]	12 [10-15]	0.238
Anxiété (Had-a, max=21)	6 [4-7.5]	8 [5-9]	0.238
Depression (Had-d, max=21)	2 [1-3]	5 [3-7]	0.002
Durée maladie (années)		5 [3-9]	
Stade H&Y <i>ON</i> : score médian % sujets		1.5 [1-2] I : 41%, I.5 : 12%, II : 22%, II,5 : 20% III : 5%	
Latéralité dominante des symptômes (% à droite)		51%	
UPDRS II, activités quotidiennes (max=52)		10 [ 7-14]	
UPDRS III, examen moteur <i>ON</i> (max=108)		17 [10-25]	
EJL (mg)		475 [200-732]	
<b>Aptitude physique</b>			
MFMflx+ (N.m.kg <sup>-1</sup> )	0.92 ± 0.23	0.7 ± 0.26	0.0004
PMA (w.kg <sup>-1</sup> )	2.05 ± 0.5	1.59 ± 0.54	0.0004
Score PASS (0-7)	3.5 ± 1.9	2.6 ± 1.4	0.035

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leur distribution. Un test t pour échantillons indépendants a permis de comparer les variables à la distribution normale, tandis qu'un test U de Mann-Witney a été utilisé pour comparer les variables ne suivant pas une distribution Normale. Les variables catégorielles sont présentées en ratio de patients et comparées au moyen d'un test du Chi-carré.

H&Y : Hoehn and Yahr, EJL : équivalent journalier en Lévodopa, FSS : fatigue severity scale, HAD-a : sous score anxiété selon Hospital anxiety and depression scale, HAD-d : sous score dépression selon Hospital Anxiety and Depression Scale, IMC : indice de masse corporelle, MDRS : Mattis Dementia Rating Scale, MFMflx+ : force de flexion à 60°.s<sup>-1</sup> du côté le plus atteint pour les patients et moyenne bilatérale pour les sujets sains.

### 3.2. Etude des volumes cérébraux totaux

Les volumes intracrâniens et cérébraux totaux ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Ces résultats sont présentés à la *Table V-3*. Par ailleurs, nous observons des corrélations significatives entre la PMA le volume total de matière grise (patients MP :  $r_p=0.38$ ,  $p=0.014$  ; sujets sains  $r_p=0.47$ ,  $p=0.007$ ).

**Table V-3** Comparaison des volumes cérébraux totaux entre les deux groupes de sujets

	Contrôles n=32	Parkinson n=41	Valeurs p
Volume total intracrânien (ml)	1465 ± 162	1486 ± 168	0.583
Volume MG (ml)	657 ± 69	639 ± 71	0.283
Volume MB (ml)	452 ± 56	474 ± 58	0.104
Volume cérébral (ml)*	1109 ± 109	1113 ± 116	0.875

Les variables sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leur distribution. Un test t pour échantillons indépendants a permis de comparer les variables à la distribution Normale, tandis qu'un test U de Mann-Witney a été utilisé pour comparer les variables ne suivant pas une distribution normale.

MB : matière blanche, MDRS : Mattis dementia rating scale, MG : matière grise. \*volume cérébral= volume MG+ volume MB.

### 3.3. Etude comparative de la structure de la matière grise locale entre sujets sains et patients atteints de MP

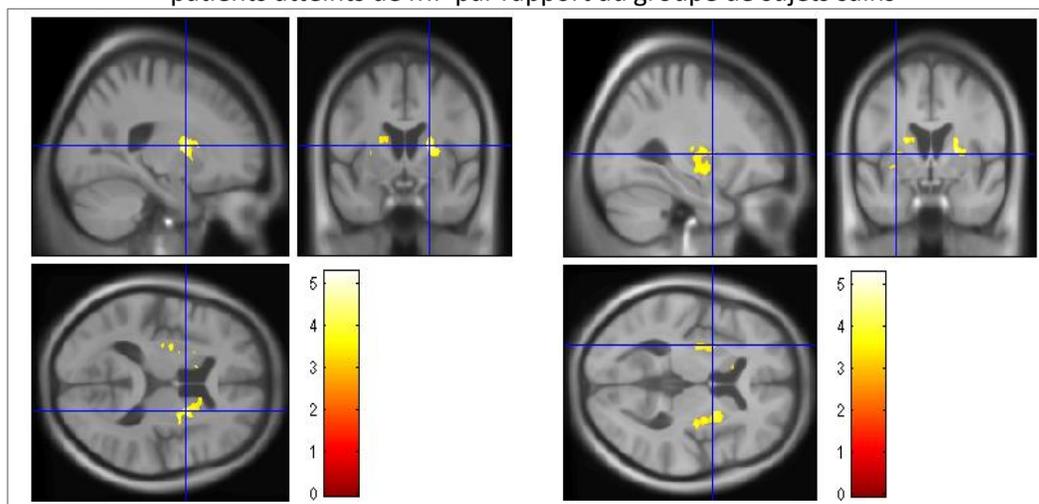
#### 3.3.1. Comparaison des volumes de matière grise –VBM

Deux clusters délimitent des zones cérébrales profondes aux volumes de matière grise significativement réduits chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains. Le premier couvre une partie de la tête du noyau caudé droit, une partie du putamen dorsal antérieur, moyen et postérieure droit. Le second est situé dans la tête du noyau caudé gauche ainsi qu'au niveau dorsal et au niveau ventral du putamen gauche (cf. *Table V-4* et *Figure V-3*). A seuil statistique similaire, nous n'avons pas observé de zones de volume de matière grise significativement augmenté chez les patients MP par rapport aux sujets sains.

**Table V-4** Comparaison des volumes locaux de matière grise entre patients MP et sujets sains

	Coordonnées MNI (x, y, z)	Taille cluster (k)	Score Z	Valeurs p	
				pic	cluster
<i>Seuil statistique fixé à 0.001, non corrigé</i>					
Tête noyau caudé droit	22 4 11	2018	4.83	<0.0001	<0.0001
Putamen dorsal droit	32 -13 7		3.94	<0.0001	
	30 -1 10		3.86	<0.0001	
	13 10 15		3.46	<0.0001	
Tête noyau caudé gauche	-21 1 16	1720	4.16	<0.0001	<0.0001
Putamen postérieur gauche	-23 -8 -9		3.87	<0.0001	
	-26 -8 9		3.74	<0.0001	
	-12 12 13		3.23	0.001	

**Figure V-3** Zones cérébrales profondes de réduction significative du volume de matière grise chez les patients atteints de MP par rapport au groupe de sujets sains



Les régions colorées représentent les clusters de voxels montrant une différence significative de volume de matière grise chez les sujets parkinsoniens par rapport aux sujets sains. L'échelle des couleurs représente la valeur de la statistique *t* appliquée au modèle. Les deux sets d'images sont issus de la même analyse, mais mettent en évidence des clusters différents. Seuls les voxels dont la valeur *p* est inférieure à 0.001 sont représentés.

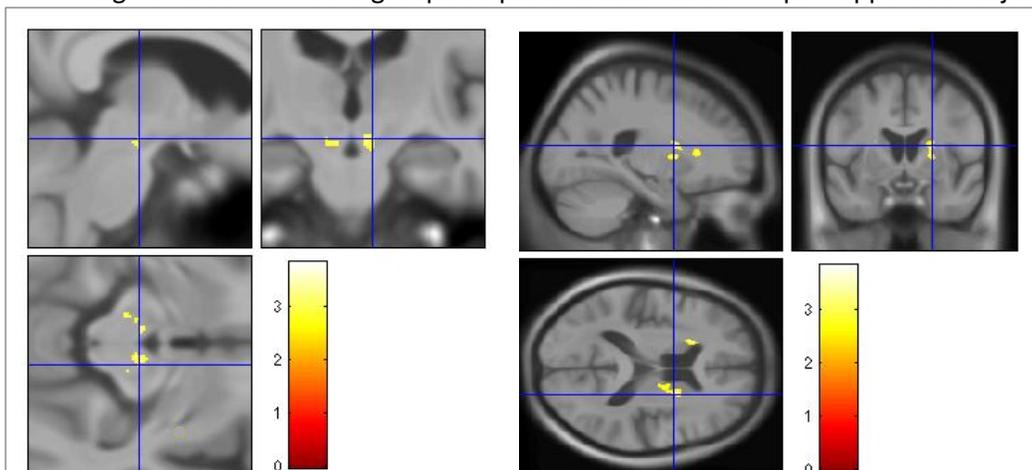
### 3.3.2. Etude comparative du signal R2\*

**Table V-5** Comparaison de signal R2\* chez les patients atteints de MP et les sujets sains

	Coordonnées MNI (x, y, z)	Taille cluster (k)	Score Z	Valeurs p		
				pic	cluster	
<i>Seuil statistique fixé à 0.001, non corrigé</i>						
Putamen dorsal antérieur droit	23 4 14	37	3.63	<0.0001	0.547	
Tête noyau caudé gauche	-23 18 13	10	3.41	<0.0001	0.777	
Substance noire latérale gauche	-10 -21 -13	6	3.19	0.001	0.947	
Substance noire latérale droite	10 -21 -13	6	3.18	0.001	0.836	

On observe un signal R2\* plus important dans un cluster d'une étendue de 37 voxels au niveau du putamen dorsal antérieur chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains au seuil d'inférence de 0.001 non corrigé. Un cluster plus restreint (10 voxels) est également identifié au niveau du noyau caudé gauche, au seuil d'inférence statistique similaire. Nous observons aussi bilatéralement deux clusters montrant une augmentation de signal R2\* au niveau de la substance noire mésencéphalique *pars compacta*, au seuil d'inférence de 0.001 non corrigé. Nous n'observons pas de clusters montrant un signal R2\* significativement plus important pour les sujets sains par rapport aux patients atteints de MP. Ces résultats sont présentés à la *Table V-5* et à la *Figure V-4*.

**Figure V-4** Augmentation R2\* dans groupe de patients atteints de MP par rapport aux sujets sains



*Les régions colorées représentent les clusters de diminution significative de volume de matière grise chez les patients MP par rapport aux sujets sains. L'échelle des couleurs représente la valeur de la statistique t. Afin de clarifier la présentation, les voxels dont la valeur p est inférieure à 0.01 sont représentés.*

### 3.3.3. Etude comparative du signal MT

Aucune différence significative de signal MT n'a été identifiée entre les groupes. Aucune corrélation n'a été recherchée lors de l'analyse corrélative consécutive.

### 3.4. Etude corrélative entre performances physiques et matière grise cérébrale

#### 3.4.1. Corrélations avec les volumes de matière grise –VBM

Les résultats de cette analyse montrent qu’au sein du cluster striatal droit, il existe une relation significative positive entre la PMA mesurée chez les patients atteints de MP et le volume de matière grise impliquant la tête du noyau caudé et la partie antérieure du putamen dorsal (cf. *Table V-6* et *Figure V-5*). Cette corrélation est absente chez les sujets sains.

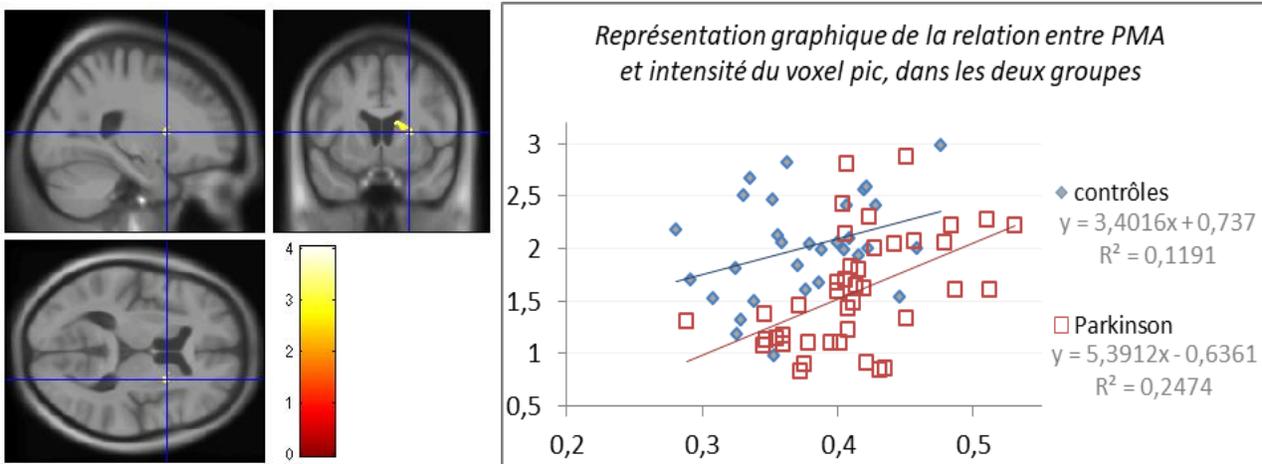
Aucune corrélation significative entre la mesure de force musculaire et le volume de matière grise n’a été mise en évidence.

En ce qui concerne le score d’activité physique PASS, il existe chez les patients atteints de MP une corrélation avec le volume de matière grise au niveau du cluster striatal droit, mais n’atteignant pas le seuil de significativité corrigé. Toutefois, en tenant compte de l’*interaction factorielle* entre les deux groupes, on observe une relation plus forte chez les patients atteints de la MP que chez les sujets sains (cf. *Table V-6* et *Figure V-6*). Aucune relation significative avec le score PASS n’a été observée dans le cluster striatal gauche. De même, aucune relation significative n’a été identifiée chez les sujets sains.

**Table V-6** Corrélations entre volumes de matière grise et performances

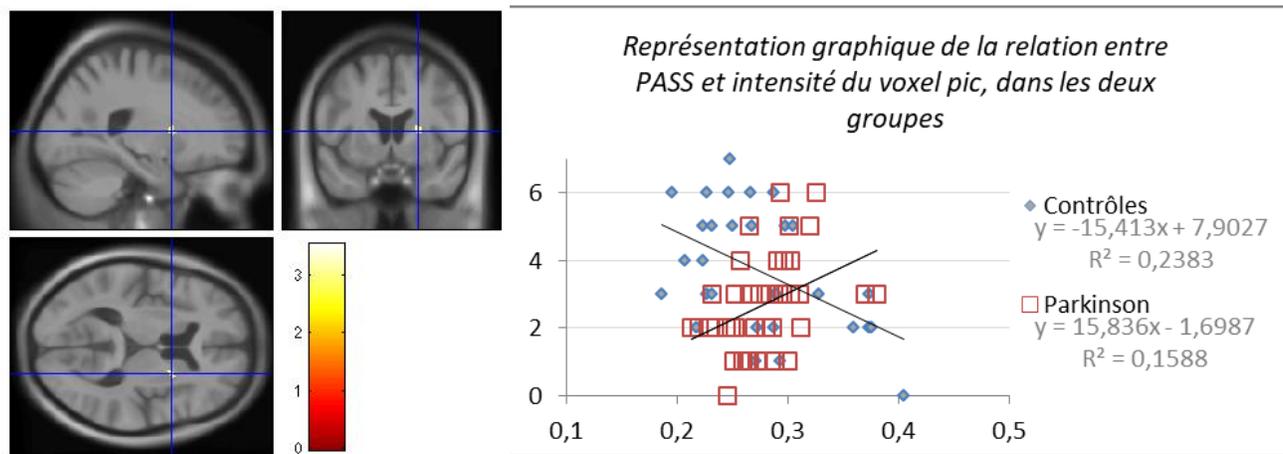
	Coordonnées MNI (x, y, z)			Taille cluster (k)	Score Z	Valeurs p	
						Pic	cluster
<b>PMA</b>							
<i>Seuil 0.001 non corrigé</i>							
Corrélation positive - patients atteints de MP tête noyau caudé et putamen dorsal antérieur droits	13	15	13	56	3.81	<0.0001	0.031
	24	9	9	11	3.28	0.001	0.066
<i>Seuil 0.05 corrigé pour comparaisons multiples</i>							
Corrélation positive- patients atteints de MP tête noyau caudé	13	15	13	28	3.81	0.011	0.022
<b>Force musculaire (MFM flexion genou, côté le plus atteint, 60°.s<sup>-1</sup>)</b>							
Aucune corrélation significative identifiée							
<b>Niveau d’activité physique (questionnaire PASS)</b>							
<i>Seuil 0.001 non corrigé</i>							
Interaction - Parkinson > contrôles Striatum dorsal antérieur droit	23	7	9	22	3.36	<0.0001	0.543
<i>Seuil 0.05 corrigé pour comparaisons multiples</i>							
Interaction - Parkinson > contrôles Striatum dorsal antérieur droit	23	7	9	2	3.36	0.045	0.043

**Figure V-5** Zone montrant une relation entre le volume de matière grise et la PMA



La région colorée représente les voxels dont le volume de matière grise est corrélé à la PMA. Sont représentés les voxels avec une valeur  $p < 0.01$ . Le graphique représente dans chaque groupe la corrélation entre le volume de matière grise du voxel pic (13 15 13) et la PMA ( $W.kg^{-1}$ ).

**Figure V-6** Relation entre le volume de matière grise et le score d'activité physique PASS



La région colorée représente les voxels dont le volume de matière grise est corrélé au score d'activité physique PASS. Sont représentés les voxels avec une valeur  $p < 0.01$ . Le graphique représente dans chaque groupe la corrélation entre le volume de matière grise du voxel pic (23 7 9) et le PASS.

### 3.4.2. Etude corrélative du signal R2\*

Aucune corrélation entre les marqueurs d'aptitude physique et le signal R2\* n'a pu être mise en évidence.

## 4. Discussion

---

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les relations entre aptitude physique et préservation structurelle de la matière grise dans des régions cérébrales présentant une fragilité spécifique à notre échantillon de patients atteints de MP. Cette approche nous est apparue particulièrement pertinente car les travaux de référence chez le sujet âgé montrent des effets neuroprotecteurs de l'exercice physique localisé dans les régions les plus vulnérables au vieillissement.<sup>8</sup> Cette étude présente également pour originalité d'investiguer différents aspects de l'aptitude physique, à savoir les performances aérobies, la force musculaire et le niveau d'activité physique.

### 4.1. Analyse comparative

Les principaux résultats de l'étude *comparative* montrent une diminution bilatérale de volume de matière grise au niveau des striata dorsaux chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains. Nous observons également chez les patients parkinsoniens une augmentation de R2\* bilatérale, communément associée à une accumulation de fer, dans la partie antérieure des striata ainsi qu'au niveau de la substance noire.

L'étude comparative a été limitée aux ganglions de la base et à la substance noire grâce à l'application d'un masque anatomique permettant de concentrer les recherches sur des zones d'intérêt pertinentes pour la MP, tout en limitant les résultats fortuits liés à la multiplicité des analyses sur le cerveau entier. Les structures incluses au masque présentent une probabilité importante de modification dans le cadre de la MP idiopathique selon à la fois les études par IRM structurelle,<sup>21, 23, 25, 30, 35</sup> mais également à partir d'études anatomopathologiques,<sup>31, 55</sup> et des techniques d'imagerie utilisées en pratique clinique courante.<sup>56, 57</sup> Plusieurs études de neuroimagerie ont également rapporté une diminution de volume de matière grise corticale chez les patients parkinsoniens.<sup>19, 23, 26, 28</sup> Cependant, l'atrophie corticale serait surtout notable chez des patients présentant une MP plus avancée par rapport à notre échantillon,<sup>19, 23, 28, 58</sup> ou ceux souffrant de démence.<sup>28, 59</sup> En raison du stade majoritairement débutant de notre échantillon de patients, et de la grande variabilité spatiale des zones corticales rapportées, nous avons décidé de concentrer l'étude sur les ganglions de la base et la substance noire. Parmi les limites de cette étude, il faut signaler l'absence d'étude des structures non-dopaminergiques du tronc cérébral susceptibles d'être affectées par la MP telles que le noyau *pédonculopontin* ou le *locus coeruleus*.<sup>19, 58</sup> Cependant, la localisation de ces structures est plus complexe et le niveau d'évidence de leur atteinte est moindre que celui de la substance noire. En outre, la sévérité de la maladie,<sup>28, 60</sup> la latéralité des symptômes,<sup>61</sup> la forme clinique,<sup>25</sup> ainsi que l'étiologie,<sup>21</sup> sont des potentiels facteurs d'influence de la présence, la localisation et l'étendue de l'atrophie cérébrale associée à la MP dont nous n'avons pas tenu compte dans la présente étude.

En ce qui concerne l'analyse des volumes de matière grise (VBM), nos résultats montrent une réduction au niveau des striata dorso-latéraux droit et gauche, sans modification significative dans la substance noire. Plusieurs études IRM aux méthodologies distinctes ont montré une modification

structurelle de la matière grise chez les patients souffrant de la MP. Parmi celles-ci, une étude à l'échelle du voxel chez 23 patients atteints de MP a identifié une réduction du volume de matière grise dans des portions des noyaux caudés et putamens très proches de celles observées dans la présente étude.<sup>21</sup> À la différence qu'un plus grand volume de matière grise au niveau du globe pâle externe des patients MP fut également observé et interprété comme un phénomène de plasticité adaptative à l'atteinte striatale.<sup>21</sup>

L'atteinte prépondérante de la zone dorsale des noyaux gris centraux observée dans nos résultats est également corroborée par une étude *par régions d'intérêt* chez 60 patients.<sup>25</sup> Les études anatomopathologiques montrent également, quant à elles, un gradient d'atteinte touchant préférentiellement dans un premier temps la partie caudale du putamen et progressant vers sa partie plus rostrale, correspondant à la disparition initiale des neurones de la partie ventro-latérale de la substance noire.<sup>55, 62</sup> La réduction de matière grise dans notre étude concerne tant les parties caudales que rostrales du striatum, ce qui pourrait être attribuable à l'inclusion de patients présentant un stade modéré de la maladie. D'après une étude transversale de l'importance de l'atteinte des terminaisons dopaminergiques en fonction de la sévérité de la MP par PET-scan et radiotracer, les patients au stade H&Y  $\leq$  II montreraient une réduction de -30% des projections dopaminergiques sur le noyau caudé, de plus de -50% au niveau du putamen antérieur et -80% dans le putamen postérieur.<sup>57</sup> Il se produirait également une modification de forme et une atrophie de surface du striatum dès les stades débutants.<sup>30</sup> Ces résultats obtenus à partir de méthodes variées corroborent les modifications observées dans notre échantillon de population.

Les structures anatomiques concernées par les modifications de la matière grise dans notre travail sont impliquées dans des fonctions sensori-motrices, ainsi que cognitives associatives.<sup>55</sup> La partie plus postérieure du putamen est surtout impliquée dans le contrôle de fonctions sensorimotrices simples et automatiques.<sup>55</sup> Sa partie antérieure et la tête du noyau caudé, affectées à un stade ultérieur de la MP,<sup>30</sup> sont surtout impliqués dans des fonctions associatives telles que la manipulation d'informations, la flexibilité mentale, l'inhibition, ou encore le contrôle moteur complexe tels que le comportement dirigé vers un but ou l'apprentissage d'une nouvelle tâche motrice.<sup>55, 62</sup> Ceci correspond bien aux difficultés rapportées dans la MP tels que des troubles moteurs particulièrement manifestes lors de mouvements automatiques ou répétitifs dès le début de la maladie ; un apprentissage moteur peu performant, surtout dans les phases d'automatisation ;<sup>63</sup> des troubles cognitifs caractérisés par des difficultés attentionnelles, de planification ou flexibilité mentale.<sup>64 65</sup>

Nous n'observons pas de réduction de volume au niveau des substances noires tout comme rapporté dans une autre étude VBM.<sup>21</sup> Pourtant, de précédentes études d'imagerie ont montré une modification de la taille et de la forme de la substance noire mésencéphalique progressant avec la sévérité de la MP,<sup>30</sup> notamment au moyen de séquences sensibles à la *neuromélanine* dont est particulièrement riche la substance noire.<sup>18</sup> L'absence de résultats pourrait être attribuable aux spécificités de l'analyse à l'échelle du voxel. Bien que cette dernière technique permette d'identifier des différences très locales de matière grise, les petites structures sous-corticales pourraient être affectées par des erreurs de classification appelées *effets de volume partiel* et introduites à l'étape de *segmentation*, en particulier aux limites entre matière grise et matière blanche. De plus, la variation interindividuelle importante dans la forme et la localisation de cette structure chez les sujets âgés ou

pathologiques rend la substance noire particulièrement sensible aux erreurs liées à l'étape de *normalisation spatiale*.<sup>26, 66, 67</sup> Enfin, la perte asymétrique des neurones dopaminergiques, pouvant dominer soit à gauche soit à droite pourrait également estomper la magnitude des résultats.<sup>61, 68</sup> La transformation en miroir autour de l'axe sagittal des images à l'étape de prétraitement, de manière à ce que tous soient artificiellement affectés du même côté, aurait pu modifier nos résultats.

L'étude des effets de la MP sur la matière grise ne s'est pas limitée à la volumétrie, mais a aussi inclus d'autres cartes relevant de la microstructure cérébrale, et associées à des modifications anatomopathologiques cérébrales.<sup>1</sup> Parmi les différents signaux utilisables, la *relaxométrie* basée sur les cartes de R2\* est sensible aux inhomogénéités de champ magnétique liées à la présence de substances paramagnétiques dans les tissus ; c'est pourquoi elle serait un bon reflet de l'accumulation de fer dans le cerveau.<sup>69</sup> Il reste pourtant impossible de différencier les diverses formes de fer cérébral à partir de ce signal (par exemple le fer hémique, le fer stocké par la ferritine, ou celui associé aux corps de Lewy, etc.).<sup>69</sup> Une accumulation de fer serait liée à un stress oxydatif anormal, cependant les connaissances quant aux mécanismes physiopathologiques, causes et conséquences de l'accumulation de fer dans certaines zones du cerveau restent incomplètes à ce jour.

En ce qui concerne la MP, les études anatomopathologiques *post mortem* et les études *in vivo* par imagerie du signal R2\* montrent une accumulation anormale de fer dans la substance noire.<sup>29</sup> La partie ventro-latérale de la *pars compacta* de la substance noire présenterait l'atteinte la plus précoce et la plus sévère.<sup>55</sup> Nos résultats corroborent ceux de ces études en identifiant une augmentation du signal R2\* au niveau de la substance noire *pars compacta* bilatérale. En ce qui concerne les noyaux gris centraux, le putamen montrerait une augmentation de R2\* selon la méta-analyse la plus récente,<sup>29</sup> ce qui soutient nos résultats montrant une augmentation de ce signal au niveau du putamen dorsal antérieur droit. Les résultats sont en revanche plus controversés pour les autres noyaux gris centraux.<sup>29</sup>

En ce qui concerne les images pondérées en MT, nous n'observons aucune différence entre les sujets sains et les patients atteints de MP. Les quelques études qui se sont intéressées au signal MT de la matière grise de patients atteints de MP ont montré une diminution au niveau de la substance noire,<sup>39</sup> mais pas de modification au niveau des ganglions de la base.<sup>39, 70</sup> Le signal MT serait associé à l'intégrité des membranes cellulaires et de la myéline, ainsi qu'à la densité axonale.<sup>71</sup> L'étude du signal MT qui reflète l'intégrité axonale serait donc particulièrement pertinente au niveau de la substance blanche, non étudiée dans notre travail. L'atteinte de la substance blanche dans la MP est cependant plus controversée et son interprétation reste très complexe.<sup>39, 70</sup> Le signal MT contribuerait toutefois à la différenciation entre MP idiopathique et d'autres syndromes parkinsoniens.<sup>38, 70</sup>

## 4.2. Analyse corrélative

Au sein des clusters identifiés par l'analyse *comparative*, nous observons une association positive entre la PMA et le volume de matière grise dans la tête du noyau caudé droit et le putamen dorsal

antérieur droit des patients atteints de la MP. Dans une région proche, couvrant principalement le striatum dorsal antérieur droit, nous observons également une relation entre le score d'activité physique PASS et le volume de matière grise positive significativement plus forte dans le groupe de patients MP par rapport aux sujets sains.

#### 4.2.1. Performances aérobies et volume de matière grise

Nos résultats montrent une relation positive entre la PMA des patients atteints de MP et le volume de matière grise dans la tête du noyau caudé droit et la partie antérieure du putamen dorsal droit. D'un point de vue fonctionnel, cette partie du striatum relève des boucles cortico-striato-thalamo-corticales associatives et est connectée aux cortex préfrontal et orbito-frontal.<sup>62, 72-74</sup> Ces structures interviennent notamment dans des tâches associatives cognitives et motrices.<sup>55, 62, 74, 75</sup> Il existe toutefois une distinction fonctionnelle entre les deux structures identifiées. La partie antérieure du putamen dorsal serait plutôt impliquée dans le contrôle de mouvements déjà appris.<sup>74, 75</sup> Tandis que le noyau caudé serait plutôt impliqué dans des tâches d'apprentissage moteur, de comportement dirigé vers un but, ainsi que les fonctions cognitives exécutives telles que la planification, l'attention soutenue, la flexibilité mentale.<sup>74, 75</sup> Ces résultats montrent des perspectives intéressantes de prise en charge multidisciplinaire, puisque les patients MP non-déments sont néanmoins susceptibles de souffrir de troubles cognitifs se manifestant particulièrement lors de tâches de planification, d'attention soutenue, de raisonnement abstrait, ou d'inhibition.<sup>64, 65</sup> Ces troubles exécutifs peuvent apparaître très tôt dans le décours de la maladie.<sup>64, 65</sup> **Le maintien des performances aérobies pourrait être un objectif thérapeutique permettant de préserver zones cérébrales fragilisées par la MP et impliquées dans des fonctions cognitives à haut risque de déclin.**

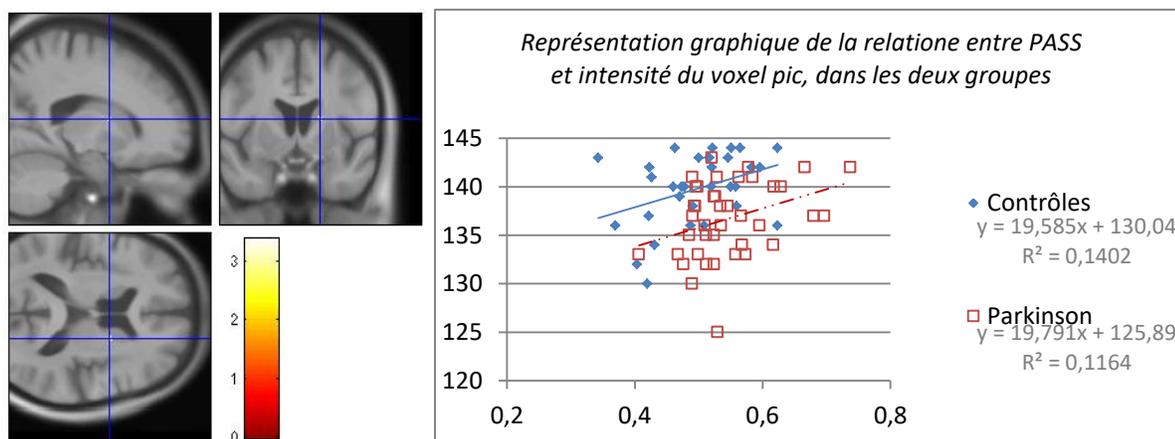
L'interprétation de ces résultats doit toutefois rester prudente car le protocole de recherche utilisé ne permet pas d'établir de relation de causalité entre maintien des performances aérobies et la préservation de structures neuronales. Cependant, un effet neuroprotecteur des performances aérobies chez les patients reste une interprétation très plausible. Tout d'abord, les mécanismes neurophysiologiques consécutifs à l'effort physique supportent un effet protecteur de l'exercice sur le cerveau, à savoir la sécrétion de neurotrophines avec un effet sur la structure et la connectivité cérébrale ainsi que sa micro-vascularisation,<sup>7</sup> la production d'enzymes anti-oxydantes,<sup>76</sup> la sécrétion de neurotransmetteurs tels que la dopamine ;<sup>77</sup> ou encore l'apprentissage moteur et la potentialisation à long terme.<sup>78-80</sup> De plus, des études interventionnelles chez le sujet âgé soutiennent un effet bénéfique de l'exercice aérobie sur la préservation neuronale fonctionnelle,<sup>81, 82</sup> et structurelle.<sup>83, 84</sup> Chez le patient atteint de MP également, quelques études interventionnelles ont déjà avancé un rôle neuro-protecteur à l'exercice physique. Suite à 12 semaines d'exercices aérobies chez 19 patients débutants, l'une de ces études a montré une association entre l'amélioration de la PMA et l'activité neuronale du striatum et de l'hippocampe lors d'une tâche d'apprentissage moteur.<sup>14</sup> Deux autres études ont montré un effet bénéfique de la marche intensive sur la préservation de la voie neuronale nigro-striatale et l'excitabilité du cortex moteur chez respectivement quatre et cinq patients.<sup>15, 85</sup> Enfin, la relation inverse soutenant un effet de l'intégrité de zones cérébrales associées à la cognition sur la capacité à produire un effort aérobie intense reste moins évidente.

L'identification d'une relation positive entre les performances aérobies et la préservation d'une zone cérébrale impliquée dans des processus cognitifs est analogue aux résultats d'études chez le sujet âgé sain.<sup>8, 11, 86</sup> Afin de compléter cette hypothèse, nous proposons une analyse *post-hoc* des relations entre le volume de matière grise associé à une meilleure PMA et le score cognitif MDRS total, avec pour covariables de non-intérêt l'âge, le sexe et le VTI. Les résultats, présentés en *Table V-7* et *Figure V-7*, indiquent une relation positive significative entre le score cognitif MDRS et le volume de matière grise dans un cluster appartenant à la zone cérébrale associée à une meilleure PMA chez les patients atteints de MP. Cette corrélation est absente dans le groupe contrôle sain ; ceci pourrait être lié à un effet plafond chez ces sujets présentant un score MDRS élevé, alors que le score moyen des patients (137) correspond au seuil de troubles cognitifs légers spécifique à la population.<sup>42</sup>

**Table V-7** Etude des corrélations entre performances cognitives mesurées par la MDRS et le volume de matière grise dans le cluster caudé droit associé à une meilleure PMA

	Coordonnées MNI (x, y, z)			Taille cluster (k)	Score Z	Valeurs p	
	19	5	13			Pic	cluster
<b>Seuil 0.05 corrigé pour comparaisons multiples</b>							
Corrélation positive - patients atteints de MP	19	5	13	39	3.57	0.023	0.018

**Figure V-7** Zone montrant une relation entre le volume de matière grise et le score cognitif MDRS, à l'intérieur du cluster striatal droit corrélé à la PMA



La région colorée représente les voxels dont le volume de matière grise est corrélé à la PMA. Sont représentés, les voxels avec une valeur  $p < 0.001$ . Le graphique représente, dans chaque groupe, la corrélation entre le volume de matière grise du voxel pic (19 5 13) et le score MDRS.

Nous n'avons pas observé de corrélation directe significative entre PMA et score MDRS dans les deux groupes de sujets après contrôle pour l'âge et le sexe (sujets sains :  $r_p = 0.19$ ,  $p = 0.335$  ; patients parkinsoniens :  $r_p = 0.32$ ,  $p = 0.057$ ). La tendance chez les patients MP mérite tout de même d'être soulignée car elle encourage à étudier le potentiel du reconditionnement aérobie sur le maintien des fonctions cognitives dans cette population. Des effets positifs sur les fonctions exécutives après trois

mois d'exercices physiques variés ont d'ailleurs déjà été rapportés auprès de patients parkinsoniens débutants à modérés.<sup>87</sup>

Toutefois, une évaluation cognitive plus spécifique aux performances exécutives aurait peut-être mis en évidence des résultats plus pertinents. En effet, la MDRS permet une évaluation globale des fonctions cognitives en cinq domaines (attention, initiation, construction motrice et verbale, conceptualisation et mémoire), et n'est peut-être pas l'outil la plus indiquée pour cette analyse. Bien que l'attention et l'initiation soient particulièrement sensibles aux troubles exécutifs d'origine frontale ou sous-corticale, la mémoire reste quant à elle une fonction relativement préservée dans MP. Des tests tels que *le tri de carte de Wisconsin* ou de *la tour de Londres* qui évaluent spécifiquement des fonctions d'attention, de planification, de raisonnement logique ou de flexibilité mentale auraient été plus pertinents dans le cadre de cette étude.<sup>64, 74, 75</sup> La MDRS reste néanmoins particulièrement appréciée pour l'évaluation des troubles fronto-sous-corticaux.<sup>42, 88</sup> Notre équipe de recherche multidisciplinaire a également acquis des données neuropsychologiques plus avancées et plus spécifiques qui permettront peut-être prochainement de compléter ou nuancer ces résultats.

Une étude menée par Verstyne et coll. a précédemment identifié le volume bilatéral des noyaux caudés de 179 sujets âgés sains comme médiateur du lien entre performances aérobies et fonctions exécutives.<sup>11</sup> La relation que nous avons observée entre préservation structurelle cérébrale et performances aérobies concerne des régions cérébrales analogues, également associées aux performances cognitives. A la différence de l'étude de Verstyne et coll., le groupe de sujets sains de notre étude ne montre pas de corrélation significative entre la PMA et la préservation du volume de matière grise striatale dorsale. Ceci pourrait être lié à l'âge moins avancé et au niveau d'activité physique plus important chez nos sujets sains, susceptibles d'induire un effet plafond sur la relation entre préservation de la matière grise cérébrale et performances aérobies.

Notre étude étant focalisée sur des zones de fragilité spécifiques aux patients parkinsoniens, nous ne pouvons exclure de relation entre performances aérobies et la matière grise dans d'autres zones cérébrales, telles que par exemple l'hippocampe, le cortex pariétal ou encore préfrontal.<sup>9, 83, 86</sup> Dans les deux groupes étudiés, nous observons des corrélations significatives entre les performances aérobies et le volume total de matière grise, similaires aux résultats d'une étude réalisée chez des patients souffrant de pathologies coronariennes.<sup>89</sup> Cette association plus globale entre intégrité de la matière grise et performances aérobies pourrait être le signe d'un lien entre performances aérobies et volume local de matière grise dans des régions d'intérêt différentes de celles étudiées dans notre travail.<sup>8, 9</sup>

Enfin, la corrélation observée entre performances aérobies et volume de matière grise striatale concerne uniquement l'hémisphère cérébral droit des patients MP. Peu de travaux, y compris chez le sujet âgé, ont rapporté des effets latéralisés à un hémisphère.<sup>8</sup> Par exemple, l'étude de Verstyne et coll. qui a montré une association entre PMA et volume des noyaux caudés, est basée sur une analyse consistant d'abord à calculer le volume total bilatéral des structures d'intérêt puis à traiter les données quantitatives obtenues par statistique appropriée, sans distinguer les volumes issus du côté gauche ou du côté droit.<sup>11</sup> Cette méthodologie différente de la VBM qui traite statistiquement chaque voxel indépendamment des limites anatomiques cérébrales explique peut-être la différence de résultats.

Au-delà de ces considérations méthodologiques, on reconnaît généralement une implication particulière de l'hémisphère cérébral droit dans les tâches visuo-spatiales, alors que l'hémisphère gauche serait plutôt associé au langage.<sup>90</sup> Les compétences visuo-spatiales sont certainement celles les plus sollicitées par l'exercice physique. Par exemple, des activités aérobies telles que la marche ou la course en terrains variés, la danse, le fitness, les sports d'équipe, (...), font appel à la connaissance de l'orientation des segments corporels dans l'espace, l'exploration de l'environnement, ou encore l'évaluation des distances. Cette spécificité fonctionnelle explique peut-être l'association entre performances physiques et préservation de la matière grise spécifique à l'hémisphère cérébral droit dédié à la spatialisation. Une étude par TEP chez le sujet sain a d'ailleurs montré une implication spécifique du striatum antérieur droit dans la planification du mouvement.<sup>75</sup> L'ensemble de ces résultats reste à interpréter avec prudence en raison de nombreuses sources de variabilité qui n'ont pas été contrôlées dans notre étude, tels que le niveau d'éducation des sujets, des prédispositions génétiques, l'incidence possible de pathologies vasculaires ou cérébrales au stade préclinique.

#### **4.2.2. Force musculaire et volume de matière grise**

L'étude *corrélative* ne montre pas d'association significative entre le volume local de matière grise et la force musculaire. Dans la littérature scientifique, la neuroprotection est plus souvent associée à l'exercice aérobie, bien que peu d'études aient effectivement étudié des variables physiques ou des interventions incluant une composante de force musculaire.<sup>91, 92</sup> La recherche plus fondamentale atteste pourtant de la sécrétion de neurotrophines associées à des phénomènes d'angiogenèse cérébrale et de synaptogenèse consécutive à l'exercice de renforcement musculaire,<sup>93, 94</sup> mais ce serait surtout le circuit moteur cortico-spinal, non inclus aux zones d'intérêt de cette étude, qui serait concerné par les modifications fonctionnelles.<sup>95, 96</sup>

De manière remarquable, une étude interventionnelle chez l'homme jeune a pourtant montré qu'un programme de renforcement de quatre semaines serait à l'origine d'une modification du volume putaminal gauche.<sup>97</sup> C'est pourquoi l'inclusion d'une variable relative à la force nous a semblé essentielle à ce travail. Le choix d'une mesure unilatérale (MFM de flexion de genou du côté le plus atteint pour les patients) dans un échantillon de patients à la latéralité des symptômes et la perte de neurones dopaminergiques dominants soit à gauche soit à droite a pu compromettre la robustesse des résultats.<sup>61</sup> La transformation des images de certains patients par un retournement *en miroir* autour de l'axe sagittal du cerveau de manière à attribuer artificiellement aux sujets une latéralité des symptômes similaire aurait peut-être permis d'observer des relations avec la mesure de force.

#### **4.2.3. Niveau d'activité physique et volume de matière grise**

Un autre résultat majeur de l'étude *corrélative* est la présence d'une *interaction factorielle* montrant une relation significativement plus importante entre le niveau d'activité physique et le volume de matière grise au niveau du striatum dorsal antérieur droit chez les patients atteints de MP que dans le groupe de sujets sains. La relation entre le score PASS et le volume de matière grise dans le voxel pic

semble adopter un sens différent selon le groupe étudié : positive chez les patients parkinsoniens, négative chez les sujets sains (cf. *Figure V-6*). Le cluster identifié est plus postéro-latéral et plus petit que celui associé à la PMA. Néanmoins, les zones cérébrales concernées sont adjacentes, et relèvent probablement de fonctions cérébrales connexes. Une précédente étude par imagerie TEP a toutefois montré que le noyau caudé était plutôt impliqué dans la phase d'apprentissage moteur, tandis que le putamen dorsal antérieur était plutôt impliqué dans l'exécution de mouvements déjà maîtrisés.<sup>75</sup>

En se basant sur la taille des clusters et l'intensité de la relation objectivée au moyen du score Z, nos résultats montrent que le maintien des performances aérobies serait plus fortement associé à la préservation de volume de matière grise locale au niveau du striatum que la pratique libre d'activité physique. En outre, le volume de matière grise dans le cluster corrélant avec le PASS n'est, quant à lui, pas corrélé au score cognitif MDRS. Ceci a des implications importantes pour la prise en charge des patients atteints de MP. En effet, beaucoup de médecins conseillent à leurs patients parkinsoniens de rester actifs sans pour autant proposer d'accompagnement spécifique dans le choix d'une activité, ni de bilan de leur état physique. Ce conseil tombe sous le sens, y compris pour les personnes *saines*, mais nos résultats suggèrent qu'un comportement actif ne soit pas aussi déterminant que le maintien des performances pour obtenir des bénéfices cérébraux et cognitifs. **Il serait plus efficace d'orienter d'emblée les sujets à risque de développer la MP et les patients vers une activité de type aérobie, en particulier si ces derniers sont à risque de déclin cognitif. Il semble aussi déterminant de proposer des programmes individualisés dont la fréquence et l'intensité permettent une réelle amélioration des performances aérobies. Ceci passe naturellement par l'orientation des patients vers des programmes ou services supervisés par des rééducateurs ou des professionnels de la planification de l'entraînement.**

Ce raisonnement doit aussi être considéré avec prudence dans l'état actuel des connaissances : d'une part les déterminants des performances aérobies dépendent également de facteurs non-déterminés par un entraînement régulier (génétiques, pathologiques,...).<sup>98</sup> Comme déjà signalé, le protocole de cette étude ne permet pas d'affirmer que l'entraînement de patients ayant déjà déclaré la MP permette d'augmenter le volume striatal. Enfin, il se pourrait aussi que les performances aérobies passées soient déterminantes pour la préservation du volume de matière grise dans le noyau caudé et le striatum, sous forme d'une *réserve neuronale*. C'est-à-dire que les performances physiques bien avant le début de la maladie permettent de limiter la perte neuronale des années plus tard, mais que l'amélioration des performances une fois la MP déclarée soit sans effet sur la préservation neuronale.

#### **4.2.4. Signal R2\***

En dépit de l'effet positif de l'exercice physique sur le stress oxydatif cérébral rapporté dans la littérature scientifique,<sup>99</sup> nous n'observons aucune relation entre les variables physiques et le signal R2\* dans les clusters striatal et nigraux identifiés par l'étude *comparative*. Aucune étude chez l'homme à notre connaissance n'a rapporté les effets de l'activité physique ou de l'exercice sur l'accumulation de fer dans le cerveau. Même chez l'animal, les études sur la relation entre exercice physique et accumulation de fer dans le tissu cérébral sont rares. Chez le rat, l'exercice aérobie n'aurait d'effet ni pro-, ni anti-oxydant sur le striatum, tant en aigu que lorsque pratiqué de manière régulière.<sup>100</sup>

En ce qui concerne les clusters nigraux bilatéraux identifiés par l'analyse *comparative*, nous n'observons aucune corrélation significative avec les marqueurs d'aptitude physique. Pourtant, la littérature chez l'animal rapporte des effets bénéfiques de l'exercice physique sur la préservation des neurones dopaminergiques de la substance noire.<sup>101</sup> En outre, une étude interventionnelle a montré une augmentation de récepteurs striataux à la dopamine chez le patient atteint de MP, suite à la pratique d'exercice aérobie durant huit semaines.<sup>15</sup> Ces derniers effets rapportés sur les neurones dopaminergiques ne sont pas nécessairement liés au métabolisme du fer. Enfin, l'étude *corrélative* a été réalisée dans une très petite zone et n'exclut pas l'existence de corrélation dans d'autres régions cérébrales moins pertinentes pour notre échantillon de patients.

### 4.3. Considérations méthodologiques

Les zones cérébrales liées aux performances aérobies et niveau d'activité physique peuvent paraître infimes en regard des résultats d'autres études chez le sujet âgé sain, mais plusieurs particularités méthodologiques sont à souligner par rapport à ces travaux, notamment en ce qui concerne les techniques IRM utilisées. Tout d'abord une distinction s'impose entre les études structurelles et fonctionnelles, ces dernières permettent d'identifier des modifications d'activité ou connectivité neuronale qui ne sont pas forcément associées à des changements structurels. L'analyse à *l'échelle du voxel* permet d'investiguer des effets très locaux de l'anatomie cérébrale,<sup>32, 33</sup> avec peu d'intervention de l'investigateur. A la différence, beaucoup d'études sont basées sur une méthode dite *par régions d'intérêt* consistant à définir manuellement les contours de régions d'intérêt particulier pour chaque sujet, d'en calculer les volumes puis de traiter les données chiffrées obtenues. L'étude *par régions d'intérêt* nécessite une connaissance approfondie de l'anatomie cérébrale qui dépasse nos compétences. L'utilisation de méthodes d'analyse différentes peut amener des résultats différents entre les études. La comparaison directe ces deux méthodes montre des résultats plus conservateurs, mais plus valides pour les analyses à *l'échelle du voxel*.<sup>102, 103</sup> Enfin, des zones distinctes des noyaux gris centraux seraient également susceptibles d'être à la fois modifiées par la MP et influencées par l'activité physique, telles que l'hippocampe,<sup>14</sup> des zones des cortex frontal,<sup>26, 27</sup> qui n'étaient pas couvertes par le masque de régions d'intérêt dont nous disposons.

## 5. Conclusions

---

Ce travail est le premier à notre connaissance à rechercher les liens entre aptitude physique spontanée et préservation neuronale structurelle chez des patients atteints de MP. Ces associations ont été recherchées dans des régions cérébrales présentant un risque important d'atteinte pour notre échantillon local de population.

L'analyse comparative confirme les résultats de précédentes études anatomopathologiques et d'imagerie, en montrant une altération des volumes ou du contenu en fer de la substance noire et de la partie dorsale des striata des patients atteints de MP débutante à modérée.

Bien que la méthodologie ne permette pas d'établir de relation de causalité directe, ces résultats attestent d'un probable effet neuro-protecteur du maintien des performances aérobie et du niveau d'activité physique, spécifique aux patients atteints de MP. De précédentes études interventionnelles, portant sur de petits échantillons de patients, soutiennent d'ailleurs un effet neuro-protecteur de l'exercice physique. L'étude de trois domaines distincts de l'aptitude physique a permis de mettre en évidence l'importance toute particulière des performances aérobies en lien avec la préservation neuronale. La zone associée à une meilleure aptitude physique exerce un rôle dans le contrôle moteur complexe, ainsi que dans les fonctions cognitives exécutives particulièrement à risque de déclin dans la MP.

Les implications rééducatives de cette étude sont de favoriser un mode de vie actif chez les patients atteints de MP, mais surtout de leur fournir un accompagnement permettant d'améliorer les performances aérobies. Un tel suivi serait particulièrement important chez les patients à risque de troubles cognitifs. Ces interrelations entre aptitude physique, pathologie et neuropsychologie soulignent également l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de MP.

Dans la continuité de ce travail et dans un intérêt rééducatif multidisciplinaire, l'étude des effets du reconditionnement physique aérobie sur la préservation structurelle ainsi que sur les fonctions exécutives de patients atteints de MP semblent prometteurs, en particulier chez les patients à risque de déclin cognitif. En outre, l'exploration des liens entre volumes cérébraux et performances aérobies évaluées avant que la maladie ne se déclare permettrait d'envisager un effet de réserve neuronale de l'aptitude aérobie.

## 6. Bibliographie

---

1. Draganski, B., et al., Regional specificity of MRI contrast parameter changes in normal ageing revealed by voxel-based quantification (VBQ). *Neuroimage*, 2011. **55**(4): p. 1423-34.
2. Phillips, C., statistical parametric mapping, short course. 2014, ULg.
3. Keuken, M.C., et al., Quantifying inter-individual anatomical variability in the subcortex using 7 T structural MRI. *NeuroImage*, 2014. **94**: p. 40-46.
4. Fiuza-Luces, C., et al., Exercise is the real polypill. *Physiology*, 2013. **28**(5): p. 330-58.
5. Hayes, S.M., et al., A review of cardiorespiratory fitness-related neuroplasticity in the aging brain. *Front Aging Neurosci*, 2013. **5**: p. 31.
6. Svensson, M., J. Lexell, and T. Deierborg, Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015. **29**(6): p. 577-89.
7. Cotman, C.W., N.C. Berchtold, and L.A. Christie, Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 2007. **30**(9): p. 464-72.
8. Colcombe, S.J., et al., Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003. **58**(2): p. 176-80.
9. Gordon, B.A., et al., Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology*, 2008. **45**(5): p. 825-38.
10. Peters, J., et al., Voxel-based morphometry reveals an association between aerobic capacity and grey matter density in the right anterior insula. *Neuroscience*, 2009. **163**(4): p. 1102-8.
11. Verstynen, T.D., et al., Caudate Nucleus Volume Mediates the Link between Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Flexibility in Older Adults. *J Aging Res*, 2012. **2012**: p. 939285.
12. M. A. hirsh, B.G.F., exercise and neurplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur Phys Rehabil Med*, 2009. **45**: p. 215-29.
13. Petzinger, G.M., et al., Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci*, 2007. **27**(20): p. 5291-300.
14. Duchesne, C., et al., Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. *Neuroimage Clin*, 2016. **12**: p. 559-569.
15. Fisher, B.E., et al., Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport*, 2013. **24**(10): p. 509-14.
16. Xu, Q., et al., Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2010. **75**(4): p. 341-8.
17. Menke, R.A., et al., MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *Neuroimage*, 2009. **47**(2): p. 435-41.
18. Schwarz, S.T., et al., In Vivo Assessment of Brainstem Depigmentation in Parkinson Disease: Potential as a Severity Marker for Multicenter Studies. *Radiology*, 2017. **283**(3): p. 789-798.
19. Fioravanti, V., et al., MRI correlates of Parkinson's disease progression: a voxel based morphometry study. *Parkinsons Dis*, 2015. **2015**: p. 378032.
20. Tinaz, S., et al., Focal Cortical and Subcortical Atrophy in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2011. **26**(3): p. 436-441.
21. Reetz, K., et al., Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. **24**(1): p. 99-103.
22. Pan, P.L., et al., Gray matter atrophy in Parkinson's disease with dementia: evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurol Sci*, 2013. **34**(5): p. 613-9.
23. Lewis, M.M., et al., The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions. *J Neurol*, 2016. **263**(1): p. 68-75.
24. Price, C.C., et al., Gray and White Matter Contributions to Cognitive Frontostriatal Deficits in Non-Demented Parkinson's Disease. *PLoS One*, 2016. **11**(1): p. e0147332.
25. Rosenberg-Katz, K., et al., Subcortical Volumes Differ in Parkinson's Disease Motor Subtypes: New Insights into the Pathophysiology of Disparate Symptoms. *Front Hum Neurosci*, 2016. **10**: p. 356.
26. Burton, E.J., et al., Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 2004. **127**(4): p. 791-800.

27. Mak, E., et al., Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 2015. **138**(Pt 10): p. 2974-86.
28. Nagano-Saito, A., et al., Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2005. **64**(2): p. 224-9.
29. Wang, J.Y., et al., Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 36669.
30. Hopes, L., et al., Magnetic Resonance Imaging Features of the Nigrostriatal System: Biomarkers of Parkinson's Disease Stages? *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0147947.
31. Kish, S.J., K. Shannak, and O. Hornykiewicz, Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, 1988. **318**(14): p. 876-80.
32. Leuba, G. and L.J. Garey, Evolution of neuronal numerical density in the developing and aging human visual cortex. *Hum Neurobiol*, 1987. **6**(1): p. 11-8.
33. Ashburner, J. and K.J. Friston, Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 2000. **11**(6 Pt 1): p. 805-21.
34. Thomas, A.G., et al., The effects of aerobic activity on brain structure. *Front Psychol*, 2012. **3**: p. 86.
35. Tuite, P., Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease (PD). *Brain Sci*, 2017. **7**(6).
36. Peran, P., et al., Voxel-based analysis of R2\* maps in the healthy human brain. *J Magn Reson Imaging*, 2007. **26**(6): p. 1413-20.
37. Wypijewska, A., et al., Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010. **16**(5): p. 329-33.
38. Eckert, T., et al., Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *Neuroimage*, 2004. **21**(1): p. 229-235.
39. Tambasco, N., et al., Magnetization transfer changes of grey and white matter in Parkinson's disease. *Neuroradiology*, 2003. **45**(4): p. 224-30.
40. Hughes, A.J., et al., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-184.
41. Llebaria, G., et al., Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008. **23**(11): p. 1546-50.
42. Pirogovsky, E., et al., The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014. **20**(6): p. 627-31.
43. Jackson, A.S., et al., Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*, 1990. **22**(6): p. 863-70.
44. O'Brien, R.M., A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Qual Quant*, 2007. **41**(5): p. 673-690.
45. Weiskopf, N., et al., Quantitative multi-parameter mapping of R1, PD\*, MT, and R2\* at 3T: a multi-center validation. *Front Neurosci*, 2013. **7**(95).
46. Callaghan, M.F., et al., Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*, 2014. **35**(8): p. 1862-72.
47. Helms, G., et al., Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps. *Neuroimage*, 2009. **47**(1): p. 194-8.
48. J Talairach, P.T., Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 1988, New-York: Thieme.
49. Ashburner, J., A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 2007. **38**.
50. Ashburner, J., Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, 2009. **27**(8): p. 1163-1174.
51. Ashburner, J. and K.J. Friston, Unified segmentation. *Neuroimage*, 2005. **26**(3): p. 839-51.
52. Pell, G.S., et al., Selection of the control group for VBM analysis: influence of covariates, matching and sample size. *Neuroimage*, 2008. **41**(4): p. 1324-35.
53. Nordenskjold, R., et al., Intracranial volume estimated with commonly used methods could introduce bias in studies including brain volume measurements. *Neuroimage*, 2013. **83**: p. 355-60.
54. M. Brett, W.P., S. Keibel, An introduction to Random Field Theory, in *Human Brain Mapping*. 2003.
55. Redgrave, P., et al., Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2010. **11**(11): p. 760-72.

56. Salmon, E., et al., [Metabolic, cerebral and neuropsychological characterization of Parkinson syndromes]. *Rev Med Liege*, 1996. **51**(9): p. 566-70.
57. Wang, J., et al., 18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol*, 2007. **254**(2): p. 185-90.
58. Braak, H., et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003. **24**(2): p. 197-211.
59. Junque, C., et al., Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 2005. **20**(5): p. 540-4.
60. Peran, P., et al., Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, 2010. **133**(11): p. 3423-33.
61. Tanner, J.J., et al., Marked brain asymmetry with intact cognitive functioning in idiopathic Parkinson's disease: a longitudinal analysis. *Clin Neuropsychol*, 2017. **31**(3): p. 654-675.
62. Jahanshahi, M., et al., A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci*, 2015. **16**(12): p. 719-32.
63. Nieuwboer, A., et al., Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. **15** Suppl 3: p. S53-8.
64. Kehagia, A.A., R.A. Barker, and T.W. Robbins, Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(12): p. 1200-13.
65. Muslimovic, D., et al., Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005. **65**(8): p. 1239-45.
66. Bookstein, F.L., "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 2001. **14**(6): p. 1454-62.
67. Davatzikos, C., Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage*, 2004. **23**(1): p. 17-20.
68. Kempster, P.A., et al., Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989. **52**(1): p. 72-6.
69. Haacke, E.M., et al., Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 2005. **23**(1): p. 1-25.
70. Hanyu, H., et al., Magnetisation transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*, 2001. **43**(7): p. 542-6.
71. Pyatigorskaya, N., et al., A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2013. **7**(4): p. 206-220.
72. Grahn, J.A., J.A. Parkinson, and A.M. Owen, The role of the basal ganglia in learning and memory: neuropsychological studies. *Behav Brain Res*, 2009. **199**(1): p. 53-60.
73. Lehericy, S., et al., Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol*, 2004. **55**(4): p. 522-9.
74. Grahn, J.A., J.A. Parkinson, and A.M. Owen, The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*, 2008. **86**(3): p. 141-55.
75. Dagher, A., et al., Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 1999. **122** ( Pt 10): p. 1973-87.
76. Bolijn, S., et al., How the Body Talks to the Brain; Peripheral Mediators of Physical Activity-Induced Proliferation in the Adult Hippocampus. *Brain Plast*, 2015. **1**(1): p. 5-27.
77. Petzinger, G.M., et al., The Effects of Exercise on Dopamine Neurotransmission in Parkinson's Disease: Targeting Neuroplasticity to Modulate Basal Ganglia Circuitry. *Brain Plast*, 2015. **1**(1): p. 29-39.
78. Adkins, D.L., et al., Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol*, 2006. **101**(6): p. 1776-1782.
79. Hillman, C.H., K.I. Erickson, and A.F. Kramer, Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2008. **9**(1): p. 58-65.
80. Monteiro-Junior, R.S., et al., We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med Hypotheses*, 2015. **85**(5): p. 537-41.
81. Rosano, C., et al., Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010. **65**(6): p. 639-47.
82. Voss, M.W., et al., Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2010. **2**.

83. Colcombe, S.J., et al., Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. **61**(11): p. 1166-70.
84. Ruscheweyh, R., et al., Physical activity and memory functions: an interventional study. *Neurobiol Aging*, 2011. **32**(7): p. 1304-19.
85. Fisher, B.E., et al., The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. **89**(7): p. 1221-9.
86. Erickson, K.I., et al., Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 2009. **19**(10): p. 1030-9.
87. Cruise, K.E., et al., Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2011. **123**(1): p. 13-9.
88. Aarsland, D., et al., Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. **74**(9): p. 1215-20.
89. Anazodo, U.C., et al., An investigation of changes in regional gray matter volume in cardiovascular disease patients, pre and post cardiovascular rehabilitation. *Neuroimage Clin*, 2013. **3**: p. 388-95.
90. Nobre, A.C., et al., Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain*, 1997. **120**(3): p. 515-533.
91. Voelcker-Rehage, C., B. Godde, and U.M. Staudinger, Physical and motor fitness are both related to cognition in old age. *Eur J Neurosci*, 2010. **31**(1): p. 167-76.
92. Best, J.R., et al., Long-Term Effects of Resistance Exercise Training on Cognition and Brain Volume in Older Women: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Int Neuropsychol Soc*, 2015. **21**(10): p. 745-56.
93. Lopez-Lopez, C., D. LeRoith, and T.-A. I., Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *PNAS*, 2004. **101**(26): p. 9833-38.
94. Cassilhas, R.C., et al., Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, 2012. **202**: p. 309-17.
95. Selvanayagam, V.S., S. Riek, and T.J. Carroll, Early neural responses to strength training. *Journal of Applied Physiology*, 2011. **111**(2): p. 367.
96. Plow, E.B., et al., Neurophysiological correlates of aging-related muscle weakness. *J Neurophysiol*, 2013. **110**(11): p. 2563-2573.
97. Palmer, H.S., et al., Structural brain changes after 4 wk of unilateral strength training of the lower limb. *J Appl Physiol*, 2013. **115**(2): p. 167-75.
98. Rico-Sanz, J., et al., Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics*, 2004. **16**(2): p. 256-60.
99. Ang, E.T., et al., Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. *Front Aging Neurosci*, 2010. **2**.
100. Chen, Q. and D.-S. Xiao, Long-term aerobic exercise increases redox-active iron through nitric oxide in rat hippocampus. *Nitric Oxide*, 2014. **36**: p. 1-10.
101. da Costa, R.O., et al., The Treadmill Exercise Protects against Dopaminergic Neuron Loss and Brain Oxidative Stress in Parkinsonian Rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. **2017**: p. 2138169.
102. Giuliani, N.R., et al., Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2005. **74**(2-3): p. 135-47.
103. Testa, C., et al., A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*, 2004. **19**(3): p. 274-82.



# CHAPITRE VI

## Conclusion Générale

---



*« Quand tu arrives au sommet de la montagne, continue de grimper »*

-proverbe Tibétain



L'objectif principal de ce travail était d'observer les effets de programmes de reconditionnement physique sur la fonction physique, la mobilité fonctionnelle et la qualité de vie des patients atteints de MP débutante à modérée. Une évaluation exhaustive des performances physiques et de la mobilité des patients a préalablement été réalisée. Dans le contexte d'une maladie neurodégénérative et des effets neuro-protecteurs de l'exercice physique, nous avons également investigué les potentiels liens entre performances physiques et préservation neuronale structurelle dans cette population.

Cette étude a pour originalité d'étudier le reconditionnement physique strict sans inclure de techniques rééducatives spécifiques telles que la rééducation à la marche, à l'équilibre, ou aux transferts, ces dernières techniques de réapprentissage moteur sont déjà intégrées à la routine rééducative et s'avèrent difficilement applicable à des interventions de groupe.

Une originalité de ce travail est l'inclusion d'un large spectre de variables étudiées relevant de domaines différents de l'aptitude physique dans un même échantillon de patients. En outre, ces variables ont été croisées à des mesures fonctionnelles de marche et mobilité. Cette démarche se positionne face à une littérature sur le sujet très cloisonnée, ne rapportant en générale qu'un aspect particulier de la fonction physique et ne permettant donc pas d'en identifier les composantes les plus à risque, ni les relations entre les différents aspects de la fonction physique.

Dans cette conclusion, nous proposons au lecteur d'aborder les différentes questions soulevées par la synthèse de la littérature ainsi que les objectifs de recherche et de résumer les réponses qui ont été apportées par nos recherches. Nous évoquerons également les recommandations cliniques découlant des résultats et de notre expérience pratique lors des interventions et évaluations des patients. Enfin, après avoir abordé les limites de ce travail, nous proposerons quelques perspectives de recherches.

### ***Les performances physiques sont-elles affectées par la MP ? Et quelles sont celles particulièrement à risque ?***

Nous avons observé une réduction à la fois des performances aérobies et de la plupart des paramètres de force chez les patients atteints de MP. L'atteinte des performances aérobies concerne à la fois la PMA et la  $VO_2$ pic. En outre, ces modifications sont associées à une sollicitation métabolique non-maximale en fin d'effort chez beaucoup de patients qui pourrait être attribuable

- aux troubles dysautonomiques cardiaques
- à une mauvaise économie de mouvements, en particulier pour les patients au stade modéré
- au déconditionnement et au manque d'activité physique de cette population
- à des barrières psychiques et motivationnelles, probablement liées à la kinésiophobie et à la représentation erronée de l'effort physique de cette population

La MP cause également une perte de force, objectivée au niveau de la musculature mobilisatrice du genou. Cette perte de force n'est pas homogène et concerne particulièrement les muscles fléchisseurs et le côté le plus atteint par la maladie, y compris chez les patients présentant des symptômes bilatéraux. En outre, cette perte de force ne serait pas plus prononcée lors de l'exécution d'un mouvement isocinétique à vitesse rapide malgré la bradykinésie qui caractérise cette pathologie.

### ***Quels sont les facteurs intrinsèques qui influencent les performances physiques des patients ?***

Comme dans la population générale, le niveau d'activité physique reste un déterminant majeur des performances des patients atteints de MP, tant au niveau de la force musculaire que des performances aérobies. Ce résultat est encourageant puisqu'il donne aux patients un certain contrôle de leur fonction physique par le biais de la pratique d'activités physiques. Toutefois, ce contrôle reste relatif puisque la maladie reste un déterminant indépendant des performances aérobies et de la plupart des mesures de force, une fois le niveau d'activité physique contrôlé.

La sévérité de la maladie ne semble pas influencer les performances aérobies aux stades débutant à modéré de la MP, et ces dernières semblent réduites dès le stade débutant de la maladie.

En ce qui concerne la perte de force musculaire, il pourrait exister une cinétique propre aux différents groupes musculaires évalués : les muscles fléchisseurs du genou seraient les premiers à voir leur force diminuer au cours de la maladie, tandis que les muscles extenseurs seraient touchés à un stade plus avancé ; tout d'abord le côté le plus atteint, tandis que la force du côté le moins atteint resterait préservée aux stades modérés. Ces hypothèses sont à confirmer par le biais d'études longitudinales.

Le recueil des performances aérobies et musculaires dans un échantillon commun de patients a, en outre, permis d'observer des interrelations entre ces variables ; le manque de force du quadriceps du côté le plus atteint pourrait influencer les performances aérobies, et il convient d'en tenir compte en rééducation.

### ***Quels sont les paramètres de marche altérés chez les patients souffrant de MP débutante à modérée ?***

L'étude de marche par accéléromètre lombaire confirme que la marche bradykinétique est attribuable à un défaut de régulation de la longueur des foulées alors que la cadence reste un paramètre relativement préservé. La longueur de foulée est réduite à allure spontanée, mais les patients montrent aussi des difficultés à réguler ce paramètre à allure rapide.

La régularité et la symétrie des pas sont également des paramètres altérés. Cependant, l'asymétrie des pas ne serait pas associée à l'asymétrie des symptômes cardinaux. Il se pourrait que cette anomalie provienne plutôt d'un défaut de régulation des pas par le système nerveux central. Il serait, en conséquence, peu probable que des exercices rééducatifs habituels tels que des indices facilitateurs du mouvement ou du stretching pratiqués unilatéralement améliorent la symétrie des pas. Néanmoins, la symétrie s'améliore lorsque les sujets marchent en double tâche, en particulier pour les patients dont la marche spontanée est particulièrement asymétrique. En adéquation avec la théorie de l'*effet aimant*, ces résultats montrent qu'une tâche rythmique pratiquée simultanément au déplacement serait susceptible de symétriser les pas des patients en ayant le plus besoin, ce qui pourrait s'avérer être une technique utile en rééducation.

L'étude des puissances des signaux d'accélération montrent que l'économie de mouvement serait également affectée par la MP. Ceci se manifeste par des déplacements peu amples et lents du tronc particulièrement dans la direction antéro-postérieure, celle de progression des pas.

### ***Certains paramètres de marche pourraient-ils être des marqueurs de la sévérité de la maladie ?***

L'index de régularité des pas semble être une variable particulièrement intéressante à suivre dans le cadre de la MP. En marche à allure spontanée, ce paramètre est associé aux mesures cliniques de sévérité de la maladie et pourrait constituer un marqueur de progression de la MP. En outre, la régularité des pas en double tâche est affectée chez les patients souffrant de *freezing* ou de chutes.

### ***Dans quelle mesure la marche en condition de double tâche et l'accélération volontaire altèrent-elles la qualité des pas des patients parkinsoniens ?***

La réalisation simultanée d'une tâche cognitive lors de la marche affecte négativement la plupart des paramètres de marche des patients. Toutefois, en tenant compte des performances en marche spontanée, les patients parkinsoniens débutants à modérés non déments, ne montrent pas de dégradation significativement plus importante par rapport aux sujets sains. Excepté lorsque le bilan met en évidence une difficulté particulière, l'entraînement à la double tâche, fréquemment pratiqué en rééducation, ne devrait pas constituer une priorité chez les patients débutants à modérés.

La marche rapide n'altère pas l'index de régularité des pas, alors que cette variable est associée au risque de chute et de *freezing* lorsque les patients marchent en double tâche. En conséquence, l'accélération volontaire pourrait constituer un moyen de sécuriser la marche continue des patients. Les patients atteints de MP sont par contre incapables d'augmenter la longueur de leurs foulées dans des

proportions similaires aux sujets sains en marche rapide. Une augmentation adéquate de la longueur des foulées lors de la marche accélérée plutôt que de la cadence pourrait être un objectif rééducatif intéressant.

### ***Existe-t-il des liens entre performances physiques et les troubles de la marche chez les patients parkinsoniens ?***

La force musculaire est associée à la capacité à augmenter la longueur des foulées et la cadence des patients en marche rapide. Ce sont les fléchisseurs du genou, muscles souvent négligés en rééducation qui seraient particulièrement liés à la qualité des pas.

La distance parcourue au T6M, une mesure fonctionnelle associée au périmètre de marche, est corrélée à la fois à la force musculaire, aux performances aérobies et à la qualité des pas des patients atteints de MP. En outre, le reconditionnement physique a montré peu d'effets sur la mobilité des patients. En conséquent, une meilleure mobilité pourrait passer par le reconditionnement musculaire et aérobie, combiné à une rééducation à la marche spécifique et individualisée aux troubles du patient atteint de MP. Cette hypothèse reste à vérifier par des études interventionnelles associant reconditionnement physique et réapprentissage moteur.

### ***L'aptitude physique est-elle associée à la préservation neuronale des patients atteints de MP ?***

Le volume de matière grise dans le striatum dorsal antérieur droit est associé aux performances aérobies des patients. Il s'agit d'une structure cérébrale notamment impliquée dans des fonctions cognitives exécutives particulièrement fragilisées par la MP telles que l'apprentissage, l'attention, ou la mémoire de travail.

Le niveau d'activité physique est également associé à une meilleure préservation du volume de matière grise dans une zone adjacente chez les patients atteints de MP, par rapport aux sujets sains. Ces résultats soulignent l'importance pour les patients parkinsoniens et les personnes à risque de développer cette pathologie de rester physiquement actifs et de maintenir de bonnes performances aérobies afin de préserver leur capital neuronal. Bien que nos résultats ne permettent pas d'établir de relation de causalité entre performances physiques et préservation cérébrale, ces résultats confortent l'importance de l'interdisciplinarité dans la prise en charge de la MP, et ouvrent des perspectives de recherches particulièrement intéressantes.

### ***Certains domaines de l'aptitude physique pourraient-ils être particulièrement déterminants pour la préservation neuronale des patients ?***

L'étude de plusieurs domaines de la performance physique nous a permis d'identifier un lien spécifique entre préservation neuronale et performances aérobies, mais aucune relation avec la force musculaire. L'implication rééducative de ce résultat est importante : si une relation de causalité entre performances physiques et préservation neuronale devait être établie, il semblerait plus bénéfique d'orienter les patients et les sujets à risque de développer la MP vers des exercices de type aérobie plutôt que du renforcement musculaire.

Les performances aérobies montrent une association avec une zone cérébrale plus étendue que celle associée au niveau d'activité physique. En outre, cette zone associée aux performances aérobies est également associée aux performances cognitives des patients. Pour les patients à risque de déclin cognitif, il pourrait exister une plus-value au maintien des performances aérobies sur la simple pratique d'activités physiques non spécifiques.

### ***Un programme de reconditionnement physique de groupe est-il applicable aux personnes souffrant de MP ?***

Notre étude interventionnelle montre que les patients atteints de MP débutante à modérée sont capables de supporter des entraînements physiques de haute intensité, en étant encadrés dans des groupes d'environ six personnes. Les risques et effets indésirables de tels programmes de groupes semblent mineurs, à condition qu'un bilan physique soigné préalable à la prise en charge soit dispensé. Cependant, une surveillance rapprochée et un encadrement particulièrement progressif sont à prodiguer aux patients les plus sédentaires car le risque lésionnel est particulièrement présent chez ces derniers.

En ce qui concerne la mise en place de programme de reconditionnement physique, le recrutement initial s'est avéré particulièrement difficile, malgré un taux d'adhésion favorable une fois les programmes d'exercices débutés. Des efforts particuliers de collaborations avec les équipes soignantes en vue de sensibiliser les patients à l'exercice physique régulier pourraient être déterminants pour obtenir l'adhésion à de tels programmes dans une population particulièrement sujette aux troubles motivationnels et à la kinésiophobie. En favorisant les interactions chez ces patients à risque d'isolement social, la prise en charge de groupe nous est également apparue essentielle pour le maintien d'une bonne adhérence et le dépassement de soi.

Enfin, la supervision des séances par des professionnels de la santé spécialistes de la MP semble une mesure essentielle afin de limiter la survenue d'évènements indésirables et de favoriser un engagement moteur optimal malgré les troubles moteurs et les difficultés spécifiques à la MP. Cette expertise passe par l'utilisation d'indices facilitateurs de mouvement, la prévention et la gestion des périodes motrices *OFF*, l'identification des risques de chute extrinsèques, la prévention des inconforts

physiques, mais aussi la gestion des barrières motivationnelles et des troubles neuropsychologiques spécifiques à la population.

En outre, l'élaboration d'un programme d'entraînement progressif et individualisé par un préparateur physique est également un déterminant majeur de l'adhésion et de l'efficacité des interventions. Cette collaboration essentielle a permis l'optimisation des gains, tout en limitant le risque de lésion et la pénibilité des efforts. A nouveau, la collaboration multidisciplinaire semble un aspect essentiel pour la mise en place de tels programmes. Les connaissances de base du kinésithérapeute à la fois dans le domaine de l'exercice physique et de la révalidation neurologique en font un acteur privilégié de cette collaboration.

### ***Le reconditionnement physique des patients atteints de MP est-il efficace ?***

Le reconditionnement tel que proposé dans notre travail permet aux participants d'améliorer significativement leurs performances physiques, en cohérence avec le type d'entraînement proposé. L'entraînement aérobic améliore la PMA et la  $Vo_{2pic}$  des patients, mais le renforcement musculaire permet aussi d'atteindre une meilleure PMA. Nous pensons que le développement de qualités musculaires et de la coordination motrice, ainsi que la levée d'inhibitions d'ordre motivationnel ont pu contribuer à une meilleure capacité à l'effort.

De manière interpellante, nous constatons que les gains de force suite au renforcement musculaire ne sont pas homogènes ; les muscles extenseurs du genou répondent moins favorablement que les fléchisseurs, en particulier du côté le moins symptomatique. Ces résultats restent encourageants lorsqu'ils sont mis en parallèle à ceux de l'étude comparative de la force entre patients et sujets sains: il semblerait que ce soient les muscles les plus faibles, c'est-à-dire les fléchisseurs au niveau de l'articulation du genou, qui montrent la meilleure réponse au renforcement.

Ce travail a également mis en lumière la variabilité des réponses interindividuelles aux entraînements, notamment en fonction de caractéristiques intrinsèques des patients tels que la sévérité de la maladie ou certains paramètres de force musculaire avant intervention. Ceci justifie une communication multidisciplinaire et la réalisation de bilans détaillés préalables afin d'optimiser les interventions.

### ***Des effets fonctionnels sur la mobilité et la participation des patients sont-ils attendus suite au reconditionnement physique ?***

Suite aux interventions, nous avons observé peu d'effets du reconditionnement physique strict sur la marche des patients telle que par exemple la vitesse de marche. Ces résultats pourraient être influencés par l'atteinte débutante des patients présentant une marche relativement préservée.

Néanmoins, le renforcement musculaire a amélioré la distance parcourue au T6M. Ce test semble particulièrement adapté aux patients souffrant de troubles moteurs débutants car il constitue un effort plus fatigant et moins sensible au contrôle attentionnel des pas.

Les effets limités du reconditionnement sur la qualité de la marche pourraient indiquer que seul un apprentissage moteur spécifique puisse avoir un effet sur la qualité des pas. La littérature suggère d'ailleurs que les exercices aérobies ayant montré les effets les plus bénéfiques sur la qualité de la marche sont ceux réalisés sur tapis de marche, impliquant la répétition à haute intensité d'un grand nombre de cycles de marche, parfois complétée par les corrections du rééducateur. Des études interventionnelles confrontant rééducation traditionnelle à la marche (indices rythmiques, visuels ou somesthésiques, obstacles, double tâche, ...), reconditionnement physique, et la combinaison de ces deux approches rééducatives s'avèreraient particulièrement intéressantes. Il est en effet possible que le reconditionnement potentialise les effets de la rééducation classique.

Un des résultats les plus encourageants de ce travail est l'amélioration du niveau d'activité physique suite aux interventions et tendant à se maintenir après un an de suivi. Puisque les comorbidités liées à la sédentarité sont susceptibles d'exacerber le handicap des patients, le maintien d'un mode de vie actif semble particulièrement crucial dans cette population. En outre, les corrélations entre aptitude physique et la préservation neuronale identifiées dans une zone cérébrale spécifiquement fragile à la MP, encouragent d'autant plus la promotion de l'activité physique dans cette population.

La modification du niveau d'activité physique consécutive aux reconditionnements, à la différence d'autres interventions de coaching sans accompagnement *sur le terrain*, souligne la nécessité pour les patients de ressentir de manière concrète l'effort physique afin de modifier leur comportement. Il se pourrait que l'expérimentation concrète de l'exercice leur ait permis de dépasser la kinésiophobie, ainsi que les barrières psychiques telles que les croyances erronées sur l'importance du repos et le peu de bénéfices à attendre de l'exercice. L'environnement médical dans lequel se sont déroulées ces sessions pourrait avoir été déterminant afin de mettre en confiance les patients. Le développement de partenariats de prise en charge active en milieu para-médical pourrait être particulièrement indiqué pour (re)familiariser ces personnes à l'effort physique avant une transition vers des antennes locales de patients, voire des clubs de sport et loisirs destinés à la population générale.

### ***L'un des types d'entraînement physique étudié est-il à privilégier?***

L'étude des relations entre préservation neuronale et performances physiques nous a montré que les performances aérobies et non la force musculaire seraient associées à la préservation de matière grise dans une région cérébrale particulièrement fragile dans la MP. Cette région était en outre associée à de meilleures performances cognitives. Ces résultats encouragent à plutôt orienter les patients vers le reconditionnement aérobie, en particulier ceux à risque de développer des troubles cognitifs.

Cependant, les patients présentant une faiblesse marquée des muscles quadriceps du côté le moins atteint à vitesse rapide pourraient être freinés dans l'amélioration de leurs performances aérobies. Les patients présentant un profil de force déficitaire, en particulier pour la musculature quadricipitale, devraient être d'abord orientés vers la pratique de renforcement musculaire adapté. En effet, cette mesure préalable permettrait d'optimiser le reconditionnement aérobie, au prix d'une moindre pénibilité de l'effort. Le renforcement musculaire devrait aussi être privilégié chez les patients présentant une limitation de leur périmètre de marche car le programme de renforcement est le seul à avoir permis aux patients d'améliorer leur périmètre de marche au T6M. Les deux types d'entraînements pourraient donc s'avérer complémentaires en fonction des profils individuels des patients.

### ***Quelles recommandations pratiques permettraient d'optimiser la prise en charge rééducative des patients, suite à ce travail ?***

La promotion de l'activité physique et une prise en charge active du déconditionnement physique devraient intégrer les soins standards aux patients atteints de MP, le plus rapidement possible au cours de la maladie. Cette prise en charge précoce se justifie par la réduction des performances musculaires et aérobies constatées chez les patients aux stades débutants.

Bien que nous ne disposions pas de statistiques en Belgique, il semble que les patients soient référés tardivement en rééducation. Une prise en charge tardive laisse s'installer des limitations fonctionnelles chez le patient, et complique la rééducation physique en raison des symptômes moteurs et non-moteurs susceptibles de perturber l'exécution des exercices. L'émoi suscité par l'annonce du diagnostic, et une tendance à favoriser l'économie d'effort à cette période charnière pour le patient et son entourage compliquent la mise en place précoce de programmes d'exercices. La remise en mouvement des patients aux stades débutants de la maladie semble une mesure particulièrement pertinente et durable en raison de l'amélioration du niveau d'activité physique observée à long terme suite aux programmes de reconditionnement, dans laquelle l'équipe soignante joue certainement un rôle d'information fondamental.

### ***Recommandations spécifiques au renforcement musculaire des patients atteints de MP :***

- La perte de force non-homogène rend indispensable les bilans de force individuels préalablement à toute intervention afin d'identifier les groupes musculaires à privilégier.
- Nos recherches au niveau de l'articulation du genou suggèrent que les fléchisseurs auraient un risque de déclin plus rapide et plus important dès les stades débutants. Les extenseurs du genou côté le plus atteint semblent plus épargnés dans un premier temps et devraient surtout bénéficier d'un suivi aux stades modérés.

- Lorsque le matériel à disposition le permet, il faudrait privilégier les exercices réalisés unilatéralement car il existe une asymétrie de force pour tous les groupes musculaires étudiés aux dépens du côté le plus atteint. De plus, les gains de force des extenseurs du genou suite au renforcement sont asymétriques aux dépens du côté le moins atteint. Nous attribuons ceci à un effort d'intensité insuffisante pour ce groupe musculaire suite aux exercices réalisés simultanément avec les deux jambes, dans la présente étude.
- Les qualités musculaires de force-vitesse restent entraînables chez les patients malgré la bradykinésie. Il semble essentiel de ne pas négliger cet aspect de la force en raison de ses implications fonctionnelles chez le sujet âgé, mais aussi des corrélations entre capacité à accélérer ses pas et force des fléchisseurs de genou à vitesse rapide dans notre étude. De bonnes qualités de force-vitesse du quadriceps faciliteraient, en outre, l'entraînement de type aérobie.
- Une période de familiarisation et la présence rapprochée du rééducateur semblent indispensables au bon déroulement des séances et à l'efficacité du traitement. Dans cette présente étude, une semaine complète a été consacrée à l'apprentissage d'une utilisation adéquate du matériel, aux consignes de sécurité, de gainage et protection articulaire, au rythme à donner aux phases concentrique et excentrique de mouvement, ainsi qu'aux périodes de repos. Pour atteindre certains de ces objectifs, des techniques d'indices du mouvement ont dû être proposées, testées et adaptées individuellement avec certains patients. Tout au long des 12 semaines de prise en charge, les superviseurs ont été présents afin de surveiller le bon déroulement de l'entraînement, conseiller les patients sur leur installation, l'adaptation des exercices, surveiller les signes d'apparition de fatigue.

### ***Recommandations spécifiques au reconditionnement aérobie des patients atteints de MP :***

- La supervision des entraînements aérobies sur tapis roulant ou cycle elliptique, impliquant des mouvements plus proches de la biomécanique du cycle de marche pourrait être plus bénéfique qu'un entraînement sur vélo, en particulier si l'objectif de la prise en charge est d'obtenir une meilleure mobilité. L'apprentissage moteur que constitue la répétition des cycles de marche à haute intensité serait impliqué dans ces effets. Il faut toutefois tenir compte du risque de chute accru sur de tels dispositifs.
- Le recours à des feedback rythmiques auditifs s'est avéré indispensable pour atteindre une fréquence de pédalage adéquate chez certains patients lors des entraînements. Sans correction, la plupart des patients avait tendance à adopter une résistance plus élevée, mais une fréquence de pédalage particulièrement basse peu adéquate dans le cadre de cet entraînement aérobie.
- Un bilan de force préalable à l'entraînement aérobie semble utile afin d'identifier les patients susceptibles d'être freinés dans leurs entraînement par une faiblesse musculaire

prononcée. Une attention particulière devrait être accordée à la force développée par les quadriceps à vitesse rapide.

### ***Recommandations pour l'évaluation des performances physiques des patients atteints de MP :***

- Lors de l'évaluation des performances, l'utilisation d'indices rythmiques, visuels ou somesthésiques a été indispensable à certains patients pour accomplir tant le test à l'effort que le test de force dans des conditions valables. Afin de s'approcher le plus possible des réelles performances des patients, en dépassant les difficultés liées aux troubles moteurs, une période de familiarisation aux gestes sportifs préalable est à prévoir.
- Les consignes d'efficacité de la dopathérapie devraient être rappelées aux patients la veille des examens afin de réaliser les tests dans un état moteur le plus favorable possible. Cette mesure nous paraît essentielle, plusieurs évaluations ayant d'ailleurs été reportées pour cause de périodes motrices *OFF* liées à l'oubli de médicament.

### ***Principales limites de cette étude***

Nous avons souligné plusieurs faiblesses méthodologiques au fil des différents chapitres. Ceci implique une interprétation prudente de certains résultats. Parmi les biais de sélections de cette étude, il faut rappeler que seuls des patients aux stades débutants à modérés ont été inclus à ce travail. Les résultats présentés ne peuvent en conséquent pas être généralisés à l'ensemble de la population parkinsonienne. Ce choix s'est justifié par l'interférence que pourraient avoir les troubles moteurs sur les mesures de performances de patients aux stades H&Y≥IV. Par exemple, une akinésie extrême est susceptible de compromettre le test de force, des pertes d'équilibre ou des dyskinésies pourraient compromettre la stabilité du patient lors des tests physiques ou des séances d'exercices, etc.

Un autre biais de sélection réside dans l'inclusion sur base volontaire tant aux chapitres observationnels qu'à l'intervention de reconditionnement. Les patients ayant accepté de participer pourraient être parmi les plus sensibilisés à l'intérêt d'un mode de vie actif, et par conséquent ces derniers pourraient présenter un déconditionnement moins sévère. En conséquent, il est possible que les performances physiques observées soient surestimées par rapport à la population parkinsonienne générale. Le recrutement sur base volontaire a certainement influencé les effets du reconditionnement, et nos résultats montrent d'ailleurs que le niveau de performance physique de base des participants a influencé de plusieurs manières leur réponse aux entraînements.

Plusieurs biais de mesure ont également émaillés nos résultats. Tout d'abord, les patients ont été évalués en phase motrice *ON* et des efforts tous particuliers ont été déployés afin d'optimiser leur état moteur lors des tests. Cependant, les fluctuations motrices constituent des complications de la

médication non totalement maîtrisables et parfois imprévisibles. Il s'agit donc d'une source de variabilité indésirable et non quantifiable de nos mesures. L'évaluation des patients parkinsoniens durant leur état moteur *OFF* présente l'avantage de contrôler la variabilité des résultats due à l'absorption médicamenteuse. Cependant, un réel état moteur *OFF*, par d'un sevrage médicamenteux de plus de 12h, est difficilement atteignable en pratique ambulatoire. En ce qui concerne les évaluations physiques, ceci aurait pu s'avérer dangereux voir irréalisable dans des infrastructures destinées avant tout aux sujets sains et sportifs. Par contre, cette approche reste particulièrement pertinente dans le cadre de l'évaluation des troubles de la marche.

Spécifiquement à l'étude interventionnelle, les échantillons de patients restreints rendent les résultats particulièrement sensibles aux erreurs aléatoires. Les groupes n'ont en outre pas bénéficié d'une randomisation totale conventionnelle pour cause de recrutement difficile. Enfin, en raison de l'investissement personnel actif propre au traitement proposé, il n'a pas été possible de dissimuler les objectifs de travail aux participants, ce qui a pu influencer leur comportement lors des post-tests. De même, les évaluateurs ayant administré les tests et évaluations aux patients étaient également impliqués dans la supervision des patients lors des séances d'exercice.

En ce qui concerne la validité de nos recherches, il semble important de souligner que les différentes corrélations identifiées entre aptitude physique et mesures fonctionnelles, mais aussi préservation structurelle neuronale ne signent pas directement une relation de causalité du maintien de l'aptitude physique sur la préservation de la mobilité des patients ou de de leur capital neuronal. En dépit de la littérature soutenant l'impact bénéfique de l'aptitude physique sur l'autonomie et la neuroprotection chez le sujet âgé, notre travail ne permet pas d'affirmer avec certitude l'existence d'un effet neuroprotecteur de l'aptitude physique chez les patients atteints de MP. Seule une étude interventionnelle permettrait une telle affirmation. Des travaux déjà en cours de l'équipe de recherche devraient palier à cette lacune dans un futur proche.

### ***Perspectives de recherches***

En dépit des limites énoncées, ce travail permet d'aiguiller de futures recherches dans le domaine de la rééducation de patients atteints de MP. Nous énonçons ci-dessous de manière succincte quelques perspectives particulièrement intéressantes qui permettraient de compléter les connaissances actuelles.

En ce qui concerne l'observation des performances physiques des patients atteints de MP débutante à modérée, nous avons constaté une perte de force non-homogène au niveau de l'articulation du genou. L'atteinte prépondérante de certains groupes musculaires par rapport à d'autres motive une investigation plus exhaustive de la force de différents groupes musculaires clés. Malheureusement, des contraintes liées à la durée d'évaluation et l'apparition de fatigue, mais aussi propre à la population (perte de mobilité articulaire, hypotension orthostatique, instabilité posturale, etc.) ne nous ont pas

permis d'élargir notre domaine d'étude à d'autres grandes articulations nécessitant une installation plus complexe. La mise au point d'un protocole d'évaluation de la force plus exhaustif représente en effet un challenge prometteur. Une cartographie des muscles les plus vulnérables serait incontestablement un guide utile aux rééducateurs ne disposant pas toujours de matériel d'évaluation pointu de la force. Puisque la perte de force semble montrer une cinétique différente selon les groupes musculaires au cours de la progression de la maladie, un suivi longitudinal des performances permettrait d'établir des priorités de revalidation en fonction de la sévérité de la MP.

La principale inconnue subsistant suite à l'étude interventionnelle concerne les effets à long terme de l'aptitude physique. Bien que de tels protocoles d'études exposent à des biais liés à une perte de vue de patients, cette approche reste essentielle dans cadre de la prise en charge de maladies chroniques. À condition que les participants s'engagent à ne plus pratiquer d'exercice physique à l'issue du programme, le suivi à long terme permettrait d'évaluer la cinétique de déconditionnement des patients. Une telle information s'avèrerait particulièrement intéressante pour la planification de macrocycles d'entraînements permettant de maintenir au long cours un niveau d'aptitude physique optimal, tout en minimisant la monotonie et l'investissement temporel pour les patients.

La modification de comportement des patients vers un mode de vie plus actif suite aux interventions proposées dans ce travail suggèrent que des programmes d'exercices plus longs soient applicables. Il faudrait dans ce cas veiller à limiter la monotonie des exercices proposés. Il serait également intéressant d'observer la manière dont l'aptitude physique spontanée au stade débutant de la MP serait susceptible d'influencer l'incidence de troubles particulièrement invalidant aux stades avancés tels que les problèmes respiratoires (fausse route, pneumonie, etc.), les troubles dysautonomiques cardiaques, ou musculo-squelettiques (sarcopenie, déformations posturales et articulaires, chutes multiples, etc.).

Enfin, une étude d'adaptation de tels programmes aux réalités pratiques propres aux infrastructures de la région et aux contraintes liées à la sécurité sociale Belge, semble une transition indispensable à la diffusion de programmes de promotion de l'activité physique destinés aux personnes atteintes de MP. Dans cette optique, des collaborations avec des partenaires extrahospitaliers devraient être envisagées (salles de sport, clubs privés, initiatives communales, etc.). En raison de la multiplicité des acteurs impliqués dans cette recherche (kinésithérapeutes, préparateurs physiques, neurologues, spécialistes de l'évaluation de l'aptitude physique, etc.) un effort de formation spécifique destiné en priorité aux kinésithérapeutes ou professionnels de la promotion de la santé paraît essentiel. Cette formation devrait aborder les principales spécificités de la maladie (évolution, symptômes moteurs et non-moteurs, facteurs de risque de chute propres, etc.) et leur prise en charge (particularité de la dopathérapie, recours à des techniques facilitatrices de mouvements, etc.), mais aussi des bases de l'évaluation et de la préparation physique. En outre, la mise au point et l'évaluation de stratégies de collaboration et communication en équipe multidisciplinaire semblent également un atout dans le développement pérenne d'une prise en charge adaptée. Un tel modèle de formation multidisciplinaire, de collaboration et d'informations du patient devrait peut-être s'inspirer du réseau *Parkinsonet* développé au Pays-Bas.

# ANNEXES

---



## Annexe I-1 Echelle UPDRS

### UPDRS I-Etat mental, comportemental et thymique

<b>1 Affaiblissement intellectuel</b>	
Absent	0
Léger. Manque de mémoire habituel avec souvenir partiel des événements sans autre difficulté	1
Perte mnésique modérée, avec désorientation et difficultés modérées à faire face à des problèmes complexes. Atteinte légère mais indiscutable de ses capacités fonctionnelles avec besoin d'une incitation occasionnelle de l'entourage	2
Déficit mnésique grave avec désorientation dans le temps et souvent dans l'espace. Handicap grave face aux problèmes	3
Perte mnésique sévère avec uniquement conservation de sa propre orientation. Incapable de porter des jugements ou de résoudre des problèmes, demande beaucoup d'aide pour les soins personnels, ne peut plus être seul	4
<b>2 Troubles de la pensée</b>	
Aucun	0
Rêves animés	1
Hallucinations bénignes critiquées	2
Hallucinations occasionnelles ou fréquentes ou idées délirantes non critiquées : peuvent gêner les activités quotidiennes	3
Hallucinations continues. Idées délirantes ou psychose expansive : incapable de prendre soin de lui-même	4
<b>3 Dépression</b>	
Absente	0
Périodes de tristesse ou sentiment de culpabilité excessif ne persistant pas plusieurs jours ou semaines	1
Dépression durable (une semaine ou plus)	2
Dépression durable avec symptômes végétatifs (insomnie, anorexie, pertes de poids, perte d'intérêt)	3
Dépression durable avec symptômes végétatifs et pensées ou intentions suicidaires	4
<b>4 Motivation-Initiative (Akinésie)</b>	
Normale	0
Moins franche qu'à l'habitude : plus passif	1
Perte d'initiative avec désintérêt pour certaines activités non routinières	2
Perte d'initiative ou désintérêt dans les activités quotidiennes routinières	3
Absence d'initiative, perte totale d'intérêt	4

### II- Activités de la vie quotidienne (à déterminer en état moteur *ON* et *OFF*)

<b>10 Habillage</b>		<b>15 Marche</b>	
Normal	0	Normale	0
Un peu lent, mais ne doit pas être aidé	1	Difficultés légères, mais peut balancer les bras ou traîner les pieds	1
Aide occasionnelle pour boutonner, enfiler une manche	2	Difficultés modérées mais ne demande que peu ou pas d'aide	2
A besoin d'être aidé, mais peut encore faire certaines choses seul	3	Difficultés importantes à la marche nécessitant une aide	3
Totalement dépendant	4	Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide	4
<b>11 Hygiène</b>		<b>16 Tremblement</b>	
Normale	0	Absent	0
Un peu lent, mais n'a pas besoin d'être aidé	1	Léger et rarement présent	1
Nécessite une aide pour la douche et le bain, ou très lent dans les soins hygiéniques	2	Modéré, gênant le patient	2
Nécessite une aide pour se laver, se brosser les dents, se coiffer et se baigner	3	Important, gêne certaines activités	3
Sonde urinaire ou autres aides mécaniques	4	Marqué, gêne la plupart des activités	4
<b>12 Se retourner dans son lit et arranger les draps et couvertures</b>		<b>17 Troubles sensitifs subjectifs liés au parkinsonisme</b>	
Normal	0	Aucun	0
Un peu lent et maladroit, mais n'a pas besoin d'être aidé	1	Occasionnellement engourdissements, picotements ou douleurs légères	1
Peut se retourner seul ou arranger les draps mais avec une grande difficulté	2	Engourdissements, picotements ou douleurs fréquentes : pas gênant	2
Peut commencer le geste mais n'arrive pas à se retourner ou arranger les draps seul	3	Sensations douloureuses fréquentes	3
Dépendant	4	Douleurs très vives	4
<b>13 Chute non liée au piétinement</b>			
Aucune	0		
Chutes rares	1		
Chutes occasionnelles, mais moins d'une fois par jour	2		
En moyenne, une chute par jour	3		
Chutes pluri quotidiennes	4		
<b>14 Piétinement lors de la marche</b>			
Aucun	0		
Rare piétinement lors de la marche, peut avoir une hésitation au départ	1		
Piétinement occasionnel lors de la marche	2		
Piétinement fréquent entraînant occasionnellement des chutes	3		
Chutes fréquentes dues aux piétinements	4		

### III-Examen moteur (à déterminer en état moteur ON et OFF)

<b>18 Parole</b>	
Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3
Incompréhensible	4
<b>19 Expression faciale</b>	
Normale	0
Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
<b>20 Tremblement de repos</b>	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4
<b>21 Tremblement d'action ou tremblement postural des mains</b>	
Absent	0
Léger, présent lors de l'action	1
Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
<b>22 Rigidité</b> (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)	
Absente	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1
Légère ou modérée	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4
<b>23 Tapotement des doigts</b> (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Peut à peine effectuer le mouvement	4
<b>24 Mouvements des mains</b> (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4

<b>25 Mouvements alternatifs rapides</b> (mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>26 Agilité de la jambe</b> (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>27 Se lever d'une chaise</b> (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normal	0
Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Pousse sur les bras du siège	2
Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Incapable de se lever sans aide	4
<b>28 Posture</b>	
Normalement droite	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4
<b>29 Stabilité posturale</b> (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit-être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4
<b>30 Démarche</b>	
Normale	0
Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles	1
Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
<b>31 Bradykinésie corporelle et hypokinésie</b> (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal.	
De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4

## IV- Complications motrices (IV)

### ■ Dyskinésies

<b>32 Durée</b> Durant quelle proportion au cours de la journée les dyskinésies sont-elles présentes ? (information obtenue par l'interrogatoire)	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4
<b>33 Incapacité</b> les dyskinésies entraînent-elles une incapacité ?	
Aucune	0
Légère	1
Modérée	2
Sévère	3
Complète	4
<b>34 Dyskinésies douloureuses</b> les dyskinésies entraînent-elles des douleurs ?	
Aucune	0
Légères	1
Modérées	2
Sévères	3
Marquées	4
<b>35 Présence d'une dystonie matinale précoce</b> (information obtenue par l'interrogatoire)	
Non	0
Oui	1

### ■ Fluctuations cliniques

<b>36 Y a-t-il des périodes OFF dont on peut prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>37 Y a-t-il des périodes OFF dont on ne peut pas prédire la survenue après une prise médicamenteuse ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>38 Est-ce que certaines des périodes OFF se produisent soudainement, c'est-à-dire en quelques secondes ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>39 Quelle est la proportion du temps au cours de la journée durant laquelle le patient est en moyenne, en situation OFF ?</b>	
Aucune	0
1 à 25 % de la journée	1
26 à 50 % de la journée	2
51 à 75 % de la journée	3
76 à 100 % de la journée	4

### ■ Autres complications

<b>40 Le patient est-il anorexique, a-t-il des nausées ou des vomissements ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>41 Le patient a-t-il des troubles du sommeil, par exemple insomnie ou somnolence excessive ?</b>	
Non	0
Oui	1
<b>42 Le patient a-t-il une hypotension orthostatique symptomatique ?</b>	
Non	0
Oui	1

## V-Echelle H&Y (V)

Stades	Signes et symptômes
0	Pas de signe de la maladie
1	Maladie unilatérale
1,5	Maladie unilatérale, plus atteinte axiale
2	Maladie bilatérale sans troubles de l'équilibre
2,5	Maladie bilatérale, avec rétablissement (plus de trois pas) lors du test de rétropulsion.
3	Maladie bilatérale, avec instabilité posturale. Physiquement autonome.
4	Handicap sévère, mais toujours capable de marcher ou se tenir debout sans aide
5	Malade en chaise roulante ou alité.

## VI- Echelle d'Indépendance fonctionnelle de Schwab & England (VI).

- 100 % : totalement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités sans lenteur, difficulté ou gêne. Tout à fait normal, n'ayant conscience d'aucune difficulté.
- 90 % : complètement indépendant. Est capable d'effectuer toutes les activités avec un certain degré de lenteur, de difficulté, de gêne. Peut mettre deux fois plus de temps. Commence à avoir conscience de ses difficultés.
- 80 % : complètement indépendant dans la plupart des activités. Met deux fois plus de temps. Conscient de ses difficultés et de sa lenteur.
- 70 % : pas complètement indépendant. Beaucoup de difficultés pour certaines activités. Trois ou quatre fois plus lent dans certaines d'entre elles. Peut passer une grande partie de la journée pour les activités de base.
- 60 % : partiellement dépendant. Peut effectuer un certain nombre d'activités, mais très lentement et avec beaucoup d'efforts, fait des erreurs : certaines activités sont impossibles.
- 50 % : est plus dépendant. Doit être aidé dans la moitié des activités, plus lent. Difficultés pour chaque chose.
- 40 % : très dépendant. Peut effectuer toutes les activités avec aide, mais peu d'entre elles seul.
- 30 % : effectue seul peu d'activités, avec effort, mais ne fait que les commencer seul. Plus d'aide est nécessaire.
- 20 % : ne fait rien seul. Peut légèrement aider pour certaines activités. Invalidité sévère.
- 10 % : totalement dépendant, ne peut aider en rien, complètement invalide.
- 0 % : certaines fonctions végétatives telles que la déglutition, les fonctions urinaires et les fonctions intestinales sont altérées. Alité.

## Annexe I-2 Effets de la MP sur la régularité des cycles de marche

	Référence	Effectif	Méthodes	Valeurs	Résultats
<b>Durée du pas</b>					
CV durée de foulée	Schaafsma, 2002	n=32 H&Y : 2.9 ± 0.6	Semelles barosensibles (80m)	ON : 3.7 ± 1.8% OFF : 6.1 ± 5.5%	corrélé au score UPDRS-moteur ON, rigidité et bradykinésie. Chuteurs > non-chuteurs
CV durée de foulée	Blin, 1990	n=21 H&Y : I-IV	Locomètre de Bessou	5.5 ± 5.1 %	= sujets sains
CV de la durée du foulée	Baltadjieva, 2006	n=35 H&Y : I-II,5	Semelles barosensibles (80m)	2.8 ± 0.9 %	↑
CV durée pas	Nanhoe-Mahabier, 2011	n= 12 « freezers » n= 15 “non-freezers”	Analyse opto-électronique 3D sur rouleaux	-	↑ chez les freezers
ET durée foulée	Cole, 2010	n=49 H&Y≤2	Analyse opto-électronique 3D	Non-chuteurs : 29 Chuteurs :30	↑ dans les 2 groupes réunis par rapport aux sujets sains
ET durée foulée	Hausdorff, 2003	n=10 H&Y :I-IV	Semelles barosensibles	Marche normale : 47 double tâche : 223	↓ en double tâche, corrélée avec la sévérité de la maladie et chute.
<b>Longueur du pas</b>					
CV longueur foulée	Blin, 1990	n=21 H&Y :I-IV	Locomètre de Bessou	6.7± 4.3 %	↑
CV longueur pas	Nanhoe-Mahabier	n= 12 « freezers » n= 15 “non-freezers”	Analyse opto-électronique 3D sur tapis de marche	-	↑
<b>Durée de la phase oscillante</b>					
CV durée phase oscillante	Baltadjieva, 2006	n=35,De Novo H&Y : I-II,5	Semelles barosensibles (80m)	3 ± 1.3%	↑
CV durée phase oscillante	Hausdorff, 1998	n=15 H&Y :I-IV	Semelles barosensibles (5 minutes)	5.7 ± 2.9%	↑
<b>Durée du double appui</b>					
CV durée double appui	Baltadjieva, 2006	n=35 De Novo H&Y : I-II,5	Semelles barosensibles (80m)	5.9 ± 1.7%	↑
CV durée phase oscillante	Hausdorff, 1998	n=15 H&Y :I-IV	Semelles barosensibles (5 minutes)	8.1 ± 2.6%	↑
<b>Force de réaction du sol</b>					
CV force de réaction du sol	Baltadjieva, 2006	n=35 De Novo H&Y : I-II,5	Semelles barosensibles (80m)	Au pic d'appui du talon : côté le plus lent : 2.9 ± 0.7% côté le plus rapide : 3 ± 0.8% Au pic de phase propulsive : côté le plus lent : 3 ± 1.7% côté le plus rapide: 2.8 ± 1.2%	

**Baltadjieva, R., Giladi, N., Gruendlinger, L., Peretz, C., & Hausdorff, J. M. (2006).** Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 24(6), 1815-1820. **Blin, O., Ferrandez, A. M., Pailhou, J., & Serratrice, G. (1991).** Dopa-sensitive and dopa-resistant gait parameters in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 103(1), 51-54. **Cole, M. H., Silburn, P. A., Wood, J. M., Worringham, C. J., & Kerr, G. K. (2010).** Falls in Parkinson's disease: kinematic evidence for impaired head and trunk control. *Mov Disord*, 25(14), 2369-2378. doi: 10.1002/mds.23292 **Hausdorff, J., Cudkovic, M., Firtion, R., Wei, J., & Goldberger, A. (1998).** Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord*, 13, 428 - 437. **Nanhoe-Mahabier, W., Snijders, A. H., Delval, A., Weerdesteyn, V., Duysens, J., Overeem, S., & Bloem, B. R. (2011).** Walking patterns in Parkinson's disease with and without freezing of gait. *neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.061 **Schaafsma, J., Giladi, N., Balash, Y., Bartels, A., Gurevich, T., & Hausdorff, J. (2003).** Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci*, 212, 47 - 53.

## Annexe II-1 Questionnaire d'activité physique PASS

Cochez la case qui décrit le mieux votre niveau d'engagement dans la pratique d'activités physiques ACTUELLE.

<b>Niveau 1 :</b>	
Je ne pratique pas régulièrement d'activité physique ou sportive de manière programmée :	
<input type="checkbox"/> <b>0</b>	J'évite la marche ou l'exercice physique Par exemple, j'utilise toujours l'ascenseur plutôt que les escaliers, j'utilise plutôt la voiture quand c'est possible au lieu de la marche.
<input type="checkbox"/> <b>1</b>	Je marche pour le plaisir (promenade), j'utilise habituellement l'escalier, je fais de temps en temps de l'exercice, suffisamment pour être légèrement essoufflé ou transpirer.

<b>Niveau 2 :</b>	
Je pratique régulièrement des activités de loisir comme le golf, l'équitation, la gymnastique, le tennis de table, le bowling, ou le jardinage ou de travail entraînant une dépense physique modérée :	
<input type="checkbox"/> <b>2</b>	10 à 60 minutes par semaine
<input type="checkbox"/> <b>3</b>	Plus d'une heure par semaine

<b>Niveau 3 :</b>	
Je pratique régulièrement des exercices physiques fatigants (comme la course, le jogging, la natation, le cyclisme, l'aviron, le saut à la corde, la course sur tapis roulant) ou je pratique des activités vigoureuses de type aérobie (comme le tennis, le basketball, ou le handball).	
<input type="checkbox"/> <b>4</b>	Je cours moins de 2 km par semaine ou je pratique moins de 30 minutes par semaine une activité physique comparable.
<input type="checkbox"/> <b>5</b>	Je cours de 2 à 8 km par semaine ou je pratique de 30 à 60 minutes par semaine une activité physique comparable.
<input type="checkbox"/> <b>6</b>	Je cours de 8 à 16 km par semaine ou je pratique de 1 à 3 heures par semaine une activité physique comparable.
<input type="checkbox"/> <b>7</b>	Je cours plus de 16 km par semaine ou je pratique plus de 3 heures par semaine une activité physique comparable.

## Annexe II-2 Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et physiques entre patients MP ayant atteint ou non les valeurs prédites de VO<sub>2</sub>pic

Dix patients atteints de MP ont atteint les valeurs de VO<sub>2</sub>pic qui leur étaient prédites en fonction de l'âge du sexe, du poids et de la taille. La significativité des comparaisons a été testée au moyen de test U de mann-Witney. Les résultats montrent un score d'activité physique PASS et des MFM d'extension du côté le plus symptomatique significativement plus favorables chez les patients atteignant les valeurs prédites de VO<sub>2</sub>pic.

	VO <sub>2</sub> pic ≥ valeurs prédites n=10	VO <sub>2</sub> pic < valeurs prédites n=50	Valeurs p
Âge (années)	75 ± 15	77 ± 14	0.654
Taille (m)	1.68 ± 0.09	1.7 ± 0.11	0.443
Sexe (% hommes)	60%	40%	0.624
Durée maladie (années)	7.5 ± 3.1	5.7 ± 4.7	0.201
Stade H&Y	2 [1-2]	1.25 [1-2]	0.267
UPDRS III	14 [11-21]	16.5 [10-23]	0.689
MFM extension 60°.s <sup>-1</sup> (N.m.kg <sup>-1</sup> )			
Côté plus atteint	1.82 ± 0.3	1.48 ± 0.49	<b>0.009</b>
Côté moins atteint	1.93 ± 0.31	1.66 ± 0.47	0.254
MFM flexion 60°.s <sup>-1</sup> (N.m.kg <sup>-1</sup> )			
Côté plus atteint	0.8 ± 0.28	0.7 ± 0.28	0.317
Côté moins atteint	0.86 ± 0.23	0.77 ± 0.23	0.39
PASS	4 [4-5]	2 [2-3]	<b>0.004</b>

<sup>1</sup> Fairbairn MS, Blackie SP, McElvaney NG, Wiggs BR, Pare PD, Pardy RL. Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults. Chest. 1994 May;105(5):1365-9. PubMed PMID: 8181321. Epub 1994/05/01. eng.

## Annexe III-1 Seuil de régularité en double tâche permettant d'identifier les patients à risque de chute

La régularité des pas en double tâche étant très significativement réduite chez les patients chuteurs par rapport aux patients non chuteurs, nous avons réalisé une analyse complémentaire afin de savoir s'il existait un seuil de régularité en double tâche associé à un risque de chute accru chez les patients atteints de MP. Une analyse empirique de spécificité et sensibilité montre qu'un seuil de régularité en double tâche inférieure à 167 ua permet de distinguer les patients chuteurs des non chuteurs avec une spécificité de 0.91 et une sensibilité de 0.86. Le rapport de vraisemblance montre que les patients ayant une régularité en double tâche <167 ont 9 fois plus de chance de chuter.

Table d'analyse de la spécificité et sensibilité du seuil de régularité afin d'établir le risque de chute des patients.

	Chuteurs	Non-chuteurs
Taux de sujets	25%	75%
Nombre de sujets	n=14*	n=43*
Positifs Régularité double tâche <167 ua	Vrais positifs 12	Faux positifs 4
Négatifs Régularité double tâche ≥167 ua	Faux négatifs 2	Vrais négatifs 39

$$\text{Sensibilité} = \left( \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs}} \right) = 0.86$$

$$\text{Spécificité} = \left( \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs}} \right) = 0.91$$

$$\text{Valeur prédictive positive} = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux positifs}} = 0.75$$

Probabilité d'être chuteur lorsque la régularité est <167 ua en double tâche

$$\text{Valeur prédictive négative} = \frac{\text{Vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs}} = 0.95$$

Probabilité de ne pas être chuteur lorsque la régularité est ≥167 ua en double tâche

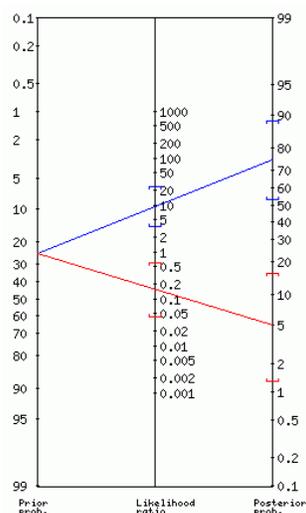
$$\text{Rapport de vraisemblance positif} = \frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{Spécificité}} = 9.21 [3.54 - 24]$$

$$\text{Rapport de vraisemblance négatif} = \frac{1 - \text{Sensibilité}}{\text{Spécificité}} = 0.16 [0.04 - 0.57]$$

une régularité <167 en double tâche augmente d'un facteur 9 la probabilité d'être chuteur

\* : trois patients parkinsoniens ont été incapables de réaliser la marche en décompte par « 7 » simultanément. Ces patients n'ont pas été inclus à cette analyse. n total=57. Les taux de chuteurs et non-chuteurs ont été recueillis à partir des réponses à l'item 10 du questionnaire UFOGS d'auto-évaluation des troubles de la marche.

## Nomogramme de Fagan : probabilité de chute liée à la régularité des pas en double tâche.



Le nomogramme de Fagan est un outil graphique basé sur le théorème de Bayes qui permet de d'observer à quel point un test diagnostique permet d'établir la probabilité qu'un patient souffre d'une maladie, en tenant compte de la prévalence de cette maladie. Ce nomogramme a été établi à partir du progiciel mis à disposition par le Département d'éducation médicale de l'Université d'Illinois à Chicago. <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl?DT=12&Dt=2&dT=4&dt=39&2x2=Compute>.

Dans notre étude, ce nomogramme permet d'établir, après avoir tenu compte de la prévalence des chutes dans notre échantillon qu'un patient avec une régularité des pas <167 ua en double tâche a 75% de chance d'être chuteur, alors qu'un patient avec une régularité en double tâche  $\geq 167$  n'a que 5% de chance d'être en fait chuteur.

Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975 Jul 31;293(5):257. PubMed PMID: 1143310. Epub 1975/07/31. eng.

**Annexe IV-1** Programmes de renforcement musculaire et reconditionnement aérobie

## **Renforcement**

<b>Semaines</b>	<b>Objectifs hebdomadaires</b>
1	Familiarisation 10-15 reps x 50-60% 1RM – 2 séries
2	10-15 reps x 50-60% 1RM – 2 à 3 séries
3	10-15 reps x 50-60% 1RM – 2 à 3 séries
4	10-15 reps x 50-60% 1RM – 2 à 3 séries
5	10-15 reps x 50-60% 1RM – 2 à 3 séries
6	8 reps x 80% 1RM– 2 à 3 séries
7	8 reps x 80% 1RM– 2 à 3 séries
8	Réévaluation 1RM 8 reps x 80-90% 1RM– 2 à 3 séries
9	5-8 reps x 80-90% 1RM– 2 à 3 séries
10	5-8 reps x 80-90% 1RM– 2 à 3 séries
11	5-8 reps x 80-90% 1RM– 2 à 3 séries
12	5-8 reps x 80-90% 1RM– 2 à 3 séries

# Aérobic

RA= repos actif

Semaines	Type d'entraînement	Objectifs hebdomadaires
1	continu	Familiarisation 3x (10'x 50%PMA +3'RA)
2	continu	10' x 50%PMA + 3'RA +10'-x 55%PMA + 3'RA +10' x 50%PMA
3	continu	40'x50% PMA
4	continu	10' x 50% PMA + 3'RA +20' x 55 % PMA + 3'RA +15' x 50% PMA
5	continu intervalle	40' x 55% PMA 5-10' x 40-50% PMA+5x{[3'x70 – 80%PMA] + 1'30"RA} +5-10' x 40-50% PMA
6	continu intermittent	45' x 55%PMA 5-10' x 40-50%PMA + 2x {8x[30"x70%PMA + 30"x50%PMA] + 5'RA} 10' x 40-50%PMA
7	continu intervalle	15' x 50%PMA + 10' x 60%PMA + 15' x 50%PMA 5-10' x 40-50%PMA + 5x{[3'x70 – 80% PMA] + 1'30"RA} +5-10' 40-50%PMA
8	continu intermittent	10' x 50%PMA + 20' x 60%PMA + 10'x 50%PMA 5-10' x 40-50 %PMA + 2x {8x[30"x70%PMA30"x50%PMA] + 5'RA} + 10' 40-50%PMA
9	continu intervalle	10 'x 50%PMA + 10' x 55%PMA +5' x 60%PMA + 10' x 55%PMA + 10' x 50%PMA 5-10' x 40-50%PMA +5x{[3'x70 – 80% PMA] + 1'30"RA} +5-10' x 40-50% PMA
10	continu intermittent	10' x 50%PMA + 10'x55%PMA +10' x 60%PMA +10' x55%PMA +5' x 50%PMA 5-10' x 40-50 %PMA +2x {8x[30"x70 – 80%PMA + 30"x50%PMA] + 5'RA} +10' x 40-50%PMA
11	continu intervalle	10' x 50%PMA + 20'x 60%PMA + 10'x50%PMA 5-10' x 40-50%PMA +5x{[3'x70 – 80% PMA1'30"RA} +5-10' x 40-50%PMA
12	continu intermittent	10'x50%PMA + 20'x 60%PMA + 10' x50%PMA 5-10' x 40-50%PMA +2x {8x[30"x70 – 80%PMA + 30"x50%PMA] + 5'RA} 10' x 40-50%PMA

## Annexe IV-2 Etude d'un seuil de force de prédiction de réponse au renforcement musculaire

L'étude corrélative a permis de mettre en évidence qu'une force isocinétique du quadriceps réduite du côté le plus symptomatique était associée à une meilleure réponse au renforcement musculaire. Dans la littérature, il existe à 60°.s<sup>-1</sup> un seuil adapté au sujet entre 60 et 70 ans de 1.37 N.m.kg<sup>-1</sup>, considéré comme pathologique. Nous avons étudié la capacité de ce seuil à identifier les patients susceptibles de répondre au renforcement au moyen d'une table de validité intrinsèque.

Le nomogramme de Fagan est un outil graphique permettant de déterminer la capacité d'un test diagnostique à identifier une probabilité, en tenant compte de la prévalence a priori. Appliqué à nos résultats, ce nomogramme montre qu'un patient ayant un MFM d'extension du genou à 60°.s<sup>-1</sup> inférieure à 1.37 N.m.kg<sup>-1</sup> a 83% de chance d'améliorer sa force après renforcement musculaire au-delà du seuil fixé (changement dans groupe contrôle +1 écart-type), tandis que celui qui possède une force supérieure ou égale n'a que 22% de chance de répondre au traitement. Ce nomogramme a été établi à partir du progiciel mis à disposition par le Département d'éducation médicale de l'Université d'Illinois à Chicago. <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl?DT=12&Dt=2&dT=4&dt=39&2x2=Compute>.

Table de spécificité et sensibilité d'un seuil de MFM d'extension du côté le plus atteint à 60°.s<sup>-1</sup> de 1.37 N.m.kg<sup>-1</sup> à identifier les potentiels répondeurs au renforcement musculaire

	répondeurs	Non-répondeurs
Taux de sujets	47 %	53 %
Nombre de sujets	n=7	n=8
Positifs	<i>Vrais positifs</i>	<i>Faux positifs</i>
MFM extension, côté plus atteint <1.37	5	1
Négatifs	<i>Faux négatifs</i>	<i>Vrais négatifs</i>
MFM extension, côté plus atteint ≥1.37	2	7

$$\text{Sensibilité} = \left( \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs}} \right) = 0.71$$

$$\text{Spécificité} = \left( \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs}} \right) = 0.88$$

$$\text{Valeur prédictive positive} = \frac{\text{vrais positifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux positifs}} = 0.83$$

Probabilité d'améliorer sa force suite à l'entraînement, si le MFM du quadriceps le plus atteint est < 1.37 en pré-test

$$\text{Valeur prédictive négative} = \frac{\text{vrais négatifs}}{\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs}} = 0.78$$

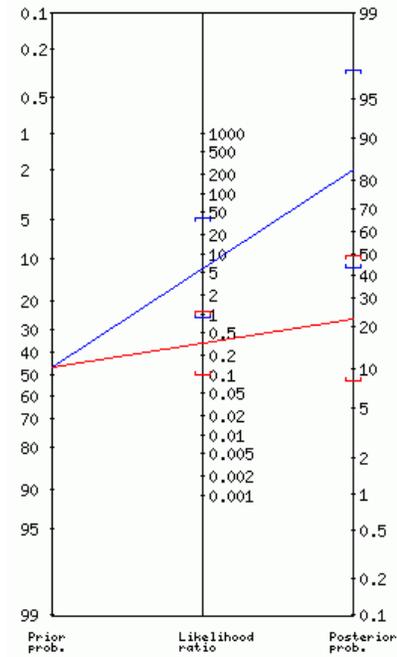
Probabilité de ne pas améliorer sa force suite à l'entraînement, si le MFM du quadriceps le plus atteint est ≥ 1.37 en pré-test

$$\text{Rapport de vraisemblance positif} = \frac{\text{Sensibilité}}{1 - \text{Spécificité}} = 5.71$$

$$\text{Rapport de vraisemblance négatif} = \frac{1 - \text{Sensibilité}}{\text{Spécificité}} = 0.33$$

Un MFM d'extension du côté le plus atteint <1.37 augmente d'un facteur 5.7 la probabilité d'améliorer sa force

## Nomogramme de Fagan appliqué au seuil de force d'extension du genou



Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. N Engl J Med. 1975 Jul 31;293(5):257. PubMed PMID: 1143310. Epub 1975/07/31. eng.





# PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS ASSOCIÉES À LA THÈSE

---



## Communication:

Demonceau M. , T.Bury , J.L. Croisier, F. Depierreux-Hardy, B. Jidovtseff, D. Maquet, G. Garraux, Physical performances and reconditioning of patients suffering from mild to moderate Parkinson's disease, ISPRM, jul. 2018: Paris.

### **Title : Physical performances and reconditioning of patients suffering from mild to moderate Parkinson's disease.**

**Background and aims:** Patients with Parkinson's disease (PD) have a reduced physical activity level, although exercise is especially recommended in this population.<sup>1</sup> Besides, motor and non-motor symptoms may also interfere with the ability to produce strenuous efforts. Yet, their baseline performances and the response to physical reconditioning have not been thoroughly investigated. The cross-sectional part of this study investigates different aspects of physical fitness of patients suffering from mild to moderate PD. The second part investigates the response to physical reconditioning.

**Methods:** Sixty PD patients and 47 healthy controls (HC) matched for demographic features were tested for aerobic performances and muscle strength. Peak work load (PWL) and peak oxygen consumption (Vo<sub>2</sub>peak) were assessed in both groups during an incremental cycle exercise test. Isokinetic knee muscle strength (IKMS) was also tested for the extensor and flexor muscles at 60° and 180°.s<sup>-1</sup>. Subgroups of PD patients were also allocated to 12 weeks of strength training (ST, n=17), aerobic training (AE, n=20) or standard care control intervention (n=15).

**Results:** In comparison to HC, PD patients showed reduced PWL and VO<sub>2</sub>peak (respectively -19% and -14%, p≤0.003). PD patients showed reduced IKMS of flexor muscles (from -17 to -24%, p≤0.001), and reduced IKMS only for the most affected side of extensors (-13%, p≤0.015). Eighty-eight percent and 80% of the trained patients respectively completed the ST and the AE interventions. No major complication occurred during the interventions. The AE group improved PWL (+18%, p=0.001) and VO<sub>2</sub>peak (+12%, p=0.033). The ST group improved IKMS of flexors (+22-25%, p≤0.02), IKMS of extensors only for the most affected side (+10-17%, p<0.05), and PWL (+16%, p<0.001).

**Conclusion:** Aerobic and strength performances are both affected by PD. However, physical reconditioning is feasible and can efficiently improve fitness of PD patients.

<sup>1</sup>van Nimwegen et al. Physical inactivity in Parkinson's disease. J Neurol., 2011.

# Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients With Mild-to-Moderate Parkinson's Disease

Marie Demonceau, Anne-Françoise Donneau, Jean-Louis Croisier, Eva Skawiniak, Mohamed Boutayamou, Didier Maquet, and Gaëtan Garraux

**Abstract—Objective:** Gait disturbances like shuffling and short steps are obvious at visual observation in patients with advanced Parkinson's disease (PD). However, quantitative methods are increasingly used to evaluate the wide range of gait abnormalities that may occur over the disease course. The goal of this study was to test the ability of a trunk accelerometer system to quantify the effects of PD on several gait features when walking at self-selected speed. **Methods:** We recruited 96 subjects split into three age-matched groups: 32 healthy controls (HC), 32 PD patients at Hoehn and Yahr stage < II (PD-1), and 32 patients at Hoehn and Yahr stage II–III (PD-2). The following outcomes were extracted from the signals of the triaxial accelerometer worn on the lower back: stride length, cadence, regularity index, symmetry index, and mechanical powers yielded in the cranial-caudal, anteroposterior, and medial-lateral directions. Walking speed was measured using a stopwatch. **Results:** Besides other gait features, the PD-1 and the PD-2 groups showed significantly reduced stride length normalized to height ( $p < 0.02$ ) and symmetry index ( $p < 0.009$ ) in comparison to the HC. Regularity index was the only feature significantly decreased in the PD-2 group as compared with the two other groups ( $p < 0.01$ ). The clinical relevance of this finding was supported by significant correlations with mobility and gait scales ( $r$  is around  $-0.3$ ;  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Gait quantified by a trunk accelerometer may provide clinically useful information for the screening and follow-up of PD patients.

**Index Terms—**Accelerometer, bradykinesia, gait analysis, gait variability, Parkinson's disease (PD).

Manuscript received March 30, 2015; revised July 11, 2015; accepted August 11, 2015. Date of publication; date of current version. This work was supported by the Belgian National Fund for Scientific Research (F.R.S.-F.N.R.S.) and the Fonds Rahier, University of Liège.

M. Demonceau is with MoVeRe Group, Cyclotron Research Centre, and the Department of Rehabilitation and Movement Sciences, University of Liège, 4000 Liège, Belgium (e-mail: m.demonceau@ulg.ac.be).

A.-F. Donneau is with the Department of Public Health, University of Liège, 4000 Liège, Belgium (e-mail: afdonneau@ulg.ac.be).

J.-L. Croisier and D. Maquet are with the Department of Rehabilitation and Movement Sciences, University of Liège, 4000 Liège, Belgium (e-mail: jlcroisier@ulg.ac.be; d.maquet@ulg.ac.be).

E. Skawiniak is with the Department of Neurology, University Hospital Center, 4000 Liège, Belgium (e-mail: parkinson@ulg.ac.be).

M. Boutayamou is with the INTEL SIG Laboratory, Department of Electrical Engineering and Computer Science, University of Liège, 4000 Liège, Belgium (e-mail: mboutayamou@ulg.ac.be).

G. Garraux is with MoVeRe Group, Cyclotron Research Centre, University of Liège, 4000 Liège, Belgium, and also the Department of Neurology, University Hospital Center, 4000 Liège, Belgium (e-mail: ggarraux@ulg.ac.be).

This paper has supplementary downloadable material available at <http://ieeexplore.ieee.org>.

Digital Object Identifier 10.1109/JBHI.2015.2469540

## I. INTRODUCTION

GAIT analysis is an essential tool for the screening and follow-up of patients suffering from neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) [1]. Patients suffering from PD consider gait impairments as highly contributing to poor quality of life and early functional impairment [2]. These gait disturbances may be broadly divided into two types: episodic disturbances that refer to freezing of gait and alterations in walking pattern that happen all the time, e.g., increased stride time, loss of consistency in the ability to produce a steady gait rhythm, and diminished bilateral coordination [3]–[7]. Yet, little is known on continuous gait across PD stages. The study of Hass *et al.* provided the largest cross-sectional study of spatial-temporal characteristics of gait in idiopathic PD [8]. They found that several gait features differed in the mid and advanced PD patients in comparison to the patients with a Hoehn and Yahr (H&Y) stage < III. But none of the recorded gait features significantly distinguished the mildly (<stage II on H&Y scale) from the moderately (H&Y stage II–III) affected patients.

Clinical practitioners seek refined features able to identify abnormalities at early and moderate stages, when visual detection of gait impairment is more challenging. They also need practical tools providing key outcomes in the clinic and outside the laboratory. Besides, the use of accelerometers is in huge expansion, probably because wearable sensors are unobtrusive, easy handling, and more objective for gait assessment. In research, accelerometer systems showed their ability to identify gait events of healthy walking, e.g., heel strike, toe strike, heel-off, or toe-off [9]. They also identified gait hallmarks of frail older people, fallers, and patients suffering from Alzheimer's disease [10]–[12]. However, accelerometers are still uncommon in daily clinical examination of PD patients, likely because of the lack of information about the relevance and the clinical meaning of their outcomes.

Here, we used an ambulatory accelerometer system during steady walking at self-selected speed to look for the effects of PD on continuous gait. We did not study gait beyond H&Y stage III because gait abnormalities of advanced stages become obvious at visual examination and also commonly characterized by freezing of gait. We compared the gait characteristics of 96 subjects split into three groups matched for age and gender: 32 healthy controls (HC), 32 PD patients at H&Y stage < II (PD-1), and 32 patients at H&Y stage II–III (PD-2). We also investigated the clinical significance of some key gait features by testing their correlations with scores on clinical scales.

TABLE I  
BIOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE THREE GROUPS OF SUBJECTS

	HC ( <i>n</i> = 32)	PD-1 H&Y stage <II ( <i>n</i> = 32)	PD-2 H&Y stage II–III ( <i>n</i> = 32)	p-value
Age (years)	64.8 ± 9.9	64.5 ± 7.1	65.3 ± 8.5	0.92
Height (m)	1.71 ± 0.1	1.69 ± 0.1	1.68 ± 0.11	0.51
Weight (kg)	73.8 ± 12.4	76 ± 13.4	70.7 ± 15.7	0.30
Gender (% males)	59%	56%	66%	0.73

Data are presented as mean ± SD and compared by one-way ANOVA. Quantitative data are presented as proportions (%) for categorical variables and tested with the Chi-squared test. H&Y = Hoehn and Yahr scale.

## II. METHODS

### A. Participants

We recruited 64 PD patients from the Movement Disorders Outpatient Clinic, University Hospital, Liège, Belgium. Patients were evaluated in their “ON” state (i.e., at least 30 min and no longer than 2 h after the last dopaminergic medication intake). They were divided into two groups according to the score on the H&Y scale: group “PD-1” (Stage < II) and group “PD-2” (stages II–III) [13]. PD was diagnosed according to the “UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank criteria” [14]. Main exclusion criteria were scores IV or V on the H&Y scale, or a score below 24 at the Mini Mental State Exam (MMSE). HC were selected from a local database of healthy volunteers from a previous study aimed at defining normative values of gait features measured by the same accelerometer system in our laboratory [15]. Exclusion criteria common to both HC and PD subjects were an inability to walk without support and vestibular, rheumatologic or neurological disorders other than Parkinsonism. HC and PD patients did not significantly differ in terms of mean age, gender distribution, height, and weight (see Table I). The study was approved by the Ethic Committee of the University of Liege. All patients gave their written informed consent prior to their participation, according to the declaration of Helsinki.

### B. Gait Analysis Device

Gait features investigated in this study were assessed from a commercial accelerometer-based system (Locometrix, Centaure Metrix, Evry, France), except speed which was obtained by mean of an electronic stopwatch. The accelerometer system includes a triaxial acceleration sensor and a computer program developed for the processing of acceleration signals and the calculation of gait outcomes. Signals were recorded by a data logger at sampling frequency of 100 Hz. The sensor and the logger weigh together less than 50 g and are casted in a box (80 × 35 × 18 mm). The box is incorporated in an elastic belt fastened at the waist. The acceleration sensor was placed on the lower back at the level of the L3–L4 vertebrae, nearby the body centre of mass. The vertical axis (i.e., *z*-axis) of the accelerometer was aligned with the cranial-caudal axis of the body and the two remaining axes (i.e., *x*- and *y*-axes) were aligned with the anteroposterior and medial-lateral axes, respectively. The Locometrix device and its software were previously tested

for test–retest reliability in 16 subjects and for interrater reliability in four subjects [16], [17]. We previously estimated the test–retest reliability of the walking task used in this study in 20 healthy subjects and found coefficients of variation under 10% for all variable except stride symmetry (<15%) [15].

### C. Gait Assessment

Subjects were all tested according to a standardized walking protocol previously described in a study from our group [15]. They walked at their self-selected pace along a 36-m-long track in a wide, clear, and straight hallway. Participants wore their normal shoes but no high-heels or sandals. Two trials were carried out with each subject: the first one served as a familiarization, and the second one was analyzed in this study. This walking protocol complies with the main recommendations for optimal assessment of gait variability in PD patients [18].

### D. Gait Variables

The steady walking speed was computed between the 3rd and 33rd meters of the hallway in order to avoid acceleration and deceleration phases of walking trials. It was computed as:  $\frac{30(m)}{\text{elapsedtime}(s)}$ , where the elapsed time was measured by an electronic stopwatch. The obtained speed was also normalized to body height in order to remove its influence on this feature; the normalized speed ( $SP_n$ ) was expressed in  $s^{-1}$ . The other features extracted from the accelerometer signal were cadence, stride length, stride length normalized to height ( $SL_n$ ), regularity index, symmetry index, and mechanical powers yielded at the accelerometer level in the cranial-caudal (PWCC), anteroposterior (PWAP), and medial-lateral (PWML) axes. These outcomes were automatically calculated by the Locometrix software after manually selecting a steady gait period of 20.48 s [19]. Since walking is a sum of periodic movements, the fundamental frequency of steps was extracted by a fast Fourier Transform from the cranial-caudal acceleration signal. Step frequency was then automatically divided by 2 to get stride frequency (i.e., the cadence, expressed in hertz). Mean stride length was automatically obtained from the average speed divided by cadence. We normalized stride length to body height ( $SL_n = \frac{\text{Stridelenlength}}{\text{Bodyheight}}$ ).  $SL_n$  is dimensionless. Scaling gait features to anthropometric characteristics should reduce the intersubject source of variation [20]. It also allows comparing gait features across samples of subjects with different body size and this adjustment was previously applied and recommended for the study of spatial–temporal gait features [4], [17]. The regularity and symmetry indexes were automatically derived from two coefficients (C1 and C2) computed from an autocorrelation function on the cranial-caudal signal. The autocorrelation coefficients C1 and C2 quantify the peak values of the first and second dominant periods of the autocorrelation function, respectively, corresponding to the step regularity and to the stride regularity [21]. These coefficients are automatically transformed according to equations detailed in the papers of Auvinet *et al.* [16], [17]. Regularity and symmetry indexes are dimensionless. The regularity index describes the similarity of vertical movements over successive strides. The symmetry index describes the similarity of left and right

TABLE II  
CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE TWO GROUPS OF PATIENTS WITH PD

	PD-1 H&Y stage < II (n = 32)	PD-2 H&Y stage II–III (n = 32)	p-value								
Disease duration (years)	3 [1.5–5]	8.5 [7–14]	< 0.001								
Side of symptoms onset (Left/Right)	L: 17 patients (53%) R: 15 patients (47%)	L: 16 patients (50%) R: 14 patients (44%) Both: 2 patients (6%)	0.802								
LEDD (mg)	245 [100–507.5]	701.9 [524.4–1024.4]	< 0.001								
MMSE scoring	28 [27.5–29]	28.5 [27–29]	0.7								
UPDRS II : daily living ON											
Total score	7.1 ± 4.4	12.5 ± 6.0	< 0.001								
UPDRS III: motor exam ON											
Total score	13 ± 6.2	20.27 ± 8.4	< 0.001								
UPDRS: items of special interest											
Data are presented as percent of patients scored.											
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
UPDRS II -15 “walking” (%)	62	38	0	0	0	22	50	28	0	0	0.004
UPDRS III -29 “Gait” (%)	73	27	0	0	0	41	56	3	0	0	0.03
UPDRS III -31 “Bradykinesia” (%)	38	53	9	0	0	13	56	25	6	0	0.04
Questionnaires											
Gait and freezing questionnaire (worst = 50)			3 [2–6]						8 [3.5–16.5]		0.001
HADs-Anxiety (/21)			7 [5–9]						8 [6–10.5]		0.23
HADs-Depression (/21)			4 [3–6.5]						5.5 [4–7.5]		0.1
FSS (/7)			3.6 ± 1.4						4.3 ± 1.5		0.07
PDQ-39 total score (%)			29.5 ± 14.9						39.1 ± 6.2		0.07
PDQ-39 mobility (%)			10 [6.2–23.7]						21.2 [7.5–40]		0.03
PDQ-39 Activities daily living (%)			18.7 [6.2–35.4]						31.2 [21–41.7]		0.07
PDQ-39 Emotional well-being (%)			26.2 ± 17.9						29.4 ± 21.6		0.89
PDQ-39 Stigma (%)			18.7 [0–37.5]						25 [6.2–40.6]		0.38
PDQ-39 Social support (%)			8.3 [0–25]						8.3 [0–25]		0.94
PDQ-39 Cognitions (%)			24.4 ± 17.4						38.9 ± 25.2		0.03
PDQ-39 Communication (%)			16.7 [4.2–33.3]						33.3 [16.7–45.8]		0.03
PDQ-39 Bodily discomfort (%)			42.7 ± 21						45.3 ± 23.6		0.57

Values are presented as mean ± SD and Student t-tests are used if data follow a Gaussian distribution and respect the homoscedasticity assumption. If not, values are presented as Median [IQR] and are compared using a U test of Mann–Whitney. Multiple comparison Procedures were applied (see Methods). For ordinal scales as H&Y and UPDRS, we presented values as count and/or percent of patients. FSS = fatigue Severity Scale; HADs = Hospital Anxiety and Depression scale; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose; MMSE = Mini Mental State Exam; PDQ-39 = Parkinson’s disease Questionnaire 39; UPDRS = Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

174 cranial-caudal movements and it is independent of fluctuations  
 175 in the successive movement of each limb [17]. The PWCC,  
 176 PWAP, and PWML were extracted from the cranial-caudal, an-  
 177 teroposterior, and medial-lateral acceleration signals, respec-  
 178 tively [19]. They are the integrals of the power spectrum density  
 179 calculated from the fast Fourier transform of each acceleration  
 180 signal. These variables quantify power generated at the level of  
 181 the accelerometer, which is positioned nearby the body center of  
 182 mass: the larger and quicker the walking movements, the higher  
 183 the values of powers [17]. Mechanical powers were originally  
 184 expressed in  $g^2 \cdot kg^{-1}$ , but the developers of the Locomotrix de-  
 185 cided to automatically transform the data in  $W \cdot kg^{-1}$ , which is a  
 186 unit more familiar in biomechanics. The conversion formula is  
 187 annexed (see Appendix I, available in the online supplementary  
 188 material).

189 *E. Clinical Assessment*

190 The 64 PD patients also underwent a thorough clinical assess-  
 191 ment (see Table II) including disease duration, levodopa equiv-  
 192 alent daily dose, part II and part III of the *Unified Parkinson’s*  
 193 *Disease Rating Scale* (UPDRS) [22]. Patients were also admin-  
 194 istered a ten-item custom-made gait questionnaire derived from  
 195 the freezing of gait questionnaire [23]. It was designed to assess  
 196 the functional impact of gait impairment on daily living. Total

score ranges between 0 and 50; a higher score is associated with  
 more severe gait disturbances (for a detailed description, see  
 Appendix II, available in the online supplementary material).  
 Our patients were also screened for anxiety and depression,  
 fatigue, and quality of life using the Hospital Anxiety and De-  
 pression scale (HADs) [24], the fatigue severity scale (FSS)  
 [25], and the PDQ-39 questionnaire [26].

199 *F. Statistical Analyses*

Results were expressed as mean ± standard deviation (SD)  
 for quantitative variables and as counts and proportions (%) for  
 categorical variables. Skewed distributed data were presented as  
 median and interquartile range (IQR). Mean values were com-  
 pared by a one-way analysis of variance (ANOVA) followed  
 by multiple comparisons in the case of several groups and by a  
 Student t-test in case of two groups. A nonparametric ANOVA  
 of Kruskal–Wallis and Wilcoxon tests was also used for com-  
 paring samples from different groups when the normality or the  
 homoscedasticity assumptions could not be fulfilled. Correc-  
 tions for multiple comparisons across groups were performed  
 using Tukey’s range tests for data meeting the assumptions of  
 normality and homoscedasticity. Otherwise, post-hoc analyses  
 were conducted using U-tests of Mann–Witney with p-values  
 representing the two-sided significance levels with Bonferroni’s

adjustments. Proportions were compared using the chi-squared test for contingency tables. Correlation coefficients (classical or nonparametric Spearman) were calculated to measure the association between two quantitative variables. Finally, a multivariate multinomial regression analysis was applied to investigate associations between the three groups of patients and gait characteristics, with PD-1 as the reference category. Only the covariates that were significant in the univariate analysis were considered in the multivariate setting, and stepwise variable selection was used to retain the most discriminating variables. These results were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). All results were considered to be significant at the 5% critical level ( $p < 0.05$ ). Data analysis was carried out using SAS (version 9.4 for windows).

### III. RESULTS

#### A. Characteristics of the Two Groups of PD Patients

The PD-1 group included 27 patients (84%) scored I and 5 patients (16%) scored I.5 on the H&Y scale. The PD-2 group included 19 patients (59%) with stage II, ten patients (31%) with stage II.5, and three patients (10%) with stage III. Clinical data of each group are presented in Table II.

#### B. Comparison of Gait Features Across the Three Groups

Results of the gait analysis are presented in Table III. Speed and  $SP_n$  were lower in PD-2 than in HC (respectively,  $p = 0.025$  and  $p = 0.004$ ).  $SL_n$  was significantly lower in PD-2 ( $p = 0.0003$ ) and PD-1 ( $p = 0.019$ ) as compared with HC. The nonscaled stride length was only significantly reduced in the PD-2 group ( $p = 0.001$ ). The regularity index was significantly lower in the group PD-2 ( $p = 0.004$ ) in comparison to the HC group.

Furthermore, the regularity index was the only variable that significantly differed between PD-1 and PD-2 ( $p = 0.009$ ). The symmetry index was also lower in both groups of patients (PD-1,  $p = 0.013$ ; PD-2,  $p = 0.008$ ) when compared to HC, but did not differ between PD-1 and PD-2 ( $p = 0.36$ ). Regarding powers, PWAP and PWML were both significantly reduced in PD-1 in comparison with HC ( $p = 0.003$  and  $p = 0.0002$ , respectively). PWAP and PWML were also reduced in PD-2 in comparison with HC ( $p = 0.005$  and  $p = 0.0006$ , respectively). Neither the cadence nor the PWCC significantly differ between groups (respectively,  $p = 0.39$ ,  $p = 0.89$ ).

#### C. Correlation Analysis

In the PD patients groups, no correlation between the gait outcomes and the depression level assessed by the HAD questionnaire was seen.  $SP_n$  and  $SL_n$  were both negatively and mildly correlated with fatigue assessed by the FSS (respectively,  $r = -0.37$   $p = 0.003$ ;  $r = -0.32$   $p = 0.01$ ). The regularity index is a key feature in this study since it was the only distinctive feature between patients at mild (PD-1) and moderate (PD-2) stages of the disease. For this purpose, we tried to highlight characteristics of PD patients linked to a better regularity index. All gait features extracted with the accelerometer except PWML

TABLE III  
GAIT CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PD AND HEALTHY CONTROLS

	HC (n=32)	PD-1 H&Y stage <II (n=32)	PD-2 H&Y stage II-III (n=32)	p-value
Speed (m.s <sup>-1</sup> )	1.34 ±0.17	1.3 ±0.2	1.2 ±0.25	0.026 * 0.025
$SP_n$ (s <sup>-1</sup> )	0.803 ±0.073	0.757 ±0.103	0.715 ±0.132	0.006 * 0.004
Stride length (m)	1.43 ±0.16	1.36 ±0.19	1.29 ±0.2	0.013 * 0.01
$SL_n$ (dimensionless)	0.849 ±0.054	0.795 ±0.084	0.769 ±0.09	0.0003 * 0.019 0.0003
Cadence (Hz)	0.95 ±0.05	0.9 5±0.07	0.93 ±0.09	0.39
Regularity (dimensionless)	288 ±42	284 ±55	243 ±62	0.002 * 0.004 0.009
Symmetry (dimensionless)	204 [182-234]	182 [162.5-204.5]	169.5 [144-222]	0.009 * 0.013 0.008
PWCC (W·kg <sup>-1</sup> )	2.44 [1.62-3.62]	2.72 [1.52-3.78]	2.08 [1.24-4.12]	0.892
PWAP (W·kg <sup>-1</sup> )	1.69 [1.39-2.09]	1.13 [0.88-1.7]	1.02 [0.62-1.74]	0.001 * 0.003 0.005
PWML (W·kg <sup>-1</sup> )	1.39 [1.02-1.81]	0.68 [0.47-1.14]	0.71 [0.34-1.19]	<0.0001 * 0.0002 0.0006

\*—\* represents a significant difference between 2 groups. Values are presented as mean ± SD and a one-way ANOVA is used if data follow a Gaussian distribution and respect the homoscedasticity assumption. For skewed data, values are presented as Median [IQR] and are compared using a non-parametric ANOVA of Kruskal-Wallis. Multiple comparisons were performed when appropriate. PWAP= mechanical power extracted from the antero-posterior acceleration signal; PWCC= mechanical power extracted from the cranial-caudal signal; PWML mechanical power extracted from the medial-lateral signal.  $SL_n$ =Stride length normalized to height;  $SP_n$  = speed normalized to height.

were found to be positively correlated with the regularity index:  $SP_n$  ( $r = 0.70$ ;  $p < 0.0001$ ),  $SL_n$  ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.0001$ ); cadence ( $r = 0.55$ ;  $p < 0.0001$ ), symmetry index ( $r = 0.32$ ;  $p = 0.009$ ), PWCC ( $r = 0.49$ ;  $p < 0.0001$ ), PWAP ( $r = 0.43$ ;  $p = 0.0003$ ). Besides, the regularity index was significantly and negatively correlated with several markers of disease severity: the H&Y score ( $r = -0.31$ ;  $p = 0.01$ ), individual score at the 15th item (gait) of the UPDRS II ( $r = -0.33$ ;  $p = 0.008$ ), and total scores at UPDRS II ( $r = -0.31$ ;  $p = 0.01$ ) and UPDRS III ( $r = -0.32$ ;  $p = 0.02$ ). Interestingly, regularity was the only gait feature that correlated with the score of the custom-made gait questionnaire ( $r = -0.25$ ;  $p = 0.047$ ) and the mobility

TABLE IV  
ODDS RATIOS (95% CI) OF PD-2 AND HC VERSUS PD-1 BY GAIT  
CHARACTERISTICS ( $n = 96$ )

Group compared	HC ( $n = 32$ )	PD-2 ( $n = 32$ )
Reference group	PD-1 ( $n = 32$ )	PD-1 ( $n = 32$ )
Regularity	0.99 (0.99–1.00)	<b>0.98 (0.97–0.99)</b>
PWML	<b>7.36 (2.44–22.2)</b>	2.01 (0.67–6.03)

Results are presented as OR (95% CI). Bold values indicate OR significant at level 0.05. PWML mechanical power extracted from the medial-lateral acceleration signal.

score on the PDQ-39 ( $r = -0.33$ ;  $p = 0.008$ ). Clinical rating of bradykinesia (UPDRS III-item 31) negatively correlated with  $SP_n$  ( $r = -0.38$ ;  $p = 0.002$ ), PWCC ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.007$ ), PWAP ( $r = -0.37$ ;  $p = 0.002$ ), and PWML ( $r = -0.34$ ;  $p = 0.007$ ).

#### D. Multivariate Analyses

Results of the stepwise multivariate multinomial regression are presented in Table IV. The PWML and the regularity index discriminated the three groups of patients. Indeed, the multivariate approach revealed that PWML was significantly higher for the HC group as compared to the reference PD-1 group (OR = 7.36; 95%CI: 2.44–22.2). The regularity index differed significantly between the PD-2 group and the PD-1 reference group (OR: 0.98; 95% CI: 0.96–0.99).

## IV. DISCUSSION

The main findings of this cross-sectional study of gait features in PD using a trunk accelerometer are the following: when compared with HC, mildly affected patients (PD-1) showed reduced stride length, stride symmetry, PWAP, and PWML, while patients at a moderate stage of the disease (PD-2) showed further deterioration of gait regularity. These results were not confounded by group differences in the main demographic and anthropometric data.

Reduced walking speed is a common feature of bradykinesia in PD patients [27]. The simplest and most common procedure to quantify gait speed is to measure the time needed to walk a known distance using a stopwatch, as in this study. Although this seems to be an approximate measure that depends on the examiner's skills, gait speed in our HC was consistent with walking at comfortable speed in a similar population [28]. The powers extracted from the acceleration signals (i.e., PWCC, PWAP, PWML) refined the study of gait bradykinesia. These features which depend on the speed and amplitude of movements of the body center of mass were reduced in both groups of PD patients in the anteroposterior and medial-lateral directions and were negatively correlated with clinical rating of body bradykinesia. The stepwise analysis showed that any decrease of 1 unit of the PWML increased by a factor 7 the risk of being a mildly affected patient rather than an HC. These original features may be useful to assist the diagnosis procedure of mildly affected patients. This clearly needs to be investigated further in a

longitudinal study including other brain disorders characterized by slowed movements.

Stride length was significantly reduced in both PD-1 and PD-2, only after adjustment for height. A reduced stride length was already demonstrated in early and moderate PD [27], but to our knowledge, this study is the first to show a decreased normalized stride length in such mildly affected patients (H&Y stage <II). In contrast, cadence remained unchanged in mildly and moderately affected patients and this is consistent with the preserved regulation of stride frequency attributed to PD patients [27].

The symmetry index was also reduced in both groups of patients, although the level of significance between HC and PD-1 was not high ( $p = 0.013$ ). The literature about this topic is debated; some studies found a decreased symmetry in early PD while other did not [4], [29], [30]. What's more, symmetry seems to respond differently to the disease according to the feature from which it is extracted. As an example in the study of Baltadjieva *et al.*, swing time symmetry was reduced in *De Novo* patients, but ground reaction forces remained unchanged [4]. Different symmetry indexes may represent different aspects of steps control.

The only discriminating feature between the two groups of patients was the regularity index. From the multivariate regression analysis, a decrease of one unit in regularity index extends by 98% the risk of suffering from moderate PD rather than suffering from mild PD. In univariate analyses, the regularity index was also correlated with the UPDRS II and III scores, supporting the conclusions of two independent studies which associated increased gait variability with disease severity [3], [31]. Besides, regularity index also reflected the subjective feeling of gait deterioration of the patients as shown by the significant correlations with 3 scores that are related to self-assessment of gait and general mobility (i.e., the item "gait" of the UPDRS II, the mobility subscale of the PDQ-39, and the custom-made freezing and gait questionnaire). Further longitudinal studies would confirm whether regularity could be an indicator of the progression of gait impairment. From a methodological point of view, the regularity index as measured in the present study seems to be an original alternative to the coefficient of variation and our protocol seemed adequate to get reliable variability measures [18].

Many gait analysis protocols have been developed to complete the medical exam of PD patients which could be confusing for researchers and clinical practitioners. Still, the optimal method is debated and depends on which clinical properties have to be caught [31]. Here, we assessed gait at self-selected speed rather than at fixed pace. This seemed especially important when studying patients suffering from impaired automatic generation of repetitive movements and using rhythmic constraints as cognitive compensation in rehabilitation. What's more, walking at a non-self-selected speed affects regularity of strides in both PD patients and healthy subjects [32], [33]. Unfortunately and despite the known influence of executive functions on gait regularity especially for PD patients [34], [35], we did not assess the effects of an additional dual-task on the extracted gait features. Besides, the MMSE used for the cognitive characterization of

382 patients is limited and poorly specific to the executive mental  
 383 functions. Another drawback of this study is the assessment of  
 384 the patients during the ON state which could have neglected  
 385 dopamine-sensitive features. But in clinical practice, a real OFF  
 386 state is hardly ever reached for ambulatory patients seen in rou-  
 387 tine examination. Since our gait analysis protocol was able to  
 388 catch early changes and their modification across PD stages in  
 389 the ON state, it also highlights its sharpness.

## 390 V. CONCLUSION

391 The extraction of key features of gait from a trunk accelerom-  
 392 eter could be useful in clinical practice to identify early patients  
 393 suffering from PD and could help to the differentiation of pa-  
 394 tients suffering from mild and moderate stages of the disease.

## 395 ACKNOWLEDGMENT

396 The authors would like to thank all the participants who kindly  
 397 give of their time for this study. M. Demonceau would like to  
 398 thank A. Depaifve for her help with formatting the document.

## 399 REFERENCES

400 [1] S. Lord, B. Galna, and L. Rochester, "Moving forward on gait measure-  
 401 ment: Toward a more refined approach," *Movement Disorders*, vol. 28,  
 402 pp. 1534–1543, Sep. 2013.  
 403 [2] D. Muslimovic, B. Post, J. D. Speelman, B. Schmand, R. J. De Haan,  
 404 and C. S. Grp, "Determinants of disability and quality of life in mild to  
 405 moderate Parkinson disease," *Neurology*, vol. 70, pp. 2241–2247, Jun.  
 406 2008.  
 407 [3] O. Blin, A. M. Ferrandez, and G. Serratrice, "Quantitative analysis of gait  
 408 in Parkinson patients: Increased variability of stride length," *J. Neurol.  
 409 Sci.*, vol. 98, pp. 91–97, Aug. 1990.  
 410 [4] R. Baltadjieva, N. Giladi, L. Gruendlinger, C. Peretz, and J. M. Hausdorff,  
 411 "Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de  
 412 novo Parkinson's disease," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 24, pp. 1815–1820, Sep.  
 413 2006.  
 414 [5] M. Plotnik, N. Giladi, and J. M. Hausdorff, "A new measure for quan-  
 415 tifying the bilateral coordination of human gait: Effects of aging and  
 416 Parkinson's disease," *Exp. Brain Res.*, vol. 181, pp. 561–570, Aug. 2007.  
 417 [6] G. Yogev, M. Plotnik, C. Peretz, N. Giladi, and J. M. Hausdorff, "Gait  
 418 asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: When  
 419 does the bilateral coordination of gait require attention?" *Exp. Brain Res.*,  
 420 vol. 177, pp. 336–346, Mar. 2007.  
 421 [7] R. Bartsch, M. Plotnik, J. W. Kantelhardt, S. Havlin, N. Giladi, and  
 422 J. M. Hausdorff, "Fluctuation and synchronization of gait intervals and  
 423 gait force profiles distinguish stages of Parkinson's disease," *Phys. A.*, vol.  
 424 383, pp. 455–465, Sep. 2007.  
 425 [8] C. J. Hass, P. Malczak, J. Nocera, E. L. Stegemöller, A. Shukala, I. Malaty,  
 426 C. E. Jacobson IV, M. S. Okun, N. McFarland, "Quantitative normative  
 427 gait data in a large cohort of ambulatory persons with Parkinson's disease,"  
 428 *Plos One*, vol. 7, p. e42337, Aug. 2012.  
 429 [9] M. Boutayamou, C. Schwartz, J. Stamatakis, V. Denoel, D. Maquet,  
 430 B. Forthomme, J.-L. Croisier, B. Macq, J. G. Verly, G. Garraux, and  
 431 O. Brüls, "Development and validation of an accelerometer-based method  
 432 for quantifying gait events," *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, pp. 226–232, Feb.  
 433 2015.  
 434 [10] R. H. Moe-Nilssen and L. Jorunn, "Interstride trunk acceleration variabil-  
 435 ity but not step width variability can differentiate between fit and frail  
 436 older adults," *Gait Posture*, vol. 21, pp. 164–170, Feb. 2005.  
 437 [11] S. Gillain, E. Warzee, F. Lekeu, V. Wojtasik, D. Maquet, J. L. Croisier,  
 438 E. Salmon, and J. Petermans, "The value of instrumental gait analysis in  
 439 elderly healthy, MCI or Alzheimer's disease subjects and a comparison  
 440 with other clinical tests used in single and dual-task conditions," *Ann.  
 441 Phys. Rehabil. Med.*, vol. 52, pp. 453–474, Jul. 2009.  
 442 [12] B. Caby, S. Kieffer, M. De Saint Hubert, G. Cremer, and B. Macq, "Feature  
 443 extraction and selection for objective gait analysis and fall risk assessment  
 444 by accelerometry," *Biomed. Eng. Online*, vol. 10, p. 1, Jan. 2011.

[13] M. Hoehn and M. Yahr, "Parkinsonism: Onset, progression and mortality," *445  
 Neurology*, vol. 17, pp. 427–442, May 1967. 446  
 [14] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, "Accuracy of clinical 447  
 diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study 448  
 of 100 cases," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 55, pp. 181–184, 449  
 Mar. 1992. 450  
 [15] J. L. Croisier, D. Chapelier, A. Bouquegneau, and D. Maquet, "Gait anal- 451  
 ysis during an original walking test," *Parkinsonism Related Disorders*, 452  
 vol. 14, pp. s22–s23, Feb. 2008. 453  
 [16] B. Auvinet, G. Berrut, C. Touzard, L. Moutel, N. Collet, D. Chaleil, 454  
*et al.*, "Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric 455  
 device," *Gait Posture*, vol. 16, pp. 124–134, Nov. 2002. 456  
 [17] D. C. B. Auvinet and E. Bârey, "Analyse de la marche humaine dans 457  
 la pratique hospitaliere par une methode accelerometrique," *Rev. Rhum.*, 458  
 vol. 66, pp. 447–457, Jul. 1999. 459  
 [18] B. Galna, S. Lord, and L. Rochester, "Is gait variability reliable in older 460  
 adults and Parkinson's disease? Towards an optimal testing protocol," *Gait 461  
 Posture*, vol. 37, pp. 580–585, Oct. 2012. 462  
 [19] J. B. Mignardot, T. Deschamps, E. Barrey, B. Auvinet, G. Berrut, C. Cornu, 463  
 T. Constans, and L. de Decker, "Gait disturbances as specific predictive 464  
 markers of the first fall onset in elderly people: A two-year prospective 465  
 observational study," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, p. 22, Feb. 2014. 466  
 [20] M. R. Pierrynowski and V. Galea, "Enhancing the ability of gait analyses to 467  
 differentiate between groups: Scaling gait data to body size," *Gait Posture*, 468  
 vol. 13, pp. 193–201, May 2001. 469  
 [21] R. Moe-Nilssen and J. L. Helbostad, "Estimation of gait cycle charac- 470  
 teristics by trunk accelerometry," *J. Biomech.*, vol. 37, pp. 121–126, Jan. 471  
 2004. 472  
 [22] S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, and M. Goldstein, "Unified Parkin- 473  
 son's disease rating scale," *Recent Develop. Parkinson's Disease*, vol. 2, 474  
 pp. 153–163, 1987. 475  
 [23] J. Crémers and G. Garraux, "Unified freezing of gait rating scale 476  
 (UFOGS)," *Movement Disorders*, vol. 24, pp. s432–s433, Jun. 2009. 477  
 [24] T. C. Brandler, C. Wang, M. Oh-Park, R. Holtzer, and J. Verghese, "Dep- 478  
 ressive symptoms and gait dysfunction in the elderly," *Am. J. Geriatric 479  
 Psychiatry*, vol. 20, pp. 425–432, Mar. 2011. 480  
 [25] L. B. Krupp, N. G. Larocca, J. Muirnash, and A. D. Steinberg, "The 481  
 fatigue severity scale—Application to patients with multiple sclerosis and 482  
 systemic lupus-erythematosus," *Arch. Neur.*, vol. 46, pp. 1121–1123, Oct. 483  
 1989. 484  
 [26] V. Peto, C. Jenkinson, and R. Fitzpatrick, "PDQ-39: a review of the de- 485  
 velopment, validation and application of a Parkinson's disease quality 486  
 of life questionnaire and its associated measures," *J. Neurol.*, vol. 245, 487  
 pp. s10–s14, Apr. 1998. 488  
 [27] M. E. Morris, R. Ianseck, T. A. Matyas, and J. J. Summers, "Ability to mo- 489  
 dulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease," *J. Neurol. 490  
 Neurosurg. Psychiatry*, vol. 57, pp. 1532–1534, Dec. 1994. 491  
 [28] A. W. Richard, W. Bohannon, and M. W. Thomas, "Walking speed: Refer- 492  
 ence values and correlates for older adults," *J Orthop. Sports Phys. Ther.*, 493  
 vol. 24, pp. 86–90, Aug. 1996. 494  
 [29] M. D. Lewek, R. Poole, J. Johnson, O. Halawa, and X. Huang, "Arm swing 495  
 magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's 496  
 disease," *Gait Posture*, vol. 31, pp. 256–260, Feb. 2010. 497  
 [30] M. Grajic, I. Stankovic, S. Radovanovic, and V. Kostic, "Gait in drug 498  
 naive patients with de novo Parkinson's disease—Altered but symmetric," 499  
*Neurol. Res.*, vol. 37, pp. 712–716, Aug. 2015. 500  
 [31] S. Lord, K. Baker, A. Nieuwboer, D. Burn, and L. Rochester, "Gait vari- 501  
 ability in Parkinson's disease: An indicator of non-dopaminergic contribu- 502  
 tors to gait dysfunction?," *J. Neurol.*, vol. 258, pp. 566–572, Apr. 2011. 503  
 [32] O. Beauchet, C. Annweiler, Y. Lecordroch, G. Allali, V. Dubost, 504  
 F. R. Herrmann, and R. W. Kressig, "Walking speed-related changes in 505  
 stride time variability: Effects of decreased speed," *J. Neuroeng. Rehabil.*, 506  
 vol. 6, p. 32, Aug. 2009. 507  
 [33] S. Frenkel-Toledo, N. Giladi, C. Peretz, T. Herman, L. Gruendlinger, and 508  
 J. Hausdorff, "Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's 509  
 disease: variability of stride time and swing time respond differently," 510  
*J. Neuro Eng. Rehab.*, vol. 2, p. 23, Jul. 2005. 511  
 [34] G. Yogev-Seligmann, J. M. Hausdorff, and N. Giladi, "The role of exe- 512  
 cutive function and attention in gait," *Movement Disorders*, vol. 23, 513  
 pp. 329–342, Feb. 2008. 514  
 [35] J. M. Hausdorff, J. Balash, and N. Giladi, "Effects of cognitive chal- 515  
 lenge on gait variability in patients with Parkinson's disease," *J. Geriatr. 516  
 Psychiatry Neurol.*, vol. 16, pp. 53–58, Mar. 2003. 517

Authors' photographs and biographies not available at the time of publication. 518

Demonceau, M., M. Boutaayamou, D. Maquet, et G. Garraux,, Gait quantification through accelerometers and clinical tests: application to pathological gait, in International congress of biomedical engineering and physiotherapy. 2015: Brussels.

**Title: Gait quantification through accelerometers and clinical tests: application to pathologic gait.**

Gait often gives essential information to physiotherapists in the screening and follow-up of their patients suffering from orthopaedic, geriatric or neurologic diseases. Most of time, clinical practitioners rely on visual observation of their patients during specific clinical tests that can highlight gait abnormalities (*e.g.*, the *Tinetti* assessment tool, the timed up and go test, the 6 minutes walking test), but these tests provide little quantified information about gait. These rough methods are also limited by inter-rater subjectivity and lack of acuteness in the detection of subtle impairments.

On the other hand, instrumented gait analyses offer a sharper investigation with the ability to record and quantify gait events that cannot be caught at simple visual observation. Unfortunately, cutting edge technologies often pay the price of a limited number of strides extracted, the need of a strictly controlled laboratory environment, development and maintenance by a specialized staff. For these reasons, instrumented gait analysis may stand beyond the financial and technical reach of many rehabilitative centres and private practitioners.

Accelerometer technologies have considerably developed with the progress of wireless technologies. These lightweight and low-cost sensors allow quantified gait analyses that are not restricted to a laboratory environment but can also be used in medical offices and in combination with common clinical gait tests.

This presentation relates the experiences of our departments with accelerometer systems and clinical testing in gait analysis of patients suffering from Parkinson's disease. The aim of this intervention is to cross ideas and knowledge of clinical practitioners and engineers in the development a new gait analysis tool that could integrate routine evaluation of patients suffering from Parkinson's disease and other conditions characterized by gait impairments.

## ORIGINAL ARTICLE

# Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study

Marie DEMONCEAU<sup>1,2\*</sup>, Didier MAQUET<sup>1</sup>, Boris JIDOVTSSEFF<sup>1</sup>,  
Anne F. DONNEAU<sup>3</sup>, Thierry BURY<sup>1</sup>, Jean L. CROISIER<sup>1,4</sup>, Jean M. CRIELAARD<sup>1,4</sup>,  
Carlos RODRIGUEZ DE LA CRUZ<sup>1</sup>, Valérie DELVAUX<sup>2,5</sup>, Gaëtan GARRAUX<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Sports, Rehabilitation and Movement Sciences, University of Liège, Liège, Belgium; <sup>2</sup>MoVeRe research group, University of Liège, Liège, Belgium; <sup>3</sup>Department of Public Health, University of Liège, Liège, Belgium; <sup>4</sup>Department of Physical Medicine, University Hospital Centre, Liège, Belgium; <sup>5</sup>Department of Neurology, University Hospital Centre, Liège, Belgium

\*Corresponding author: Marie Demonceau, Department of Sports, Rehabilitation and Movement Sciences, the ULg, Allée des Sports, 4, 4000 Liege, Belgium. E-mail: [m.demonceau@ulg.ac.be](mailto:m.demonceau@ulg.ac.be)

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Physical exercise in addition to standard care (SC) in patients with Parkinson's disease (PD) is now a common practice in many care units. However, exercises can cover a wide range of interventions, and the specific effects of different interventions still deserve to be further investigated.

**AIM:** The aim of this study was to compare the effects of 12 weeks of two different types of physical exercises with SC in patients suffering from PD.

**DESIGN:** Pseudo-randomized controlled trial.

**SETTING:** University laboratory for outcomes, University Hospital Centre for interventions.

**POPULATION:** Fifty-two outpatients suffering from mild to moderate PD at baseline.

**METHODS:** Participants were allocated to three groups: the strength training (ST) group performed individualized upper and lower limbs strength training, the aerobic training (AE) group performed tailored gradual aerobic cycling, and the third group received SC. The effects of the interventions on body function were assessed by measuring isokinetic concentric peak torque for knee extension and flexion, peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>peak) and peak work load (PWL) during an incremental maximal cycling test. Changes in mobility were evaluated from spatial-temporal gait features measured by mean of an accelerometer system and the Six-Minute Walk Distance (6MWD) Test. We used questionnaires to estimate health-related quality of life and habitual physical activity.

**RESULTS:** No significant changes in any outcome measures occurred in the SC group. More than 80% of the participants adequately completed the AE and the ST interventions. The ST group significantly improved all peak torque measures ( $P \leq 0.01$ ), except knee extension in the least affected side ( $P = 0.13$ ). This group also improved the PWL ( $P = 0.009$ ) and 6mwd ( $P = 0.03$ ). The AE group improved the VO<sub>2</sub>peak ( $P = 0.02$ ) and PWL ( $P < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Physical fitness in patients with PD rapidly improved in compliance with training specificities, but better fitness hardly translated into better mobility and health-related quality of life.

**CLINICAL REHABILITATION IMPACT:** Physiotherapists can efficiently propose physical conditioning to patients with mild to moderate PD, but these interventions are insufficient to improve gait and participation. Notwithstanding, ST is an efficient intervention for improving walking capacity.

(Cite this article as: Demonceau M, Maquet D, Jidovtseff B, Donneau AF, Bury T, Croisier JL, *et al.* Effects of twelve weeks of aerobic or strength training in addition to standard care in Parkinson's disease: a controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; \_\_\_\_\_)

**Key words:** Parkinson disease - Rehabilitation - Exercise - Resistance training.

People with Parkinson's disease (PD) suffer from reduced movement efficacy caused by motor symptoms like bradykinesia, rigidity, tremor, stooped posture, impaired automatic control of movement and postural adaptation. Along with movement disorders, aging and non-motor symptoms like depression, fa-

tigue and apathy may precipitate patients in sedentary behavior.<sup>1-3</sup> The resulting physical deconditioning and social isolation may worsen functional consequences of the disease. For these reasons, prevention of inactivity is an important objective for physiotherapists across all stages of the disease.<sup>4</sup>

The meta-analysis by Tomlinson *et al.* showed that physiotherapy can improve the condition of patients suffering from PD.<sup>5</sup> But they also concluded that physiotherapy covers a wide range of interventions with different levels of metabolic solicitation and attentional demand (*e.g.* cued gait training, dance, yoga, Nordic walk, stretching, weight lifting, treadmill walking, etc.). Yet, the specific improvements brought by each type of exercise remain to be highlighted by further studies comparing the effects of different types of exercises.<sup>6-8</sup> Besides, a "one size fit all" approach may not be the most appropriate model of rehabilitation and the identification of factors associated with good response to the interventions would help with individualizing exercise prescription.

Based on this background, the aim of this study was to investigate the short-term effects of structured and gradual group physical exercises focused on two different aspects of physical fitness: muscle strength or cardiorespiratory endurance. A large spectrum of outcomes that encompassed the three domains of function according to the International Classification of Function, Disability and Health (*i.e.* body function, activity and participation) was selected in order to thoroughly depict the effects of the interventions on different aspects of the disease.<sup>9</sup> Body function was assessed through measures of muscle strength and cardiorespiratory fitness; the activity domain was mainly appraised by walking capacity and spatial-temporal gait analysis; the participation domain was assessed by questionnaires about health-related quality of life and physical activity habits. We hypothesized that these structured group exercise programs would improve physical performances and participation of the patients, whereas effects on walk and mobility were uncertain because these skills were not specifically trained during the interventions. As secondary analysis, we also studied correlations with magnitude of improvement for outcomes with significant changes in order to observe the characteristics associated with a better response to the trainings.

## Materials and methods

### *Recruitment and inclusion criteria*

We contacted 120 eligible patients from the Movement Disorders clinic (department of Neurology, University Hospital Centre, Liège, Belgium) by phone call. The diagnosis of idiopathic PD was confirmed by a Movement Disorders specialist in agreement with the PD Society Brain Bank criteria.<sup>10</sup> Exclusion criteria were scores IV or V on the Hoehn & Yahr scale,<sup>11</sup> a score below 24 at the Mini Mental Scale Exam,<sup>12</sup> history of neurologic disease other than PD, inability to walk independently, or ON-state freezing. Patients were excluded if suffering from significant rheumatologic diseases, cardiac or respiratory conditions documented or fortuitously discovered during testing, that might interfere with exercises. All participants were requested to obtain a medical certificate from their physician stating "no contra-indications to vigorous physical exercise and testing". We did not exclude patients already engaged in sports, physiotherapy or physical exercise programs, but we asked all participants to keep their habitual amount, type and frequency of physical activities during the study period. This protocol was approved by the research ethic board of the University of Liège and all patients gave their written informed consent prior to their participation, according to the declaration of Helsinki 1975.

### *Study design*

We conducted a prospective, single-center, pseudo-randomized controlled trial between February 2011 and May 2014. Fifty-two participants were enrolled in a 12-week study that compared the evolution in a standard care control group (SC) and two experimental groups that underwent either aerobic (AE) or muscle strength training (ST) in small group (five to six patients). Because of difficulties with recruitment, full randomization to the different groups was impossible. The patients living in an area further than 30 km from the hospital were allocated to the SC group. At the beginning of each bloc of experimental session, the remaining patients were randomly assigned to one of the intervention group after stratifying for age and gender. Group assignment was not blinded to the experimenters, who were also involved in data collection.

### Interventions

Participants in the AE and ST groups trained twice to thrice a week for 12 weeks, with at least one day rest between sessions. The sessions had identical frequency and duration (60-90 min) and were performed at the same time of the day. All sessions were conducted under the direct supervision of a physiotherapist and two master students in physiotherapy. At the beginning of each session, the patients in the ST group received personalized oral and written instructions for machine adjustment, number of repetitions to perform and loads to lift, while patients in the AE group received oral and written instructions for speed, resistance and timing of cycling. The supervisors checked participant's compliance with these instructions and guided them through the proper use of the material. Specific trainings were preceded by five to 10 min of warming up (*i.e.* dynamic movements of upper and lower limbs with very light solicitation of the cardiorespiratory system and minimal solicitation of balance) and ended with short stretching. At the end of the sessions, patients rated physical exhaustion by mean of the Borg Scale.<sup>13</sup> The evolution of perceived exertion over time during the two exercise interventions is presented in Appendix I. In both groups, the first session emphasized familiarization with the equipment, safety and good practice in order to avoid injuries and maximize the efficacy of the trainings.

#### AEROBIC TRAINING GROUP

Trainings were conducted on the same stationary bikes and the intensity of the training was individualized according to the peak work load (PWL) reached during the incremental cardiorespiratory effort pre-training. During the first week, AE training consisted in 30 min of cycling at 50% of the PWL. From the second to the fourth week of training, patients performed 30 to 45 min of cycling between 50 and 55% of individual PWL with small duration and workload increment weekly adjusted according to a standardized progression. From the fifth week to the last one, the AE group performed one session a week of interval training and at least one session a week of continuous training. Interval training sessions consisted in fractions of 30 s to three min of high intensity cycling at 70% to 80% of PWL, interspersed with active recuperation fractions around 50% of PWL during 30 s to 90 s. Interval training sessions had total

durations between 16 and 24 min and were preceded by warming-up and cool-down periods of 10 min of cycling at 40-50% of PWL. Intervals intensity and duration evolved gradually according to a standardized protocol. The continuous training consisted in 40 to 45 min of cycling between 50% and 60% of PWL and gradually evolved according to a standardized protocol. Blood pressure was measured before, during, and five min after exercise completion, and heart rate was continuously monitored during the session. These parameters serve as monitoring in order to detect abnormal response to effort (*e.g.* effort hypotension), but they were not systematically recorded, nor presented in the present paper. A supervisor constantly checked that the patients reached the target workload and the appropriate timing of exercise or restrained them in case of abnormal monitoring.

#### MUSCLE STRENGTH TRAINING

The ST program consisted in exercises performed on machines (*i.e.* leg extension, leg curl, latissimus pull down, calf and leg press) or using weights (*i.e.* overhead pull-up and arm flexion). Loads were quantified in fractions of the measured one repetition maximum (1RM). The 1RM was the heaviest weight lifted on the complete range of motion and it was measured within five trials separated by at least 1.5 min of rest after a standardized warming-up on the machine. From the first to the fifth week of training, patients performed 10 to 15 repetitions at 50% to 60% of the 1RM. And from the sixth to the twelfth week of training, patients performed five to eight repetitions at 80% to 90% of the 1RM. Each exercise counted two to three sets left on the judgment of the patient according to exhaustion. Patients were instructed to lift the load as fast as possible for the concentric phase, and then to drop it back slowly during the eccentric phase of the movement. The program was completed with qualitative trunk exercises (*i.e.* abdominals and core strengthening) performed according to a standardized progression in order to prevent the subjects from back pain and injuries.

#### STANDARD CARE GROUP

Patients of the SC group were asked to follow their standard care program and not to modify their level of exercises and physical activity during three months.

### *Efficacy measures*

Pre- and post-training evaluations were performed using a standardized protocol, during the clinical ON state of the patients, at the same time of the day.

#### MUSCLE STRENGTH

We evaluated concentric strength of knee extensor and flexor muscles using an isokinetic dynamometer (Cybex HUMAC Norm, CSMI medical solutions Stoughton, MA, USA). Patients seated on the dynamometer with the knee joint center matching the dynamometer rotation center and the range of motion was fixed between 0° and 90° of flexion. A short standardized practice at 120°.s<sup>-1</sup> was performed. Then, the patients performed three sub-maximal repetitions at 60°.s<sup>-1</sup> as familiarization. Finally, three maximal voluntary movements of knee extension and flexion at the speed of 60°.s<sup>-1</sup> were performed and the best peak torque value of the three repetitions was recorded. Auditory cues were provided in order to reach the appropriate movement speed during familiarization and test. Data were scaled for body weight and presented for the most affected side, for the least affected side, and after summing both.

#### CARDIORESPIRATORY FITNESS

Aerobic performances of the patients were recorded during an incremental exercise test on a cycle ergometer until exhaustion. Respiratory gas exchanges were collected and analyzed by a metabolic monitor Vmax Spectra V29 System (SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA). Subjects were also monitored by a 10-lead electrocardiogram (SensorMedics). The test used a ramp protocol with a slope of 10 or 20 W.min<sup>-1</sup> according to age and physical activity level (*i.e.* patients older than 70 years and those performing less than 30 min of exercise a week had a slope of 10 W.min<sup>-1</sup> whilst younger active patients followed a 20 W.min<sup>-1</sup> ramp). The same ramp was used for pre- and post-training tests for each patient. During the incremental test, patients had to keep a stable cycling rate between 60 and 70 rotations per minute and were encouraged to go on cycling despite the increasing workload. Auditory cues were provided in order to help patients maintaining an appropriate cycling rate, except when inconvenient. The test

was stopped when patients were unable to sustain the cycling speed despite encouragements. No major events sped up the ending of the test in the present study. Primary outcomes were PWL and peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>peak) averaged during the last 30 s of the test. Respiratory exchange ratio and heart rate reserve were secondary outcomes. The criteria of maximal metabolic exhaustion were: 1) average heart rate of the last 30 s of the test  $\geq$  predicted maximal heart rate  $-10\%$ ; 2) respiratory exchange ratio at completion of the test  $>1.1$ ; 3) ceiling of oxygen consumption during the last 30 s of the test. Tests fulfilling at least two of these criteria were regarded as maximal.<sup>14</sup>

#### GAIT ANALYSIS

The standardized protocol and the thorough method of data extraction are detailed in a previous study of our group.<sup>15</sup> The main spatial-temporal parameters (*i.e.* speed, stride length and cadence) of gait were recorded at self-selected speed. Speed (m.s<sup>-1</sup>) was inferred from the time needed to cover 30 m with acceleration and deceleration phases excluded, in a straight and clear hallway without marks on the floor. Cadence (Hz) was automatically extracted from the cranial-caudal acceleration signal recorded with a trunk accelerometer. It was computed by mean of a fast Fourier Transform applied to the signal. Mean stride length was automatically computed from speed divided by cadence.

#### THE TIMED UP AND GO TEST

The Timed Up and Go test (TUG) was used to assessed walk and transfers ability of the patients.<sup>16</sup> Patients seated in an armchair (seat height: 0.5 m, depth: 0.5 m) placed at the start of a three meter-long path and they were instructed to complete the test as fast as possible. The time between the *go* and the moment the patient touch the back of the seat with his back was recorded by mean of a stopwatch. We recorded the best time of two successive trials.

#### THE SIX-MINUTE WALK DISTANCE

Walking capacity was assessed by the Six-Minute Walk Distance (6MWD) Test.<sup>17</sup> Patients walked back

and forth along a 30-meter long path in a straight and wide hallway. Instructions and encouragements respected the recommendations of the American thoracic society,<sup>18</sup> except that patients were instructed to make about-turns as narrow as possible.

#### HABITUAL PHYSICAL ACTIVITY LEVEL

Physical activity, exercises and sport habits were assessed by the Physical Activity Status Scale (PASS) developed by Jackson *et al.*<sup>19</sup> The total score ranges between zero and seven, with a score of zero indicating no exercise or physical activity at all and a score of seven indicating at least three hours of intense physical exercise per week.

#### HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE

The Parkinson's disease questionnaire- 39 items (PDQ-39)-assessed quality of life in 39 questions according to eight specific dimensions: mobility (10 items), activity of daily living (six items), emotional well-being (six items), stigma (four items), social support (three items), cognition (four items), communication (three items), body discomfort (three items).<sup>20</sup> The scores of each dimension and the total score range from zero (no incidence of PD) to 100 (highest impact on quality of life).

#### Statistical analysis

Results are presented as mean±standard deviation for normally distributed data and as median and interquartile range for data that do not reach a Gaussian distribution after logarithmic transformation. Comparisons of clinical and demographic characteristics at baseline were performed using a one-way parametric ANOVA for data following a Gaussian distribution, and using a non-parametric ANOVA of Kruskal-Wallis for skewed continuous data. Categorical variables are presented as proportions and were analyzed by mean of Chi-squared tests. The effects of the trainings were statistically tested by mean of a two-level ANOVA for repeated measures after checking the distribution of the residues. P-values were reported for the effect of "group" (AE versus ST versus SC), the effect of "time" (pre-training versus post-training) and their interaction. When a sig-

nificant main effect of the ANOVA was present, *post-hoc* multiple comparisons were performed with Student t-tests for paired sample corrected by the Bonferroni's method. Effect size (ES) was appraised by mean of the *d* of Cohen and its 95% confidence interval (IC<sub>95%</sub>) for data with a Gaussian distribution, but this method was not appropriate for skewed data.<sup>21</sup> For variables showing significant *post-hoc* effects after interventions, we computed simple correlations between pre and post-training changes (*i.e.* raw difference between the two tests) versus clinical characteristics, number of sessions completed or baseline features, in order to identify the potential predictors of response to the interventions. Correlation analyses were conducted by mean of the correlation coefficient of Pearson ( $r_p$ ) or the correlation coefficient of Spearman ( $r_s$ ) when appropriate. For all statistical analyses, the level of significance was set at  $P < 0.05$ . Statistical analyses were conducted by mean of the Statistica 12 (Dell Software, France) and the Excel spreadsheets.

## Results

### Participants and tolerability

Of the 120 patients contacted, 52 accepted to participate and met inclusion criteria between February 2012 and May 2014. Fifteen of them were allocated to the SC. Twenty patients were allocated to the AE group and 17 patients were allocated to the ST group. Nine patients in the SC group were already engaged in individual physiotherapy or planned exercises while six patients in the AE group and eight patients in the ST group were already engaged in regular exercises or physiotherapy at the beginning of the study.

Forty-six patients in the three groups (88%) completed the study. Sixteen (80%) patients from the AE group adequately completed the program; one patient left AE program because of a lack of time, a second one because of a surgical intervention not related to the rehabilitation, a third one because of a severe bronchitis and one other because of lack of interest. Fifteen patients (88%) from the ST group completed the program. One patient left because of excessive tiredness attributed to the training and a second one because of exacerbation of back pain linked to a spinal stenosis. The patients flow throughout the study is presented in Figure 1.

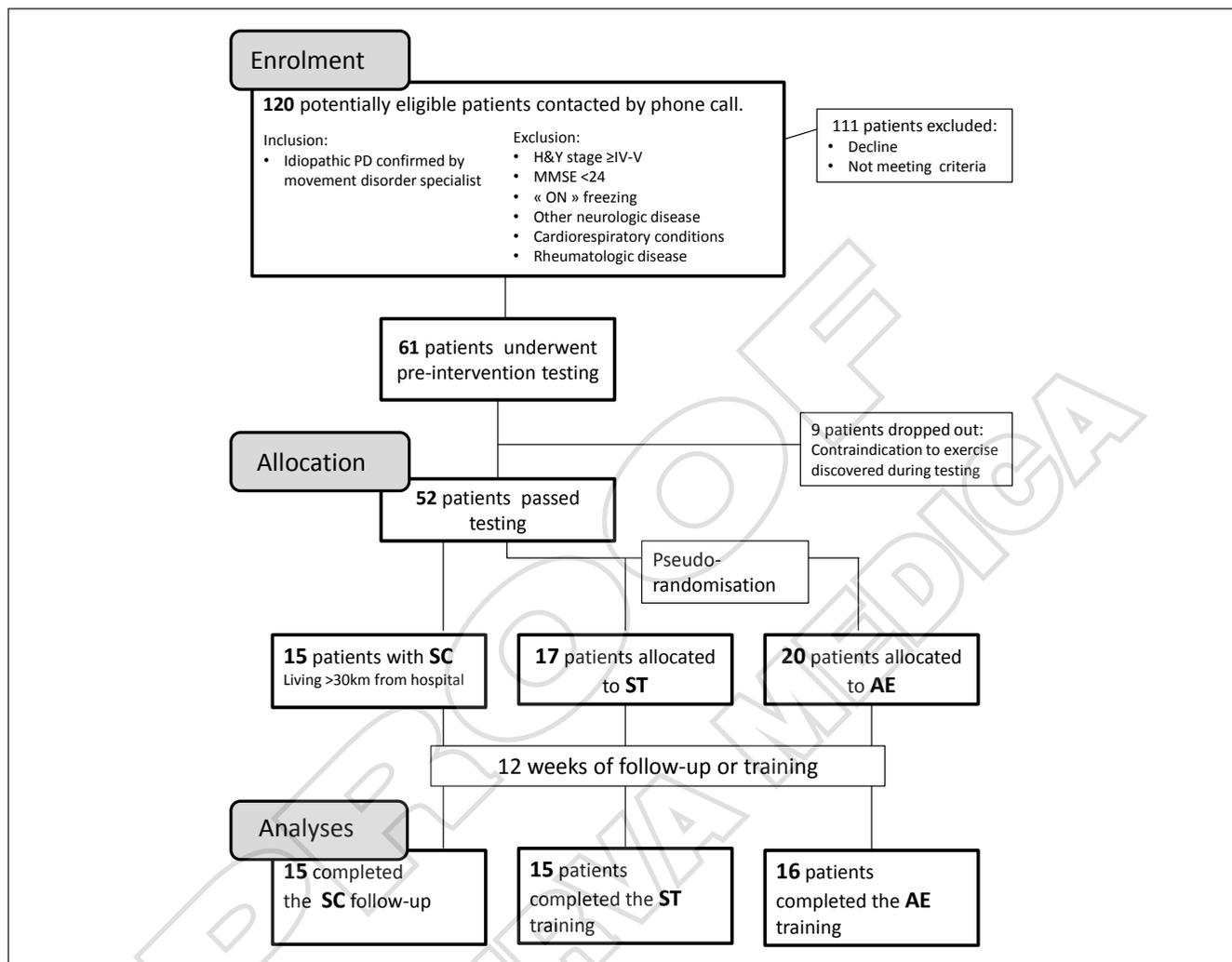


Figure 1.—Flow chart of the patients through the study. AE: aerobic training group; PD: Parkinson's disease; H&Y: Hoehn and Yahr; MMSE: mini-mental scale exam; SC: standard care group; ST: strength training group.

*Safety and adverse events*

Adverse events probably linked to the trainings and the subsequent adaptations of the programs are listed in Appendix II. Five and seven adverse events were reported in relationship with AE and ST, respectively.

*Attendance and adherence*

The completers in the AE group attended a mean 31.3±5.5 total sessions per patient. The completers in the ST group attended a mean 31±5.5 sessions per patient. The mean adherence rate in the AE group was a

30.1±5.1 sessions per patient completed at the prescribed intensity. The mean adherence rate in the ST group was 27.8±4.9 sessions completed at the prescribed intensity.

*Clinical and demographic data*

Baseline characteristics of the completers are presented in Table I. Groups did not differ significantly in terms of demographic or biometric features at baseline. Disease duration, Hoehn & Yahr stage, activities of daily living and motor examination scores from the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS),<sup>22</sup> side of

TABLE I.—*Demographics of the three groups of subjects.*

	AE group N=16	ST group N=15	SC group N=15	ANOVA P-values
Age (years)	65±8	67±10	63.3±6	0.436
Gender (males %)	73	56	67	0.601
Height (m)	1.67±0.11	1.68±0.11	1.71±0.11	0.746
Weight (kg)	71±16	71±13	81±16	0.153
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	26±3.3	25±2.5	27.3±4.1	0.212
Disease duration (years)	5 [2.5-8]	7 [2-9]	5 [3-7]	0.857
H&Y Scale (range: I-III)				
Median score	1.5 [1-2.5]	2 [1-2.5]	1.5 [1-2]	0.466
Counts of patients (%)	I: 44%	I: 40%	I: 47%	0.313
	I.5: 19%	II: 27%	I.5: 13%	
	II: 12%	II.5: 20%	II: 33%	
	II.5: 25%	III: 13%	II.5: 7%	
UPDRS II	10 [7.5-17.5]	10 [3-14]	10 [5-11]	0.361
UPDRS III	16.9±6.8	20±7.8	16.3±9.2	0.32
Side of symptoms at onset (% right)	47	44	32	0.601
MMSE (total=30)	28 [27-29]	28 [26-30]	28 [27-29]	0.859
LEDD pre-training (mg)	402 [307-632]	594 [157-855]	381 [157-750]	0.753
Physiotherapy or structured exercise participation (patients %)	60	37.5	53.3	0.431

AE: aerobic training group; BMI: Body Mass Index; H&Y Scale= Hoehn and Yahr Scale of disease severity; LEDD: Levodopa equivalent-day dose; MMSE= minimal state exam; SC: standard care group; ST strength training group; UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale. Data are presented as mean±standard deviation and compared using a 1-way ANOVA if they follow a Gaussian distribution. Skewed data were presented as median [interquartile range] and compared using an ANOVA of Kruskal-Wallis. Binary and ordinal variables are presented as percent and compared using  $\chi^2$  tests.

symptoms at disease onset were also reported at baseline, and did not significantly differ between groups. The number of patients regularly engaged in physical exercise or physiotherapy was not significantly different between groups. The levels of dopaminergic medication pre- and post-trainings were computed using the levodopa equivalent daily dose (LEDD).<sup>23</sup> It was not different between groups at baseline and it did not significantly change over the study period (group effect:  $P=0.748$ ; time effect:  $P=0.22$ ; interaction:  $P=0.821$ ). The post-training LEDD in the three groups were: AE: 390 [375-695]; ST: 594 [157-949]; SC: 441 [210-750] mg.

*Effects of the training*

**MUSCLE STRENGTH**

The effects of the interventions on muscle strength are presented in Table II. Peak torque values of all strength measures showed significant interactions ( $P<0.03$ ), except for the knee flexors in the most affected side ( $P=0.054$ ). Peak torque values for knee extensor and flexor muscles in the most affected side and the bilateral sums for knee extensor and flexor muscles showed significant time effect ( $P\leq0.007$ ). *Post-hoc*

analyses showed significant peak torque improvements after ST for the extensor muscles in the most affected side ( $P=0.008$ ), for bilateral sum of the extensors ( $P=0.006$ ), and for all peak torque measures of the flexor muscles ( $P\leq0.01$ ). Peak torque changes for knee extension in the most affected side, for bilateral extension measures, and for all measures of flexion reached moderate ESs in the ST group. Peak torque improvement for the knee extensors in the most affected side also reached a moderate ES in the AE group. No significant correlations with the strength improvements were seen.

**CARDIORESPIRATORY FITNESS**

Results of the maximal incremental test are presented in Table III. The maximal incremental effort test showed significant interactions for  $VO_2$ peak and PWL. In the AE group, 56% of the patients reached the criteria of maximal metabolic solicitation during pre-training tests and 62% of them reached the same criteria during post-training tests. *Post-hoc* analyses revealed that the AE group significantly improved  $VO_2$ peak and PWL ( $P=0.02$  and  $P<0.0001$ , respectively), and these results were accompanied by ESs around 0.5. In the ST group, 29% of the patients reached the criteria of maximal test during the

TABLE II.—Effects of the interventions on muscle strength.

	Pretraining		Post-training	Effect size d Cohen [IC <sub>95%</sub> ]	ANOVA P-values of the main effects
Peak torque for knee extension - most affected side (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	1.52±0.401		1.72±0.34	0.52 [-0.18-1.23]	Group: 0.815 Time: 0.0003
		+13%			
ST (N.=15)	1.488*±0.528		1.736*±0.453	0.5 [-0.04-1.44]	Interaction: 0.029
		+17%			
SC (N.=15)	1.535±0.415		1.537±0.37	0.01 [-0.71-0.72]	
		+0%			
Peak torque for knee extension -least affected side (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	1.743±0.416		1.854±0.395	0.28 [-0.44-0.99]	Group: 0.619 Time: 0.232
		+6%			
ST (N.=15)	1.537±0.602		1.769±0.581	0.37 [-0.33-1.11]	Interaction: 0.007
		+15%			
SC (N.=14) <sup>a</sup>	1.74±0.513		1.576±0.346	-0.37 [-1.1-0.35]	
		-10%			
Peak torque for bilateral knee extension –sum (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	3.27±0.759		3.572±0.714	0.41 [-0.31-1.13]	Group: 0.778 Time: 0.007
		+9%			
ST (N.=15)	3.025*±1.108		3.505*±0.999	0.45 [-0.27-1.17]	Interaction: 0.003
		+16%			
SC (N.=14 <sup>a</sup> )	3.29±0.892		3.126±0.688	-0.21 [-0.95-0.53]	
		-5%			
Peak torque for knee flexion -most affected side (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	0.706±0.207		0.789±0.174	0.43 [-0.27-1.13]	Group: 0.904 Time: 0.003
		+12%			
ST (N.=15)	0.636*±0.25		0.789*±0.277	0.56 [-0.17-1.29]	Interaction: 0.054
		+23%			
SC (N.=15)	0.728±0.225		0.728±0.211	-0 [-0.72-0.71]	
		-1%			
Peak torque for knee flexion -least affected side (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	0.785±0.225		0.816±0.234	0.14 [-0.58-0.85]	Group: 0.757 Time: 0.083
		+4%			
ST (N.=15)	0.66*±0.285		0.819*±0.293	0.52 [-0.21-1.25]	Interaction: 0.001
		+24%			
SC (N.=14 <sup>a</sup> )	0.832±0.219		0.767±0.198	-0.31 [-1.06-0.43]	
		-8%			
Peak torque for bilateral knee flexion -sum (Nm.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	1.482±0.424		1.609±0.399	0.31 [-0.41-1.03]	Group: 0.85 Time: 0.006
		+8%			
ST (N.=15)	1.305*±0.515		1.611*±0.557	0.56 [-0.17-1.29]	Interaction: 0.002
		+23%			
SC (N.=14 <sup>a</sup> )	1.564±0.463		1.487±0.403	-0.18 [-0.93-0.56]	
		-5%			

AE: aerobic training group; SC: standard care group; ST strength training group.  
 Data are presented as mean±standard deviation and the percentage of change between pre- and post-training evaluations. The main effects of the two-level ANOVA for repeated measures are reported. The effect sizes are reported by mean of the d of Cohen and its IC<sub>95%</sub>.  
 \*Show a significant change between pre- and post-training tests after *post-hoc* analyses (P<0.05).  
<sup>a</sup>One patient of the SC group did not perform the test for the least affected side because he had a total knee arthroplasty which was a contraindication to maximal isokinetic test.

pre-training evaluations and 43% of them reached these criteria during the post-training evaluations. *Post-hoc* analyses showed that the ST group significantly improved PWL after training (P=0.009). In the SC group, respectively 40% and 67% of the patients reached a

maximal test during pre- and post-training tests and no significant *post-hoc* changes were seen. Correlation analyses revealed that changes in PWL were positively associated with the Hoehn & Yahr stage and the motor score on the part III of the UPDRS in the merged

TABLE III.—Effects of the interventions on outcomes of the maximal incremental test.

	Pretraining		Post-training	Effect size d Cohen [IC <sub>95%</sub> ]	ANOVA P-values of the main effects
Vo2 peak (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	23.4*±5.2		26.2*±6.5	0.47 [-0.2-1.17]	Group: 0.336 Time: 0.079
		+12%			Interaction: 0.015
ST (N.=14) <sup>a</sup>	20.9±8.5		21.4±8.5	0.06 [-0.68-0.80]	
		+2%			
SC (N.=15)	23.5±6		22.8±6.7	-0.11 [-0.83-0.6]	
		-3%			
PWL (w.kg <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	1.68*±0.45		1.98*±0.61	0.55 [-0.16-1.25]	Group : 0.494 Time: <0.0001
		+18%			Interaction: 0.0006
ST (N.=14) <sup>a</sup>	1.45*±0.74		1.68*±0.78	0.3 [-0.44-1.05]	
		+16%			
SC (N.=15)	1.72±0.57		1.68±0.52	-0.06 [-0.78-0.65]	
		-2%			
Respiratory exchange ratio					
AE (N.=16)	1.1±0.07		1.11±0.06	0.14 [-0.55-0.83]	Group: 0.253 Time: 0.02
		+0%			Interaction: 0.128
ST (N.=14) <sup>a</sup>	1.06±0.07		1.12±0.12	0.12 [-0.62-0.86]	
		+6%			
SC (N.=15)	1.06±0.06		1.07±0.08	0.12 [-0.6-0.84]	
		+0%			
Heart reserve (bpm)					
AE (N.=16)	58±18		58±19	-0 [-0.7-0.69]	Group: 0.505 Time: 0.485
		+0%			Interaction: 0.78
ST(N.=14) <sup>a</sup>	54±21		53±23	-0.11 [-0.85-0.63]	
		-0%			
SC (N.=15)	51±18		49±22	-0.16 [-0.88-0.55]	
		-0%			

AE: aerobic training group; SC: standard care group; ST strength training group. Data are presented as mean±standard deviation and the percentage of change between pre- and post-training evaluations. The main effects of the two-level ANOVA for repeated measures are reported. The effect sizes are reported by mean of the d of Cohen and its IC<sub>95%</sub>. \*Show a significant change between pre- and post- training tests after post-hoc analyses (P<0.05). <sup>a</sup>One patient of the MS group was not allowed by her physician to perform the maximal aerobic test.

intervention groups ( $r_s = 0.47$ ;  $P=0.009$  and  $r_s = 0.44$ ;  $P=0.001$ , respectively). Changes of PWL in merged intervention groups were also correlated with pre-training LEDD ( $r_s = 0.4$ ;  $P= 0.02$ ) and with being a man ( $r_s = 0.41$ ;  $P=0.02$ ). Finally, PWL changes in merged intervention groups were positively correlated with 6mwd improvement ( $r_s = 0.5$ ;  $P=0.005$ ). No correlations with improvement of VO<sub>2</sub>peak were found in the AE group.

MOBILITY

Effects of the training are presented in Table IV. No significant changes in the spatial-temporal characteristics of gait were seen in any group, although there was a significant “time” effect for cadence ( $P=0.02$ ). The log-transformed TUG duration also showed a significant “time” effect ( $P=0.016$ ), without significant *post-*

*hoc* effect. The 6mwd showed significant “time” effect and interaction ( $P=0.008$  and  $P=0.029$ , respectively). A significant longer distance was covered by the ST group during post-training evaluations ( $P=0.03$ ) and it was accompanied by a medium ES ( $d=0.5$ ). No association was found between the 6mwd changes and clinical characteristics of the patients in the ST group. But the 6mwd change was positively correlated with PWL improvement in the merged intervention groups ( $r_s=0.5$ ;  $P=0.005$ ).

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND HABITUAL PHYSICAL ACTIVITY LEVEL

Results are presented in Table V. There were significant “time” effect and interaction for the habitual physical activity level measured by the PASS (respectively,  $P=0.004$

TABLE IV.—Effects of the interventions on mobility.

	Pretraining		Post-training	Effect size d Cohen [IC <sub>95%</sub> ]	ANOVA P-values of the main effects
Speed (m.s <sup>-1</sup> )					
AE (N.=16)	1.26±0.24		1.32±0.19	0.27 [-0.43-0.96]	Group: 0.188
		+5%			Time: 0.092
ST (N.=15)	1.16±0.2		1.22±0.1	0.41 [-0.31-1.13]	Interaction: 0.363
		+5%			
SC (N.=15)	1.28±0.13		1.27±0.14	-0.05 [-0.77-0.66]	
		-0%			
Stride length (m)					
AE (N.=16)	1.34±0.18		1.36±0.15	0.07 [-0.62-0.76]	Group: 0.08
		+1%			Time: 0.582
ST (N.=15)	1.24±0.19		1.27±0.14	0.16 [-0.56-0.87]	Interaction: 0.632
		+2%			
SC (N.=15)	1.38±0.13		1.37±0.13	-0.01 [-.81-0.62]	
		-0%			
Cadence (Hz)					
AE (N.=16)	0.93±0.11		0.97±0.08	0.34 [-0.35-1.04]	Group: 0.689
		+4%			Time: 0.02
ST (N.=15)	0.93±0.08		0.97±0.07	0.52 [-0.21-1.24]	Interaction: 0.348
		+4%			
SC (N.=15)	0.93±0.07		0.93±0.05	0.06 [-0.66-0.78]	
		-0%			
Tug, log-transformed (s)					
AE (N.=16)	1.8±0.3		1.7±0.2	-0.33 [-1.02-0.37]	Group: 0.751
		-6%			Time: 0.016
ST (N.=15)	1.9±0.4		1.8±0.3	-0.28 [-1-0.44]	Interaction: 0.437
		-5%			
SC (N.=15)	1.8±0.2		1.8±0.2	-0.12 [-0.83-0.6]	
		-0%			
6mwd (m)					
AE (N.=16)	553±67		584±91	0.38 [-0.31-1.08]	Group: 0.11
		+6%			Time: 0.008
ST (N.=15)	486*±88		535*±104	0.5 [-0.23-1.22]	Interaction: 0.029
		+10%			
SC (N.=15)	541±65		532±70	-0.13 [-0.85-0.58]	
		-2%			

AE: aerobic training group; SC: standard care group; ST strength training group; Tug: timed and go test; 6mwd: six- minute walk distance. Data are presented as mean±standard deviation and the percentage of change between pre- and post-training evaluations. The main effects of the two-level ANOVA for repeated measures are reported. The effect sizes are reported by mean of the d of Cohen and its IC<sub>95%</sub>. \*Show a significant change between pre- and post-training tests after post-hoc analyses (p<0.05).

and P=0.02). There were also a significant interaction for the *stigma* sub-scale (P<0.05) and a significant “time” effect for affective well-being sub-scale (P=0.03) of the PDQ-39. No *post-hoc* analysis reached level of significance, but the PASS change in the AE group showed a trend after *post-hoc* analysis (P=0.06), and the changes on the PASS reached a medium ES in this group (d=0.54).

### Discussion

To our knowledge, this controlled study is the first one to observe the effects of two different physical

conditioning interventions tailored on measured peak performances and under group supervision in patients with PD. The main results showed a satisfying adherence rate and improved fitness in compliance with training goals. Notwithstanding, mobility and health-related quality of life did not respond to the interventions, except improved 6mwd after ST.

Comparable effects on strength and aerobic performances after appropriate training were previously reported in patients with PD compared with healthy subjects.<sup>24, 25</sup> Yet, improved performances after AE or ST are not certain, even in healthy populations.<sup>26, 27</sup> In a

TABLE V.—Effects of the training on physical activity level and health-related quality of life.

	Pretraining		Post-training	Effect size d Cohen [IC <sub>95%</sub> ]	ANOVA P-values of the main effects
PASS (highest=7)					
AE (N.=16)	2.6±1.2		3.2±0.8	0.54 [-0.17-1.25]	Group: 0.205
		+23%			Time: 0.004
ST (N.=15)	2.1±1.8		2.7±1.7	0.34 [-0.38-1.06]	Interaction: 0.022
		+29%			
SC (N.=15)	3.4±1		3.3±1.5	-0.10 [-0.82-0.61]	
		-3%			
PDQ-39, mobility (%)					
AE (N.=16)	10 [0-22,5]		11.25 [3.75-30]	N/A	Group: 0.59
		+12%			Time: 0.821
ST (N.=15)	15 [7.5-20]		15 [7.5-22.5]	N/A	Interaction: 0.704
		+0%			
SC (N.=15)	10 [0-22.5]		7.5 [0-20]	N/A	
		-8%			
PDQ-39, activities of daily living (%)					
AE (N.=16)	30±18		29±19	-0.1 [0.79-0.59]	Group: 0.614
		-6%			Time: 0.278
ST (N.=15)	26±21		24±17	-0.13 [-0.85-0.58]	Interaction: 0.99
		-10%			
SC (N.=15)	25±17		23±15	-0.14 [-0.86-0.57]	
		-9%			
PDQ-39, emotional well-being (%)					
AE (N.=16)	33±16		29±19	-0.24 [-0.94-0.45]	Group: 0.067
		-13%			Time: 0.034
ST (N.=15)	22±16		14±11	-0.59 [-1.32-0.14]	Interaction: 0.495
		-37%			
SC (N.=15)	21±22		19±21	-0.09 [-0.81-0.62]	
		-9%			
PDQ-39, stigma (%)					
AE (N.=16)	28±23		19±19	-0.41 [-1.11-0.29]	Group: 0.546
		-30%			Time: 0.11
ST (N.=15)	23±18		17±14	-0.38 [-1.11-0.37]	Interaction: <0.05
		-26%			
SC (N.=15)	11±12		14±15	0.27 [-0.48-1.01]	
		+27%			
PDQ-39 social support (%)					
AE (N.=16)	25 [0-33]		17 [0-29]	N/A	Group: 0.012
		-32%			Time: 0.923
ST (N.=15)	0 [0-17]		0 [0-0]	N/A	Interaction: 0.488
		-0%			
SC (N.=15)	0 [0-17]		0 [0-25]	N/A	
		+0%			
PDQ-39, cognition (%)					
AE (N.=16)	35±24		34±26	-0.03 [-0.72-0.66]	Group: 0.393
		-3%			Time: 0.155
ST (N.=15)	30±22		24±20	-0.3 [-1.02-0.4]	Interaction: 0.666
		-20%			
SC (N.=15)	27±18		25±18	-0.17 [-0.88-0.55]	
		-7%			
PD-39, communication (%)					
AE (N.=16)	33 [12-42]		29 [16-37]	N/A	Group: 0.25
		-12%			Time: 0.366
ST (N.=15)	42 [16-50]		25 [0-58]	N/A	Interaction: 0.38
		-40%			
SC (N.=15)	25 [0-33]		25 [8-33]	N/A	
		+0%			

(To be continued)

TABLE V.—Effects of the training on physical activity level and health-related quality of life (continues).

	Pretraining		Post-training	Effect size d Cohen [IC <sub>95%</sub> ]	ANOVA P-values of the main effects
PDQ-39, body comfort (%)					
AE (N.=16)	46±23		46±26	0 [-0.69-0.69]	Group: 0.262
		+0%			Time: 0.089
ST (N.=15)	42±20		33±15	-0.52 [-1.24-0.21]	Interaction: 0.323
		-21%			
SC (N.=15)	37±19		33±21	-0.19 [-0.91-0.52]	
		-11%			
PDQ-39, total (%)					
AE (N.=16)	28±12		27±15	-0.1 [-0.8-0.59]	Group: 0.168
		4%			Time: 0.073
ST (N.=15)	24±12		19±7	-0.42 [-1.15-0.3]	Interaction: 0.433
		-21%			
SC (N.=15)	20±13		19±13	-0.06 [-0.78-0.65]	
		-5%			

AE: aerobic training group; N/A: non-appropriated; PASS: Physical Activity Status Scale; PDQ-39: Parkinson's disease questionnaire; SC: standard care group, ST strength training group.  
Data are presented as mean±standard deviation for normally distributed data or presented as Median [Interquartile range] for skewed data, and as percentage of change between pre- and post-training evaluations. The main effects of the two-level ANOVA for repeated measures are reported. The effect sizes are reported by mean of the d of Cohen and its IC<sub>95%</sub>, except for data with non-Gaussian distribution.

study about physical reconditioning in healthy older subjects, AE and ST increased VO<sub>2</sub>peak and knee extension strength by 8%,<sup>26</sup> which is of the same order than the results in the present study. Although, training of healthy older people had a great heterogeneity of response, with 13% of participants showing no VO<sub>2</sub>peak changes after AE and 30% of them showing no strength improvement after ST.<sup>26</sup> The rate of responders was slightly lower in the present study: 25% of patients with PD in the AE group did not improve VO<sub>2</sub>peak, while 43% of the patients in the ST group did not improve one of the peak torque measures. Indeed, improving physical fitness in subjects suffering from motor impairments doesn't come naturally since poor movement efficacy may prevent them from reaching adequate metabolic solicitation during exercises. Besides, non-motor symptoms may also interfere with exercises (e.g. sympathetic denervation decreases cardiac response to effort). In the present study, some adaptations were provided during training and testing in order to be as close as possible to the recommendations in healthy population (e.g. cueing strategies for reaching appropriate cycling speed, complete range of motion during the concentric phase of weight lifting, or training intensity inferred from PWL rather than predicted maximal heart rate).<sup>14</sup> In healthy older subjects as in the present study, neither adherence rate nor baseline performances were associated with strength or aerobic capacity improvements.<sup>26</sup>

Nevertheless, PWL was positively correlated with the clinical Hoehn & Yahr stage and the score on the motor subscale of the UPDRS in the merged trained groups. This suggests that reconditioning may be particularly efficient for patients with moderate PD.

In the literature, patients with PD showed overall good trainability of aerobic capacity, despite high variability in methodology and metabolic solicitation across studies.<sup>28-31</sup> In contrast, response to ST in patients with PD seems more variable and may differ according to muscle groups, training and testing methodologies.<sup>32</sup> In the present study, strength significantly improved after ST, except peak torque of the knee extensors in the least affected side. ST performed both legs together whilst isokinetic peak torque was measured unilaterally during testing may explain insufficient overload to the extensor muscles in the stronger side.<sup>33</sup> For this reason, it may be preferable to train each limb individually in the context of this asymmetric disease, although it is rarely performed in practice likely because of time-savings or technical configuration of the equipment.

Shulman *et al.* compared AE and ST interventions during the same period and with comparable sample characteristics as the present trial.<sup>30</sup> Differently, they used treadmill instead of bike for AE, and ST was limited to the lower limbs. Similarly to the present study, self-selected speed did not improve after interventions, but fast walking speed improved after treadmill AE, and

both types of training increased 6mwd. Better mobility after AE in the study of Shulman *et al.* could be linked to treadmill that trains cardiorespiratory fitness and constitutes an intensive walking exercise at the same time.<sup>34</sup> Inconstant effects of ST, AE and exercises in general have been reported on gait in PD.<sup>31, 35-37</sup> In the present study, better fitness after physical conditioning exercises did not translate into better mobility, except better walking capacity in the ST group. Interventions combining physical conditioning and task-oriented exercises could overcome benefits from each therapy applied separately and deserve to be further studied. For example, two studies showed that ST under balance challenging conditions or aerobic treadmill training combined with cueing strategies had better impact on transfers or mobility than the same exercises performed under usual conditions.<sup>38, 39</sup> Improvement may also have been limited by the slightly altered gait of the patients in the present study.<sup>40</sup> Yet, gait improvements have already been observed after exercise in PD patients with comparable or better baseline performances.<sup>41, 42</sup> Even if participants seem to keep improvement possibilities, a refined gait analysis could be more appropriate for tracking gait improvement in such mildly affected patients. Likewise, studies that recorded advanced outcomes (*e.g.* energetic cost, joints kinematics, postural adaptation) showed significant effects on gait with rehabilitation,<sup>7, 41, 43</sup> whilst studies that recorded basic spatial-temporal outcomes often failed to identify gait changes.<sup>44, 45</sup> The 6mwd investigates a more functional aspect of mobility and depends on the efficacy of several systems (*i.e.* cardiorespiratory, musculoskeletal, peripheral and central nervous systems). For these reasons, this test may be more appropriate for patients with well-preserved gait. In the present study, ST significantly improved 6mwd, and these results are consistent with a previous transversal study that identified quadriceps strength as a main contributor to 6mwd in mild and moderate PD.<sup>46</sup> Besides, better ability to perform strenuous effort (*i.e.* increased PWL) was correlated with better 6mwd in both groups of trained patients, and this correlation emphasizes the importance of high-intensity physical performances on walking capacity in PD.

Unfortunately, better walking capacity after ST did not translate into better perceived mobility assessed by the PDQ-39. And more generally, no evident effects on health-related quality of life were observed. Nevertheless, it seems wise to highlight some encouraging trends:

the significant interaction found for stigma sub-scale of the PDQ-39 with improvement around 30% in both trained groups whilst the SC group worsened; the significant time effect for emotional well-being sub-scale with a moderate ES in the ST group; the non-significant improvement of 32% in social support in the AE group. Even if these results were balanced, they may be promising insights into improved coping with psycho-social aspects of PD with group exercises.

The small sample size, lack of full randomization and blinding of the assessors were limitations in this study. Indeed, the low participation rate prevented from reaching high methodologic quality. Other weaknesses were the short period of rehabilitation and follow-up. In healthy athletes, detraining has a worse impact on cardiorespiratory fitness than muscle strength.<sup>47</sup> In the context of PD, detraining may also be influenced by other factors like disease progression, age, along with physical activity level. Promisingly, the significant time effect and interaction on the PASS score showed that structured exercises may encourage patients being active after completion of the intervention. Although *post-hoc* analyses did not reach significance, it may be one of the most promising result since lasting adherence to active behavior could have remarkable positive impact on cerebral plasticity, neuroprotection and motor function in patients with PD.<sup>34, 48</sup> One-year follow-up of quality of life and physical activity in a subset of participants is presented in Appendix III. However, material and recruitment issues prevented to report the evolution of all outcomes in the whole sample of participants. The PASS and the total PDQ-39 score showed significant time effects suggesting lasting impact of these group interventions on the behavior of patients suffering from PD.

## Conclusions

This study showed that group sessions of high intensity physical conditioning in patients suffering from mild to moderate PD is feasible and that it improves fitness in compliance with training specificities. However, short-term benefits on mobility and health-related quality of life are limited in both training interventions. Notwithstanding, ST could be recommended in order to improve walking capacity of the patients with mild to moderate PD, and structured physical training may influence further exercise participation.

## References

1. Ellis T, Boudreau JK, Deangelis TR, Brown LE, Cavanaugh JT, Earhart GM, *et al.* Barriers to exercise in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2013;93:628-36.
2. Van Nimwegen M, Speelman AD, Hofman-Van Rossum EJ, Overeem S, Deeg DJ, Borm GF, *et al.* Physical inactivity in Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:2214-21.
3. Elbers R, Van Wegen EE, Rochester L, Hetherington V, Nieuwboer A, Willems AM, *et al.* Is impact of fatigue an independent factor associated with physical activity in patients with idiopathic Parkinson's disease? *Mov Disord* 2009;24:1512-8.
4. Samyra Keus MM, Mariell Groziano, Jaanapaltamaa, Elisapelosin, Josefa Domingos, Susanne Brühlmann, Bhanu Ramaswamy, Jan Prins, Chris Struiksma, Lynn Rochester, Alice Nieuwboer, Bastiaan Bloem. European physiotherapy guideline for Parkinson's Disease: KNGF parkinsoNet; 2013.
5. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R, *et al.* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD002817.
6. Carvalho A, Barbirato D, Araujo N, Martins JV, Cavalcanti JL, Santos TM, *et al.* Comparison of strength training, aerobic training, and additional physical therapy as supplementary treatments for Parkinson's disease: pilot study. *Clin Interv Aging* 2015;10:183-91.
7. Schenkman M, Hall DA, Baron AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther* 2012;92:1395-410.
8. Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1132-8.
9. Jette AM. Toward a common language for function, disability, and health. *Phys Ther* 2006;86:726-34.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
11. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
12. Grut M, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B. Accuracy of the Mini-Mental Status Examination as a screening test for dementia in a Swedish elderly population. *Acta Neurol Scand* 1993;87:312-7.
13. Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 1970;2:92-8.
14. B. Aguilaniu RR, F. Costes, F. Bart, Y. Martinat, B. Stach, A. Denjean. Méthodologie et Pratique de l'Exploration Fonctionnelle à l'eXercice (EFX). *Revue des Maladies Respiratoires* 2007;24:114-60.
15. Demonceau M, Donneau AF, Croisier JL, Skawiniak E, Boutaayamou M, Maquet D, *et al.* Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients With Mild-to-Moderate Parkinson's Disease. *IEEE J Biomed Health Inform* 2015;19:1803-8.
16. Huang SL, Hsieh CL, Wu RM, Tai CH, Lin CH, Lu WS. Minimal detectable change of the timed "up & go" test and the dynamic gait index in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2011;91:114-21.
17. Steffen T, Seney M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. *Phys Ther* 2008;88:733-46.
18. Laboratories ATSCOPSCFPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
19. Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:863-70.
20. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998;245 Suppl 1:S10-4.
21. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141:2-18.
22. Fahn S, Elton R, Committee MOTUD. Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease 1987:153-63.
23. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.
24. Scandalis TA, Bosak A, Berliner JC, Helman LL, Wells MR. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:38-43; quiz 4-6.
25. Duchesne C, Lungu O, Nadeau A, Robillard ME, Bore A, Bobeuf F, *et al.* Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention. *Brain Cogn* 2015;99:68-77.
26. Chmelo EA, Crotts CI, Newman JC, Brinkley TE, Lyles MF, Leng X, *et al.* Heterogeneity of physical function responses to exercise training in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:462-9.
27. Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Landry F, Bouchard C. Responses of maximal aerobic power and capacity to aerobic training. *Int J Sports Med* 1984;5:232-6.
28. Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecci M, *et al.* A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys* 2006;42:231-8.
29. Richards G, Dial RM for investigation. Risk managers take on the police work when claims arise. *Hospitals* 1983;57:64-6, 8.
30. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, *et al.* Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013;70:183-90.
31. Lamotte G, Rafferty MR, Prodoehl J, Kohrt WM, Comella CL, Simuni T, *et al.* Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review. *J Parkinsons Dis* 2015;5:21-41.
32. Roeder L, Costello JT, Smith SS, Stewart IB, Kerr GK. Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0132135.
33. Cano-De-La-Cuerda R, Perez-De-Heredia M, Miangolarra-Page JC, Munoz-Hellin E, Fernandez-De-Las-Penas C. Is there muscular weakness in Parkinson's disease? *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:70-6.
34. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013;12:716-26.
35. Tillman A, Muthalib M, Hendy AM, Johnson LG, Rantalainen T, Kidgell DJ, *et al.* Lower limb progressive resistance training improves leg strength but not gait speed or balance in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:40.
36. Uhrbrand A, Stenager E, Pedersen MS, Dalgas U. Parkinson's disease and intensive exercise therapy--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci* 2015;353:9-19.
37. Schlenstedt C, Paschen S, Kruse A, Raethjen J, Weisser B, Deuschl G. Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's Disease: A Randomized Rater Blinded Controlled Study. *PLoS One* 2015;10:e0140584.
38. Silva-Batista C, Corcos DM, Roschel H, Kanegusuku H, Gobbi LT, Piemonte ME, *et al.* Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:1678-87.
39. Schlick C, Ernst A, Botzel K, Plate A, Pelykh O, Ilmberger J. Visual cues combined with treadmill training to improve gait performance in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2016;30:463-71.
40. Auvinet B, Berrut G, Touzard C, Moutel L, Collet N, Chaleil D, *et al.* Reference data for normal subjects obtained with an accelerometric device. *Gait & Posture* 2002;16:124-34.
41. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, *et al.* The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1221-9.
42. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Gerber JP, Lastayo PC. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and im-

- proves Quality Of Life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:752-7.
43. Hass CJ, Buckley TA, Pitsikoulis C, Barthelemy EJ. Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2012;35:669-73.
  44. Skidmore FM, Patterson SL, Shulman LM, Sorkin JD, Macko RF. Pilot safety and feasibility study of treadmill aerobic exercise in Parkinson disease with gait impairment. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:117-24.
  45. Canning CG, Allen NE, Dean CM, Goh L, Fung VS. Home-based treadmill training for individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2012;26:817-26.
  46. Canning CG, Ada L, Johnson JJ, Mcwhirter S. Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:371-5.
  47. Jack Wilmore DC. *physiology of sport and exercise*. 2nd ed: Human Kinetics; 1999.
  48. Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009;45:215-29.

*Funding.*—This study was supported by a grant from Special Funds, University of Liège. The study was published with the help of the Belgian University Foundation.

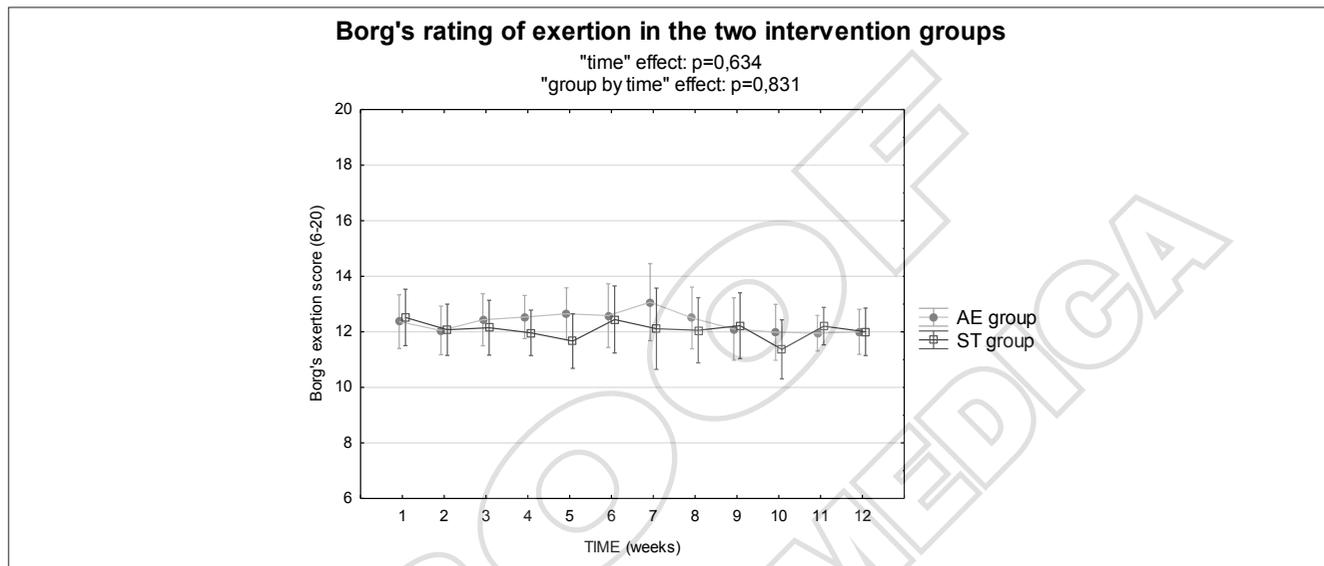
*Acknowledgments.*—The authors would like to acknowledge the students involved in data collection and training supervision: F. Naveau, K. Kalimira, N. Thibaux, A. Turquand d'Auzay, M. Pincemin, P. Saintrond, E. Raveau, C. Jowa. The authors also thank Ms Eva Skawiniak, research nurse, for her help in patient recruitment. The authors would also like to thank the participants to this study.

*Conflicts of interest.*—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. Article first published online: September 2, 2016. - Manuscript accepted: August 24, 2016. - Manuscript revised: August 14, 2016. - Manuscript received: March 9, 2016.

PROOOF  
MINERVA MEDICA

**Appendix I.—Follow-up of physical exertion during the AE and ST programs.**

The score of perceived exertion was measured by mean of the Borg scale after all sessions and then weekly averaged. The mean exertion score across all sessions was compared between the 2 intervention groups by mean of a Student's t-test and it was not significantly different between the 2 groups (AE group: 12.3±1.2; ST group: 12±0.7, P=0.475). A score of 12 correspond to a rating between "fairly light" and "somewhat hard". This light perceived exhaustion was obtained through progressive and individualized programs with standardized resting periods and workloads.



This graph shows the time course of the weekly exertion scores in the two exercise groups. No significant time effect was detected by mean of an ANOVA for repeated measures, and the evolution was not significantly different between the two groups (P>0.6). In the AE group, we observed peak exhaustion during the seventh week followed by a gentle decrease of perceived exhaustion to values similar to baseline. This coincides with the continuous training reaching 60% of PWL, the highest workload, for the first time. In the ST group, a peak was reached during the sixth week of training when loads were increased at 80% of the 1RM. These complementary results show consistency between perceived exertion and workload progression.

**Appendix II.—Adverse events related to the physical activity rehabilitation programs and their impact on the adherence to the training program for the patient.**

Events	Group	Consequences
Light knee sprain at the end of the last session	AE	Referral to individual PT session, and delay of the post-training assessment.
Reappearance of knee pain linked to a Baker cyst	AE	One week off and delay of the following sessions.
Headache	AE	Shortening of 2 sessions. The patient did not reach the goals of these sessions.
Tiredness	AE	Do not reach the training goals for eight sessions.
Effort persisting hypotension	AE	Three sessions shortened and rest. The patient did not reach the goals of these sessions.
Excessive tiredness	ST	One week rest and delay of the six last sessions.
Patella pain syndrome (2 participants)	ST	Suppression of the leg extension exercise for six consecutive sessions and then lowered loads for the next three weeks.
	ST	Lowered load for leg extension for three consecutive weeks.
Back pain	ST	Delay of one session and lowered loads from the 7 <sup>th</sup> week to the end of the training.
Reappearance of pain linked to an previous elbow fracture	ST	Avoid upper limb strengthening for the three last weeks of training.
Exacerbation of pain from a previous wrist sprain	ST	Lowering of the upper limb loads for six sessions.

AE: aerobic training group; ST: strength training group.

### Appendix III.—One-year follow-up of health-related quality of life and physical activity level after completion of the exercise programs.

One year after rehabilitation completion, participants were invited to reply to a mailing survey and to complete the PASS questionnaire and the PDQ-39. Unfortunately, several participants did not reply or sent incomplete responses. Data were compared by mean of ANOVAs for repeated measures. Results showed a significant time effect for the PASS. The scores in AE and ST groups seemed to maintain at a higher level after rehabilitation and follow-up, but intragroup changes after post-hoc analyses remained not significant. Significant interaction for the affective well-being sub-scale and significant time effect for the total score on the PDQ-39 were observed. Although post-hoc analyses did not show significant effects, the scores for these items seem to remain quite stable in the AE and SC groups after follow-up, but tend to return to baseline measures (worse) in the ST group. These results have to be cautiously interpreted because of missing data.

	Pretraining	Post-training	One year follow-up	ANOVA P-values of the main effects
PASS (highest=7)				
AE (N.=12)	2.5±1.2	3.1±0.9	3.5±1.17	Group: 0.09
ST (N.=9)	1.8±1.3	2.3±1.7	3.1±2.4	Time: 0.031
SC (N.=12)	3.5±0.9	3.6±0.99	3.4±1.8	Interaction: 0.297
PDQ-39, mobility (%)				
AE (N.=12)	10 [9-20]	10 [2-21]	13.7 [9-30]	Group: 0.143
ST (N.=9)	17 [12-25]	17.5 [10-22]	30 [15-35]	Time: 0.1017
SC (N.=12)	11 [0-16]	11 [0-19]	14 [4-35]	Interaction: 0.805
PDQ-39, activities of daily living (%)				
AE (N.=12)	30±18	26±20	28±24	Group: 0.705
ST (N.=9)	30±23	25±20	35±20	Time: 0.28
SC (N.=12)	22±18	24±14	26±13	Interaction: 0.678
PDQ-39, affective well-being (%)				
AE (N.=12)	38±15	31±21	27±19	Group: 0.317
ST (N.=9)	24±10	12±9	24±17	Time: 0.006
SC (N.=12)	25±23	22±23	25±25	Interaction: 0.024
PDQ-39, stigma (%)				
AE (N.=12)	27±22	21±21	23±20	Group: 0.572
ST (N.=9)	24±16	17±15	22±16	Time: 0.5
SC (N.=12)	15±20	18±23	16±19	Interaction: 0.608
PDQ-39 social support (%)				
AE (N.=12)	17 [0-33]	24 [0-42]	12.5 [0-21]	Group: 0.236
ST (N.=9)	0 [0-8]	0 [0-0]	0 [0-17]	Time: 0.705
SC (N.=12)	0 [0-21]	4 [0-21]	15 [0-33]	Interaction: 0.108
PDQ-39, cognition (%)				
AE (N.=12)	34±20	29±27	31±23	Group: 0.879
ST (N.=9)	31±20	26±14	35±18	Time: 0.134
SC (N.=12)	29±18	25±19	29±14	Interaction: 0.798
PD-39, communication (%)				
AE (N.=12)	33 [21-42]	29 [16-37]	21 [17-42]	Group: 0.334
ST (N.=9)	33 [17-50]	31 [0-58]	50 [8-58]	Time: 0.415
SC (N.=12)	29 [4-33]	21 [4-37]	21 [0-37]	Interaction: 0.616
PDQ-39, body comfort (%)				
AE (N.=12)	45±22	42±22	43±19	Group: 0.565
ST (N.=9)	47±23	38±15	46±20	Time: 0.161
SC (N.=12)	33±24	33±17	42±29	Interaction: 0.536
PDQ-39, total (%)				
AE (N.=12)	28±11	25±15	25±13	Group: 0.56
ST (N.=9)	26±12	20±7	30±11	Time: 0.029
SC (N.=12)	21±13	20±14	22±12	Interaction: 0.119

AE: aerobic training group; N/A: non-appropriated; PASS: Physical Activity Status Scale; PDQ-39: Parkinson's disease questionnaire; SC: standard care group, ST strength training group.  
Data are presented as Mean±Standard deviation for normally distributed data or presented as Median [Interquartile range] for skewed data. The main effects of the two-level ANOVA for repeated measures are reported. No significant post-hoc results were observed.

Demonceau M., K. Baquero, F. Depierreux-Hardy, M. Rouillard, T.Bury , J.L. Croisier, B. Jidovtseff, D. Maquet, G. Garraux, Association between physical fitness and cerebral grey matter integrity in patients suffering from Parkinson's disease, a structural MRI study, ISPRM, jul. 2018: Paris.

**Title : Association between physical fitness and cerebral grey matter integrity in patients suffering from Parkinson's disease, a structural MRI study.**

**Background and aims :** Being physically active protects the elders against cerebral grey matter (GM) loss in regions particularly exposed to aging.<sup>1</sup> This cross-sectional study extended this hypothesis by searching correlations between volume or microstructure of GM and physical fitness in the nigrostriatal system of patients suffering from Parkinson's disease (PPD).

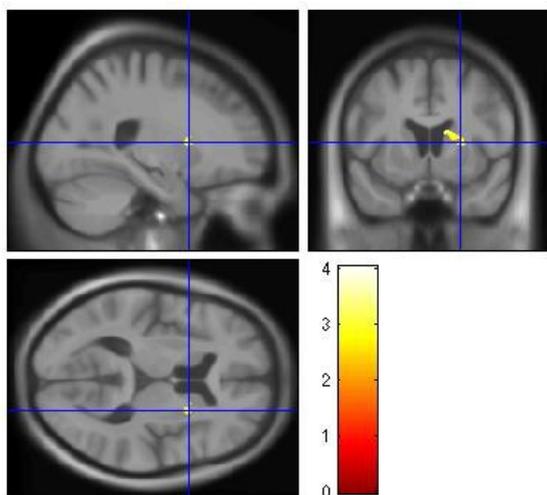
**Methods :** Cerebral grey matter volume (GMV), magnetization transfer (MT) and R2\* (an index of local iron) parameters were extracted from whole brain 3T MRI and were analysed voxel-by-voxel using SPM12 in 42 PPD and 32 matched healthy controls (HC). Subjects were also tested for Peak work load (PWL) and knee flexor strength (KFS).

First, we performed a two-sample t-test to look at areas affected in the nigrostriatal system of the PPD in comparison to HC. Next, we used a regression analysis to test which of these regions, if any, showed a relationship between (1) GMV, MT or R2\* and (2) individual PWL or KFS.

**Results:** The comparative study showed increased R2\* in bilateral SN, reduced GMV and increased R2\* in left and right striata ( $p_{\text{uncorrected}} < 0.001$ ). In PPD, GMV in the head of the right caudate nucleus and anterior putamen showed a positive correlation with PWL and GMV ( $p_{\text{corrected}} < 0.023$ , Fig. 1). Besides, GMV in this cluster also correlated with global cognitive performance assessed by the Mattis Dementia Rating Scale ( $p_{\text{corrected}} < 0.024$ ). None of the disturbed regions correlated with KFS. No significant correlations were observed in these regions for HC.

**Conclusion:** Aerobic fitness may have a specific neuroprotective effect on the right anterior striatum of PPD, and this could be associated with better cognition.

**Figure 1:** GMV positively correlated with PWL of patients suffering from PD. (worth 10 words)



<sup>1</sup> Colcombe et al., Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. J Gerontol, 2003.





# Réentraînement à l'effort et relations entre aptitude physique et préservation neuronale dans la maladie de Parkinson

<b>Chapitre I:</b> Etat de la question	1
<b>Chapitre II:</b> Caractérisation des performances physiques	83
<b>Chapitre III:</b> Mobilité au stade débutant à modéré	119
<b>Chapitre IV:</b> Effets du reconditionnement physique	151
<b>Chapitre V:</b> Aptitude physique et préservation cérébrale de régions affectées par la maladie de Parkinson	189
<b>Chapitre VI:</b> Conclusion générale	229

