

**Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

M. Camille FABER

Né le 17 Mai 1985 à Cambrai (59)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2014

TITRE

**Perfusion cérébrale évaluée par marquage de spin artériel et troubles
de la marche dans la maladie d'Alzheimer**

Jury

Président de Jury : Monsieur le professeur Laurent BRUNEREAU

Membres du jury : Monsieur le docteur Frédéric ANDERSSON

Monsieur le professeur Jean-Philippe COTTIER

Madame le professeur Caroline HOMMET

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J.
LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl.
MORAINE - J.P. MUH - J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A.
SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; Addictologie
	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice.....	Oto-Rhino-Laryngologie
MM.	BINET Christian.....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles.....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre.....	Physiologie
	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
Mme	BOUGNOUX Philippe.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck.....	Urologie
	BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
MM.	CALAIS Gilles.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne.....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et Imagerie médicale
	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
Mme	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard.....	Médecine et Santé au Travail
MM.	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUTREUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques

MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie.....	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

RESUME

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence du sujet âgé. Les troubles de la marche sont fréquents dans ce contexte et leurs mécanismes restent discutés. Ils grèvent le pronostic fonctionnel et sont associés à une augmentation significative du risque de chute. Une technique IRM de développement récent et utilisable en routine, le marquage de spin artériel, plus connue sous son nom anglais d'arterial spin labeling (ASL), permet de quantifier la perfusion cérébrale en utilisant le sang comme produit de contraste endogène de façon totalement non invasive.

La première partie de ce travail expose les différentes techniques de quantification de la perfusion cérébrale en mettant l'accent sur les techniques d'ASL et sur les données de la littérature concernant l'étude de la perfusion cérébrale en ASL dans la MA.

La deuxième partie présente une approche théorique de la marche, le concept de double tâche et les conséquences de la MA sur les paramètres de la marche.

Enfin est exposé un travail de recherche prospectif et contrôlé visant à évaluer les relations entre les troubles de la marche et le flux sanguin cérébral mesuré par ASL chez des sujets présentant une MA. Cette étude met en avant le rôle du système limbique dans la physiopathologie de ces troubles.

MOTS-CLES

ASL, Maladie d'Alzheimer, Marche

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in elderly. Gait disorders are frequently associated with this condition and their mechanisms remain questionable. They worsen the functional prognosis and are associated with increased risk of falls. Arterial spin labeling (ASL) is a MRI technique now available in routine that assesses cerebral perfusion using blood as an endogenous contrast material in a totally noninvasive way.

The first part presents the different techniques of quantification of cerebral perfusion with emphasis on ASL and the literature about ASL in AD.

The second part presents a theoretical approach of gait, the dual task concept and the consequences of MA on gait. Finally a prospective and controlled study that evaluates relationships between gait disorders in AD and cerebral blood flow measured with ASL is presented. It highlights the role of the limbic system in the physiopathology of these disorders.

KEY WORDS

ASL, Alzheimer's disease, Gait

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur BRUNEREAU,

Vous me faites le grand honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Je vous suis reconnaissant pour l'ensemble du savoir que vous avez su me transmettre tout au long de mon internat. Soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur COTTIER,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait d'encadrer ce travail. Votre disponibilité remarquable m'a été d'une aide inestimable. Je vous suis reconnaissant pour l'ensemble de votre enseignement, pour votre sens de la pédagogie et pour gentillesse. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur HOMMET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Vos remarques constructives et votre disponibilité m'ont été d'un grand secours. Voyez dans ce travail l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur ANDERSSON,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Votre implication constante dans l'élaboration de ce travail et votre disponibilité m'ont été particulièrement précieuses. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À l'ensemble des chefs des hôpitaux de Bourges, Orléans et Tours qui m'ont encadré, enseigné et encouragé dans les services où j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ces cinq dernières années.

À l'ensemble de mes co-internes de radiologie, avec une pensée particulière pour ceux de ma promotion: **Céline, Anthony, Nicolas et Rose**.

À l'ensemble des équipes des services de radiologie de Bourges, Orléans, Tours et Loches pour leur dévouement, leur aide et leur sympathie.

À ma famille :

À mes parents, qui m'ont toujours fait confiance et dont le soutien a été sans faille. Je vous en serai toujours reconnaissant.

À ma soeur Marion, à qui je souhaite le plus grand bonheur. J'aimerais te voir plus souvent...

À mes grands-parents, en particulier Paul, qui m'a transmis son goût immodéré pour la Science.

À l'ensemble des mes oncles, tantes, cousins et cousines, qui ont toujours été là pour moi.

À Laura, pour sa fidélité et son soutien durant ces années d'internat.

À tous mes amis et particulièrement :

À Marion, Guillaume (le grand), Guillaume (le petit), Antoine, Anne-Charlotte et Juliette, pour tous ces moments de bonheur et ces fous rires, à Lille comme ailleurs. Vous me manquez beaucoup et vous revoir est toujours un grand plaisir.

À Maxime, Perrine et Thomas, pour ces années de lycée inoubliables.

À Maxime encore, en mémoire de cette incroyable aventure que fût la première année des études de médecine.

À Anthony, Guillaume et Nicolas, pour leur amitié et pour m'avoir tant fait progresser dans l'apprentissage de mon métier.

À la team Jacques Coeur for ever : Nicolas, Florie, Colas, Antoine & Estelle, Julien, Mathilde, Sophie, Mélanie, Charlotte, Guillaume & Amandine, Matthieu & Christèle, pour cette première année d'internat que je n'aurais jamais espérée aussi pleine de folie !

À Colas encore une fois, qui incarne mieux que personne l'esprit de "prestance, élégance, chirurgien de France".

À Sidney et Cyril, pour votre joie de vivre communicative.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	2
MARQUAGE DE SPIN ARTERIEL ET MALADIE D'ALZHEIMER.....	3
IMAGERIE DE PERFUSION.....	3
PRINCIPE DE L'ASL.....	4
LES DIFFERENTES TECHNIQUES D'ASL	5
ASL ET MALADIE D'ALZHEIMER : DONNEES DE LA LITTERATURE	7
ETUDE DE LA MARCHE ET MALADIE D'ALZHEIMER.....	8
DEFINITION DE LA MARCHE	8
ANALYSE DE LA MARCHE.....	9
TROUBLES DE LA MARCHE ET COGNITION: LE PARADIGME DE DOUBLE TACHE.....	11
EVALUATION DE LA PERFUSION CEREBRALE PAR MARQUAGE DE SPIN ARTERIEL ET TROUBLES DE LA MARCHE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	13
INTRODUCTION	13
MATERIELS ET METHODES.....	13
RESULTATS.....	17
DISCUSSION	20
CONCLUSION	21
BIBLIOGRAPHIE	23

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé et sa prévalence en France est estimée à 17,8% de la population de plus de 75 ans (1). L'impact socio-économique de cette pathologie est amené à croître du fait de l'augmentation du nombre absolu et de la proportion des sujets âgés dans la plupart des pays occidentaux, et ce d'autant qu'aucune thérapeutique curative n'est à ce jour disponible.

Les troubles de la marche sont retrouvés chez 25% des patients atteints de MA (2). Ils sont considérés comme prédictifs du déclin cognitif et de la survenue d'une démence chez le sujet âgé (3-5). Les troubles de la marche grèvent le pronostic fonctionnel et sont significativement associés à une augmentation du risque de chute (6) et de la mortalité (7) chez les sujets souffrant de MA. Les mécanismes aboutissant aux troubles de la marche dans ce contexte restent discutés.

L'étude de la perfusion cérébrale dans la MA a fait l'objet de nombreuses études, utilisant pour se faire de multiples techniques d'imagerie, pour la plupart irradiantes ou nécessitant l'injection d'un produit de contraste exogène. Une technique de développement plus récent, le marquage de spin artériel, plus connue sous son nom anglais de arterial spin labeling (ASL), permet grâce à un imageur par résonance magnétique nucléaire de quantifier la perfusion cérébrale de manière totalement non irradiante et non invasive en utilisant le sang du sujet étudié comme produit de contraste endogène.

Aucune étude n'a à notre connaissance évalué les relations entre perfusion cérébrale mesurée par ASL et troubles de la marche dans la MA.

La première partie de ce travail expose les différentes techniques de quantification de la perfusion cérébrale en mettant l'accent sur les techniques d'ASL et sur les données de la littérature concernant l'étude de la perfusion cérébrale en ASL dans la MA.

La deuxième partie présente une approche théorique de la marche, le concept de double tâche et les conséquences de la MA sur les paramètres de la marche.

Enfin est exposé un travail de recherche prospectif et contrôlé dont le but était d'évaluer les relations entre le flux sanguin cérébral mesuré par ASL et les troubles de la marche chez des sujets atteints de MA au stade léger.

MARQUAGE DE SPIN ARTERIEL ET MALADIE D'ALZHEIMER

Imagerie de perfusion

La notion de perfusion renvoie à l'apport d'oxygène et de nutriments aux tissus *via* le flux sanguin. La plupart des techniques d'évaluation de la perfusion cérébrale nécessitent l'emploi d'un traceur exogène intravasculaire. Ces traceurs peuvent être diffusibles dans les tissus, comme le sont les radio-isotopes utilisés en médecine nucléaire, ou non diffusibles, tels que les produits de contraste iodés et gadolinés. En pratique, l'expression "imagerie de perfusion" englobe l'évaluation de multiples paramètres quantitatifs et qualitatifs du flux sanguin et de propriétés hémodynamiques tels que le volume sanguin cérébral (VSC), le débit sanguin cérébral (DSC) ou le temps de transit moyen (TTM). Les principales techniques d'évaluation de la perfusion cérébrale utilisant un traceur exogène sont la tomographie par émission de positons (PET) (8), la tomographie d'émission monophotonique (SPECT) (9), le scanner au Xénon stable (Xe CT) (10), le scanner de perfusion (11) et l'imagerie dynamique de contraste de susceptibilité (12). Certains de ces traceurs sont administrés par voie intra-veineuse comme l' H_2^{15}O pour le PET, l'oxime hexaméthyl amine propylène (HMPAO) pour la SPECT, et les produits de contraste iodés et gadolinés respectivement pour le scanner et l'IRM. Par ailleurs, il existe des traceurs inhalés comme l' $^{15}\text{O}_2$ pour le PET et le Xénon stable pour le Xe CT (10). Actuellement, la principale méthode d'évaluation de la perfusion cérébrale employée en pratique clinique est une technique d'IRM appelée imagerie de susceptibilité de contraste dynamique dont le principe repose sur la chute du signal T2 ou T2* par effet de susceptibilité magnétique lors du premier passage d'un agent de contraste gadoliné dans le réseau artériel cérébral (12). Les différents paramètres analysables par cette technique sont le VSC, le DSC relatif, le TTM et le temps jusqu'au pic. La mesure absolue du DSC n'est pas accessible à cette méthode, ce qui la rend peu propice aux études longitudinales et multicentriques. Cette technique s'intègre aujourd'hui dans le protocole IRM de routine de l'exploration de la pathologie ischémique aiguë et de la pathologie tumorale.

Principe de l'ASL

Afin de s'affranchir d'un traceur exogène, il est possible de réaliser en IRM un marquage des spins de l'eau intravasculaire artérielle par l'inversion magnétique d'un volume déterminé en amont de la région à analyser à l'aide de pulses de radiofréquence (13). Ces protons artériels marqués deviennent ainsi de véritables traceurs endogènes. Cette méthode, appelée marquage de spin artériel ou ASL en anglais, présente des analogies avec la quantification de la perfusion cérébrale par H_2^{15}O -PET qui fait appel à de l'eau marquée par l'isotope radioactif ^{15}O de l'oxygène. La différence entre ces techniques repose sur le fait que le marquage magnétique de l'ASL diminue avec la relaxation T1 de l'eau et non selon la décroissance radioactive d'un radio-isotope comme c'est le cas pour l' H_2^{15}O -PET. Le T1 de l'eau contenue dans le sang et les tissus étant approximativement de 1 à 2 s, il est beaucoup plus court que la demi-vie de l' ^{15}O qui est d'environ 2 min. Ainsi, contrairement à l' H_2^{15}O -PET, seule une faible quantité d'eau marquée s'accumule dans le cerveau, ce qui lui confère une meilleure résolution temporelle. Après un certain temps de transit nécessaire au déplacement du sang artériel de la région de marquage au volume d'intérêt, ces protons marqués vont diffuser dans le secteur extra-vasculaire. C'est à ce moment qu'est réalisée l'acquisition de l'image dite "marquée". Ce délai de transit, ou post-labeling delay en anglais, n'est pas négligeable au regard du T1 de l'eau intravasculaire. Des modèles mathématiques qui tiennent compte d'une estimation du délai de transit ont été développés dans le but de calculer des cartographies de DSC absolu, exprimé en millilitres par cent grammes de tissu cérébral par minute (ml/100 g/min) (14,15). Cependant, lorsque ce délai de transit est augmenté de façon pathologique, par exemple dans le territoire pris en charge par une artère carotide interne sténosée, le DSC sera sous-estimé du fait de la relaxation T1 plus importante qu'attendue (16). Dans un second temps, le même volume d'intérêt est acquis sans marquage du sang artériel afin de servir de masque; cette acquisition est appelée image "contrôle". Le signal des tissus statiques étant identique sur les deux acquisitions, la différence de signal entre l'image contrôle et l'image marquée, appelée signal de perfusion, correspond au signal des spins qui ont une magnétisation différente entre les deux acquisitions, c'est-à-dire aux protons artériels marqués arrivés dans le volume d'acquisition entre leur marquage et l'acquisition des images. Son rapport signal sur bruit (RSB) est intrinsèquement bas car la différence d'intensité de signal entre image marquée et image contrôle, qui correspond à la proportion d'eau marquée entrée dans le volume d'intérêt durant le temps de transit, est faible. Il est ainsi nécessaire de répéter de multiples fois les paires

d'acquisitions et de les moyenner afin de générer des cartographies de DSC de RSB satisfaisant.

L'ASL a été utilisée pour la première fois en 1992 pour l'étude de la perfusion cérébrale chez des rats (17). Deux ans plus tard, Detre et al. ont pour la première fois appliqué cette technique à l'étude du cerveau humain (13). Chez les sujets sains, il a été démontré que l'ASL et l'H₂¹⁵O-PET présentent une corrélation élevée dans l'évaluation du DSC au repos (18). En comparaison avec la technique d'IRM fonctionnelle basée sur le contraste dépendant du niveau d'oxygénation (BOLD), les techniques d'ASL mesurent un paramètre mieux corrélé à l'activité neuronale avec une meilleure résolution spatiale (19). L'amélioration de la robustesse des séquences et de la résolution spatiale, la diminution du temps d'acquisition et des artéfacts ont permis à cet outil de rentrer dans la pratique clinique (20). Le caractère non invasif des techniques d'ASL les rend particulièrement intéressantes pour l'étude de la perfusion cérébrale chez les sujets sains et dans la population pédiatrique. Dans la mesure où l'ASL accède à un paramètre purement biologique, le DSC absolu, cette méthode permet une évaluation reproductible de la perfusion cérébrale quel que soit l'imageur, autorisant ainsi les études longitudinales et multicentriques (16).

Les différentes techniques d'ASL

Actuellement, quatre grands types d'ASL sont disponibles. Ces techniques se distinguent principalement par le procédé de marquage magnétique des spins employé (21).

La technique de continuous arterial spin labeling (CASL) est la première à avoir été développée (17). Nous exposons ensuite la technique de pulsed arterial spin labeling (PASL) et enfin plus brièvement celles de pseudo continuous arterial spin labeling (PCASL) et de velocity selective arterial spin labeling (VS-ASL).

CASL

La CASL met en oeuvre des pulses de radiofréquence continus et longs (de 2 à 4 s) en association avec un gradient de sélection de coupe afin de provoquer une inversion de la magnétisation du sang artériel lorsqu'il traverse un plan juste en amont de la région à explorer. L'inversion continue des spins permet théoriquement un meilleur RSB qu'avec les autres techniques d'ASL comme la PASL (22). Les pulses d'inversion de longue durée entraînent cependant un effet de transfert de magnétisation responsable d'un dépôt d'énergie dans les tissus du patient supérieur à celui généré avec les autres techniques, et, *in fine*, se traduit par

un débit d'absorption spécifique (SAR) plus élevé (19). Afin de limiter cet effet de transfert de magnétisation, différentes améliorations ont été apportées à cette séquence (23). L'efficacité du marquage des spins de la technique CASL peut être affectée par les variations de vitesse du flux sanguin et est en outre inférieure à celle de la technique PASL. Cependant, la proximité du volume de marquage et de la région d'intérêt limite la perte de signal de perfusion liée à la décroissance T1, ce qui compense cette moindre efficacité de marquage. La sensibilité de la technique CASL au temps de transit est inférieure à celle de la PASL (24). La nécessité d'antennes additionnelles pour la transmission des pulses continus de radiofréquence rend la CASL peu propice à une utilisation en clinique.

PASL

À la différence de la CASL, la technique PASL utilise de courts pulses de radiofréquence (de 5 à 20 ms) dans le but d'inverser les spins du sang artériel d'une coupe épaisse (de 10 à 15 cm) en amont de la région à imager. L'effet de transfert de magnétisation résultant de cette technique, bien que significatif, est inférieur à celui constaté en CASL. Pour la plupart des techniques de PASL, l'efficacité de marquage est supérieure à 95% (25). En raison d'imperfections aux extrémités des pulses de marquage, il est nécessaire de prévoir un espace entre le bord distal de la région de marquage et le bord proximal du volume à imager, ce qui augmente le délai de transit du sang marqué (25,26). Or, il existe une hétérogénéité spatiale de ce délai de transit qui peut fortement affecter la quantité de sang marqué perfusant la coupe imagée au temps d'acquisition et ainsi modifier l'intensité du signal de perfusion qui décroît avec la relaxation T1. Ces variations ne peuvent être évaluées à partir d'une seule soustraction. La séquence de PASL de type QUIPSS II améliore cette technique en appliquant un pulse additionnel de saturation sur la région de marquage avant enregistrement du signal afin de mieux contrôler la durée du marquage. Ce procédé rend cette séquence relativement insensible au délai de transit et améliore ainsi la quantification de la perfusion (27).

Sa facilité d'implémentation et la limitation des problèmes pratiques rendent la PASL particulièrement intéressante pour l'évaluation de la perfusion cérébrale en pratique clinique.

PCASL

Il s'agit d'une technique intermédiaire entre les deux précédentes qui tire partie du RSB élevé de la CASL et de la meilleure efficacité de marquage de la PASL (22). Afin de se rapprocher du marquage continu de la CASL, elle utilise un train de pulses de radiofréquence associé à

un gradient appliqué entre deux pulses consécutifs. La PCASL entraîne un moindre dépôt d'énergie dans les tissus que la CASL et ne nécessite pas de matériel additionnel.

VSASL

Comme nous l'avons vu, les techniques précédentes sont basées sur le marquage des spins artériels en amont du cerveau suivi de l'acquisition du signal dans le volume d'intérêt après un certain délai. Dans la VSASL, les spins artériels sont marqués selon la vitesse des flux sanguins sans sélectivité spatiale, y compris dans le volume à imager, éliminant ainsi le temps de transit des spins de la zone de marquage à la région d'intérêt (28,29).

ASL et maladie d'Alzheimer : données de la littérature

La revue de la littérature concernant la perfusion cérébrale mesurée par ASL chez des sujets atteints de MA fait apparaître un nombre limité de publications avec de faibles effectifs étudiés. Ainsi, sur les 13 études faisant partie de la revue d'Alsop et al., une seule s'est intéressée à une population de plus de 25 sujets (30). Les anomalies les plus fréquemment mises en évidence sont une diminution de DSC dans le pré-cunéus et/ou le cingulum postérieur comparativement à des sujets âgés sains. Le cortex pariétal latéral était également fréquemment le siège d'une diminution de DSC. Ces modifications ne peuvent être expliquées par la simple perte de tissu car elles demeuraient significatives après correction de l'atrophie cérébrale. Ces diminutions régionales de DSC sont largement corrélées aux anomalies du métabolisme cérébral constatées en ¹⁸fluorodésoxyglucose (¹⁸FDG)-PET, cette technique ayant fait l'objet de plus vastes travaux que l'ASL dans cette population (31). Les données concernant les lobes temporaux sont plus limitées mais suggèrent une diminution de DSC dans le cortex temporal inféro-latéral; les études qui se sont intéressées aux modifications perfusionnelles des régions temporales médiales mettent en évidence pour certaines une diminution de DSC plus modérée que celle qui peut être observée dans le pré-cunéus et dans les régions pariétales, et pour d'autres une augmentation de DSC dans les régions hippocampiques (32,33).

ETUDE DE LA MARCHE ET MALADIE D'ALZHEIMER

Définition de la marche

La marche est un acte moteur intentionnel, dirigé vers un but, qui assure le déplacement du corps dans un plan horizontal *via* des contraintes posturales et d'équilibre (34). Elle présente trois composantes principales : la locomotion, qui inclut l'initiation de la marche et le maintien de pas rythmés, l'équilibre et la capacité de s'adapter à l'environnement (35). La simplicité apparente de réalisation de la marche bipède cache en réalité une complexité qui explique qu'à l'échelle de l'évolution, il s'agit d'un caractère acquis tardivement et qu'au niveau individuel, un enfant n'adopte pas une stratégie de propulsion similaire à celle d'un adulte avant l'âge de huit ans (34). De multiples niveaux de contrôle interviennent dans la mise en oeuvre de la marche. Sa composante automatique est principalement sous la dépendance de circuits neuronaux spinaux localisés au niveau lombaire (36-38). Ces derniers regroupent des motoneurones et des interneurones, appelés “générateur spinal de la marche”, qui assurent la génération de patterns d'activités motrices rythmiques et automatiques correspondant à l'alternance de mouvements coordonnés de flexion-extension croisés des membres inférieurs, et ce même en l'absence d'afférences sensorielles ou de contrôle par des structures supraspinales (37,39). Cependant, le rôle de ces dernières ne doit pas être occulté. Au niveau cortical, les aires motrices et prémotrices du cortex frontal sont impliquées dans la planification et l'initiation de la marche (40). Au niveau sous-cortical, les ganglions de la base gèrent l'adaptation des mouvements et le cervelet intervient dans leur coordination (35,40). L'hippocampe et la région parahippocampique fournissent des informations concernant la navigation spatiale grâce à leurs afférences sensorielles (40-43). Le mésencéphale est le siège d'une région jouant un rôle important dans la physiologie de la marche appelée zone locomotrice qui comprend, entre autres, le noyau pédonculo-pontin qui est un site terminal de sortie à partir des ganglions de la base et a de ce fait probablement un rôle clé dans la modulation de la marche (44). L'interaction entre toutes ces structures est nécessaire à la réalisation d'une marche efficace et sûre. L'altération d'une région anatomique ou d'un système peut avoir un effet délétère sur l'ensemble du processus.

Analyse de la marche

L'approche spatio-temporelle de la marche la décompose en cycles unitaires à partir du déplacement des pieds dans l'axe longitudinal de déplacement du corps. Chaque cycle de marche est ainsi déterminé à partir des deux repères temporels que sont l'attaque du talon au sol et le décolllement du sol de l'hallux. Un cycle de marche est constitué par l'alternance de phases d'appui et d'oscillation, le corps étant toujours en contact avec le sol par au moins un pied. À partir de cette segmentation peuvent être déterminés des paramètres spatiaux tels que la longueur du pas et de l'enjambée, la largeur du pas, mais aussi temporels comme le temps d'appui unipodal ou la durée du pas (34). Ce dernier paramètre se définit comme le temps écoulé à partir du contact initial d'un pied jusqu'au contact initial de l'autre pied, c'est-à-dire entre les attaques au sol successives du talon de chacun des pieds. La figure 1 résume les principaux paramètres temporels et spatiaux de la marche.

En pratique courante, l'analyse de la marche est réalisée par l'observation clinique. Bien qu'indispensable, cette approche est limitée par l'expertise de l'examineur et présente une faible reproductibilité inter- et intra-observateur (45-48), même en cas d'utilisation de tests standardisés, tel le Performance Oriented Mobility Assessment, qui demeurent subjectifs avec une fiabilité de faible à modérée (49). De plus, un trouble de la marche débutant peut être cliniquement difficile à mettre en évidence même pour un oeil entraîné alors qu'il serait facilement explicité par une étude objective. La méthode d'évaluation objective de la marche la plus simple consiste à mesurer la vitesse de déplacement du patient sur une distance donnée à l'aide d'un chronomètre. Afin d'augmenter le nombre de paramètres accessibles à l'analyse, de nombreuses firmes proposent désormais des outils permettant l'étude instrumentale de la marche. Parmi eux, le système SMTEC FootSwitch[®] (Sport and Medical Technologies SA, Nyon, Suisse) a été validé dans l'étude de la marche du sujet âgé (50). Il consiste en une paire de semelles destinées à être disposées dans les chaussures du sujet étudié. Chaque semelle contient deux capteurs de pression placés pour l'un au niveau du talon et pour l'autre au niveau de l'hallux. Ceux-ci sont reliés *via* un câble à un boîtier enregistreur portatif attaché à la taille (figure 2). Le temps de réponse de ces senseurs est de moins de 0,5 ms. L'épaisseur d'une semelle est d'environ 1 mm. Les données provenant des senseurs sont échantillonnées à une fréquence de 100 Hz, ce qui correspond à une résolution temporelle de 10 ms. Les données sont ensuite transférées depuis le boîtier et analysées à l'aide d'un micro-ordinateur.

Parmi l'ensemble des paramètres spatiaux et temporels de la marche, la variabilité de la durée du pas a démontré son intérêt en clinique. En effet, elle semble être un marqueur sensible et spécifique du contrôle cortical de la marche, en particulier de la mise en jeu des ressources attentionnelles chez les sujets âgés (51,52). De plus, une importante variabilité de la durée du pas constitue un marqueur indépendant du risque de chute chez les sujets âgés institutionnalisés (53).

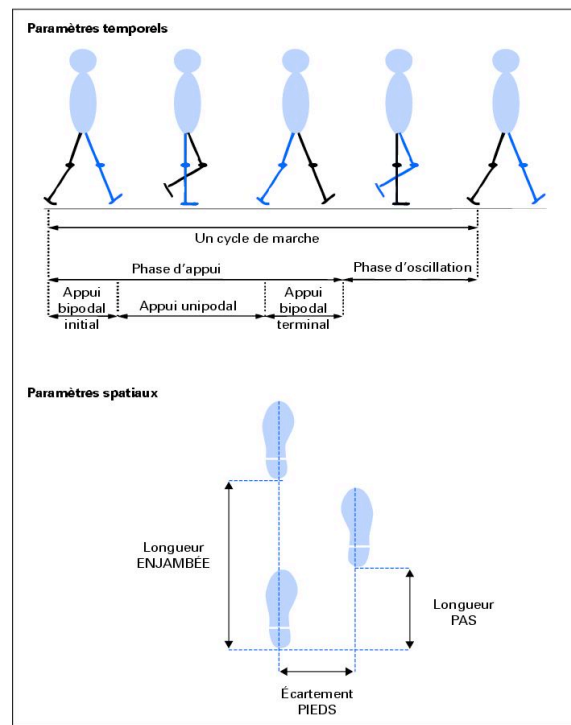


Figure 1. Paramètres temporels et spatiaux de la marche. D'après Beauchet et al (34).



Figure 2. Dispositif SMTEC® FootSwitch. D'après le site internet de la société SMTEC®.

Troubles de la marche et cognition: le paradigme de double tâche

Un paradigme de double tâche se définit comme la réalisation simultanée de deux tâches, l'une dite primaire et l'autre dite secondaire, pour lesquelles des modifications de performances sont mesurées (54). Les paradigmes de double tâche reposent sur l'hypothèse que deux tâches réalisées simultanément interfèrent si elles utilisent des sous-systèmes fonctionnels et/ou cérébraux identiques (55). Dans le cas d'un paradigme mettant en jeu la marche et une autre tâche, l'interférence repose sur l'hypothèse de la mise en jeu conjointe de l'attention. La tâche primaire est alors la tâche dite “attentionnelle” et la tâche secondaire est représentée par la marche (34). Cette tâche attentionnelle peut, par exemple, consister en la réalisation à haute voix d'un compte à rebours ou en l'énumération de noms d'animaux au hasard. En 1997, L. Lundin-Olsson et al. ont montré que le test dénommé “stops walking when talking”, qui cherche à mettre évidence une incapacité marcher en parlant, pouvait être un prédicteur de chute, créant ainsi une nouvelle approche dans l'évaluation du risque de chute basée sur la performance en double tâche (56). De plus, il a été démontré que la marche requérait une plus grande attention chez les sujets âgés que chez les adultes jeunes (57). Ainsi, les modifications de performance dans les conditions de double tâche peuvent être interprétées comme le résultat d'une compétition entre les charges attentionnelles nécessaires à l'accomplissement de chacune des tâches (55). Le déclin des fonctions exécutives contribuerait également à l'augmentation de l'interférence générée par la réalisation d'une double tâche chez les adultes âgés (58). La résistance à cette interférence nécessite une certaine capacité à inhiber les informations environnementales non pertinentes qui mènent à la distraction du sujet. Ainsi, une altération des fonctions exécutives, comme rencontrée au cours de la MA, peut être responsable d'une diminution de la capacité à planifier rapidement une stratégie motrice efficiente nécessaire à la réalisation d'une tâche requérant un niveau attentionnel élevé, tel que marcher en parlant par exemple. Le lien qui unit les modifications de la marche en condition de double tâche, les troubles de la marche du sujet âgé, la survenue d'une démence et d'une chute, reposerait ainsi sur les fonctions exécutives qui sont des processus cognitifs qui contrôlent et régulent d'autres activités cognitives (59,60). La figure 3 propose une synthèse des relations supposées liant contrôle moteur, centres neuroanatomiques et paramètres de la marche.

Chez des patients atteints de MA, Sheridan et al. (61) ont mis en évidence une diminution significative de la vitesse de marche et une augmentation significative de la variabilité du pas

en condition de double de tâche faisant intervenir une énumération aléatoire de nombres, en comparaison à la réalisation de la marche seule. De plus, l'effet de la double tâche était plus important sur la variabilité du pas que sur la vitesse de la marche. Par ailleurs, Dubost et al. ont démontré que contrairement à ce qui est observé chez les sujets jeunes, l'augmentation de la variabilité du pas chez les sujets âgés ne dépendait pas de la réduction de la vitesse de marche mais de la réalisation de la tâche attentionnelle (62).

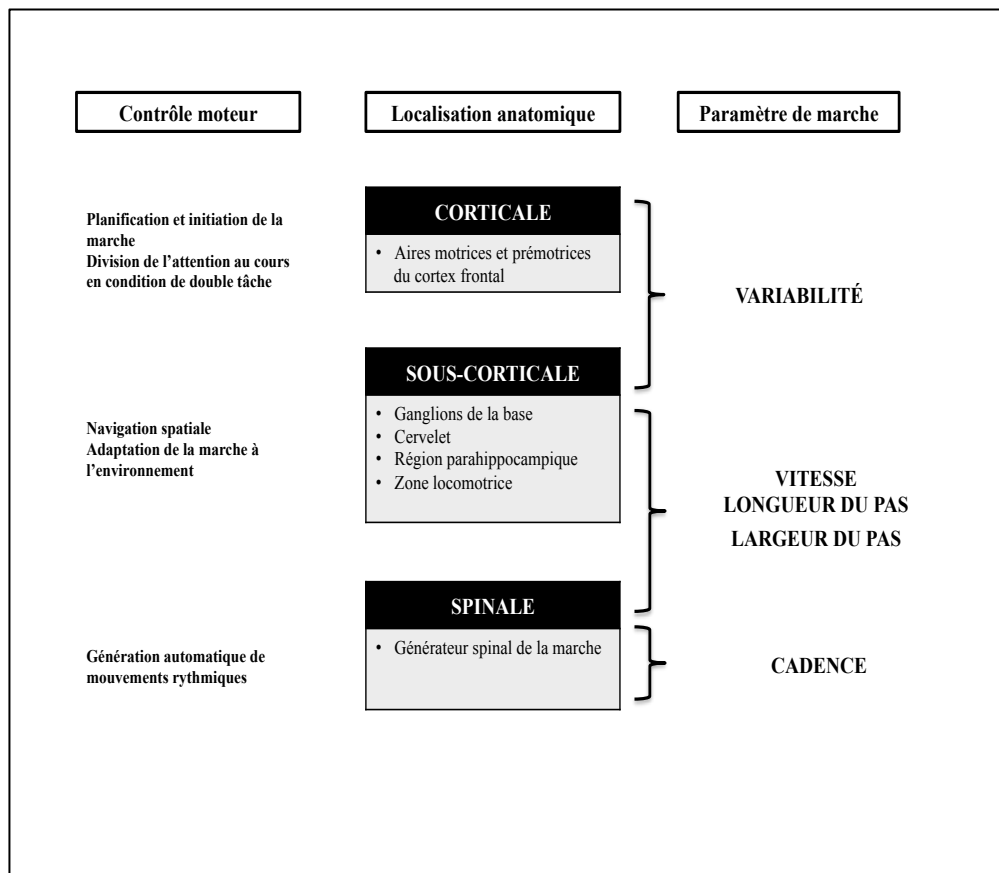


Figure 3. Hypothèses concernant les relations entre contrôle moteur, centres neuroanatomiques et paramètres de la marche. Modifiée d'après Bridenbaugh et Kressig (63).

EVALUATION DE LA PERFUSION CEREBRALE PAR MARQUAGE DE SPIN ARTERIEL ET TROUBLES DE LA MARCHE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Introduction

Le support anatomique des troubles de la marche associés à la MA demeure discuté. Certains auteurs ont mis en avant l'association entre variabilité du pas et volume de leucoaraïose (64-68). Récemment, Beauchet et al. ont démontré un lien entre variabilité du pas et faible volume de matière grise pariétale droite (69).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les relations entre DSC mesuré par séquence PASL de type QUIPSS II, volume de leucoaraïose et paramètres de la marche dans la maladie d'Alzheimer au stade léger.

Matériels et méthodes

Population

Nous avons choisi de n'inclure que des sujets féminins car la leucoaraïose progresse plus rapidement chez les femmes que chez les hommes (70) et que la variabilité de la durée du pas est significativement différente entre les deux sexes (71). L'âge des participants devait être compris entre 65 et 85 ans. Afin de s'affranchir d'une éventuelle asymétrie de perfusion cérébrale liée à la latéralité, tous les sujets inclus étaient droitiers.

Les patients atteints de MA ont été recrutés via les consultations externes du Centre Mémoire de Recherches et de Ressources (CMRR) de la région Centre. Ils devaient présenter une MA au stade léger selon les critères de McKhann (72), définie par un score MMSE compris entre 18 et 26. Leur inclusion est intervenue avant tout traitement par inhibiteurs de la cholinestérase ou par mémantine. Les sujets sains, qui devaient ne pas être institutionnalisés, ont été inclus après examen médical et réalisation d'un test MMSE. Ils ont été recrutés sur la base du volontariat par voie d'affichage. Le critère d'exclusion spécifique à ce groupe était un score MMSE < 26.

Les participants des deux groupes ont bénéficié d'une évaluation cognitive à l'aide du Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en raison de son intérêt dans la pathologie cérébro-vasculaire et car il explore mieux que le MMSE les fonctions exécutives et l'attention (73).

Les participants devaient être affiliés à un régime de sécurité sociale et, en outre, être capables de marcher sur une distance de 15 m en ligne droite sans aide. Les critères d'exclusion communs aux deux groupes étaient les suivants : la présence d'une pathologie médicale ou chirurgicale aiguë survenue dans les 3 derniers mois, des troubles de la marche consécutifs à une maladie neurologique (maladie de Parkinson, pathologie cérébelleuse, neuropathie périphérique, etc.), un syndrome dépressif évolutif, la nécessité d'une aide technique à la marche, un antécédent d'AVC, une acuité visuelle $<2/10^{\circ}$, une mauvaise maîtrise de la langue française orale ou écrite, une dénutrition, la prise de médicaments psychoactifs (neuroleptiques, benzodiazépines, morphine, etc.), une pathologie cardiaque ou respiratoire invalidante, une pathologie de la substance blanche (sclérose en plaque, etc.), l'existence d'une mesure de protection juridique et, enfin, la présence d'une contre-indication à la réalisation d'une IRM (stimulateur cardiaque, claustrophobie, etc.).

Cette étude a été conduite en accord avec les standards éthiques de la Déclaration d'Helsinki (1983) et a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) local.

Évaluation de la marche

Les paramètres de marche ont été enregistrés à l'aide du système de semelles SMTEC[®] FootSwitch décrit plus haut. Il a été demandé aux participants de marcher avec leurs chaussures habituelles à une vitesse normale en ligne droite sur une distance de 10 m dans des conditions correctes d'éclairage et en l'absence de contrainte environnementale (bruit). Une pression supérieure à 40 g/cm² entraînait l'activation des senseurs et définissait l'état de contact avec le sol. Le premier contact était défini par le début d'activation du capteur sous le talon et le dernier contact correspondait au moment où le senseur sous l'hallux cessait d'être activé.

L'exploitation des données réalisée à l'aide du logiciel SMTEC[®] Foot Analysis a permis le calcul de la moyenne de la durée du pas et du coefficient de variation de la durée du pas selon la formule suivante: $100 \times (\text{dévi}ation\ standard / \text{moyenne})$.

Au cours des tests de marche, il a ainsi été demandé aux participants de réaliser, dans un ordre randomisé, les tâches suivantes: marcher seulement et marcher en comptant à rebours de 1 en 1 à partir de 50.

Protocole d'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie encéphalique a été réalisée à l'aide d'une IRM 1,5T (GE HDx, GE Medical Systems, Milwaukee, Etats-Unis). Le protocole d'acquisition incluait les séquences suivantes:

-Séquence axiale fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): temps de répétition (TR) = 10000 ms, temps d'écho (TE) = 140 ms, temps d'inversion (TI) = 2200 ms, nombre d'excitations (NEX) = 1, épaisseur de coupe = 5 mm, espace intercoupe = 1 mm, champ de vue = 22 x 22 cm, matrice d'acquisition = 256 x 256.

-Séquence axiale fast-spin echo T2: TR = 3500 ms, TE = 102 ms, NEX = 2, épaisseur de coupe = 5 mm, espace intercoupe = 1 mm, champ de vue = 22 x 22 cm, matrice d'acquisition = 256 x 256.

-Séquence volumique axiale 3D T1 inversion recovery fast SPGR: TR = 10 ms, TE = Min, TI = 600 ms, angle de bascule = 10°, NEX = 1, champ de vue = 24 x 24 cm, épaisseur de coupe = 1,3 mm, nombre de sections = 124, matrice d'acquisition = 256 x 256.

-Séquence de perfusion par technique d'ASL pulsée de type QUIPSS II: TR = 2000 ms, TE = 20 ms, 161-200 moyennages, 8 coupes axiales de 7-8 mm d'épaisseur, jointives, matrice d'acquisition = 64 x 64, temps d'acquisition = 6 min, $TI_1 = 610$ ms, $TI_2 = 617$ ms + 122 ms par coupe.

Analyses statistiques

Afin de permettre des analyses par régions encéphaliques d'intérêt, un découpage spatial des données d'ASL a été réalisé à l'aide de cartographies standardisées adaptées aux sujets âgés (74,75). La liste de ces régions est donnée par la table 1. Pour chaque entité spatiale, un index d'asymétrie (IA) de DSC a été calculé afin d'être intégré aux analyses. Il a été défini de la façon suivante : $IA = (gauche - droite) / (gauche + droite)$.

La volumétrie de la leucoaraïose a été réalisée à partir des séquences FLAIR à l'aide du logiciel MRIcro qui repose sur une technique semi-automatique reproductible (76). Le volume de leucoaraïose a été normalisé pour tenir compte des variations du volume crânien (77). Chaque hémisphère cérébral a été divisé en six régions : frontale, pariétale, occipitale, temporale, péri-ventriculaire et ganglions de la base (striatum, globus pallidus, capsules interne et externe et insula).

L'âge, le score MoCA, les volumes de leucoaraïose, les paramètres de marche et les données d'ASL des patients et des témoins ont été comparés à l'aide du test de Mann-Whitney.

Deux séries d'études de corrélation avec calcul du coefficient de Spearman ont été réalisées. La première concerne les volumes relatifs de leucoaraïose chez les sujets atteints de MA : nous avons étudié les corrélations entre la moyenne du pas et la variabilité du pas avec les volumes relatifs de leucoaraïose, en simple et en double tâche. La seconde série concerne les données d'ASL et a été réalisée dans les deux groupes. Elle a consisté en l'analyse des corrélations entre durée moyenne du pas en simple tâche avec l'âge et les données d'ASL, entre variabilité du pas en simple tâche avec l'âge et les données d'ASL, entre durée moyenne du pas en double tâche avec l'âge et les données d'ASL et enfin entre variabilité du pas en double tâche avec l'âge et les données d'ASL.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. Le seuil de significativité (p-value) retenu était de 0,05.

Table 1. Liste des Régions Hémisphériques Cérébrales Considérées pour l'Analyse des Données de Marquage de Spin Artériel.

Régions hémisphériques cérébrales analysées
Lobe frontal
Insula
Ganglions de la base
Lobe limbique
-Cingulum antérieur
-Cingulum postérieur
-Hippocampe, région parahippocampique et région amygdaloïde
Lobe pariétal
Lobe occipital
Substance blanche totale
Substance grise totale

Résultats

Quatorze patientes atteintes de MA et 18 témoins âgés sains ont été recrutés. L'âge moyen dans le groupe MA était de 77,79 ans (DS = 6,59) et de 70,50 ans (DS = 5,09) dans le groupe contrôle. Chez les malades, le temps moyen écoulé depuis le diagnostic de MA était de 3 ans (DS = 2) quand le MMSE moyen s'élevait à 19 (DS = 3). Parmi les 14 patientes atteintes de MA, 13 ont été capables de réaliser l'ensemble des tests de marche. Onze d'entre elles présentaient des données d'ASL exploitables. Tous les témoins ont pu réaliser les tests de marche ; parmi eux, 15 sujets disposaient également de données d'ASL analysables. Les données d'ASL inexploitable correspondaient à des valeurs incohérentes de DSC. La table 2 collige les données cliniques des participants des deux groupes. La figure 4 représente une cartographie de DSC dans les plans axial et coronal chez un sujet atteint de MA avec variabilité du pas élevée en double tâche.

La moyenne et la variabilité de la durée du pas différaient significativement entre les deux groupes, que ce soit en simple ou en double tâche. En condition de simple tâche, la durée moyenne du pas dans le groupe MA était significativement plus élevée que dans le groupe contrôle (1,15 s contre 1,05 s) alors que la variabilité du pas y était plus faible (0,03 s contre 0,07 s). En condition de double tâche, la durée moyenne du pas augmentait dans les deux groupes et demeurait significativement plus élevée dans le groupe MA que dans le groupe contrôle (1,50 s contre 1,19 s). Cependant, la variabilité du pas augmentait dans le groupe MA (0,07) mais diminuait dans le groupe témoin (0,04).

Le volume relatif de leucoaraïose était significativement plus important dans le groupe MA que dans le groupe contrôle au sein des régions péri-ventriculaires droites ($p = 0,017$) et gauches ($p = 0,024$).

Dans le groupe MA, il n'y avait pas de corrélation entre les paramètres de marche et les volumes relatifs de leucoaraïose, quel que soit le paradigme de marche.

Dans le groupe contrôle, il n'a pas été démontré de corrélation significative entre les paramètres de marche et le DSC en simple et en double tâche. **En revanche, dans le groupe MA**, il a été mis en évidence une corrélation positive significative (coefficient = 0,65, $p = 0,037$) entre le DSC du lobe limbique gauche et la variabilité du pas en condition de double tâche (figure 5). De plus, dans le même groupe, les analyses statistiques ont révélé une corrélation positive significative (coefficient = 0,75, $p = 0,012$) entre l'index d'asymétrie de DSC des lobes limbiques et la variabilité du pas en condition de double tâche (figure 6).

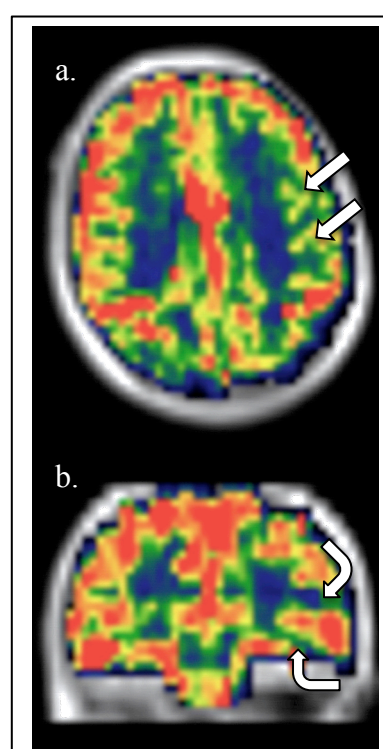
Aucune corrélation significative entre le DSC de chacune des sous-parties limbiques étudiées (cingulum antérieur, cingulum postérieur et aire comprenant les régions hippocampique, parahippocampique et amygdaloïde) et les paramètres de marche n'a été démontrée, quel que soit le paradigme.

Dans le groupe MA, nous avons également observé des corrélations significatives entre DSC et paramètres de marche en simple tâche. La première est une corrélation négative (coefficient = -0,64, $p = 0,04$) entre l'index d'asymétrie temporel de DSC et la durée moyenne du pas. La seconde est une corrélation positive (coefficient = 0,62, $p = 0,04$) entre l'index d'asymétrie pariétal de DSC et la variabilité de la durée du pas.

Table 2. Comparaison des Données Cliniques entre Patients et Témoins

Paramètre	MA n Moyenne (DS)	Témoins n Moyenne (DS)	p-value
Age	14 77.79 (6.59)	18 70.50 (5.09)	0.004
MoCA	14 14.50 (4.38)	18 25.94 (2.48)	<0.001
Moyenne du pas en simple tâche	13 1.15 (0.08)	18 1.05 (0.07)	0.002
Variabilité du pas en simple tâche	13 0.03 (0.02)	18 0.07 (0.21)	0.001
Moyenne du pas en double tâche	13 1.50 (0.29)	18 1.19 (0.10)	<0.001
Variabilité du pas en double tâche	13 0.07 (0.04)	18 0.04 (0.02)	0.004

Figure 4. Cartographies axiale (a.) et coronale (b.) du débit sanguin cérébral évalué par marquage de spin artériel, fusionnées avec les coupes pondérées en T1 correspondantes chez une patiente présentant une haute variabilité du pas en double tâche. Les couleurs chaudes codent les débits élevés et les couleurs froides les débits bas. Il existe une diminution du débit sanguin cérébral dans les régions pariétales (flèches droites) et temporales (flèches courbes) gauches.



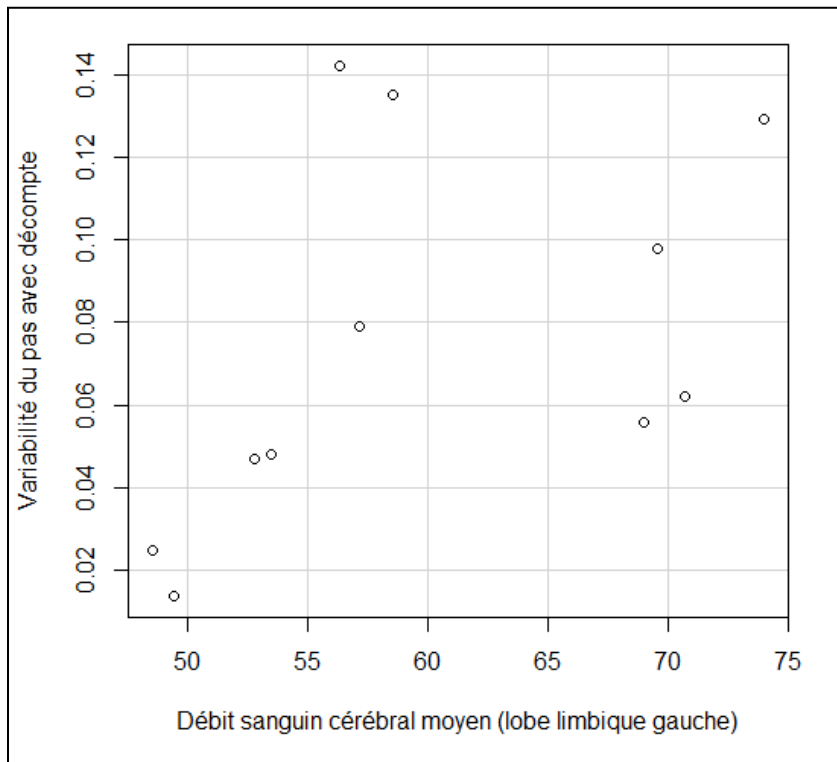


Figure 5. Nuage de points entre le débit sanguin cérébral moyen du lobe limbique gauche et la variabilité du pas avec décompte chez les patients (double tâche).

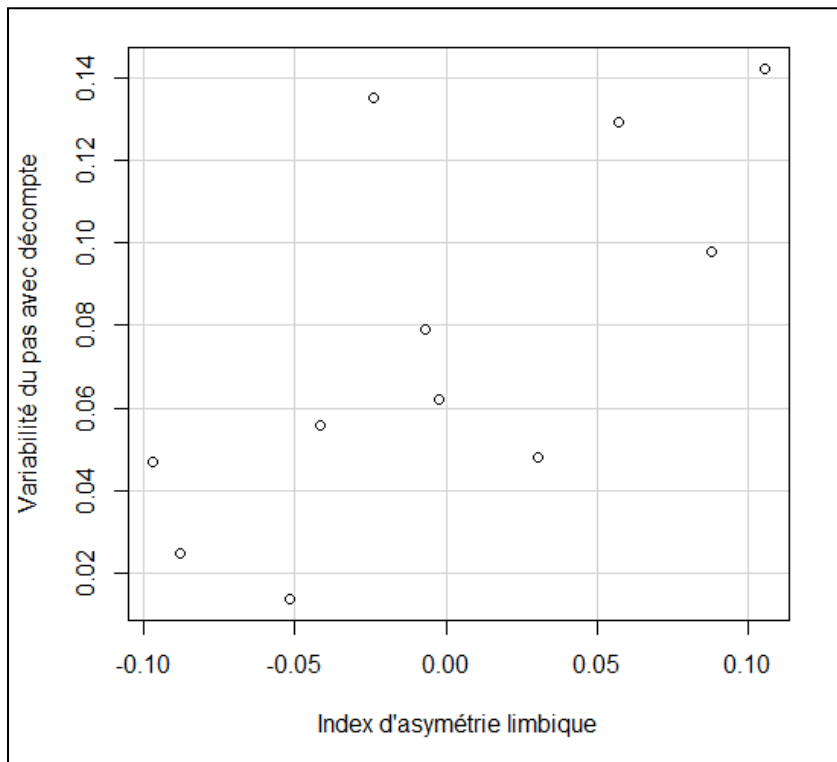


Figure 6. Nuage de points entre l'index d'asymétrie limbique de débit sanguin cérébral et la variabilité du pas avec décompte chez les patients (double tâche).

Discussion

Les paramètres de marche étudiés étaient significativement différents entre les deux groupes. Le principal résultat des analyses statistiques est la mise en évidence d'une corrélation positive significative dans le groupe MA entre la variabilité du pas en double tâche et le DSC du lobe limbique gauche d'une part, et entre la variabilité du pas en double tâche et l'index d'asymétrie de DSC des lobes limbiques d'autre part. Ces données suggèrent que dans notre population de patientes droitières, une importante variabilité du pas était associée à des valeurs élevées de DSC limbique gauche et à une plus grande asymétrie de DSC des lobes limbiques. Cependant, les valeurs de DSC ne différaient pas significativement entre le groupe MA et le groupe contrôle, y compris au sein des lobes limbiques, suggérant que les valeurs de DSC chez les patientes demeuraient dans des valeurs physiologiques. La présence d'un DSC limbique gauche plus élevé chez les patientes présentant une grande variabilité du pas en double tâche, et donc un trouble de la marche, peut être interprétée de deux façons. La première est que cette corrélation est le reflet d'une augmentation de l'activité neuronale limbique en vertu du couplage neurovasculaire. En effet, DSC et activité neuronale sont bien corrélés comme l'a démontré une étude comparant DSC mesuré en ASL et métabolisme cérébral évalué par ^{18}F FDG-PET chez des patients atteints de MA (78). La seconde hypothèse est que cette augmentation de DSC reflète un phénomène de compensation (79) dont le but est de recruter des populations neuronales saines dans une aire anatomique affectée par la MA. Cette compensation semble efficace tant que la marche est effectuée en simple tâche mais devient insuffisante lorsque plusieurs tâches sont réalisées simultanément, comme le suggère l'augmentation de la variabilité du pas en condition de double tâche chez les sujets souffrant de MA.

Ces résultats mettent en avant l'implication du système limbique dans la régulation de la marche. En effet, les structures limbiques sont interposées entre l'hypothalamus et le néocortex et forment un pont entre les réponses autonomiques et volontaires aux changements de l'environnement. Selon le modèle développé par Takakusaki (80), l'initiation de la marche fait intervenir à la fois des processus volontaires, impliquant le cortex cérébral, et émotionnels, médiés par le système limbique. Ces deux systèmes reçoivent des informations sensorielles internes et externes. Au cours d'expériences de marche virtuelle chez des sujets sains, il a été mis en évidence une activation limbique (81) ; par ailleurs, une étude a observé une augmentation du DSC mesuré en ASL au repos dans le gyrus cingulaire chez des patients

souffrant de MA (32). Récemment, une association entre peur de tomber et variabilité du pas a été établie dans une population de sujets âgés institutionnalisés (82). Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que la corrélation positive entre le DSC du lobe limbique gauche et la variabilité du pas serait au moins en partie liée au niveau d'anxiété des sujets et donc à l'activité du système limbique.

Dans notre étude, les patientes souffrant de MA présentaient un volume de leucoaraïose significativement plus élevé que les témoins. Cependant, aucune différence significative de DSC n'a été observée entre les deux groupes. Ce résultat contraste avec les données rapportées par d'autres études qui observaient une diminution globale ou régionale du DSC mesuré par ASL chez des sujets présentant des lésions confluentes de leucoaraïose (83) ou une MA (30), en comparaison à des témoins âgés sains. Notre travail ne met pas en évidence de corrélation entre le volume de leucoaraïose et les paramètres de marche chez les patients. L'analyse visuelle du signal FLAIR des lobes limbiques, qui ne faisaient pas l'objet d'une analyse spécifique dans notre protocole, ne retrouvait pas de lésion de leucoaraïose quel que soit le groupe. Ceci renforce l'hypothèse que la corrélation entre le DSC du lobe limbique gauche et l'index d'asymétrie limbique de DSC avec la variabilité du pas en double tâche dans le groupe MA pourrait être la conséquence du substratum de la MA et non celle de la leucoaraïose associée à cette pathologie.

Cette étude présente certaines limites. En effet, la petite taille des groupes restreint la puissance statistique des analyses. Cependant, le parti pris de n'inclure que des individus de sexe féminin et droitiers nous a permis d'obtenir des groupes expérimentaux particulièrement homogènes. Les résultats de ce travail nécessitent toutefois d'être confirmés chez les sujets masculins. Enfin, l'absence d'identification de corrélation entre la variabilité du pas et le DSC des sous-régions limbiques étudiées pourrait être expliquée par une résolution spatiale insuffisante de la technique d'ASL employée.

CONCLUSION

L'étude que nous avons menée améliore la compréhension de la physiopathologie des troubles de la marche chez la femme âgée souffrant de MA au stade léger en suggérant l'implication du système limbique dans ce contexte. Elle met d'autre part en avant l'intérêt de l'évaluation de la perfusion cérébrale par ASL dans l'exploration de la pathologie démentielle. Ce type de séquence pourrait être intégré au protocole d'exploration initiale par IRM des troubles

cognitifs du sujet âgé, permettant ainsi la réalisation dans le même temps d'une analyse morphologique et fonctionnelle. Enfin, son inocuité et sa reproductibilité ouvrent la voie aux études longitudinales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Apr;159(4):405–11.
2. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Oct;53(10):1681–7.
3. Jamour M, Becker C, Synofzik M, Maetzler W. [Gait changes as an early indicator of dementia]. *Z Gerontol Geriatr*. 2012 Jan;45(1):40–4.
4. Marquis S, Moore MM, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye JA, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*. 2002 Apr;59(4):601–6.
5. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med*. 2002 Nov 28;347(22):1761–8.
6. Puisieux F, Pardessus V, Bombois S. [Dementia and falls: two related syndromes in old age]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005 Dec;3(4):271–9.
7. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, et al. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1696–703.
8. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. I. Theory and error analysis. *J Nucl Med*. 1983 Sep;24(9):782–9.
9. Warwick JM. Imaging of brain function using SPECT. *Metab Brain Dis*. 2004 Jun;19(1-2):113–23.
10. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol*. 2005 Dec;32(5):294–314.
11. Eastwood JD, Lev MH, Provenzale JM. Perfusion CT with iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan;180(1):3–12.
12. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):249–65.
13. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, Silva AC, Williams DS, Grandis DJ, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed*. 1994 Mar;7(1-2):75–82.
14. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 1998 Sep;40(3):383–96.
15. Buxton RB. Quantifying CBF with arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Dec;22(6):723–6.
16. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):346–59.
17. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Jan 1;89(1):212–6.
18. Ye FQ, Berman KF, Ellmore T, Esposito G, van Horn JD, Yang Y, et al. H₂(15)O PET validation of steady-state arterial spin tagging cerebral blood flow measurements in humans. *Magn Reson Med*. 2000 Sep;44(3):450–6.
19. Liu TT, Brown GG. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 May;13(3):517–25.

20. Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May;17(2):315–38.
21. Petcharunpaisan S. Arterial spin labeling in neuroimaging. *World Journal of Radiology*. 2010;2(10):384.
22. Wu W-C, Fernández-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2007 Nov;58(5):1020–7.
23. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology*. 1998 Aug;208(2):410–6.
24. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med*. 2006 Feb;55(2):219–32.
25. Wong EC. Quantifying CBF with pulsed ASL: technical and pulse sequence factors. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Dec;22(6):727–31.
26. Barbier EL, Lamalle L, Décorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):496–520.
27. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med*. 1998 May;39(5):702–8.
28. Wong EC, Cronin M, Wu W-C, Inglis B, Frank LR, Liu TT. Velocity-selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 2006 Jun;55(6):1334–41.
29. Golay X, Hendrikse J, Lim TCC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging*. 2004 Feb;15(1):10–27.
30. Alsop DC, Dai W, Grossman M, Detre JA. Arterial spin labeling blood flow MRI: its role in the early characterization of Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):871–80.
31. Herholz K, Carter SF, Jones M. Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol*. 2007 Dec;80 Spec No 2:S160–167.
32. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):856–66.
33. Alsop DC, Casement M, de Bazelaire C, Fong T, Press DZ. Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer’s disease. *Neuroimage*. 2008 Oct 1;42(4):1267–74.
34. Beauchet O, Berrut G. [Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006 Sep;4(3):215–25.
35. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol*. 2007 Jan;6(1):63–74.
36. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):268–79.
37. Dietz V. Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol*. 2003 Aug;114(8):1379–89.
38. Vinay L, Cazalets JR, Clarac F. Evidence for the existence of a functional polysynaptic pathway from trigeminal afferents to lumbar motoneurons in the neonatal rat. *Eur J Neurosci*. 1995 Jan 1;7(1):143–51.
39. Clarac F, Cattaert D, Le Ray D. Central control components of a “simple” stretch reflex. *Trends Neurosci*. 2000 May;23(5):199–208.

40. Jahn K, Zwergal A. [Functional imaging of locomotion and navigation. Physiology and neurodegeneration]. *Nervenarzt*. 2010 Dec;81(12):1450–5.
41. Nutt JG, Horak FB, Bloem BR. Milestones in gait, balance, and falling. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):1166–74.
42. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):125–37.
43. Moser EI, Kropff E, Moser M-B. Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:69–89.
44. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson’s disease. *Brain*. 2000 Sep;123 (Pt 9):1767–83.
45. Bilney B, Morris M, Webster K. Concurrent related validity of the GAITRite walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait. *Gait Posture*. 2003 Feb;17(1):68–74.
46. Young SJ, Pratt J, Chau T. Misperceiving the speed-accuracy tradeoff: imagined movements and perceptual decisions. *Exp Brain Res*. 2009 Jan;192(1):121–32.
47. Eastlack ME, Arvidson J, Snyder-Mackler L, Danoff JV, McGarvey CL. Interrater reliability of videotaped observational gait-analysis assessments. *Phys Ther*. 1991 Jun;71(6):465–72.
48. Krebs DE, Edelstein JE, Fishman S. Reliability of observational kinematic gait analysis. *Phys Ther*. 1985 Jul;65(7):1027–33.
49. van Uden CJT, Besser MP. Test-retest reliability of temporal and spatial gait characteristics measured with an instrumented walkway system (GAITRite). *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 May 17;5:13.
50. Beauchet O, Herrmann FR, Grandjean R, Dubost V, Allali G. Concurrent validity of SMTEC footswitches system for the measurement of temporal gait parameters. *Gait Posture*. 2008 Jan;27(1):156–9.
51. Beauchet O, Dubost V, Aminian K, Gonthier R, Kressig RW. Dual-task-related gait changes in the elderly: does the type of cognitive task matter? *J Mot Behav*. 2005 Jul;37(4):259–64.
52. Beauchet O, Kressig RW, Najafi B, Aminian K, Dubost V, Mourey F. Age-related decline of gait control under a dual-task condition. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Aug;51(8):1187–8.
53. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001 Aug;82(8):1050–6.
54. Abernethy B. Dual-task methodology and motor skills research: Some applications and methodological constraints. *Journal of Human Movement Studies*. 1988;14(3):101–32.
55. Pashler H. Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychol Bull*. 1994 Sep;116(2):220–44.
56. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. “Stops walking when talking” as a predictor of falls in elderly people. *Lancet*. 1997 Mar 1;349(9052):617.
57. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture*. 2002 Aug;16(1):1–14.
58. Allali G, Kressig RW, Assal F, Herrmann FR, Dubost V, Beauchet O. Changes in gait while backward counting in demented older adults with frontal lobe dysfunction. *Gait Posture*. 2007 Oct;26(4):572–6.
59. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621–6.

60. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998 Dec;12(4):335–9.
61. Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Nov;51(11):1633–7.
62. Dubost V, Kressig RW, Gonthier R, Herrmann FR, Aminian K, Najafi B, et al. Relationships between dual-task related changes in stride velocity and stride time variability in healthy older adults. *Hum Mov Sci*. 2006 Jun;25(3):372–82.
63. Bridenbaugh SA, Kressig RW. Quantitative gait disturbances in older adults with cognitive impairments. *Curr Pharm Des*. 2014;20(19):3165–72.
64. Tell GS, Lefkowitz DS, Diehr P, Elster AD. Relationship between balance and abnormalities in cerebral magnetic resonance imaging in older adults. *Arch Neurol*. 1998 Jan;55(1):73–9.
65. Kerber KA, Enrietto JA, Jacobson KM, Baloh RW. Disequilibrium in older people: a prospective study. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):574–80.
66. Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol*. 2003 Jun;60(6):835–9.
67. Rosano C, Kuller LH, Chung H, Arnold AM, Longstreth WT Jr, Newman AB. Subclinical brain magnetic resonance imaging abnormalities predict physical functional decline in high-functioning older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):649–54.
68. O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996 Apr;168(4):477–85.
69. Beauchet O, Annweiler C, Celle S, Bartha R, Barthélemy J-C, Roche F. Higher gait variability is associated with decreased parietal gray matter volume among healthy older adults. *Brain Topogr*. 2014 Mar;27(2):293–5.
70. van den Heuvel DMJ, Admiraal-Behloul F, ten Dam VH, Olofsen H, Bollen ELEM, Murray HM, et al. Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9):1699–701.
71. Hollman JH, Youdas JW, Lanzino DJ. Gender differences in dual task gait performance in older adults. *Am J Mens Health*. 2011 Jan;5(1):11–7.
72. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9.
73. Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJV, Mehta Z, Rothwell PM. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1290–3.
74. Lemaître H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):900–11.
75. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002 Jan;15(1):273–89.
76. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):23–9.

77. Ferguson KJ, Wardlaw JM, Edmond CL, Deary IJ, MacLullich AMJ. Intracranial area: a validated method for estimating intracranial volume. *J Neuroimaging*. 2005 Jan;15(1):76–8.
78. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez PM, Reddin JS, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan;8(1):51–9.
79. Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):404–11.
80. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1483–91.
81. Iseki K, Hanakawa T, Shinozaki J, Nankaku M, Fukuyama H. Neural mechanisms involved in mental imagery and observation of gait. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):1021–31.
82. Ayoubi F, Launay C, Annweiler C, Fantino B, Kabeshova A, Beauchet O. Fear of falling, falls, and gait variability in older community-dwelling individuals: is there an association? *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jul;61(7):1236–8.
83. Bastos-Leite AJ, Kuijter JPA, Rombouts SARB, Sanz-Arigita E, van Straaten EC, Gouw AA, et al. Cerebral blood flow by using pulsed arterial spin-labeling in elderly subjects with white matter hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Aug;29(7):1296–301.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

M. Camille FABER

Thèse n°

27 pages - 2 tables - 6 figures

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence du sujet âgé. Les troubles de la marche sont fréquents dans ce contexte et leurs mécanismes restent discutés. Ils grèvent le pronostic fonctionnel et sont associés à une augmentation significative du risque de chute. Une technique IRM de développement récent et utilisable en routine, le marquage de spin artériel, plus connue sous son nom anglais d'arterial spin labeling (ASL), permet de quantifier la perfusion cérébrale en utilisant le sang comme produit de contraste endogène de façon totalement non invasive.

La première partie de ce travail expose les différentes techniques de quantification de la perfusion cérébrale en mettant l'accent sur les techniques d'ASL et sur les données de la littérature concernant l'étude de la perfusion cérébrale en ASL dans la MA.

La deuxième partie présente une approche théorique de la marche, le concept de double tâche et les conséquences de la MA sur les paramètres de la marche.

Enfin est exposé un travail de recherche prospectif et contrôlé visant à évaluer les relations entre les troubles de la marche et le flux sanguin cérébral mesuré par ASL chez des sujets présentant une MA.

Cette étude met en avant le rôle du système limbique dans la physiopathologie de ces troubles.

Mots clés :

ASL
Maladie d'Alzheimer
Marche

Jury :

Président : Monsieur le professeur Laurent BRUNEREAU
Membres : Monsieur le docteur Frédéric ANDERSSON
Monsieur le professeur Jean-Philippe COTTIER
Madame le professeur Caroline HOMMET

Date de la soutenance : 22 Octobre 2014