



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05210111 +01511511 1 +00000000
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 2021

THÈSE N° 219/21

ÉTUDE DE L'ALTÉRATION DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE PAR L'IRM DE DIFFUSION CHEZ LES MALADES PARKINSONIENS

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/06/2021

PAR

Mlle. BELAIDI KHAOULA

Née le 28 NOVEMBRE 1995 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS

IRM de diffusion - DTI - Parkinson - Connectivité Structurale
Ganglions de la base - Substance Blanche - Substance Grise

JURY

M. AALOUANE RACHID.....	PRÉSIDENT	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Psychiatrie		
M. BOUJRAF SAID.....	RAPPORTEUR	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Biophysique Et de Méthode d'IRM clinique		
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	JUGES	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Radiologie		
M. BENZAGMOUT MOHAMMED.....		Professeur d'Enseignement Supérieur de Neurochirurgie
M. SOIRTI ZOUHAYER.....		
M. ALAMI BADERREDDINE.....	Professeur Agrégé de Biophysique	



ANNÉE 2021

THÈSE N° 219/21

ÉTUDE DE L'ALTÉRATION DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE PAR L'IRM DE DIFFUSION CHEZ LES MALADES PARKINSONIENS

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 /06/2021

PAR

Mlle. BELAIDI KHAOULA

Née le 28 NOVEMBRE 1995 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS

IRM de diffusion – DTI – Parkinson – Connectivité Structurale
Ganglions de la base – Substance Blanche – Substance Grise

JURY

M. AALOUANE RACHID.....	PRÉSIDENT
Professeur d'Enseignement Supérieur de Psychiatrie	
M. BOUJRAF SAID.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Enseignement Supérieur de Biophysique Et de Méthode d'IRM clinique	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	JUGES
Professeur d'Enseignement Supérieur de Radiologie	
M. BENZAGMOUT MOHAMMED.....	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Neurochirurgie	
M. SOUIRTI ZOUHAYER.....	
Professeur d'Enseignement Supérieur de Neurologie	
M. ALAMI BADERREDDINE.....	
Professeur Agrégé de Biophysique	

Remerciements

Au rapporteur de ce travail, Cher Professeur, Monsieur Saïd BOUJRAF.

Professeur d'Enseignement Supérieur de Biophysique et de méthodes d'IRM clinique et Directeur du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

Je tiens à vous remercier Monsieur pour votre encadrement bienveillant, vos encouragements chaleureux et votre disponibilité continue auprès de mes questions et sollicitations.

== . . . == . . . == . . . == . . . ==

Au Président de Jury, Monsieur AALOUANE RACHID.

Professeur d'Enseignement Supérieur de Psychiatre et chef de service de psychiatre au centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès.

Membre du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, acceptez pour cela Monsieur mes sincères remerciements.

== . . == . . == . . == . . ==

À nos respectueux membres de Jury,

Monsieur **MAAROUFI MUSTAPHA.**

*Professeur d'Enseignement Supérieur de Radiologie et chef de service de
du service de Radiologie au centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès.
Membre du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de
médecine et de pharmacie de Fès.*

Monsieur **BENZAGMOUT MOHAMMED.**

*Professeur d'Enseignement Supérieur de Neurochirurgie et Vice-Directeur
du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de médecine et de
pharmacie de Fès.*

Monsieur **SOUIRTI ZOUHAYER.**

*Professeur d'Enseignement Supérieur de Neurologie et Directeur du
centre de Diagnostic au centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès.
Membre du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de
médecine et de pharmacie de Fès.*

Monsieur **ALAMI BADERREDDINE.**

*Professeur Agrégé de Biophysique.
Membre du laboratoire de neurosciences cliniques à la faculté de
médecine et de pharmacie de Fès.*

Merci Messieurs de bien vouloir participer à ce jury, vous me faites
l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail.

Recevez ma profonde reconnaissance.

— . . — . . — . . — . . —

À ma chère famille,

Pour votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru.

Vous m'êtes très précieux. Merci pour tout. Je vous aime tellement.

== . . = . . = . . = . . =

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	6
MALADIE DE PARKINSON.....	9
A. Neuropathogène.....	11
B. Symptômes et Diagnostic.....	13
MODÈLE DES CIRCUITS CORTICO–BASO–THALAMO–CORTICAUX DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	17
A. Les Circuit cortico–baso–thalamo–corticaux.....	20
1. Circuit cortico–baso–thalamo–cortical moteur.....	22
2. Circuit cortico–baso–thalamo–cortical associative.....	24
3. Circuit cortico–baso–thalamo–cortical affectif.....	26
B. La voie directe, indirecte et hyperdirecte des ganglions de la base.....	28
1. La voie directe.....	28
2. La voie indirecte.....	29
3. La voie hyperdirecte.....	30
IRM DE DIFFUSION ET IMAGERIE EN TENSEUR DE DIFFUSION.....	31
A. Principes de l'IRM de diffusion.....	32
B. Acquisition des images de diffusion.....	33
C. L'imagerie en tenseur de diffusion.....	36
D. Tenseur de la diffusion.....	37
E. Les indices de la diffusion.....	40
F. Lecture et interprétation des données DTI.....	43
G. Tractographie.....	45
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	46
A. Participants.....	47
B. Acquisition des données de diffusion.....	48
C. Outil d'analyse DTI : ExploreDTI.....	49
D. Reconstruction des fichiers DTI.....	50
E. Pré–traitement des données de diffusion.....	53
F. Sélection des régions d'intérêt (ROIs : Regions Of Interest).....	54
G. Atlas des régions d'intérêt anatomiques.....	57
H. Tractographie.....	92
1. Tractogramme du circuit moteur.....	94

2. Tractogramme du circuit affectif.....	97
3. Tractogramme du circuit affectif.....	100
RÉSULTATS.....	103
A. Résultats qualitatifs du tenseur de diffusion.....	104
B. Comparaison descriptive des résultats quantitatifs du tenseur de la diffusion.....	122
1. Résultats quantitatifs descriptifs des ROIs (aires corticales et ganglions de la base)	122
2. Résultats quantitatifs descriptifs de la tractographie.....	133
C. Analyse statistique des résultats.....	152
1. Résultats d'analyse statistique des ROIs.....	152
2. Résultats d'analyse statistique des faisceaux de SB relatifs aux ROIs.....	153
DISCUSSION.....	159
A. Substance grise.....	161
1. Dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur.....	161
2. Dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical associatif.....	165
3. Dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif.....	169
4. Régions communes entre les trois circuits.....	173
B. Substance blanche.....	180
1. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur.....	180
2. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical associatif.....	184
3. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif.....	186
4. Noyau gris de la base.....	188
CONCLUSION.....	194
RÉSUMÉ.....	199
BIBLIOGRAPHIE.....	202

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMP : Aire motrice primaire	MD : Mean diffusion
AMS : Aire motrice supplémentaire	MP : Maladie de Parkinson
CBTC : cortico-baso-thalamo-cortical	NAcc : Noyau Accumbens
CCA : Cortex cingulaire antérieur	NC : Noyau caudé
CL : Corps de Lewis	NGB : Noyaux gris de la base
COF : Cortex orbitofrontal	NST : Noyau sous-thalamique
COFL : Cortex orbitofrontal latéral	PUT : Putamen
COFM : Cortex orbitofrontal médial	ROI : Regions of interest
CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral	SB : Substance blanche
CPP : Cortex pariétal postérieur	SG : Substance grise
DTI : Diffusion tensor Imaging	SNc : Substance noire pars compacta
FA : Fractional anisotropy	SNr : Substance noire pars reticulata
GP : Globus pallidus	
GPe : Globus pallidus externe	
GPi : Globus pallidus interne	

INTRODUCTION

Bien que la maladie de Parkinson soit une maladie neurodégénérative touchant principalement les noyaux gris sous-corticaux, il a été prouvé que plusieurs anomalies structurales de la substance grise corticales et de la substance blanche apparaissent également avec la progression de la maladie aboutissant à une altération extensive de la qualité de la connectivité cérébrale chez le malade parkinsonien, chose qui se manifeste sur le plan clinique par l'apparition d'une variété de symptômes non-moteurs s'ajoutant au syndrome parkinsonien moteur classique.

La DTI étant une méthode d'IRM non invasive, sensible aux modifications microstructurales du tissu nerveux permet aux chercheurs en neurosciences d'investiguer ces changements structuraux occurrents dans la substances grise et dans la substance blanche des cerveaux des patients parkinsoniens à travers l'analyse de la diffusibilité de l'eau dans ces tissus.

Dans le but de déceler le dérangement de la connectivité structurale des circuits cérébraux chez les malades parkinsoniens, nous avons amené une étude analytique de type transversal ou nous avons comparé les valeurs des marqueurs de diffusion : l'anisotropie fractionnelle (FA) et la diffusion moyenne (MD) relatifs aux régions d'intérêt anatomiques distinctes et particulières entre deux groupes d'individu : i.10 patients parkinsoniens vs ii.6 sujets contrôles.

Le plan de notre recherche a été conçu sous la lumière des hypothèses suivantes :

1. Les valeurs des facteurs FA et MD à travers les régions cérébrales d'intérêt chez les patients parkinsoniens seront différentes de ceux des cas témoins contrôles et cette variation est une conséquence médiate du déficit en dopamine conjoint à la maladie.
2. Les altérations microstructurales de la substances grise et de la substance blanche décelées à travers la DTI seraient la cause d'un dérangement extensif

de la connectivité cérébrale dans plusieurs circuits de fonction différente chez les patients parkinsoniens.

3. La dopamine serait un neuromodulateur essentiel pour la manœuvre de réseaux cérébraux de fonctions multiples – cognitive, comportementale et émotionnelle, au-delà du contrôle des mouvements volontaires.

La comparaison descriptive et statistique des marqueurs de la diffusion entre les deux échantillons a démontré des variations significatives des caractéristiques de la diffusion par plusieurs régions cérébrales chez les malades parkinsoniens par rapport aux contrôle sains.

Ce résultat suggère le retentissement vraisemblable du déficit en dopamine sur l'intégrité structurale du tissu nerveux par ces deux composantes grise et blanche dans des circuits anatomo-fonctionnels différents, et approuve l'importance de la dopamine dans la gestion de plusieurs habilités : motrices, cognitive, comportementales et affectives chez l'Human.

MALADIE DE PARKINSON

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.

DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

Première page de l'essai de James Parkinson sur la maladie de Parkinson

En 1817, le médecin britannique James Parkinson publia le 1^{er} essai clinique décrivant avec précision la maladie de Parkinson, à l'époque Parkinson dénomma la maladie "la paralysie agitante" – "Shaking Palsy", plus tard le neurologue Jean-Martin Charcot la renomma "maladie de Parkinson" à son honneur. Actuellement, la maladie de Parkinson est la deuxième plus fréquente affection neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer au monde, et est cause d'handicap moteur et de déclin cognitif des sujets atteints.

De loin, la maladie de Parkinson est la première étiologie des syndromes parkinsoniens dont l'existence témoigne le déficit en dopamine dans les circuits neuronaux, plus précisément dans les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux. Le manque en ce neuromédiateur fut attaché à la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta¹.

A. Neuropathogène :

La maladie de Parkinson est définie par la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta associée à la l'agrégation des **corps de Lewy** dans les corps cellulaires des neurones¹. Les corps de Lewy sont des formations protéiques anormales composées de neurofilaments de structure altérée qui apparaissent dans le tissu cérébral suite à l'endommagement des cellules neuronales².

En phase pré-clinique, les corps de Lewy se déposent dans les neurones DA de la SNc (en pré synaptique) et causent une dégénérescence synaptique et axonales tout en aval³. À l'installation de la MP, Les premiers signes moteurs ne deviennent cliniquement manifeste qu'après une perte de 80% en dopamine dans le Putamen⁴.

Dans le but d'investiguer la relation en l'agrégation des corps de Lewy et la progression de la maladie de Parkinson, *Braak et al. (2009)* ont poursuivi l'évolution

de la distribution des corps de Lewy dans l'encéphale des malades parkinsoniens dans le temps. Au final, leur observation scientifique a été en faveur d'une vraisemblable association entre la dissémination des corps de Lewy dans les différentes régions cérébrales du mésencéphale au cortex cérébral et le développement de symptômes moteurs et non moteurs sur le plan clinique chez les patients⁵ (Tableau 1).



Image 1 : Classification de Braak de la Maladie de Parkinson⁵

Phase	Régions atteintes (Extension des Corps de Lewy)	Signes cliniques
1	Bulbe rachidien et bulbe olfactif	Phase pré-clinique
2	Pont du Tronc cérébral	
3	Mésencéphale	Symptômes moteurs
4	Lobe limbique	
5	Néocortex	Symptômes non moteurs
6	Cortex moteur et sensoriel primaires	

Tableau 1 : Corrélation de la présentation clinique de la MP avec l'extension des CL dans le système nerveux central selon Braak⁵

B. Symptômes et Diagnostic :

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est clinique et ne demande aucun examen complémentaire. Les signes moteurs sont initialement unilatéraux et asymétriques, cette asymétrie persiste tout au long de la maladie.

Le syndrome Parkinsonien inclus :

- Tremblement de repos : Pathognomonique mais non obligatoire pour retenir le diagnostic. Tremblement lent, disparaissant aux mouvements, touche les extrémités, les lèvres et le menton, aggravé par l'émotion et le calcul mental.
- Rigidité plastique : Se présente par une raideur des extrémités et de la nuque associée à une attitude en antéflexion.

L'examen clinique trouve une résistance constante à la mobilisation passive.

- Akinésie (absence du mouvement), Bradycardie (lenteur du mouvement), Hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement) : se manifestent par micrographie, gêne à la réalisation des activités quotidiennes (se raser, manipulation des objets...) et des troubles de la marche. L'examen clinique trouve : hypomimie et voix monocorde, ralentissement des gestes alternatifs rapides et pauvreté des mouvements spontanés, perte du ballant du bras, lenteur de la marche (marche à petits pas) avec décomposition du demi-tour.

Autres signes non moteurs font également partie du tableau de la maladie, ces symptômes deviennent de plus en plus importants et invalidants avec la progression de la maladie dans le temps que le patient soit sous traitement ou non⁶ (Tableau 2).

A long terme (8 à 15 ans), environ 30% des patients développent une démence secondaire au Parkinson. Le risque de déclin cognitif augmente avec l'âge, la sévérité du parkinsonisme en particulier la rigidité, et la profondeur de l'instabilité posturale et des troubles de la marche⁶.

Le syndrome démentiel s'installe de façon insidieuse et progressive, et intéresse au moins deux des quatre fonctions cognitives cardinales (attention, mémoire, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales). Aux stades évolués, l'examen clinique et l'évaluation neuropsychologique trouvent une dégradation cognitive fonctionnelle qui retentit de manière directe et non négligeable sur la vie sociale, professionnelle et personnelle. La démence est attribuée au Parkinson si les signes ne peuvent être exclusivement attribués ni aux troubles moteurs, ni aux troubles dysautonomiques, ni à tout autres troubles neuropsychiatriques⁶.

La présence de signes de dysautonomie est habituelle chez le parkinsonien de type : constipation, incontinence urinaire, hypotension orthostatique, dysfonctionnement sexuel, trouble de la sudation, intolérance du froid et de la chaleur.

Altérations cognitives	Altérations comportementales
<p>– Troubles de l'attention : Infléchissement et fluctuation de l'attention spontanée, plus marquée au cours des performances qui demandent beaucoup de concentration.</p> <p>– Troubles des fonctions exécutives : Défiance en initiation, en programmation, et en formation des idées. Diminution de la flexibilité cognitive. Difficulté à la maintenance de performance cognitive. Bradypsychie.</p> <p>– Troubles des fonctions visuo-spatiales : Détérioration de la perception, de l'orientation et de la construction visuospatiale.</p> <p>– Troubles de la mémoire : Déficit en remémoration (préservation de la réponse après sensibilisation par indice), la reconnaissance étant</p>	<p>– Hallucinations et Désillusions : Hallucinations visuelles complexes (des personnages, des animaux ou des objets). Désillusions surtout paranoïdes : Infidélité et jalousie conjugale, Phantom Boarder syndrome.</p> <p>– Troubles de l'humeur et modifications des traits de la personnalité : Dépression (13%PD-D*) et Anxiété (30-49%PD-D), l'irritabilité et l'agressivité sont moins fréquentes. L'humeur expansive est très rarement observée chez les parkinsoniens.</p> <p>– Trouble de la motivation : L'apathie est présente chez 17 à 70% des sujets parkinsoniens⁷</p> <p>– Troubles de sommeil : Les troubles de comportement au cours du sommeil paradoxal (RBD, Sleep Behavioral Disorder) et la somnolence diurne excessive ont été</p>

<p>relativement meilleure que la remémoration libre.</p> <p>Handicap a l'apprentissage de novo.</p> <p>– Langage :</p> <p>Les patients présentent souvent des troubles de la fluence verbale mais ils sont rarement aphasiques.</p> <p>Ils présentent également des difficultés à trouver les mots convenables au discours et à la compréhension des phrases complexes.</p>	<p>significativement lié à la PD-D*.</p> <p>RBD augmente le risque de développer les hallucinations et les désillusions.</p> <p>– Troubles des habitudes et des impulsions :</p> <p>Dans le cadre du syndrome de la dysrégulation du dopamine (DDS) secondaire aux traitements anti-parkinsoniens : Punding, Gambling, achats compulsifs, hypersexualité et Binge Eating.</p>
--	--

Tableau 2 : Symptômes associés à la démence secondaire à la MP⁶

**Parkinson's Disease Dementia*

MODÈLE DES CIRCUITS
CORTICO-BASO-THALAMOCORTICAUX
DANS LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une pathologie neurologique hétérogène qui se manifeste par une variété signes moteurs et non moteurs. Au-delà de la dénervation dopaminergique nigrostriatale, les mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes sont beaucoup plus complexes et touchent plusieurs régions cérébrales corticales et souscorticales. Sur le schéma ci-dessous figure les régions et les voies impliquées dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson. Ces éléments présentent en même temps les composants des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux et des voies directe, indirecte et hyperdirecte des ganglions de la base.

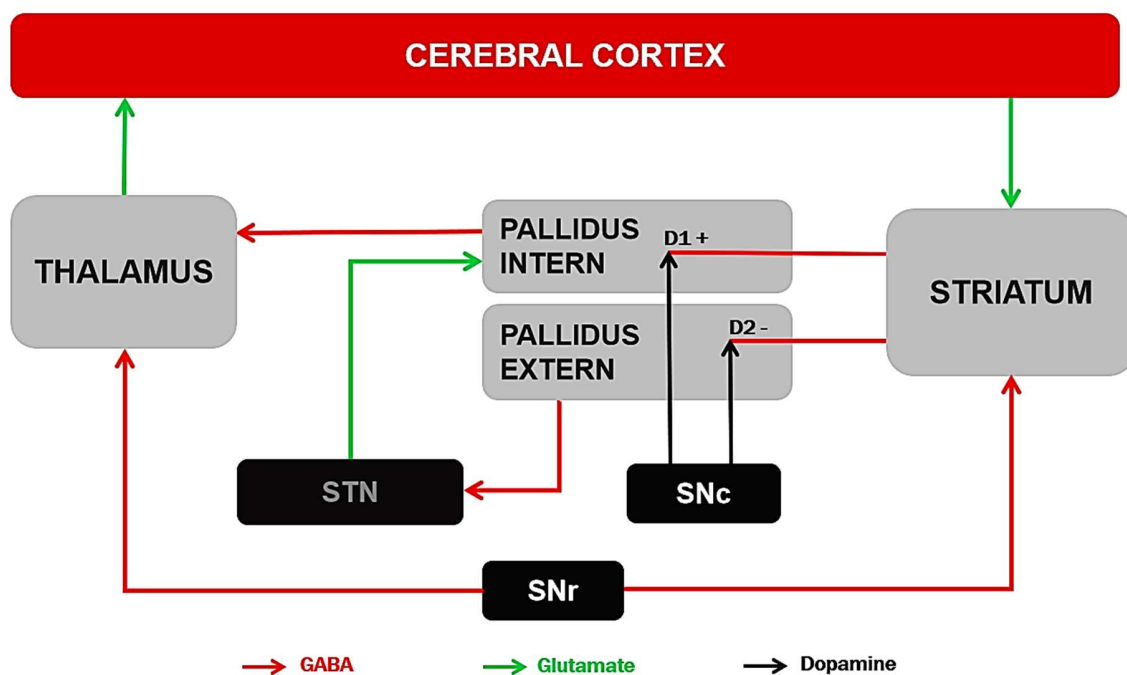


Figure 1: Schéma simplifié de la circuité Ganglions de base – Thalamus – Cortex : régions, connexions et neurotransmetteurs. Reproduit à partir des travaux de recherche d'Alexander et al. "Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions"⁸

Le fonctionnement approprié des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux exige la libération de la dopamine dans noyaux gris de la base⁹.

Le déficit ou l'accès en dopamine dans les voies des ganglions de la base est à l'origine de mouvements anormaux (parkinsonisme, dystonie, chorée, tics) ainsi qu'autres troubles de nature cognitive, affective et comportementale⁹.

A. Les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux

Les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux sont des organisations cérébrales complexes ayant été décrit la première fois par *Alexander et al.* en 1986.

Selon *Alexander et al.*, les ganglions de la base forment avec plusieurs régions corticales et thalamiques distinctes un nombre de circuits neuronaux parallèles mais séparés sur le plan structurel et fonctionnel¹⁰. Chaque circuit rassemble des régions topographiques précises du Striatum, du Pallidum, de la substance noire, du Thalamus et du cortex cérébral. Le diagramme de base est similaire entre tous les circuits.

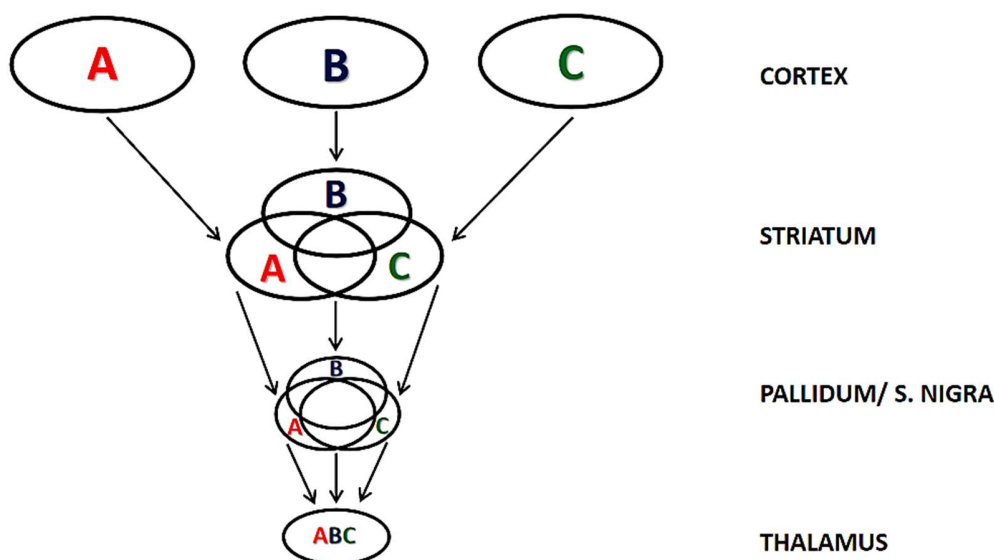


Figure 2 : Diagramme de base des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux. Reproduit à partir des travaux de recherche d'*Alexander et al.* "Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex"

Chaque circuit contient plusieurs entrées corticostriatales se chevauchant partiellement, et qui sont par la suite progressivement intégrées en passant à travers le pallidum et la substance noire dans une zone thalamique restreinte⁸. Ensuite chaque circuit est partiellement fermé par les projections thalamocorticales destinées vers une région des sources corticales de départ⁸.

Il semblerait donc que dans les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux, les mécanismes intégratifs canalisent plusieurs entrées corticostriatales vers une seule zone corticale en passant progressivement par le niveau striatal, pallido-nigral et thalamique. Le nombre exact des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux reste difficilement définissable, cependant quatre cercles sont à présent assez bien décrits :

Le circuit moteur, Le circuit oculomoteur, Le circuit préfrontal ou associatif, et Le circuit limbique ou affectif⁸.

Notre étude correspond à une analyse de la microstructure des composants de ses circuits cérébraux (Nœuds et Liens de connexion) dépendant des ganglions de la base et par conséquent de la dopamine chez un échantillon de malades parkinsoniens en comparaison avec un échantillon de sujets contrôles, dans le but d'objectiver la dégradation de la qualité de la connectivité cérébrale dans chacun de ces circuits, chose qu'on estime être à l'origine des signes cliniques moteurs et non moteurs observés chez les malades de Parkinson.

1. Le circuit moteur

En 1989 *Albin et al.* proposèrent le rôle majeur des ganglions de la base dans le contrôle des mouvements volontaires¹¹. De la programmation, l'initiation à l'exécution, les noyaux gris de la base contrôlent par leurs voies d'actions directe, indirecte et hyperdirecte, l'excitation et l'inhibition du cortex moteur. L'observation de patients parkinsoniens trouve que ces sujets ont des difficultés à initier les mouvements volontaires ce qui suggère davantage le rôle des ganglions de la base dans l'exécution des mouvements¹². Le désordre des ganglions gris de la base peut aboutir à un large spectre de troubles moteurs allant de troubles hyperkinétiques (Chorée, maladie de Huntington, Dyskinésie et mouvements anormaux) aux troubles hypokinétiques tels la maladie de Parkinson¹¹.

Sur le plan anatomo-fonctionnel, le striatum dorsal (Putamen) intègre les influx afférents de l'ensemble du cortex cérébral puis canalise l'influx résultatif vers les aires motrices primaire et supplémentaire en passant par le thalamus ventrolatéral¹⁰.

L'aire supplémentaire motrice joue avec les noyaux de la base un rôle particulier dans la programmation et l'exécution des mouvements complexes¹⁰, on admet que la détérioration des fonctions motrices observée au cours de la MP est dû en partie à l'altération des connections entre l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base¹⁰. Convenablement, les malades parkinsoniens présentent des difficultés à la réalisation des mouvements complexes nécessitant une programmation préalable¹². De plus, ces mêmes difficultés motrices ont été observées chez des sujets porteurs de lésions de l'aire motrice supplémentaire en dehors de la maladie de Parkinson.

Les lésions de l'aire motrice supplémentaire ont été également associées chez l'Humain à la survenue d'akinésie globale⁸. Étant un symptôme cardinal dans la MP, il est

concevable de supposer que l'akinésie chez les sujets parkinsoniens est une conséquence du défaut de la stimulation de l'AMS consécutif au déficit en transmission dopaminergique dans le striatum dorsal.

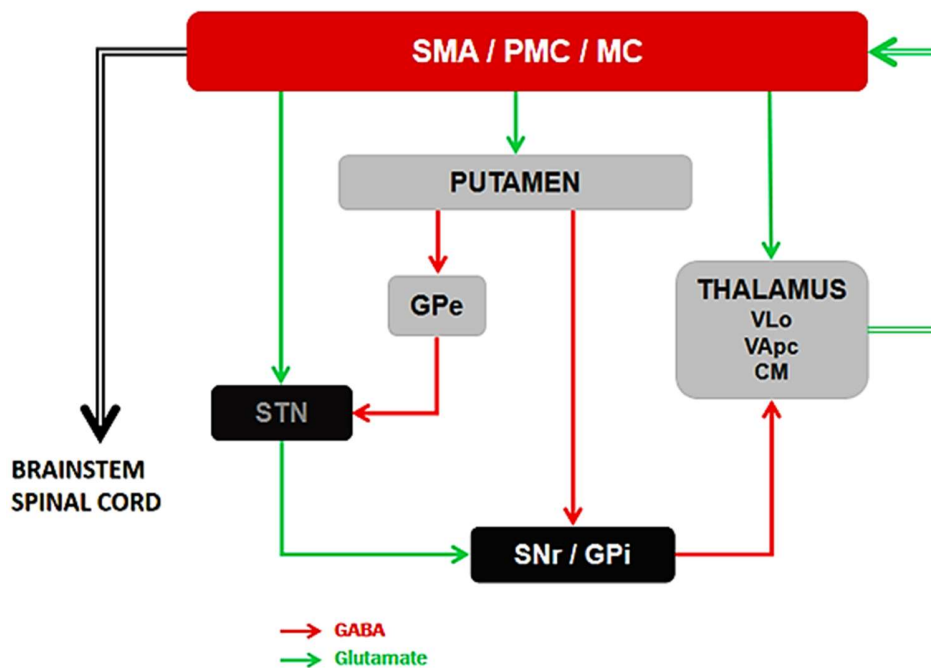


Figure 3 : Schéma simplifiée du circuit moteur cortico-baso-thalamo-cortical. L'aire motrice primaire forme un cercle fermé avec le reste du circuit corticobasal. Les aires motrices supplémentaire et prémotrice et les aire somatosensorielles primaire et associative forme aussi des circuits ouverts avec l'AMP toujours via le striatum dorsal.

Reproduit à partir des travaux de recherche d'Alexander et al. "Basal ganglia-thalamocortical circuits: "Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions"¹⁰. **SMA**: supplementary motor area. **PMC**: premotor cortex. **MC**: primary motor cortex. **GPI**: internal segment of the globus pallidus. **SNr**: substantia nigra pars reticulata. **GPe**: external segment of the globus pallidus. **STN**: subthalamic nucleus. **VLo**: subthalamic nucleu. **VApC**: n.ventralis anterior, pars par vocellaris. **CM**: n. centrum medianum

2. Le circuit préfrontal associatif

À part le contrôle des mouvements volontaires, les noyaux gris de la base intervient aussi dans le contrôle des fonctions cognitives exécutivesⁱ et supérieures¹⁰. Ce contrôle est assuré à travers les connections entre le cortex préfrontal associatif et le noyau caudé dans le circuit cortico-baso-thalamo cortical préfrontal.

La boucle CBTC préfrontale est subdivisée en deux circuits distincts parallèles, viz. Le **circuit préfrontal dorsolatéral** et Le **circuit orbitofrontal latéral**.

Les projections corticales du circuit préfrontal dorsolatéral se jettent dans le secteur dorsolatéral du noyau caudé pour gagner le thalamus et retourner vers cortex préfrontal dorsolatéral à nouveau. Dans le circuit orbitofrontal les projections corticales se jettent dans le secteur ventromédial du noyau caudé, cette région reçoit également des afférents auditives et visuelles des aires associatives temporales. Par la suite les efférents passent par le thalamus et regagnent le COFL via les projections thalamocorticales.

Au cours de la MP les signes moteurs apparaissent beaucoup plus précocement que les signes cognitifs, ceci est expliqué par la prédominance de la déplétion en dopamine dans le striatum dorsal i.e. le circuit moteur¹³. Quand le malade parkinsonien commence à développer des symptômes de nature cognitive, le processus dégénératif serait par extension propagé au noyau caudé.

ⁱ Les fonctions cognitives exécutives : ensemble des habilités supérieures spécifique à l'espèce humaine : Attention, mémoire de travail, sélection et intégration des informations sensorielles et temporo-spatiales, capacité de raisonnement, de jugement, et de prise de décision, flexibilité intellectuelle et capacité de modification des règles et des plans.

Les lésions du CPFDL sont associée au déficit en mémoire visuospatiale et en mémoire à court terme¹⁴. D'autre part, l'ablation du COFL résulte une attitude persévérante du comportement chez le singe, c.-à-d. le singe perd la capacité de switcher vers le comportement approprié selon le contexte, et maintient assidument un seul comportement quoiqu'il soit inadapté au contexte¹⁵, le même dysfonctionnement est observé en cas de lésion du noyau caudé¹⁶.

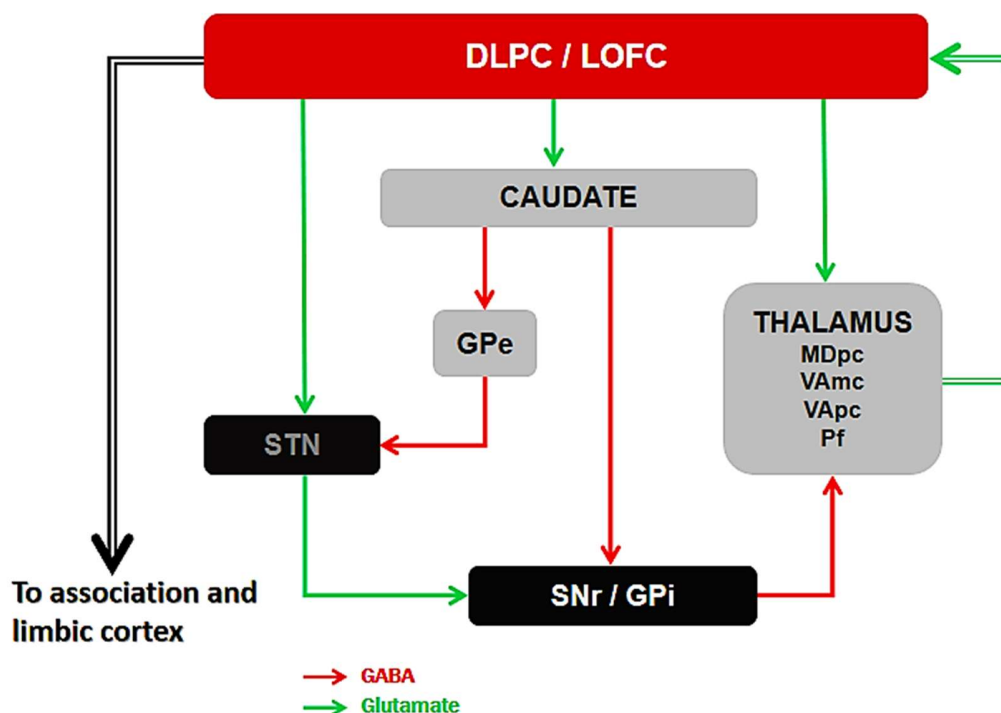


Figure 4 : Schéma simplifiée du circuit préfrontal cortico-baso-thalamo-cortical.

Reproduit à partir des travaux de recherche d'Alexander et al. "Basal ganglia-thalamocortical circuits : Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions"¹⁰. **DLPC:** dorsolateral prefrontal cortex. **LOFC:** Lateral orbitofrontal cortex. **GPI:** internal segment of the globus pallidus. **SNr:** substantia nigra pars reticulata. **GPe:** external segment of the globus pallidus. **STN :** subthalamic nucleus. **MDpc :** n. medialis dorsalis pars parvicellularis. **VAmc:** n. ventralis anterior pars magnocellularis. **VApc :** n.ventralis anterior, pars parvocellularis. **Pf :** n. parafascicularis.

3. Le circuit limbique affectif

Le circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif engage plusieurs régions corticales et souscorticales de nature limbique avec le noyau accumbens¹⁰. Ce dernier reçoit des projections afférentes de l'amygdale, de l'hippocampe, du cortex périrhinal, du cortex cingulaire antérieur (CCA), du cortex orbitofrontal médial (COFM) et du lobe temporal, et renvoie ses efférents vers le thalamus¹⁰. Par la suite la boucle CBTC affective se ferme par des projections thalamocorticales allant du MDmc vers le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal médial¹⁰.

Le circuit limbique diffère des autres circuits cortico-baso-thalamo-corticaux par quelques détails structuraux : 1. dans le pallidum ventral, on n'arrive pas à individualiser des régions ventrales et des régions dorsales selon lesquelles les projections striatales se répartissent, par conséquent, dans ce circuit, il n'est pas clair si les NGB fonctionnent selon leurs voies classiques directe et indirecte ou non¹⁰. 2. le pallidum ventral présente des efférents directs vers autres structures limbiques souscorticales : l'hypothalamus, l'habenula, et l'aire tegmentaire ventrale (ATV)¹⁰.

Les fonctions exactes de la boucle CBTC limbique restent mal élucidées, tout de même, on admet que ce circuit intervient dans genèse des émotions et de la motivation, puisque que les cibles terminales du circuit (CCA et COFM) sont impliquées dans la procession des phénomènes affectifs et motivationnels¹⁷, en plus de l'attention sélective.

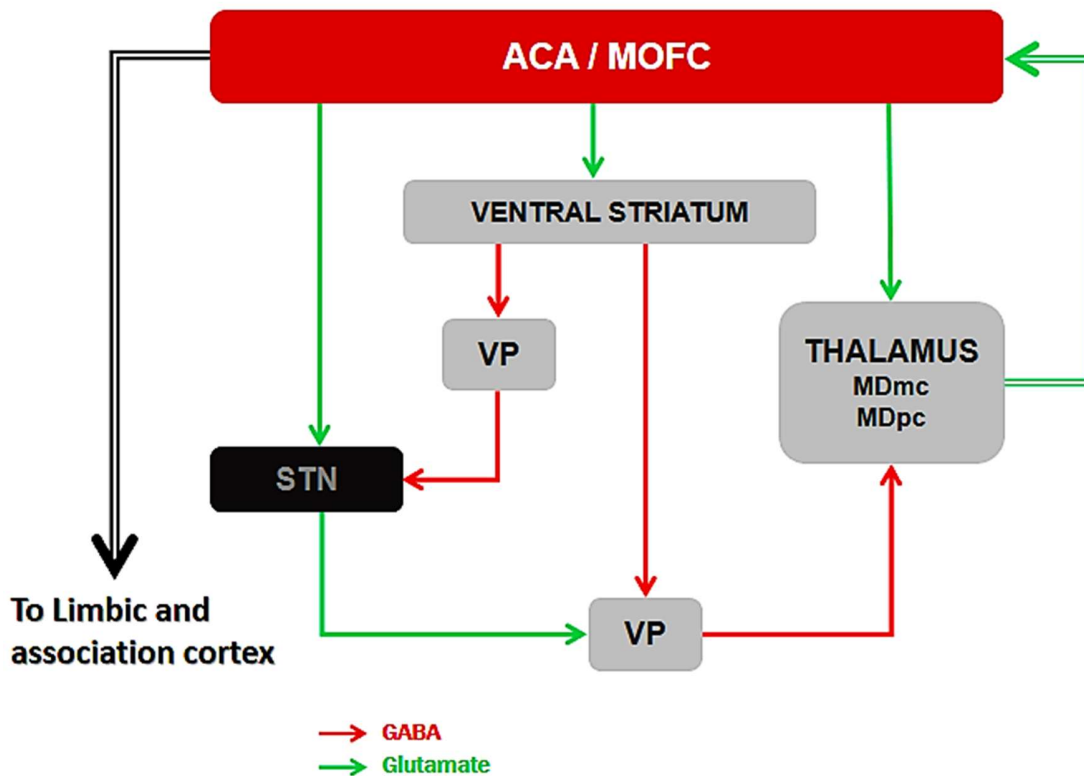


Figure 5 : Schéma simplifiée du circuit oculomoteur cortico-baso-thalamo-cortical.

Reproduit à partir des travaux de recherche d'Alexander et al. "Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions"¹⁰. **ACA**: Anterior cingulate area, **MOFC**: medial orbitofrontal cortex. **VP**: ventral pallidum. **VS** : ventral striatum. **MDmc** : n. medialis dorsalis pars magnocellularis. **MDpc** : n. medialis dorsalis pars parvocellularis.

B. La voie directe, indirecte et hyperdirecte des ganglions de la base : Là où la dopamine intervient.

La voie directe et indirecte présente les deux modèles traditionnels du fonctionnement corticobasal proposé en 1989 par *Albin et al.* Une troisième voie fut décrite par *Nambu et al.* en 2002, dépendante du noyau sous thalamique et dénommée la voie hyperdirecte¹⁸.

1. La voie directe (Figure 6)

Dans cette voie les noyaux de sortie : le globus pallidus interne (GPI) et la substance noire pars reticulata (SNr) exercent directement un effet inhibiteur quasi-continu sur les aires de commande motrice à travers l'inhibition du thalamus. L'ébauche du mouvement exige la désinhibition du thalamus, c'est à ce stade qu'intervient la dopamine. En se fixant sur les récepteurs D1 des cellules striatales (innervation phasique), la dopamine entreprend l'effet inhibiteur du striatum sur le GPI et la SNr, ce qui par conséquent libère le thalamus de l'effet supprimeur des noyaux de sortie. Le mouvement dès alors est permis.

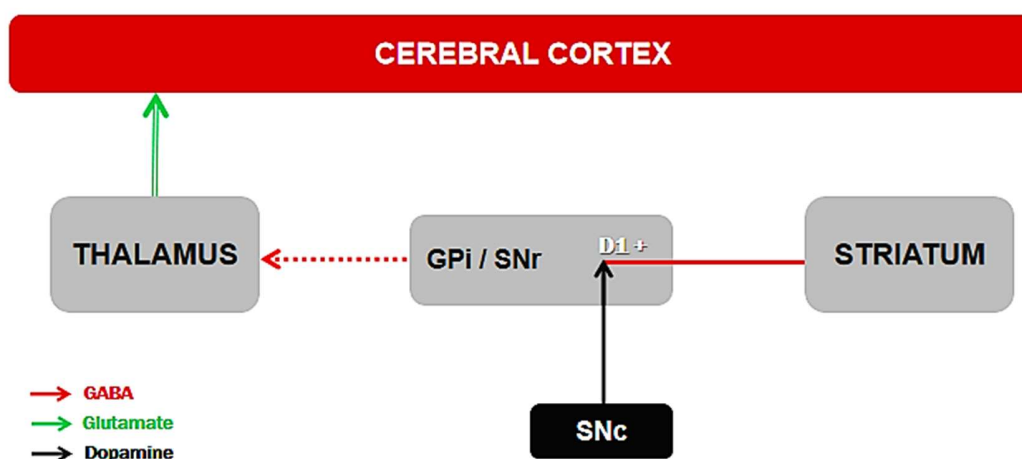


Figure 6 : Schématisation de la voie directe des ganglions de la base.

2. La voie indirecte (Figure 7)

L'activité de cette voie dépend principalement du globus pallidus externe (GPe) et du noyau sous-thalamique (NST). En dehors de la stimulation dopaminergique, le striatum a le pouvoir d'inhiber par ses projections GABAnergiques le GPe qui a lui-même un effet supprimeur sur le NST. Quand le NST est opérant, il agit positivement sur le GPi et la SNr, et maintient leur action inhibitrice sur le thalamus.

Pour déléguer le mouvement, la levée de l'effet inhibiteur du striatum sur le GPe est nécessaire pour rendre le NST inopérant. C'est alors où la dopamine intervient de nouveau. La fixation de la dopamine sur les récepteurs D2 des cellules striatales (innervation tonique), abolit l'effet inhibiteur striatal sur le GPe, le GPe redevient actif et exerce son effet dépressif sur le NST. Les noyaux de sortie (GPi/SNr) ne sont donc plus maintenus stimulés par le NST et ne sont plus actifs, le thalamus se trouve ainsi libre, désinhibé, et excite le cortex cérébral. Le mouvement dès alors est permis.

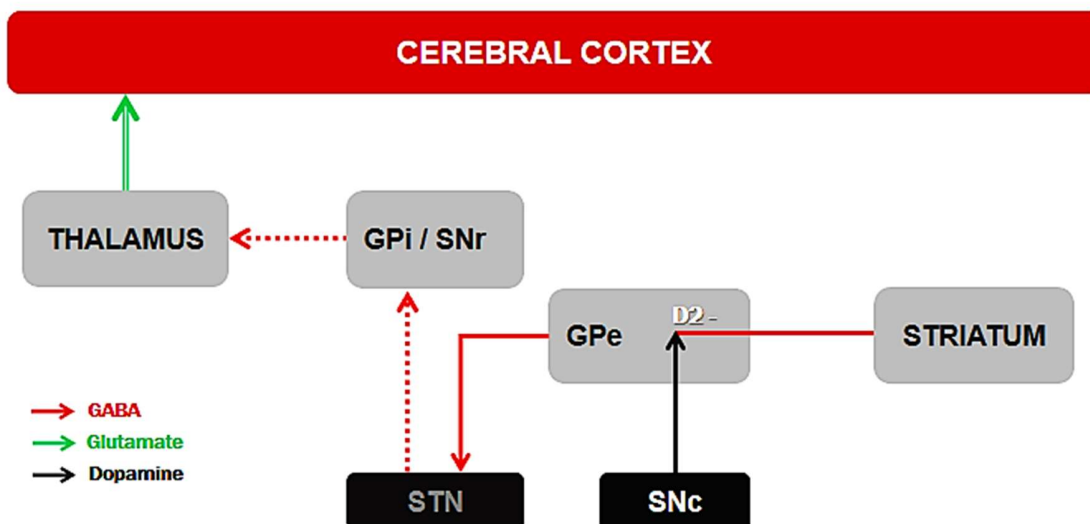


Figure 7 : Schématisation de la voie indirecte des ganglions de la base

L'hypoactivation de la voie indirecte aboutit à l'apparition de troubles moteurs de nature hypokinétique. Le parkinsonisme est le prototype le plus fréquent de cette catégorie de trouble moteur¹¹.

3. La voie hyperdirecte (Figure 8)

Dans cette voie le cortex moteur, associatif et limbique revoient des signaux excitateurs directement vers le noyau sous-thalamique (NST) soutenant son action activatrice sur le globus pallidus interne (GPI) et la substance noire pars reticulata (SNr)¹⁸. Les noyaux de sortie étant actifs appliquent leur tonus inhibiteur sur le thalamus et entravent le passage de l'influx de la base vers le cortex.

L'inhibition thalamocorticale assurée par la voie hyperdirecte est supposée avoir un rôle majeur dans refrènement rapide des comportements involontaires ou inadaptés tout en contournant les noyaux d'entrée (le striatum)¹⁹.

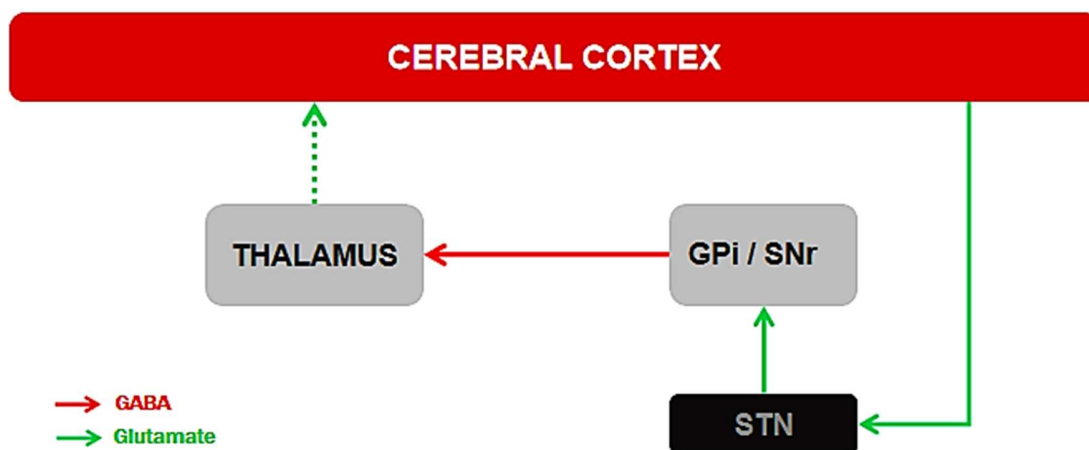


Figure 8 : Schématisation de la voie hyperdirecte des ganglions de la base

IRM de diffusion et Imagerie en tenseur de diffusion

IRM de diffusion et Imagerie en tenseur de diffusion

A. Principes de l'IRM de diffusion

L'IRM de diffusion est une technique imagerie par résonance magnétique dont le principe se fonde sur le phénomène physique de la diffusion.

La diffusion est définie par le déplacement libre de la matière (particule) au sein d'un milieu fluide ou peu restreint au cours du temps. La magnitude et la direction de la diffusion dépend principalement de la structure et des propriétés du milieu de diffusion. En absence de contraintes physiques, la diffusion est libre sans préférence directionnelle, elle se dit alors *isotropique* (A. Figure 10). Dans des milieux plus organisés la diffusibilité diminue, la diffusion devient restreinte et prend obligée une direction déterminée par les caractéristiques du milieu, on dit alors que la diffusion est *anisotropique*. (C. Figure 10).

L'IRM de diffusion a le but de sensibiliser les molécules d'eau (les H⁺ des H₂O) contenues dans les tissus organiques à la diffusion. Les molécules d'eau étant très abondant dans le corps humain et possédant un moment magnétique non-nul, présentent le meilleur choix pour étudier la microstructure et l'organisation des tissus biologiques à travers cette technique. Les mouvements des particules H₂O s'accommodent délibérément avec l'architecture des tissus où ils se trouvent et changent leur comportement avec toute modification de la structure du milieu, ce qui fait de l'IRM de diffusion et de ses dérivés, notamment l'imagerie en tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging – DTI), un outil sensible et efficace pour l'évaluation de la microstructure des tissus organiques, en particulier le tissu nerveux au cours les phénomènes de maturation et de dégénérescence.

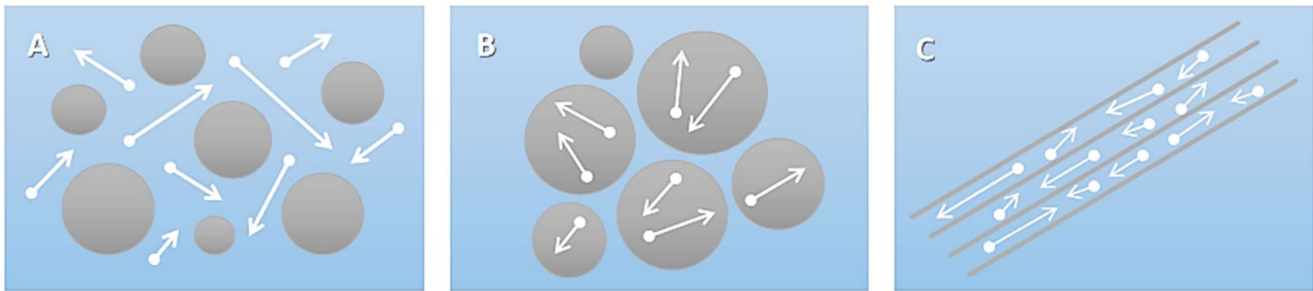


Figure 9 : Diffusion des molécules d'eau dans trois milieux à diffusibilités différentes. Dans le milieu A les molécules d'eau circulent librement de façon arbitraire sans restriction directionnelle. Dans le milieu B le mouvement des molécules est réduit par la membrane cytoplasmique des cellules.

La diffusion B est restreinte par rapport A.

Dans le milieu C, le mouvement des molécules d'eau suit la direction imposée par les fibres. La diffusion C est hautement restreinte sur la direction perpendiculaire à la direction des fibres.

B. Acquisition des images de diffusion

Le concept général de la pondération consiste à appliquer deux gradients de radiofréquence égales G , de direction identique D et de même durée δ , mais d'orientation opposée sur l'organe à étudier.

L'application du gradient $G1$ entraîne le déphasage de la magnétisation sur tout l'échantillon sensibilisés, par la suite l'application du gradient $G2$, après un temps Δ , est supposé induire le rephasage de la magnétisation des éléments du même l'échantillon²⁰

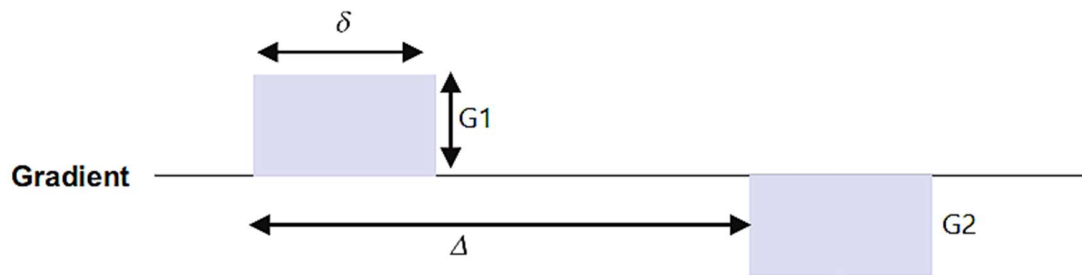


Image 2 : Gradients de sensibilisation a diffusion G1, G2.

Source : Introduction to Diffusion Tensor Imagine. – Chapitre1 : Basics of Diffusion Measurement²¹

– Si les particules sont stationnaires, c.-à-d., ne changent pas d'emplacement séparément au cours du temps Δ entre l'application de G1 et G2, le rephasage de l'échantillon sera parfait sans génération de contraste de magnétisation, toutes les molécules H2O tournent et retournent en masse (image 3)

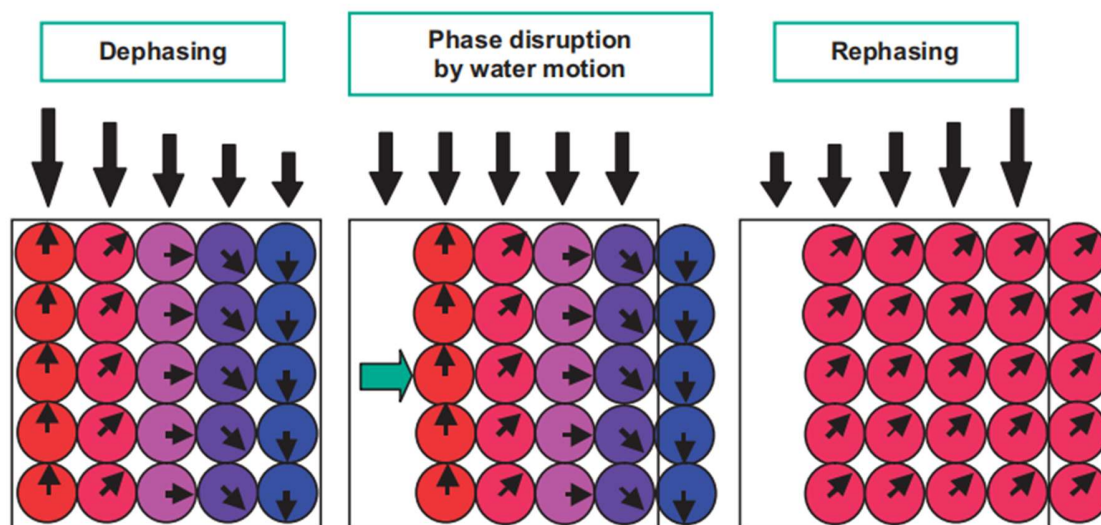


Image 3 : Exemple expérimentale du phénomène de déphasage – rephasage des molécules d'eau. Rephasage parfait en masse de l'échantillon.

Source : Introduction to Diffusion Tensor Imagine. – Chapitre1 : Basics of Diffusion Measurement²¹

– Si les particules se déplacent durant le temps Δ , le mouvement arbitraire et individuel des particules induit une perturbation de phase sur l'échantillon sensibilisé, après

rephasage, les H₂O ayant diffusé présentent une phase différente à celle des H₂O stationnaires (image 4). L'IRM ne peut pas mesurer la phase de chaque molécule d'eau mais peut détecter le rephasage imparfait des particules par l'atténuation du signal. L'atténuation du signal est proportionnelle à l'amplitude et a la durée du gradient-pulse, a l'espacement temporel entre les pulses et aux propriétés structurales du tissu sensibilisé.

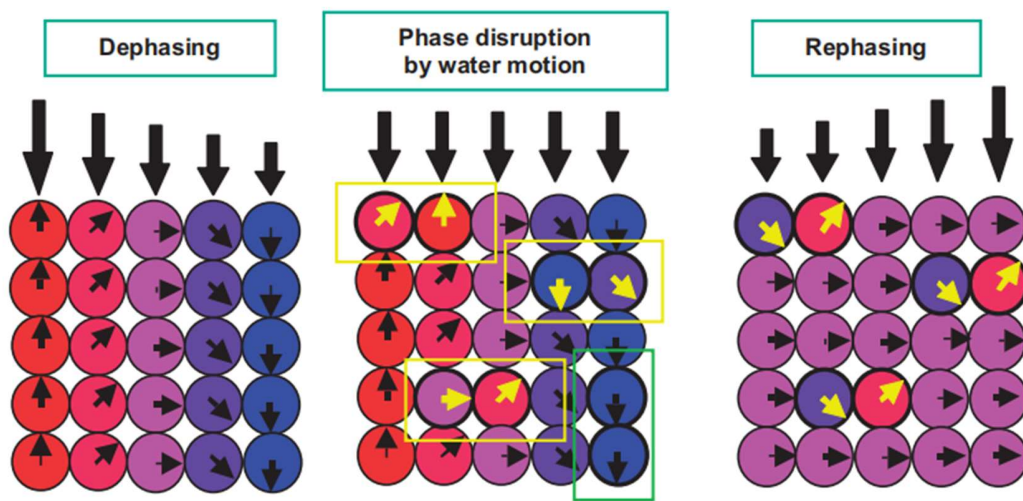


Image 4 : Exemple expérimentale du phénomène de déphasage - rephasage des molécules d'eau. Rephasage imparfait de L'échantillon. Encadré jaune : molécules diffusées dans l'échantillon. Encadré vert : molécules diffusées vers une direction autre que celle du gradient de sensibilisation.

Source : *Introduction to Diffusion Tensor Imagine. – Chapitre1 : Basics of Diffusion Measurement*²¹

C. L'imagerie en tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging – DTI)

Dans les tissus biologique, la diffusion est le plus souvent anisotropique, c.-à-d., les H⁺ diffusent le plus souvent selon un axis préférentiel. La diffusion anisotropique est de grande importance parce qu'elle nous informe sur la microstructure anatomique des tissus où la diffusion se déroule²². Dans les faisceaux de la substance blanche, l'eau suit la direction créée par les fibres axonales, la direction de diffusion de l'eau reflète la microstructure, l'architecture et l'orientation des fibres²³.

Dans l'IRM de diffusion, la diffusion est mesurée dans l'espace sur un axis prédéterminé par l'expérimentateur. Par exemple, quand un gradient est appliqué sur l'axis horizontal, le signal est sensible exclusivement aux mouvements horizontaux et non pas à la motion sur les autres axes²². On peut ainsi appliquer des gradients à n'importe quel angle dans l'espace. L'image 5 compare les variations de la diffusion dans le cerveau après l'application d'un gradient d'orientation (Droit–Gauche) et un gradient d'orientation (Antérieur–Postérieur), ceci prouve que la diffusion dans l'encéphale est directionnelle i.e. anisotropique, cette particularité permet d'extraire plus d'information sur l'architecture de la substance blanche en particulier²³.

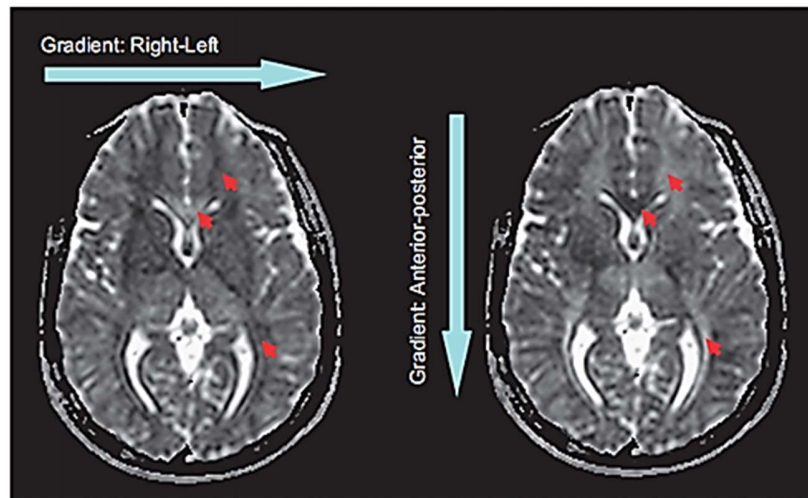


Image 5 : Cartes de la diffusion moyenne dans un cerveau humain obtenues par applications 2 gradients d'orientation différentes (Droit-Gauche) et (Antérieur-Postérieur). Les flèches rouges montrent des régions où la diffusion est variable entre les 2 orientations. Source : Introduction to Diffusion Tensor Imaging. – Chapitre 4 : Principle of Diffusion Tensor Imaging²².

D. Tenseur de la diffusion

La diffusion anisotrope prend la forme d'ellipsoïde dans l'espace²⁴ (A. Image 6). Un ellipsoïde est défini par 6 paramètres : premièrement, 3 valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 correspondant respectivement à la longueur des axes long, moyen et court de l'ellipsoïde perpendiculaires l'un sur l'autre²² (B. Image 6). Les valeurs λ_1 , λ_2 et λ_3 déterminent la forme de l'ellipsoïde et ils sont en même temps équivalents à la diffusibilité sur chacun axe²². En plus de trois vecteurs orthogonaux v_1 , v_2 , et v_3 qui pointent respectivement la direction de la diffusion sur chacun axe²² (C. Image 6).

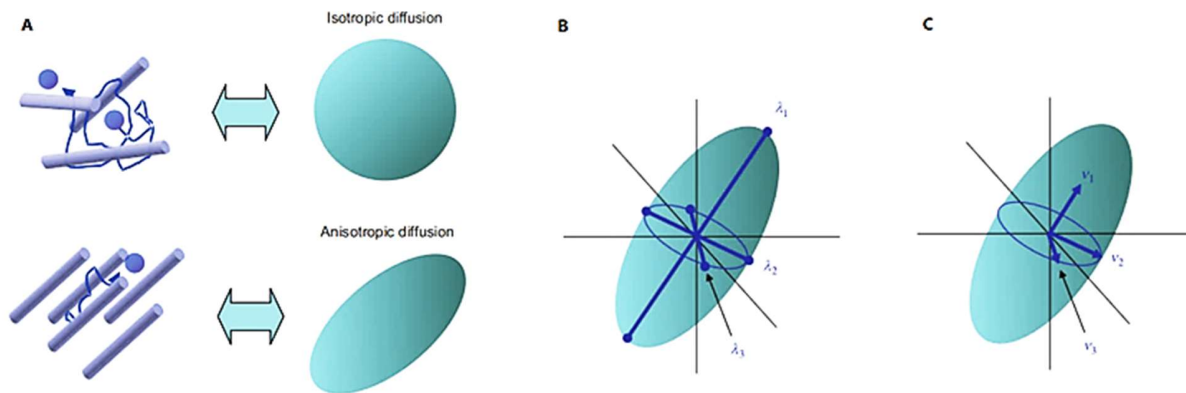


Image 6 : A. la diffusion de l'eau informe sur l'organisation du milieu où il diffuse.

B. Représentation des valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 d'un ellipsoïde

C. Représentation des vecteurs orthogonaux v_1 , v_2 et v_3 d'un ellipsoïde

Source : *Introduction to Diffusion Tensor Imaging. – Chapitre 4 : Principle of Diffusion Tensor Imaging*²²

Notre rôle consiste à définir la forme (λ_1 , λ_2 et λ_3) et l'orientation (v_1 , v_2 , et v_3) de l'ellipsoïde à partir de la mesure de la diffusion sur plusieurs directions, ceci en utilisant un outil mathématique dénommé "tenseur" d'où "imagerie en tenseur de diffusion"²⁵.

Le tenseur de diffusion \mathbf{D} est une matrice de covariance 3x3 symétrique, définie positive, qui décrit l'ellipsoïde de diffusion en un voxel selon la formule suivante :

$$\overline{\mathbf{D}} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{diagonalization}} \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$$

Dans l'imagerie en tenseur de diffusion, pour définir les paramètres d'un ellipsoïde on a besoin d'au moins de 7 images d'IRM de diffusion. Une image non pondérée (b_0) plus 6 images pondérée (b) en 6 orientations non colinéaires²⁵.

Dans l'exemple ci-dessous 6 images de diffusion ont été obtenue par 6 gradients de pondération d'orientation différentes x , y , z , $x+y$, $x+z$ et $y+z$ avec une valeur b fixe à 700s/mm^2 ²⁵. Chaque image présente une intensité de signal S et un coefficient de diffusion apparent ADC spécifique à elle. La première image est l'image non pondérée dont la valeur b est estimée nulle, ou la diffusion est négligeable.

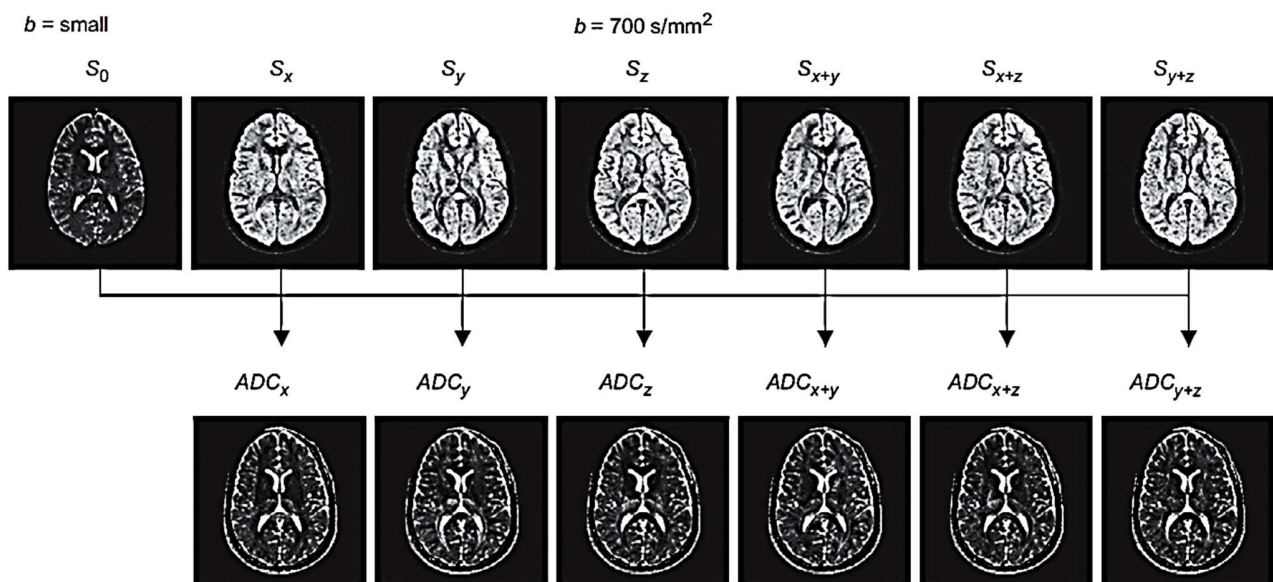


Image 7 : Sur la première ligne figure les images de diffusion de 6 gradients de sensibilisation non colinéaires précédées de la première image non pondérée. La deuxième ligne présente les cartographies du coefficient de diffusion apparent (ADC) spécifique à chaque orientation.

Source : Introduction to Diffusion Tensor Imaging. – Chapitre 5 : Mathematics of Diffusion Tensor Imaging²⁵

À partir des résultats de cette expérimentation on pourra extraire mathématiquement les éléments de notre tenseur de diffusion : D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , D_{xy} , D_{yz} et D_{xz} chacun à partir du gradient d'orientation correspondant, par la suite la diagonalisation des éléments de la matrice nous mènera aux paramètres de l'ellipsoïde de diffusion : λ_1 , λ_2 , λ_3 , v_1 , v_2 , et v_3 . Cette computation est effectuée pour chaque voxel du cerveau²².

E. Les indices de la diffusion

L'interprétation des données DTI se base sur plusieurs indices calculés à partir des valeurs propres λ_1 , λ_2 , et λ_3 du tenseur de diffusion²⁶.

- **La diffusion moyenne (MD) :**

Reflète la diffusibilité globale en un voxel. MD correspond à la somme des coefficients de la diffusion sur chaque direction divisée par le nombre des directions de sensibilisation²³ :

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Une diffusion moyenne est sensible aux altérations des cellules neuronales type : œdème et/ou nécrose²⁶. La MD tend à diminuer avec la maturation de l'encéphale au cours de la croissance de l'enfance à l'âge adulte, particulièrement au niveau de la SB.

- **La diffusion axiale (AD) :**

Égale à la diffusibilité le long du long axis λ_1 dans l'ellipsoïde de diffusion²³.

$$AD = \lambda_1$$

La diffusion axiale est sensible à l'intégrité axonale, en particulier la fragmentation.

- **La diffusion radiale (RD) :**

La diffusion transverse ou perpendiculaire, égale à la diffusion moyenne sur le plan perpendiculaire à l'axe de diffusion principale²³ :

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

La diffusion radiale dépend de la densité axonale, le diamètre des axones, l'intégrité de la myéline et la cohérence des fibres de la substance blanche.

- **L'anisotropie fractionnelle (FA) :**

FA est la fraction de l'anisotrope de la diffusion i.e. la directionnalité de la diffusion de l'eau dans un tissu qui informe de façon indirecte sur la microstructure de ce dernier²³.

FA varie entre 0 et 1, 1 étant parfaitement anisotropique (directionnel), 0 totalement isotropique (non directionnel)²³.

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

FA est considérée comme un biomarqueur de l'intégrité de la substance blanche, elle dépend du degré de la myélinisation, de la densité et de l'intégrité axonale.

	FA	MD	AD	RD
Substance grise	↓	—	↓	↑
Substance blanche	↑	—	↑	↓
LCR	↓	↑	↑	↑
Haute Myélinisation	↑	↓	—	↓
Densité axonale	↑	↓	—	↓
Maturation de SB	↑	↓	↑	↓
Dégénérescence axonale	↓	↑	↓	↑
Démyélinisation	↓	↑	—	↑

Tableau 3 : Apport des indices de la diffusion dans l'analyse de la microstructure de l'encéphale par DTI²⁶

F. Lecture et interprétation des données DTI

Les indices de diffusion (FA, MD, AD et RD) calculés pour chaque voxel sont utilisés dans création de cartographies représentative des qualités de la diffusion dans l'ensemble du cerveau étudié.

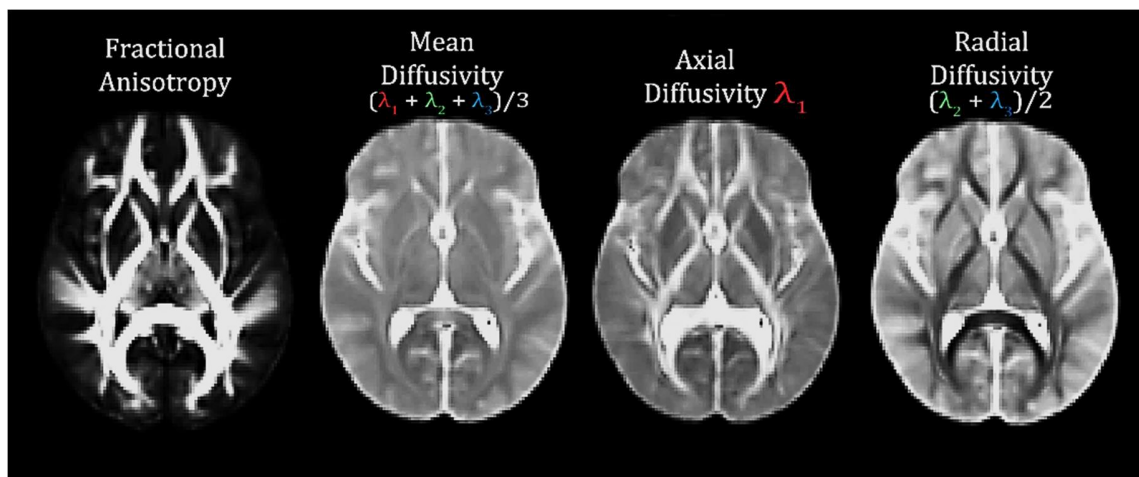


Image 8 : Cartographies des différentes grandeurs de la diffusion du gauche au droit : anisotropie fractionnelle, diffusion moyenne, diffusion axiale, diffusion radiale.

L'intensité du signal est proportionnelle à la valeur de l'indice.

Concernant la FA, la représentation colorée (Directionally encoded color –DEC) facilite la lecture des données de diffusion, chaque vecteur orthogonal est représenté par une couleur spécifique à lui sur la carte (B. Image 9). Le bleu est équivalent de l'orientation **Supérieur–Inférieur**, le rouge : l'orientation **Droit–Gauche**, et le vert : l'orientation **Antérieur–Postérieur**²³. Cette cartographie est utile pour l'identification de l'orientation des faisceaux de façon initiale avant toute analyse approfondie²⁶.

Pour la carte FA non colorée (A. Image 9), l'intensité du signal est proportionnelle du degré de l'anisotropie.

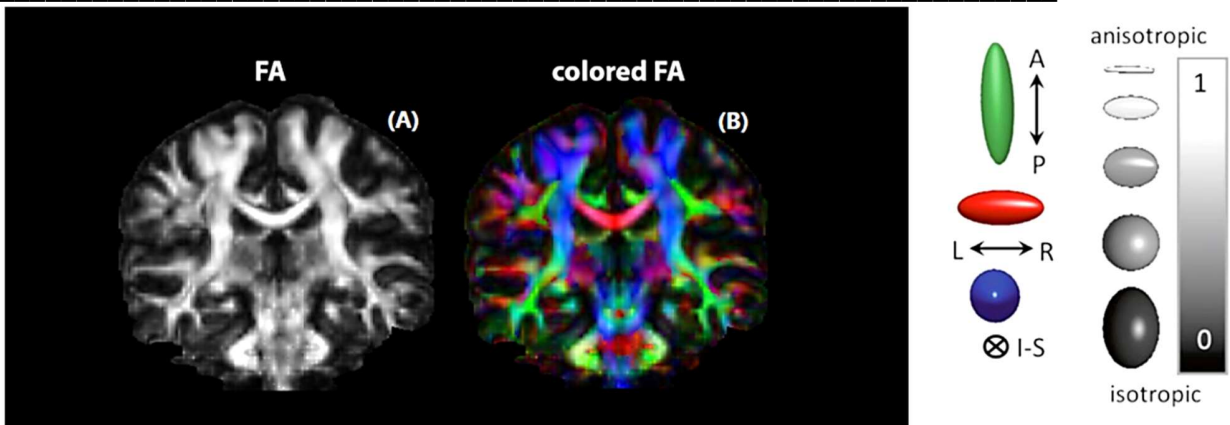


Image 9 : (A) Cartographie FA non colorée, (B) Cartographie FA colorée. À gauche charte de lecture.

Autres éléments surnommés “Glyphes” (zoom, Image 10) sont utilisés pour visualiser les informations DTI dans chaque voxel. Un Glyphe est une représentation visuelle tridimensionnelle de la forme de la diffusion dans le voxel, sa couleur informe également sur l’orientation du grand axe de la diffusion²³.

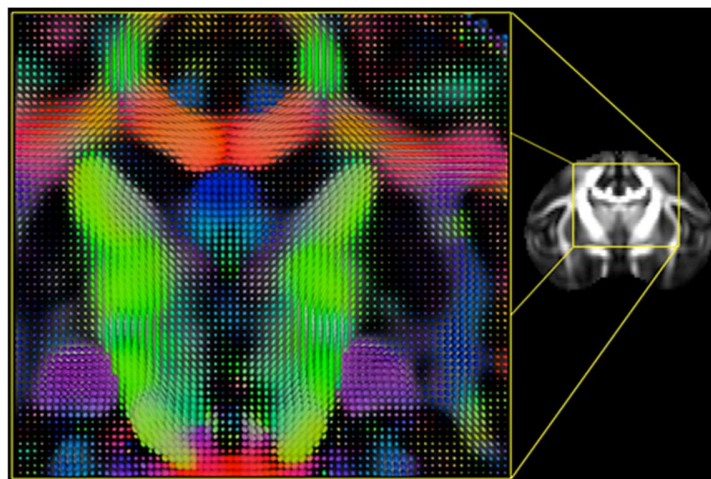


Image 10 : Carte DTI d'un cerveau humain visualisée par la méthode de Glyphes ellipsoïdes

G. Tractographie :

Finalement vient un élément de grande utilité dans l'étude des faisceaux de la substance blanche : la tractographie. La tractographie est une méthode d'estimation probabilistique ou déterministique de la trajectoire des faisceaux de la SB²⁶.

Cette méthode produit des courbes et des lignes appelées "tract" i.e. fibre. Le traçage des fibres se fait par la poursuite du grand axe de la diffusion de plusieurs voxels successifs et voisins et se fait en trois étapes : l'ensemencement (origine de la fibre), la propagation (trajet de la fibre) et la terminaison (bout terminal de la fibre)²³.

Les vecteurs de diffusion par chaque voxel adjoignent la tangente de la trajectoire du faisceau dessinant ainsi une fibre.

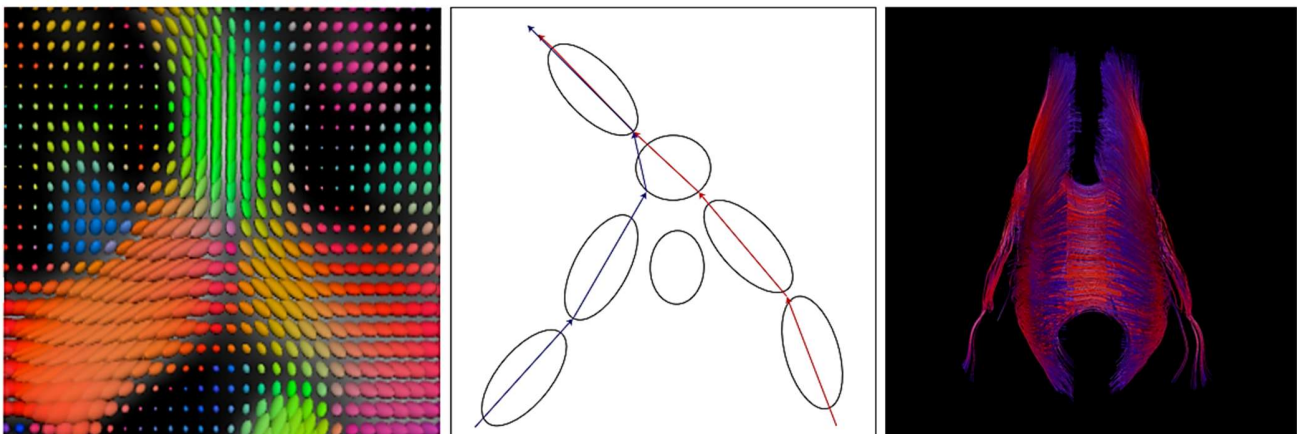


Image 11 : Poursuite du trajet des fibres de la SB selon le grand vecteur de chaque ellipsoïde de diffusion.

Matériels et Méthodes

Matériels et méthodes

A. Participants

10 sujets porteurs de la maladie de Parkinson (54–83 ans) confirmé cliniquement ont été recruté, dont 5 sont de sexe masculin et 5 de sexe féminin. La durée de l'évolution de la maladie varie sur l'échantillon de 10 mois à 12 ans, 8 patients étaient en phase d'état, une patiente au début de la maladie et une autre à la phase du déclin. 4 cas sur l'échantillon présentaient déjà une autonomie réduite. Le groupe contrôle est représenté par d'un échantillon aléatoire composé de 6 sujets adultes d'une moyenne d'âge de 40ans, 3 hommes et 3 femmes sans antécédents neurologiques particuliers.

	Cas (n = 10)	Contrôle (n = 6)
Âge	62.6 (54–83) ans	40.33 (30–47) ans
Sexe (Homme/Femme)	5/5	3/3
Latéralité (D/G)	10/0	6/0
ATCD familiaux de MP (Oui/Non)	4/6	—
Durée de la maladie	5.08 (0.8–12) ans	N/A
Stade de la maladie (Début/ Phase d'état/ Déclin)	1/8/1	N/A
Autonomie (Autonome/ Peu/ Non)	6/2/2	N/A
Prise de L-DOPA (Oui/Non)	8/2	N/A
Dose quotidienne du L-DOPA	600 (0–1500) mg	
Forme du Parkinsonism (Tremblante/ Akinetorigide/ Tremblante–Akinetorigide/ Akinétique)	2/2/5/1	N/A

Tableau 4 : Données démographiques et cliniques des participants dans l'études :

10 Cas et 06 Contrôles.

B. Acquisition des données de diffusion

Toutes les images d'IRM ont été obtenus à l'unité d'IRM, au sein du Service de la Radiologie au Centre Hospitalier Université Hassan II Fès, usant un scanner IRM 1.5T.

Les acquisitions pondérées en diffusion ont été faites en appliquant la séquence "Echo Planer Imaging" (EPI). Echo time (TE) = 99ms, Repetition Time (TR) = 6000, NEX = 1.

Avec un gradient de sensibilisation à la diffusion de valeur : b-value = 1000 (s/mm²) appliqué sur 25 directions non colinéaires.

Une image non pondérée b = 0 (S/mm²) a été acquise également.

Taille de la matrice = 128 x 128. Taille du voxel : 1.0 x 1.0 x 5.0 (mm³).

Champ de vision (Field of View - FOV) = 256 x 256.

Épaisseur de la coupe = 5mm. Nombre des coupes = 23.

C. Outil d'analyse DTI : ExploreDTI

Au cours de notre étude, toutes les données quantitatives de la diffusion ont été obtenues grâce au Toolbox "ExploreDTI". "ExploreDTI" est une surface graphique interactive développée par *Alexander Leemans et al.* qui permet l'obtention, la visualisation et la manipulation des données DTI²⁷. L'ensemble des calculs mathématiques du tenseur de diffusion se font en arrière-plan par le logiciel "Mathlab".

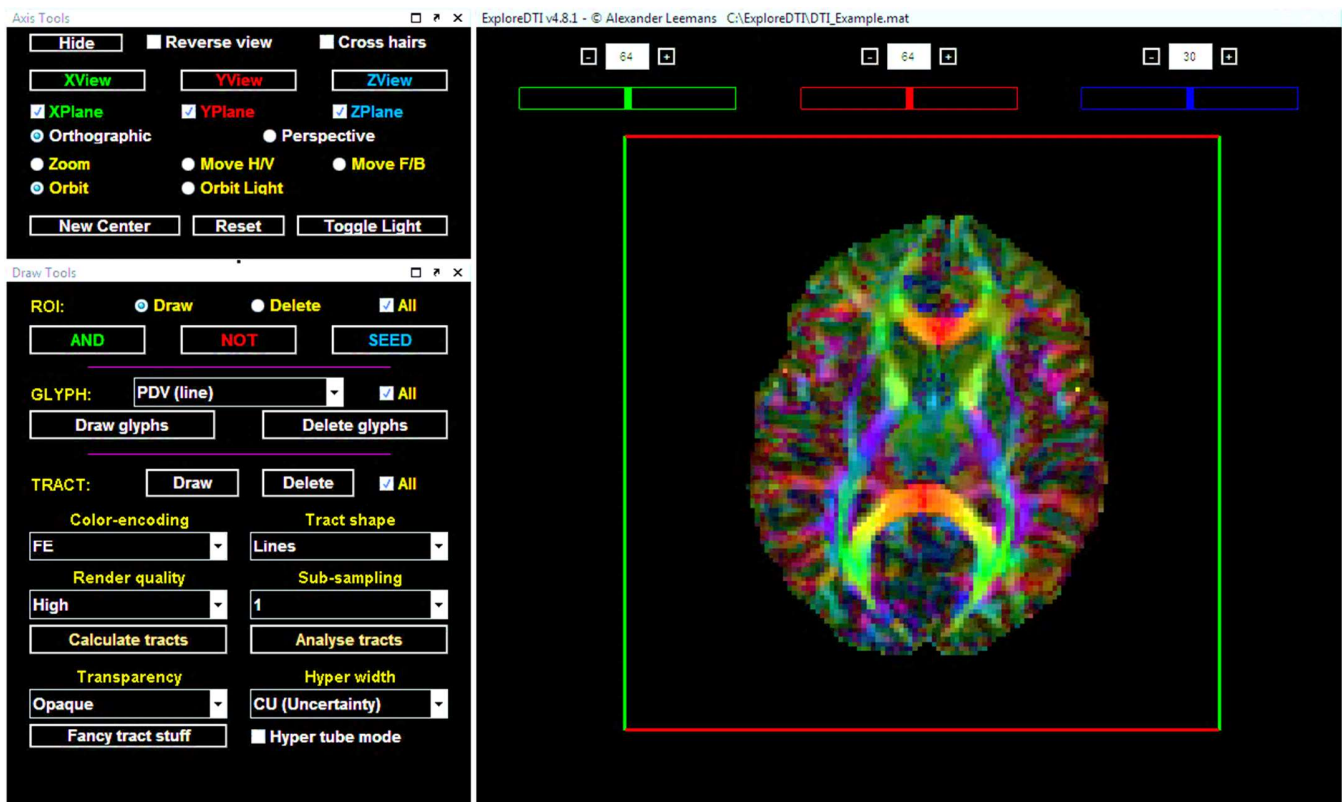


Image 12 : Interface du ToolBox graphique "ExploreDTI"

D. Reconstruction des fichiers DTI

Étape 1 : Conversion des images DICOM en fichier NIFTI + fichier bval/bvec.



Image 13 : Série d'images DTI DICOM d'un des participants visualisés par le logiciel "RadiAnt DICOM Viewer".

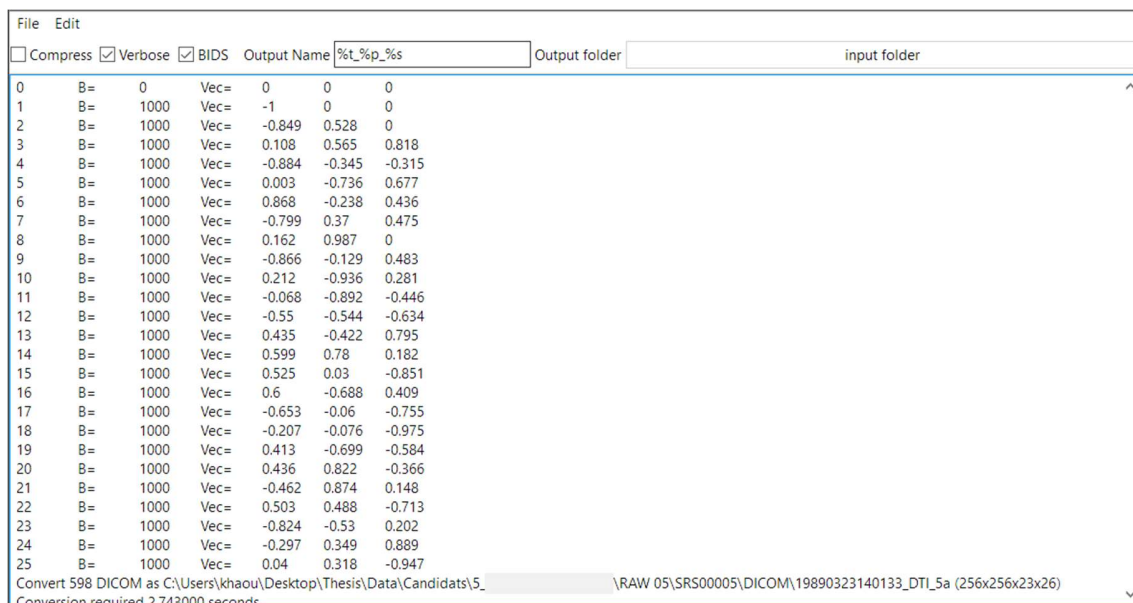


Image 14 : Fenêtre de conversion des fichiers DICOM en fichier NIFTI par l'application "MRicroGL".



Nom	Modifié le	Type	Taille
DTI_data_Subj_05.bval	24/07/2020 12:47	Fichier BVAL	1 Ko
DTI_data_Subj_05.bvec	24/07/2020 12:47	Fichier BVEC	1 Ko
DTI_data_Subj_05.nii	24/07/2020 12:47	Fichier NII	76.545 Ko
DTI_data_Subj_05	24/07/2020 12:50	Document texte	3 Ko

Image 15 : Dossier des fichiers résultats de la conversion

Étape 2 : Calculs du tenseur de la diffusion via “ExploreDTI”.

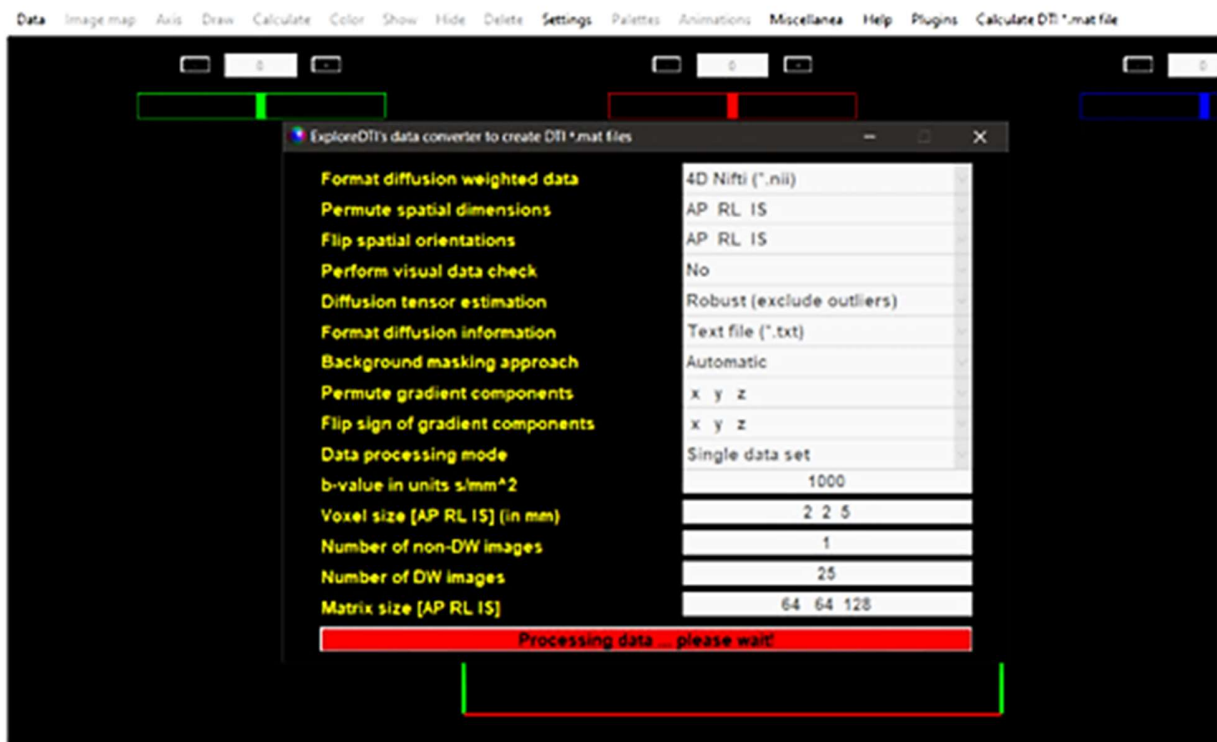


Image 12 : Fenêtre de commande pour réglage des paramètres de computation des fichiers DTI.mat

Étape 3 : Visualisation de la cartographie FEFA (First Eiegenvector Fractional Anisotropy)

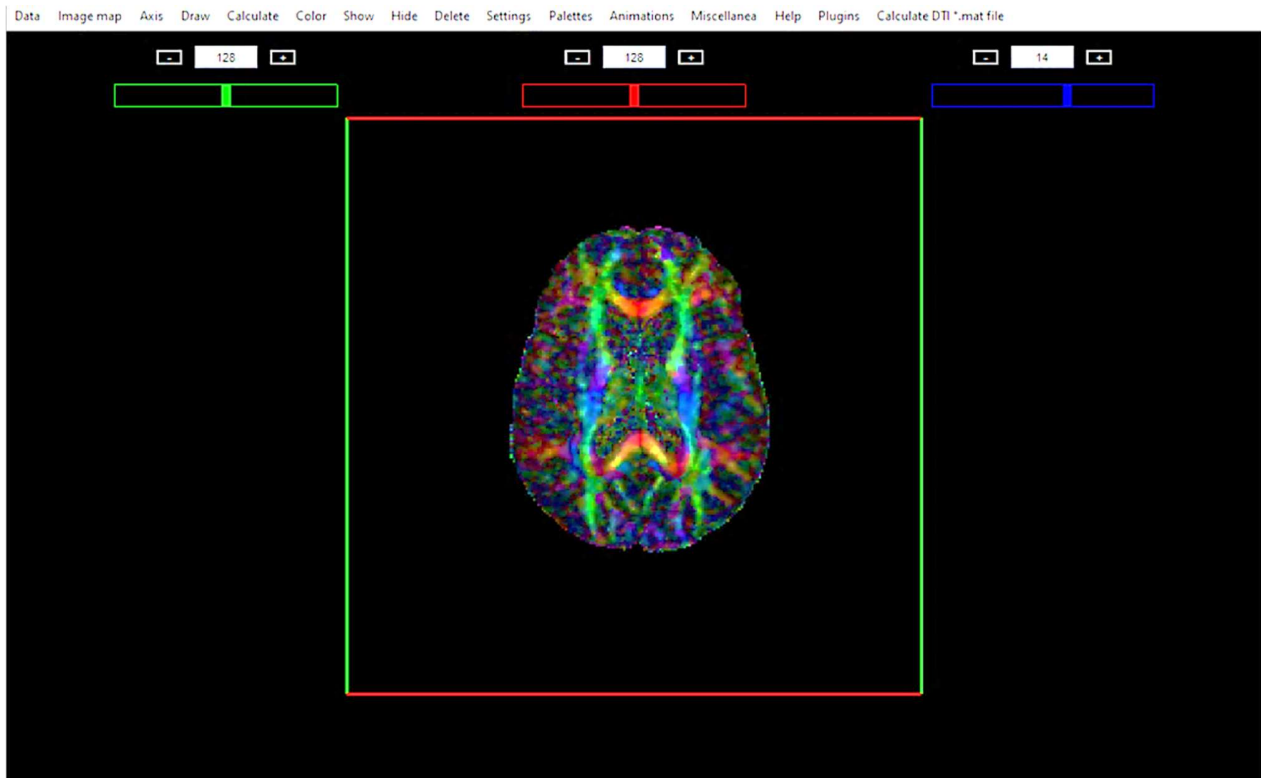


Image 17 : Fenêtre de visualisation des fichiers DTI.mat

Cartographie FEFA d'un des participants de notre série. Il faut toujours s'assurer de la justesse de l'orientation par analyse de la couleur des structure anatomiques dont l'architecture est universellement connue : les faisceaux pyramidaux en bleu, le corps calleux en rouge, et les faisceaux longitudinaux en vert.

E. Pré-traitement des données de diffusion

L'ensemble des images de diffusion ont été vérifiées visuellement sur les trois plans axial, sagittal et frontal à la recherche d'artefacts secondaire aux mouvements spontanés des sujets au cours du scan, ou de distorsions géométriques liées aux techniques de l'acquisition. Par la suite les données DTI ont été traitées à l'aide d'"ExploreDTI", à travers l'outil *"Correct for subject motion & EC/EPI distortions"*, cette étape permet la correction des autres artefacts et déformations invisibles à l'inspection initiale²⁸.

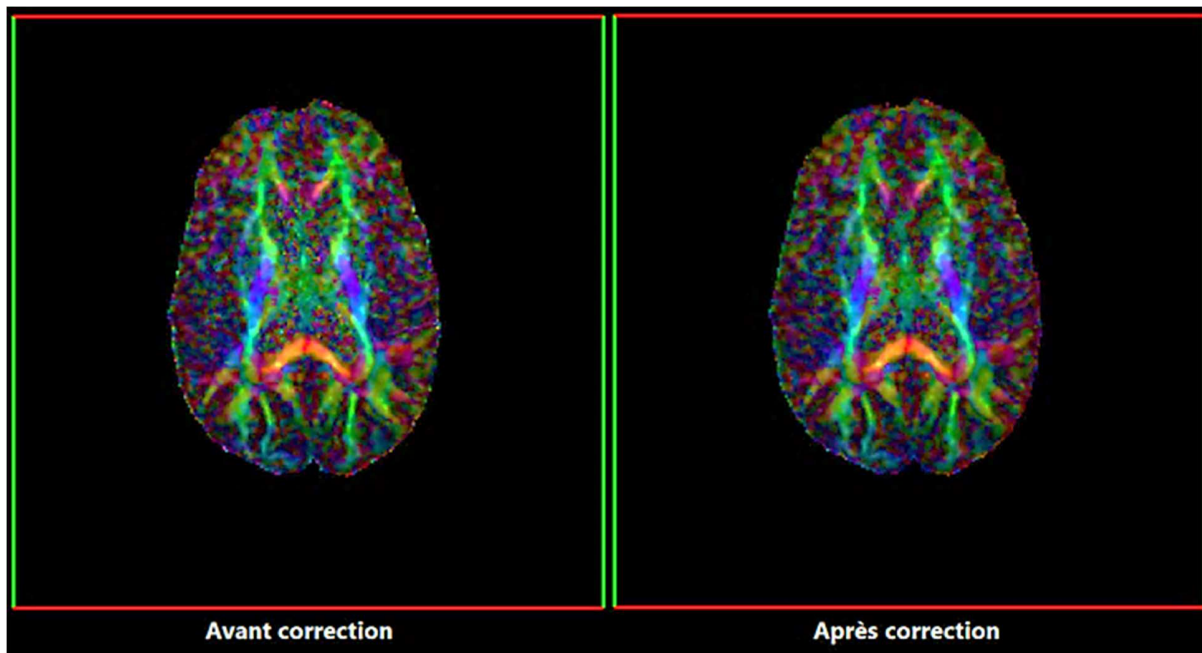


Image 13 : Comparaison de la carte FEFA d'un des participants de notre série avant et après correction par l'outil "Correct for subject motion & EC/EPI distortions".

F. Sélection des régions d'intérêt (ROIs : Regions Of Interest)

L'analyse par sélection des régions d'intérêt est la technique la plus utilisée dans ce type d'étude anatomo-structurale, cependant la désignation des régions dépend largement sur les hypothèses et les prévisions des chercheurs menant l'étude²⁹. En outre, la sélection manuelle des ROIs requies de grandes connaissances neuroanatomiques, consomme beaucoup de temps et est sujette d'intra- et/ou d'inter- variations des surfaces et des volumes des ROIs³⁰. Pour ces raisons dites une segmentation automatisée des cerveaux des participants à partir d'un fichier Atlas modèle des régions anatomiques a été adaptée au cours de notre étude³¹. L'Atlas des régions anatomiques est une présentation digitale des aires corticales et sous-corticales du cerveau humain créé à partir de données d'IRM d'un ou plusieurs sujets de la population générale ou d'une population cible³². Les régions labels du fichier Atlas présente le schéma de la segmentation, dans notre étude, le fichier inclus 90 régions anatomiques (Figure 11).

Le modèle Atlas digital emballe le cerveau de chaque participant et permet d'extraire automatiquement via "ExploreDTI "les régions labels anatomiques accompagnés de leurs indices quantitatifs de la diffusion²⁸.

La segmentation automatisée est donc une méthode reproductible, efficace et économique qui garantit une analyse des ROIs unifiée sur tout l'échantillon à étudier.

Les régions d'intérêt choisies dans notre étude se limite dans les structures corticales et souscorticales capitales des circuits cortico-baso-thalamo-cortical moteur, associatif et limbique.

1 Precentral L	1 Cingulum Post L	1 Paracentral Lobule L	0 Cerebelum 8 L
1 Precentral R	1 Cingulum Post R	1 Paracentral Lobule R	0 Cerebelum 8 R
1 Frontal Sup L	1 Hippocampus L	1 Caudate L	0 Cerebelum 9 L
1 Frontal Sup R	1 Hippocampus R	1 Caudate R	0 Cerebelum 9 R
1 Frontal Sup Orb L	1 ParaHippocampal L	1 Putamen L	0 Cerebelum 10 L
1 Frontal Sup Orb R	1 ParaHippocampal R	1 Putamen R	0 Cerebelum 10 R
1 Frontal Mid L	1 Amygdala L	1 Pallidum L	0 Vermis 1 2
1 Frontal Mid R	1 Amygdala R	1 Pallidum R	0 Vermis 3
1 Frontal Mid Orb L	1 Calcarine L	1 Thalamus L	0 Vermis 4 5
1 Frontal Mid Orb R	1 Calcarine R	1 Thalamus R	0 Vermis 6
1 Frontal Inf Oper L	1 Cuneus L	1 Heschl L	0 Vermis 7
1 Frontal Inf Oper R	1 Cuneus R	1 Heschl R	0 Vermis 8
1 Frontal Inf Tri L	1 Lingual L	1 Temporal Sup L	0 Vermis 9
1 Frontal Inf Tri R	1 Lingual R	1 Temporal Sup R	0 Vermis 10
1 Frontal Inf Orb L	1 Occipital Sup L	1 Temporal Pole Sup L	
1 Frontal Inf Orb R	1 Occipital Sup R	1 Temporal Pole Sup R	
1 Rolandic Oper L	1 Occipital Mid L	1 Temporal Mid L	
1 Rolandic Oper R	1 Occipital Mid R	1 Temporal Mid R	
1 Supp Motor Area L	1 Occipital Inf L	1 Temporal Pole Mid L	
1 Supp Motor Area R	1 Occipital Inf R	1 Temporal Pole Mid R	
1 Olfactory L	1 Fusiform L	1 Temporal Inf L	
1 Olfactory R	1 Fusiform R	1 Temporal Inf R	
1 Frontal Sup Medial L	1 Postcentral L	0 Cerebelum Crus1 L	
1 Frontal Sup Medial R	1 Postcentral R	0 Cerebelum Crus1 R	
1 Frontal Med Orb L	1 Parietal Sup L	0 Cerebelum Crus2 L	
1 Frontal Med Orb R	1 Parietal Sup R	0 Cerebelum Crus2 R	
1 Rectus L	1 Parietal Inf L	0 Cerebelum 3 L	
1 Rectus R	1 Parietal Inf R	0 Cerebelum 3 R	
1 Insula L	1 SupraMarginal L	0 Cerebelum 4 5 L	
1 Insula R	1 SupraMarginal R	0 Cerebelum 4 5 R	
1 Cingulum Ant L	1 Angular L	0 Cerebelum 6 L	
1 Cingulum Ant R	1 Angular R	0 Cerebelum 6 R	
1 Cingulum Mid L	1 Precuneus L	0 Cerebelum 7b L	
1 Cingulum Mid R	1 Precuneus R	0 Cerebelum 7b R	

Figure 10 : Liste des régions labels anatomiques du fichier Atlas utilisé dans la segmentation des cerveaux des participants : 90 régions.

Un total de 22 régions cérébrale (44 en bilatéral) a été désigné (Tableau 5), toutes soustraites à travers le fichier Atlas automatisé à l'exception de 2 régions particulièrement importante : la substance noire et le noyau accumbens qui ont été sélectionné manuellement vue qu'elles ne sont pas incluses dans la parcellisation du fichier Atlas.

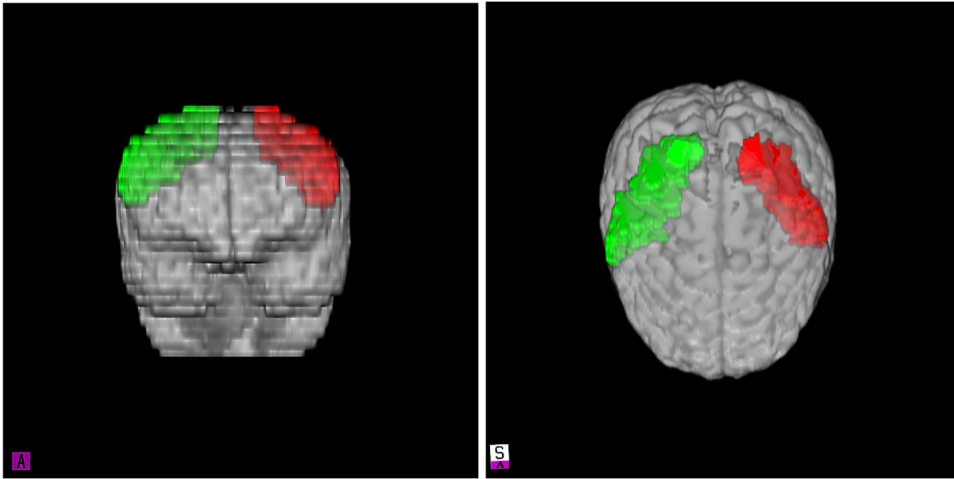
Région anatomique d'intérêt	Correspondant sur le fichier Atlas	Circuit relatif
Cortex Préfrontal Dorsolatéral	Frontal Sup R/L	Associatif
	Frontal Mid R/L	Associatif
Cortex orbitofrontal latéral	Frontal Mid Orb R/L	Associatif
	Frontal Inf Orb R/L	Associatif
Cortex orbitofrontal médial	Frontal Med Orb R/L	Affectif
	Frontal Sup Orb R/L	Affectif
Aire motrice primaire	Precentral R/L	Moteur
Aire motrice supplémentaire	Supp Motor Area R/L	Moteur
Lobule Paracentral	Paracentral Lobule R/L	Moteur
Aire somatosensorielle primaire	Postcentral R/L	Moteur
Cortex Pariétal postérieur	Parietal Sup R/L	Moteur et Associatif
	Parietal Inf R/L	Moteur et Associatif
Cortex cingulaire antérieur	Cingulum Ant R/L	Affectif
Amygdale	Amygdala R/L	Affectif
Hippocampe	Hippocampus R/L	Affectif
Insula	Insula R/L	Affectif
Noyau Caudé	Caudate R/L	Associatif
Putamen	Putamen R/L	Moteur
Noyau Accumbens	N/A	Affectif
Pallidum	Pallidum R/L	Moteur, Affectif et Associatif
Thalamus	Thalamus R/L	Moteur, Affectif et Associatif
Substance noire	N/A	Moteur, Affectif et Associatif

Tableau 5 : Régions d'intérêt anatomique et leurs correspondants sur le fichier Atlas.

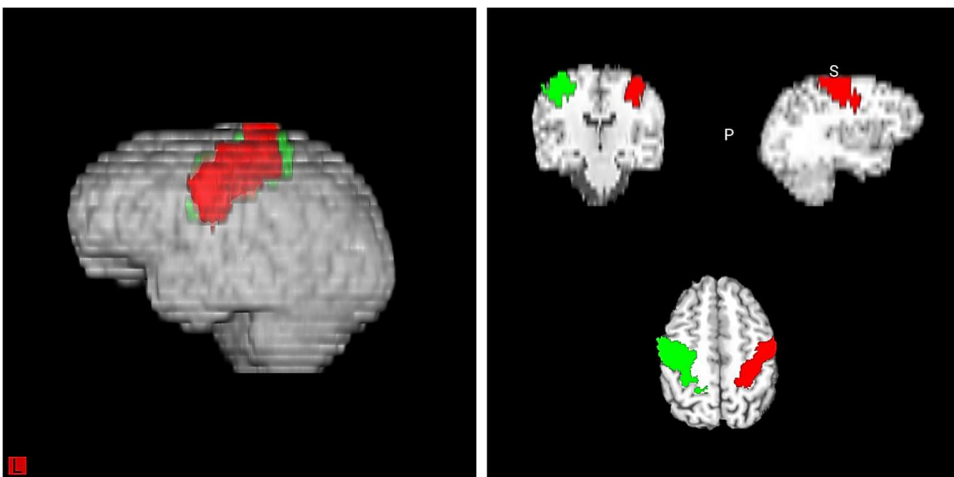
Atlas des régions d'intérêt anatomiques

Toutes les plaques de cette rubrique ont été créées à l'aide de l'application "MRICroGL" et à partir des scans des participants de notre série d'étude.

Aire motrice primaire



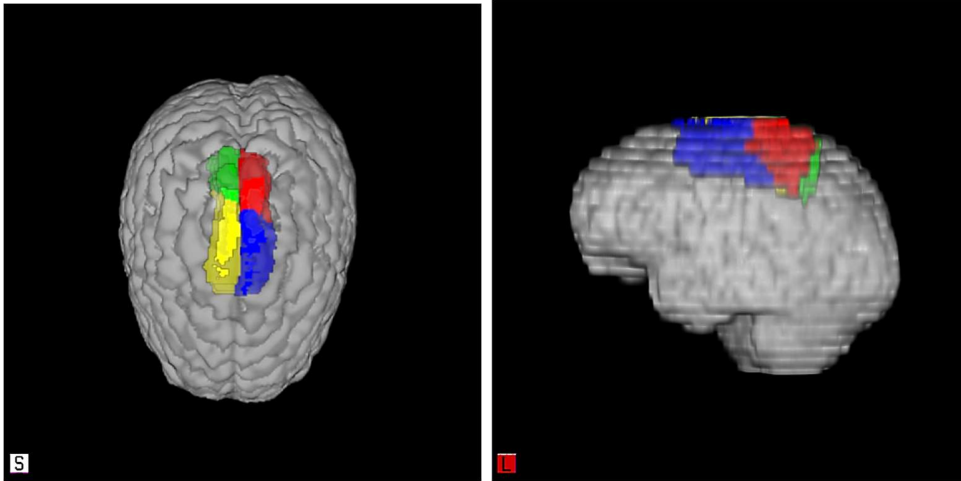
Vue antérieure / Vue supérieure de l'Aire Motrice Primaire



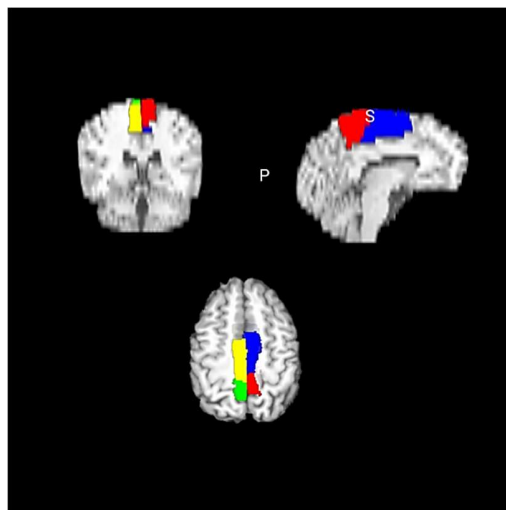
Vue latérale gauche de l'AMP / Coupes multi-planaires : frontale, para-sagittale et axiale passant par l'AMP.

L'aire motrice primaire ou le gyrus précentral se localise sur la face latérale des 2 lobes frontaux en avant du sillon central. Sur le plan fonctionnel, l'AMP est responsable du contrôle des mouvements volontaires des muscles squelettiques. L'AMP intervient aussi en partie dans la planification des mouvements à côté de l'aire motrice supplémentaire³³.

Aire motrice supplémentaire et lobule paracentral



Vue antérieure de l'aire motrice supplémentaire (régions en bleu et en jaune) et du lobule paracentral (régions en rouge et en vert) / Vue latérale gauche de l'aire motrice supplémentaire (régions en bleu et en jaune) et du lobule paracentral (régions en rouge et en vert).

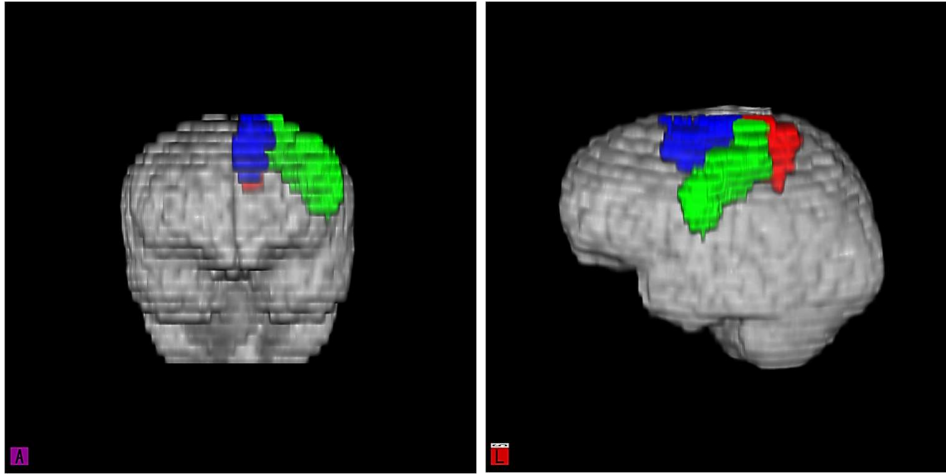


Coupes multi-planaire : frontale, sagittale et axiale passant par l'AMS et du lobule paracentral.

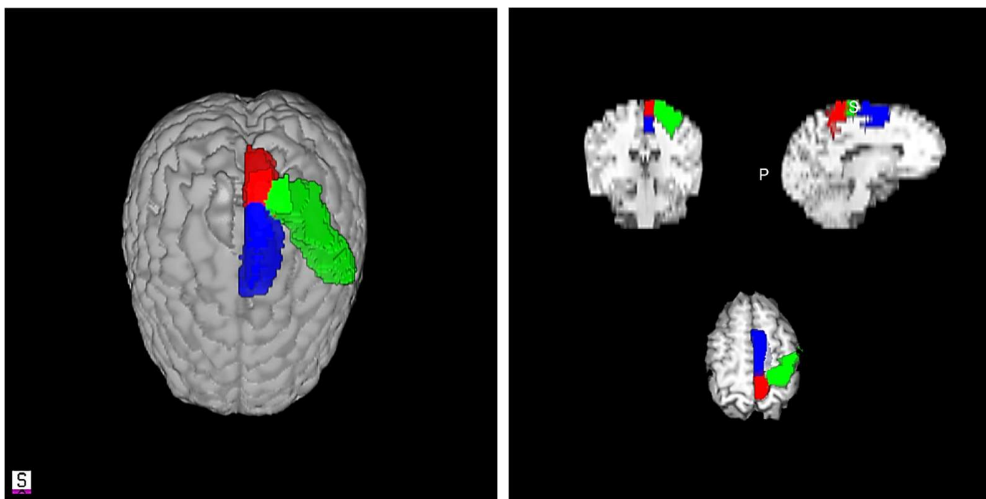
Le lobule paracentral (régions en rouge à gauche, en vert à droite) présente la continuation des gyrus pré- et post- centraux sur la face médiale de l'hémisphère cérébral, sa portion antérieure fait partie du lobe frontal tandis que sa partie postérieure est plutôt pariétale³⁴. Le lobule paracentral intervient dans le contrôle de la locomotion et de la sensibilité de la partie distale du corps, ainsi que le contrôle de la défécation et de la miction³⁵. Les lésions du lobule paracentral induisent une faiblesse des muscles distaux du corps et l'incontinence urinaire³⁵.

L'aire motrice supplémentaire (régions en bleu à gauche, en jaune à droite) joue des rôles très importants dans la programmation et l'exécution des mouvements volontaires. L'AMS intervient dans la régulation de la posture, dans la coordination des mouvements bimanuels et dans la génération et l'institution des séquences des mouvements complexes³⁶. L'AMS présente de multiples projections vers l'aire motrice primaire et autres projections destinées directement vers le faisceau pyramidal, et est une zone cible principale des ganglions gris de la base³⁷.

Aire motrice primaire, aire motrice supplémentaire et lobule paracentral



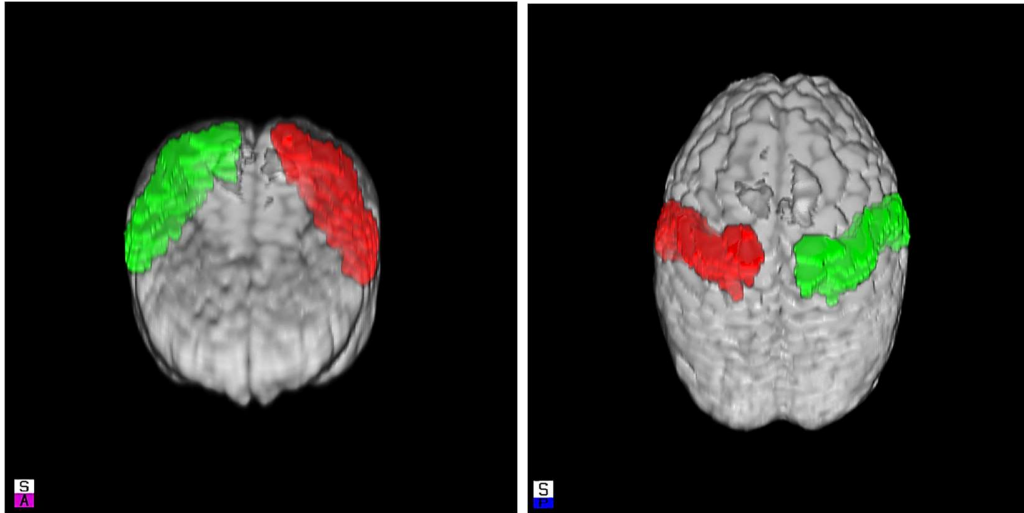
Vue antérieure / Vue latérale gauche montrant l'aire motrice primaire (vert), de l'aire motrice supplémentaire (bleu) et du lobule paracentral rouge)



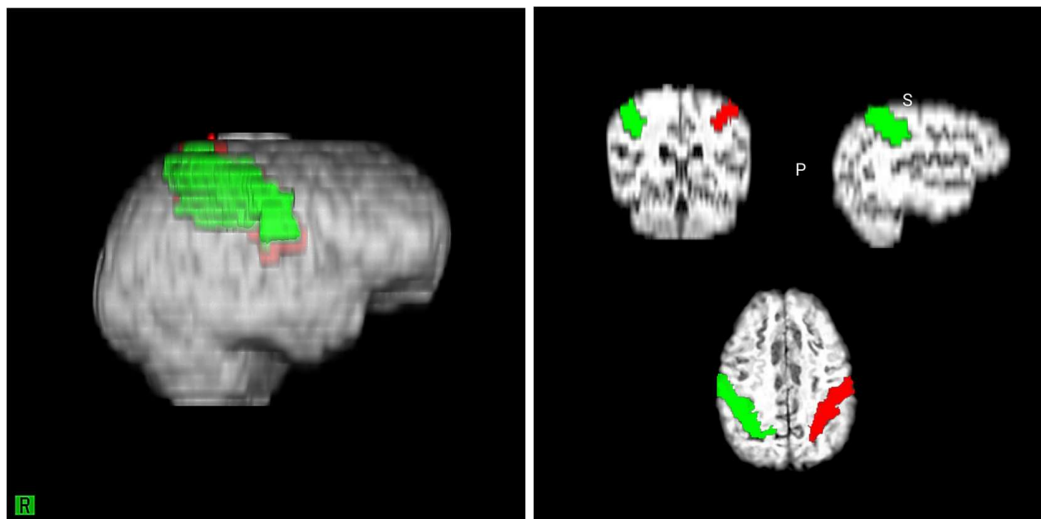
Vue supérieure montrant l'aire motrice primaire (vert), de l'aire motrice supplémentaire (bleu) et du lobule paracentral rouge)

Coupes multi-planaire : frontale, sagittale et axiale passant par l'aire motrice primaire (vert), de l'aire motrice supplémentaire (bleu) et du lobule paracentral rouge).

Cortex post-central ou Pariétal ascendant



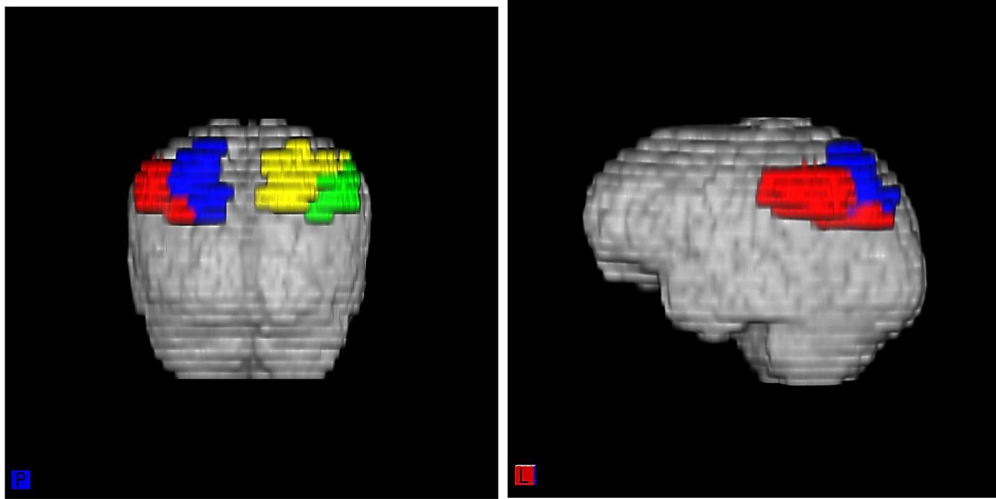
Vue antérieure / Vue supérieure de la pariétale ascendante



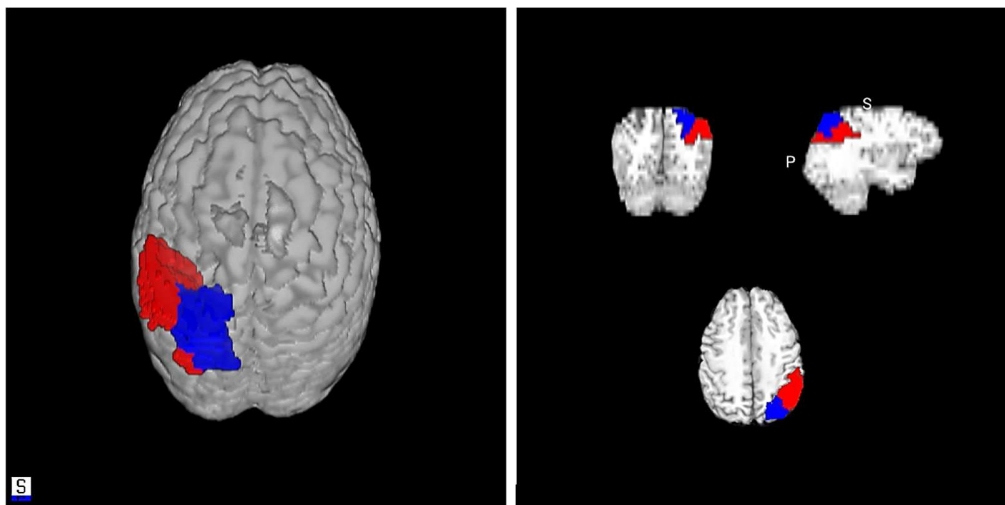
Vue latérale gauche de la pariétale ascendante / Coupes multi-planaire : frontale, parasagittale et axiale passant par la pariétale ascendante.

Le gyrus post-central se localise sur les faces latérales des 2 lobes pariétaux en arrière du sillon central. Le gyrus post-central présente le cortex somatosensoriel primaire responsable sur la sensibilité profonde et superficielle et il contient également le cortex somatosensoriel secondaire responsable sur l'intégration des stimulus somatosensoriels et la formation de la mémoire des sensations³⁸.

Cortex pariétal postérieur : Gyrus pariétal supérieur et inférieur



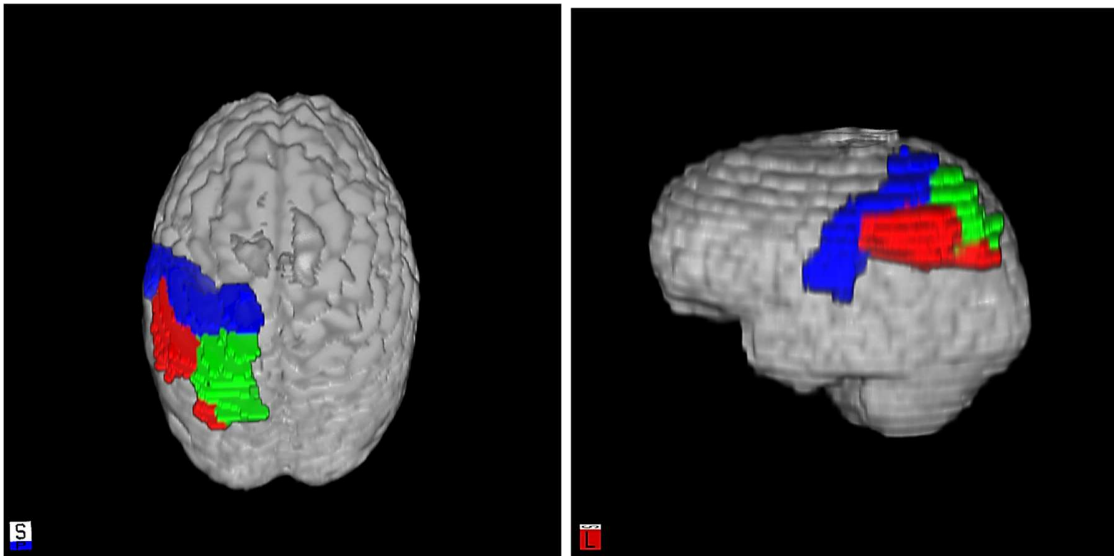
Vue postérieure / vue latérale gauche du cortex pariétal postérieur : Gyrus pariétal supérieur (bleu) et Gyrus pariétal inférieur (rouge)



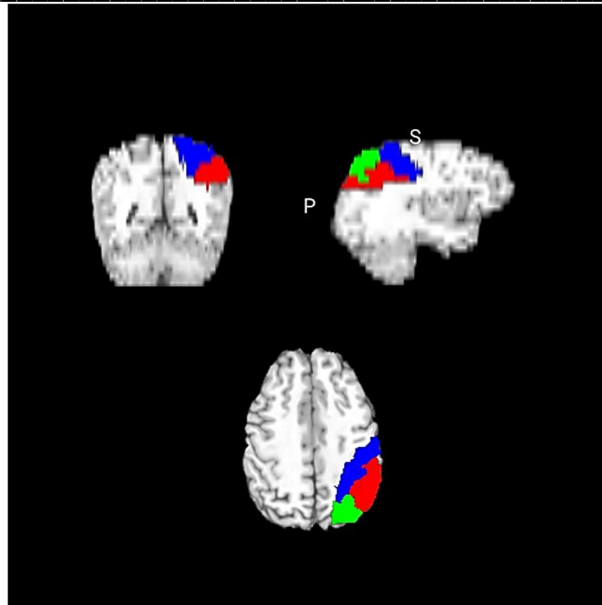
Vue supérieure du cortex pariétal postérieur/ Coupes multi-planaire : frontale, parasagittale et axiale passant par du cortex pariétal postérieur.

Le cortex pariétal postérieur se localise sur les faces latérales des 2 lobes pariétaux en arrière du sillon post-central et en avant du cortex occipital. Le cortex pariétal postérieur est une région corticale associative qui reçoit plusieurs projections prévenant des aires motrice, somatosensorielle, auditive, visuelle, cingulaire et préfrontale et il intègre également des signaux proprioceptifs et vestibulaires depuis les régions souscorticales³⁹.

Pariétale ascendante et cortex Pariétale postérieur



Vue supérieure / vue latérale gauche montrant l'aire somatosensorielle primaire (bleu), le gyrus pariétal supérieur (vert) et le cortex pariétal inférieur (rouge)

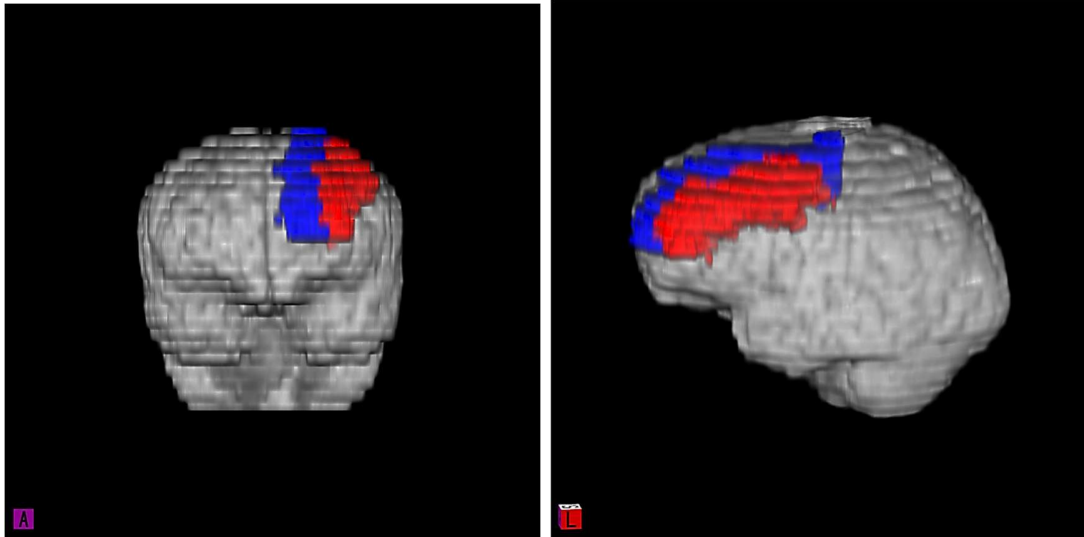


Coupes multi-planaire : frontale, para-sagittale et axiale passant par l'aire somatosensorielle primaire (bleu), le gyrus pariétal supérieur (vert) et le cortex pariétal inférieur (rouge)

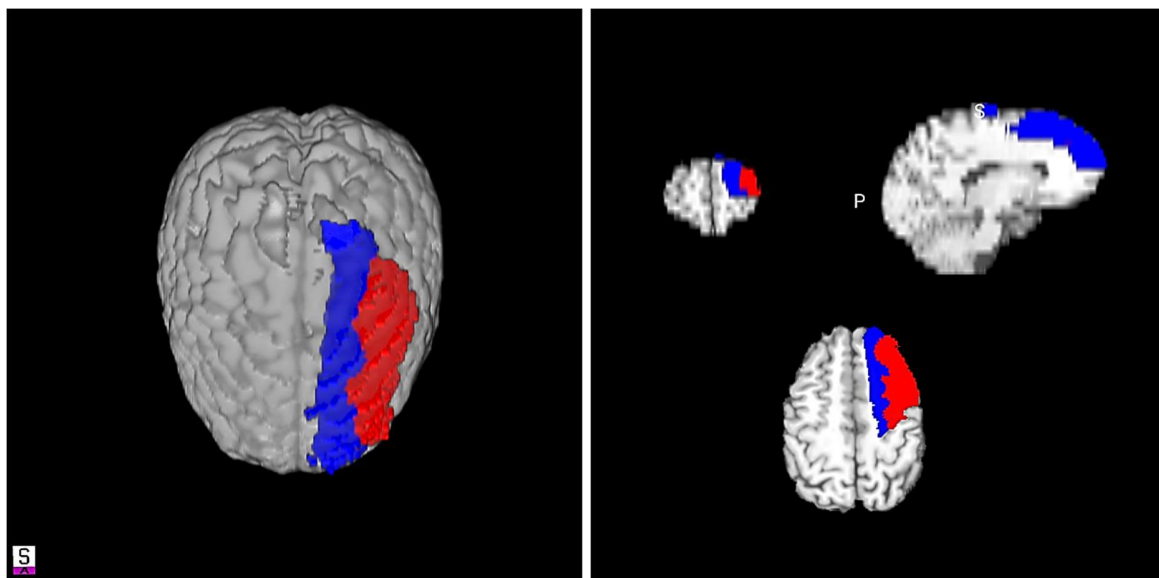
Suite à sa haute connectivité avec l'ensemble de l'encéphale, le CPP participe dans beaucoup de processus cognitifs et moteurs, à savoir : l'intégration des informations somatomotrices, la perception spatiale, la navigation dans l'espace ainsi que l'élaboration et l'exécution des programmes moteurs et des comportements complexes⁴⁰.

Le cortex pariétale postérieur médite également des aspects cognitifs plus sophistiquée comme la capacité d'abstraction et d'imagination, le calcul mental et autres aptitudes mathématiques et l'habilité de raisonnement logique, ce qui fait du CPP est un élément important dans le circuit CBTC associatif et moteur à la fois.

Cortex préfrontal dorsolatéral



Vue antérieure/ vue latérale gauche du cortex préfrontal dorsolatéral : Gyrus frontal supérieur (bleu) et Gyrus frontal inférieur (rouge)

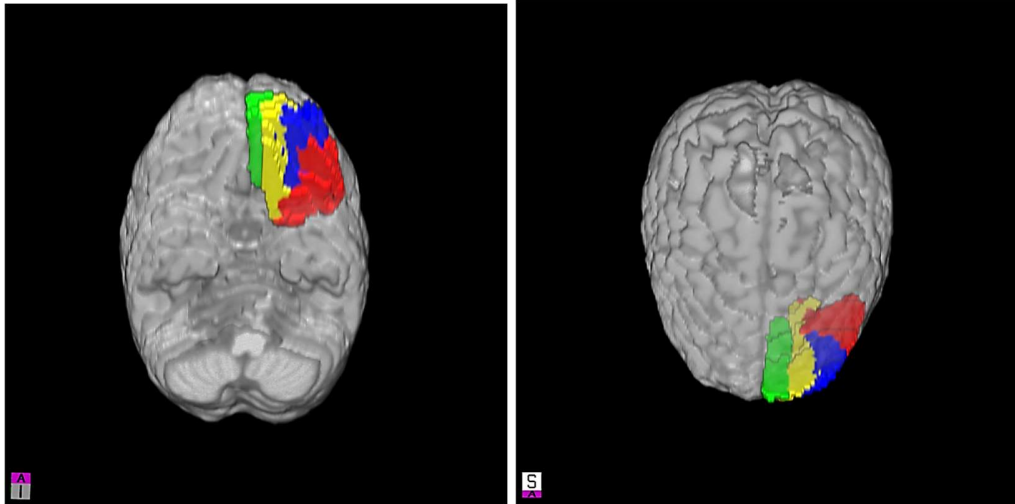


Vue supérieure de cortex préfrontal dorsolatéral / coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le cortex préfrontal dorsolatéral

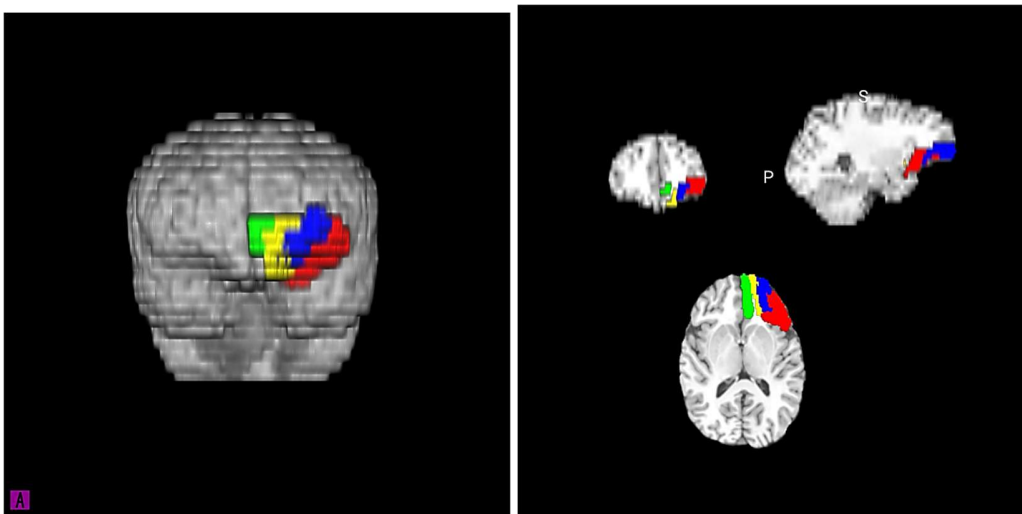
Le cortex préfrontal dorsolatéral est le centre des fonctions exécutive⁴¹ notamment l'attention et la mémoire de travail⁴², l'intégration et la manipulation des informations visuospatiales et verbales⁴³, le raisonnement, le jugement, la flexibilité mentale et prise de décisions⁴⁴. Le CPFDL est aussi associé à la cognition sociale et les comportements sociaux⁴⁵.

Il faut mentionner que le cortex préfrontal est très riche en récepteurs dopaminergiques qui réagissent indépendamment à côté des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux sur l'activité des aires préfrontales. Le CPFDL est l'élément capital du circuit CBTC associatif¹⁰.

Cortex orbitofrontal



Vue inférieure/ Vue supérieure du cortex orbitofrontal : Gyrus orbitofrontal médial (vert), Gyrus orbitofrontal supérieur (jaune), Gyrus orbitofrontal antérieur (bleu), Gyrus orbitofrontal latéral (rouge)

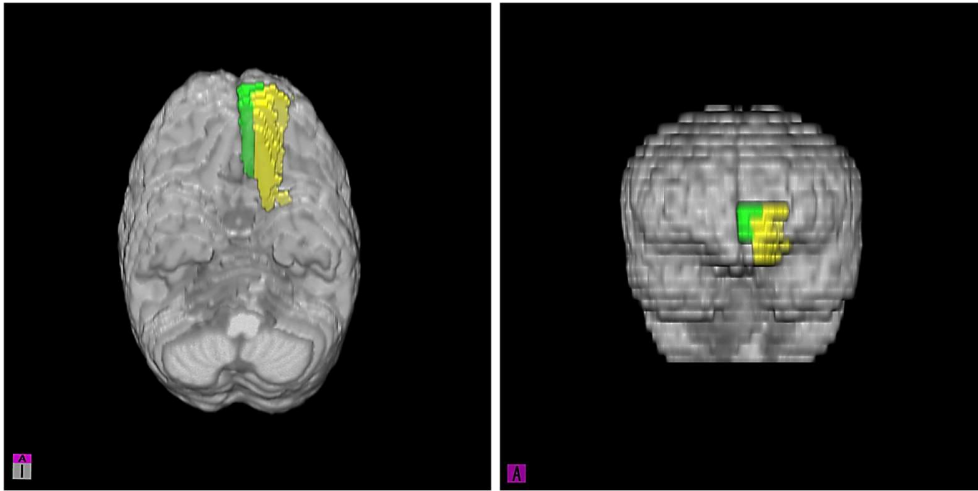


Vue antérieure de cortex orbitofrontal / coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le cortex orbitofrontal

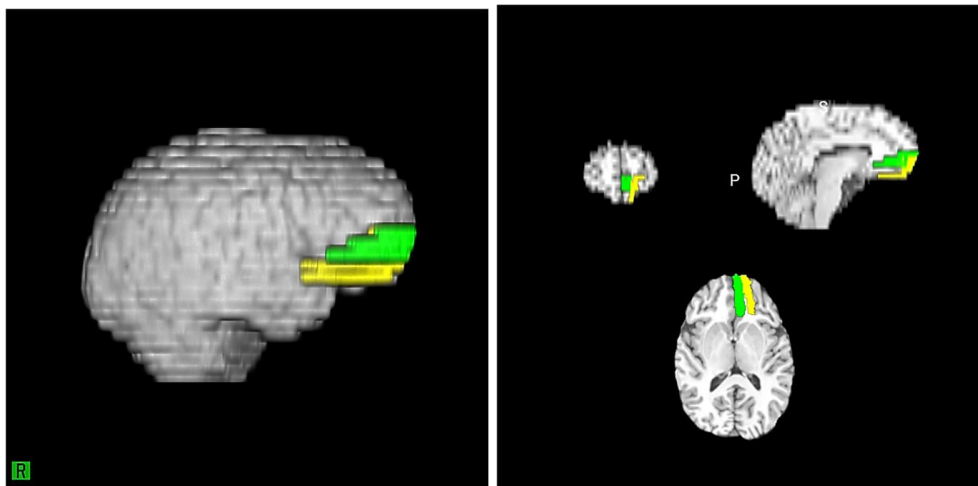
Le cortex orbitofrontal joue des rôles critiques dans la cognition et dans la régulation des émotions et du comportement chez l'humain⁴⁶. Cette région corticale est impliquée dans l'intégration de la saillance et de la valeur motivationnelle des stimulus environnementaux⁴⁷, dans la prédiction des récompenses⁴⁸ et des erreurs d'estimation⁴⁹ puis dans l'ébauche de d'attitude l'approche ou l'aversion. Le COF également concerné par l'apprentissage associatif⁴⁸ et la prise de décision⁵⁰, la genèse des affects et l'attribution de la valeur émotionnelle⁵⁰, en plus de la cognition sociale et interpersonnelle⁵¹.

Sur le plan anatomique le cortex orbitofrontal est divisé en 2 régions distinguées par leurs connexions avec les autres zones corticales et sous corticale, on reconnaît ainsi le cortex orbitofrontal latéral et le cortex orbitofrontal médial⁵².

Cortex orbitofrontal médial



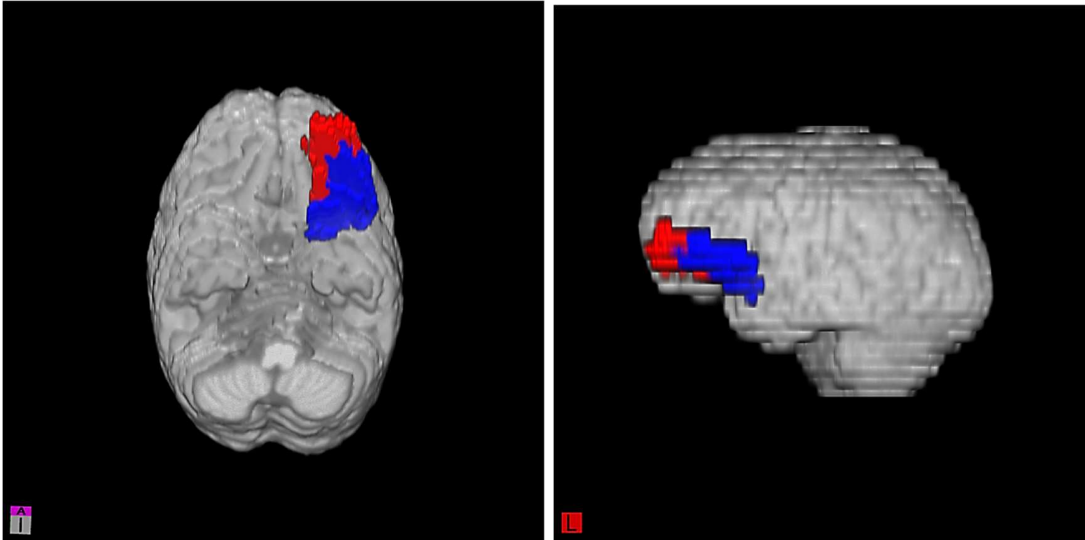
Vue antérieure de cortex orbitofrontal médial / Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le cortex orbitofrontal médial



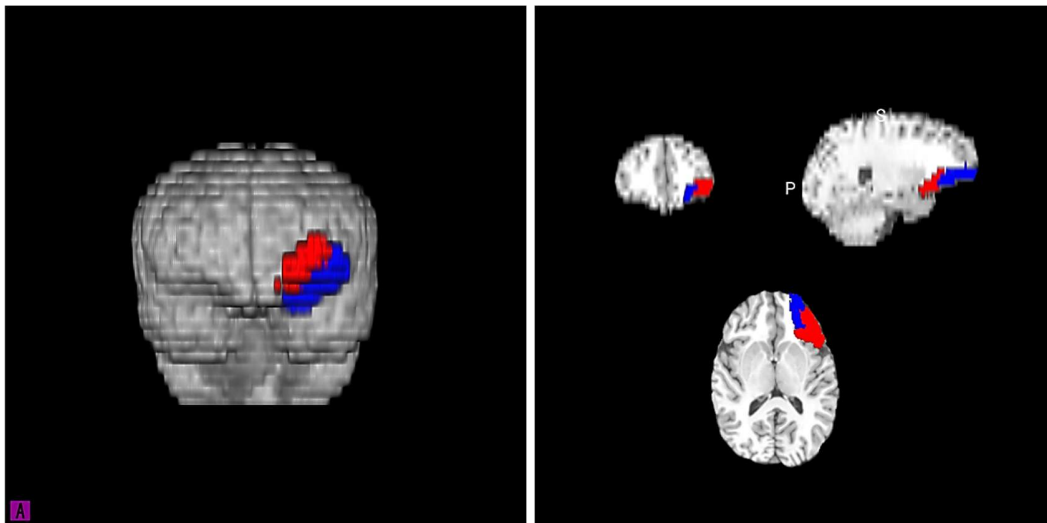
Vue inférieure/ Vue supérieure du cortex orbitofrontal médial : Gyrus orbitofrontal médial – Frontal Med Orb (vert), Gyrus orbitofrontal supérieur – Frontal Sup Orb (jaune)

Sur le plan fonctionnel le cortex orbitofrontal médial intervient dans prédiction des récompenses et l'intégration de la valeur hédonique des stimulus, en particulier les stimulus appétitifs, ainsi que dans la prédiction des erreurs au cours de la prise des décisions⁴⁶. Le COFM appartient au circuit CBTC affectif¹⁰.

Cortex orbitofrontal latéral



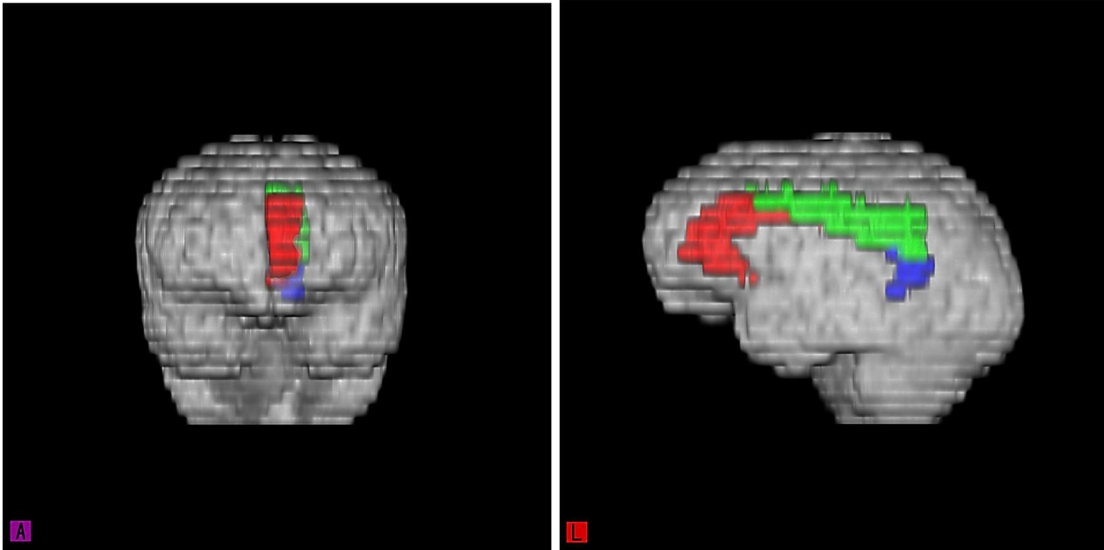
Vue inférieure/ Vue latérale gauche du cortex orbitofrontal latéral : Gyrus orbitofrontal antérieur – Frontal Mid Orb (rouge), Gyrus orbitofrontal latéral – Frontal Inf Orb (bleu)



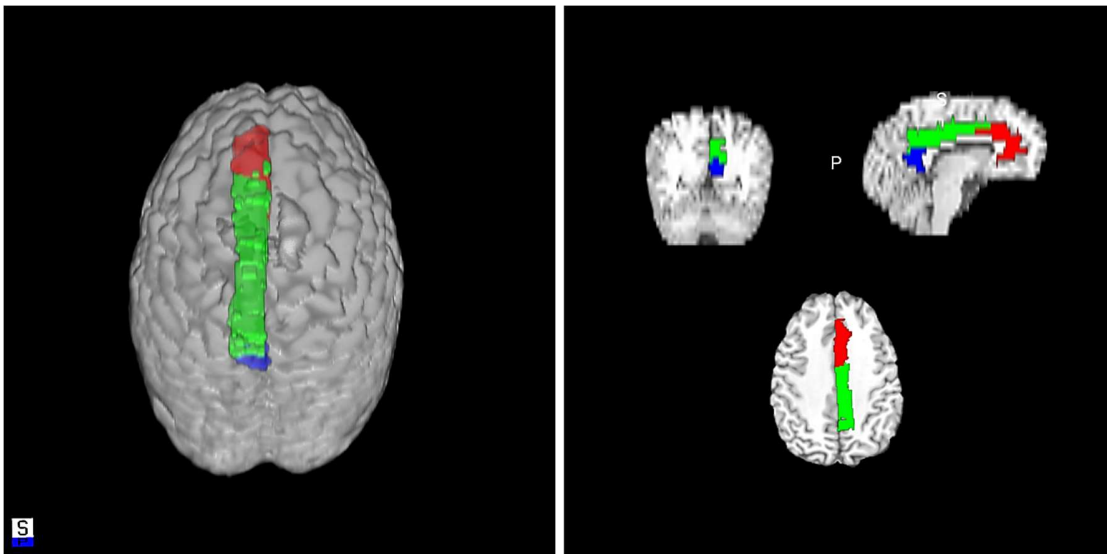
Vue antérieure de cortex orbitofrontal latéral / coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le cortex orbitofrontal latéral

Le cortex orbitofrontal latéral intervient avec le cortex orbitofrontal médial dans l'apprentissage associatif⁴⁶. Le COFL encode le comportement le plus approprié à adapter pour acquérir le résultat le plus optimal, en particulier les comportements d'aversion face aux stimulus non appétitifs⁴⁶. Le COFL est en outre impliquée en partie dans la régulation de l'émotion⁴⁶. Le COFL appartient au circuit CBTC associatif¹⁰.

Cortex cingulaire



Vue antérieure / vue latérale gauche du cortex cingulaire antérieur (rouge), moyen (vert) et postérieur (bleu)

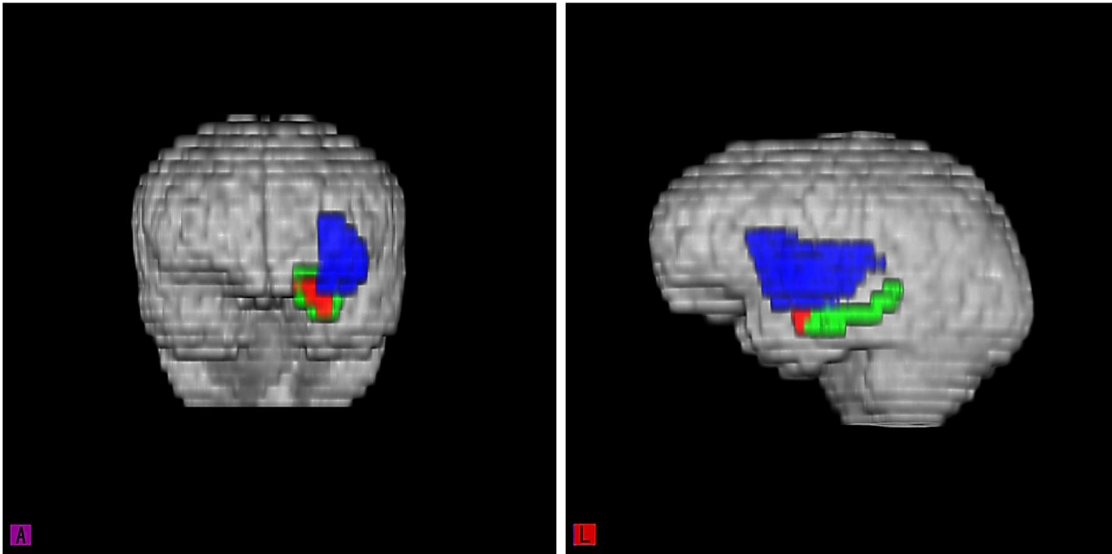


Vue supérieure du cortex cingulaire/Coupes frontale, sagittale et axiale passant par le cortex cingulaire

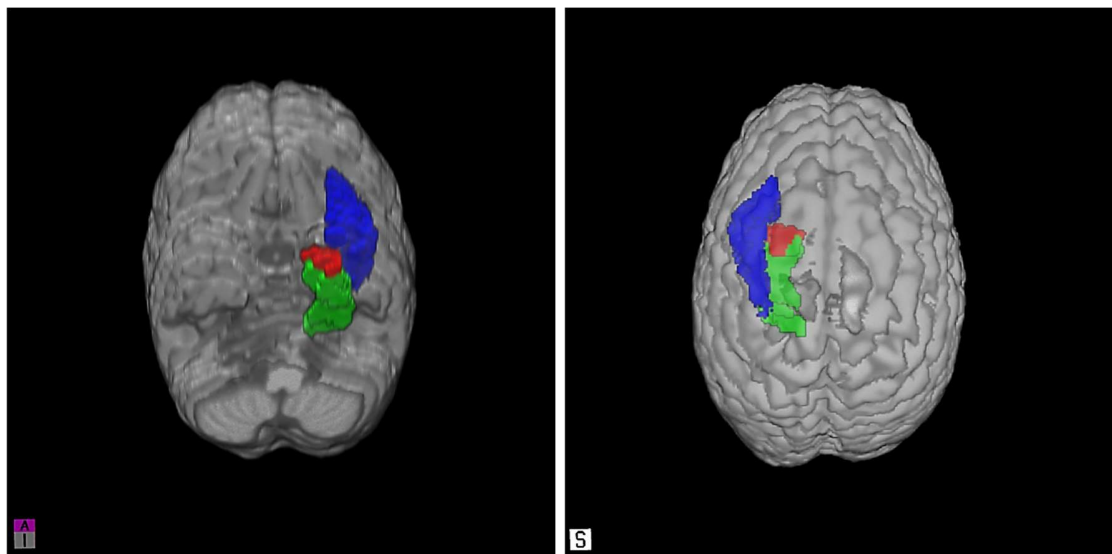
Le cortex cingulaire se localise sur la face médiane des hémisphères cérébraux au-dessus et adjacent au corps calleux⁵³. Sur le plan topographique le cortex cingulaire est subdivisé en 3 régions antérieure, moyenne et postérieure⁵⁴.

Le cortex cingulaire antérieur est considéré unique par ses connexions à la fois avec les aires de l'émotion (amygdales, hippocampes, noyau Accumbens), avec les régions liées aux fonctions autonomes viscérales (thalamus et hypothalamus), et avec les régions responsables de la cognition⁵³, de ce fait le CCA tient lieu dans la modulation des affects et des comportements simultanément. On admet que la CCA intervient particulièrement dans la régulation des affects douloureux et inconfortables et qu'à travers lui apparaissent certains comportements malsains d'évitement (mécanismes d'adaptation) comme l'abus des substances, la frénésie alimentaire et l'autolyse⁵³. Le CCA est un élément très important dans circuit CBTC affectif¹⁰.

Système Limbique



Vue antérieure/ Vue latérale gauche des régions limbiques :
Insula (bleu), Hippocampe (vert), Amygdale (rouge)



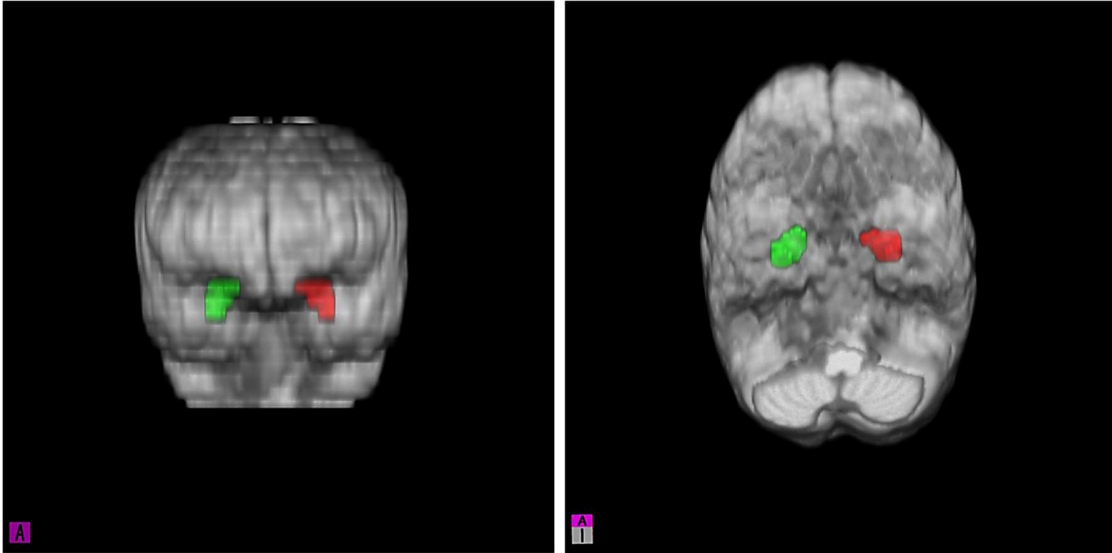
Vue inférieure/ Vue supérieure gauche des régions limbiques :
Insula (bleu), Hippocampe (vert), Amygdale (rouge)

Le système limbique est une organisation de régions cérébrales décrites la première fois par Paul Pierre Broca en 1878⁵⁵. Le système limbique est considéré indispensable pour conduire des réponses comportementales et émotionnelles aux stimulus environnementaux, ainsi que l'incitation de comportements de maintien et de survie (se nourrir et s'hydrater, s'accoupler, se protéger soi-même et sa tribu, fuir les menaces et réagir aux attaques)⁵⁶.

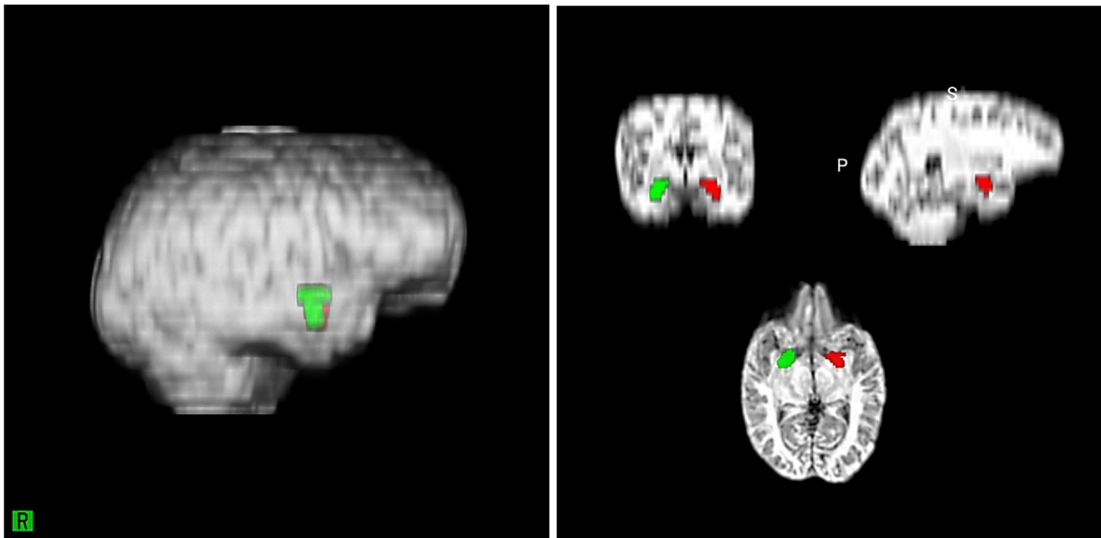
Le système limbique se localise au fond du cerveau au-dessous du cortex cérébral et au-dessus du tronc cérébral, son activité fait appel au thalamus et à l'hypothalamus (régulation hormonale d'humeur, de sensation de faim et de soif, d'activité sexuelle)⁵⁷, et aux ganglions centraux de la base (proposition des récompenses, acquisition des habitudes et de nouveaux apprentissages, exécution des mouvements)⁵⁷.

Les deux régions capitales de ce système sont : les amygdales, les hippocampes, l'insula et les régions olfactives sont aussi inclus dans le système.

Amygdale



Vue antérieure/ Vue inférieure des 2 amygdales droite (vert) et gauche (rouge)



Vue latérale droite montrant l'amygdale/ Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par les amygdales droite (vert) et gauche (rouge).

L'amygdale est une structure cérébrale complexe composée de plusieurs nuclei de substance grise⁵⁸ néanmoins grossièrement subdivisée en deux régions principales :

1. L'amygdale basolatérale et 2. L'amygdale centrale⁵⁹.

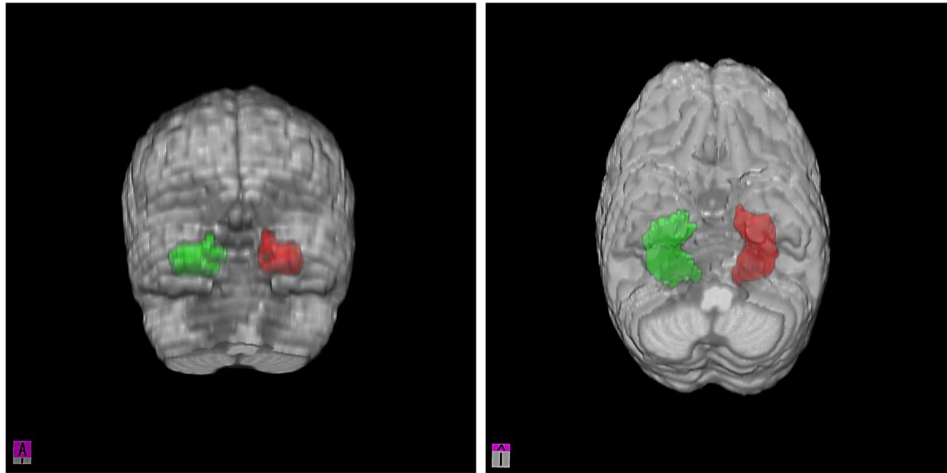
L'amygdale basolatérale présente des connexions avec les régions corticales sensorielles et les cortex pariétal, cingulaire, insulaire et préfrontal⁵⁸. Cette zone de l'amygdale intervient dans l'apprentissage et la représentation de la valence⁵⁸.

L'amygdale centrale est considérée comme le régisseur du tronc cérébral via les projections qu'elle émette vers l'hypothalamus et les autres noyaux gris de la base⁶⁰. L'amygdale centrale intervient dans le fonctionnement du système neurovégétatif autonome, dans les réponses physiologiques neuroendocriniennes et dans la coordination des comportements.

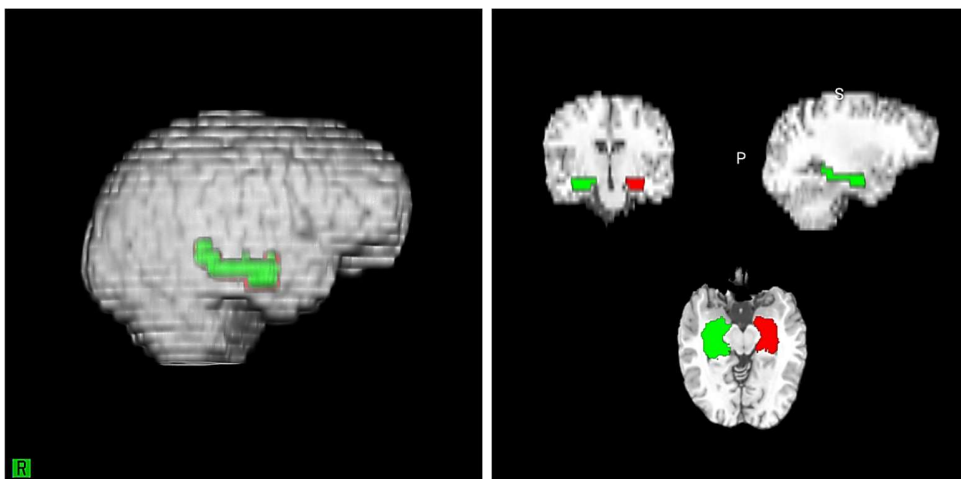
L'amygdale est aussi étroitement liée aux affects, à l'attention sélective, la procession des informations et à la résolution de l'ambiguïté⁵⁸. De plus, on approuve que l'amygdale joue un rôle dans l'attribution de valeur (appétitif/révulsif) aux stimulus environnementaux et par la suite dans la prise de décisions⁵⁸.

L'amygdale est un élément intégral dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif¹⁰.

Hippocampe



Vue antérieure/ Vue inférieure des hippocampes droit (vert) et gauche (rouge)

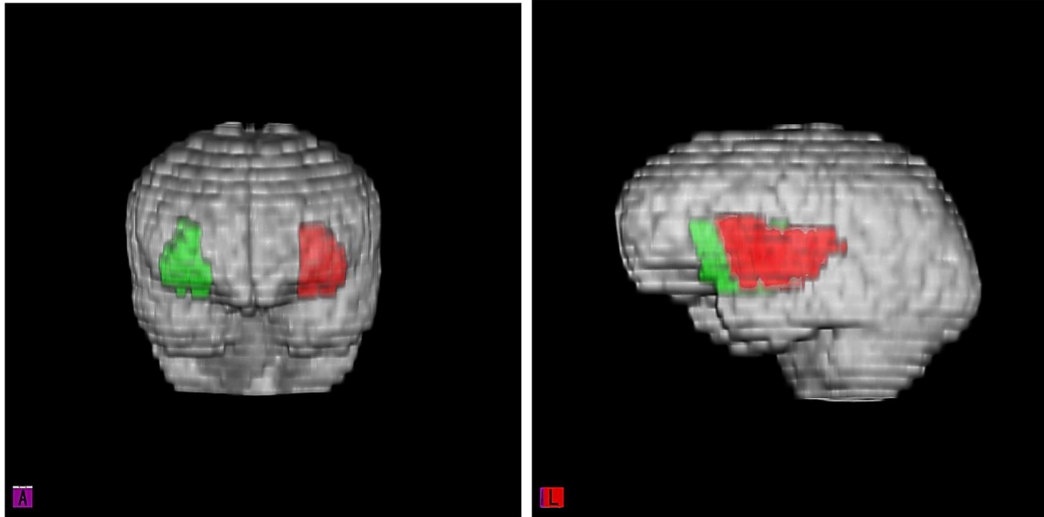


Vue latérale droite montrant l'hippocampe / Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par les hippocampes droit (vert) et gauche (rouge)

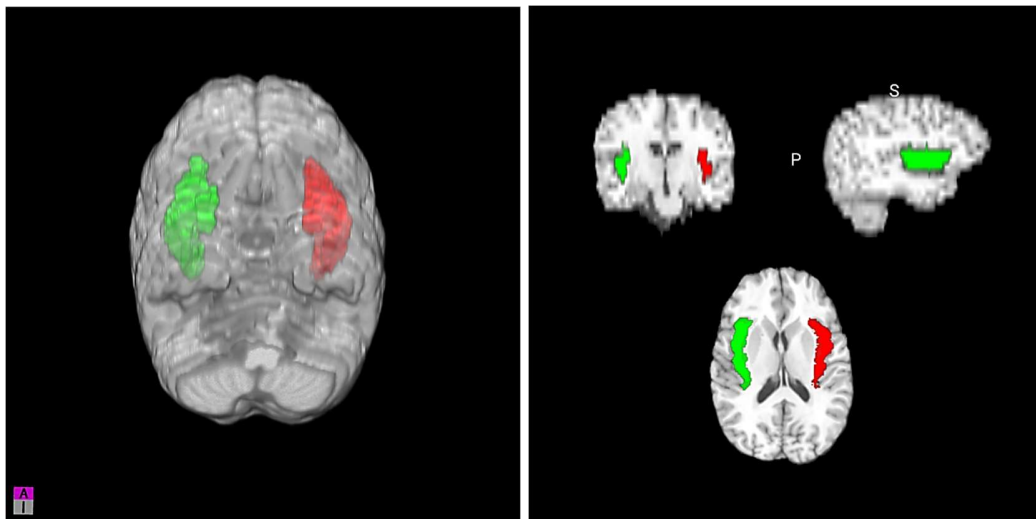
L'hippocampe est une région sous cortical, extension du cortex temporal, plastique mais assez vulnérable sur le plan microstructural⁶¹. Sur le plan fonctionnel l'hippocampe est concerné par l'apprentissage et la mémoire de stockage, la navigation spatiale, l'humeur, le plaisir et le déplaisir, la motivation en plus de l'appétit et du désir sexuel⁶².

En gros, l'hippocampe est une région multifonctionnelle d'extrême importance, et il est aussi un élément intégral dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif¹⁰.

Insula



Vue antérieure/ vue latérale gauche de l'insula droit (vert) et gauche (rouge)



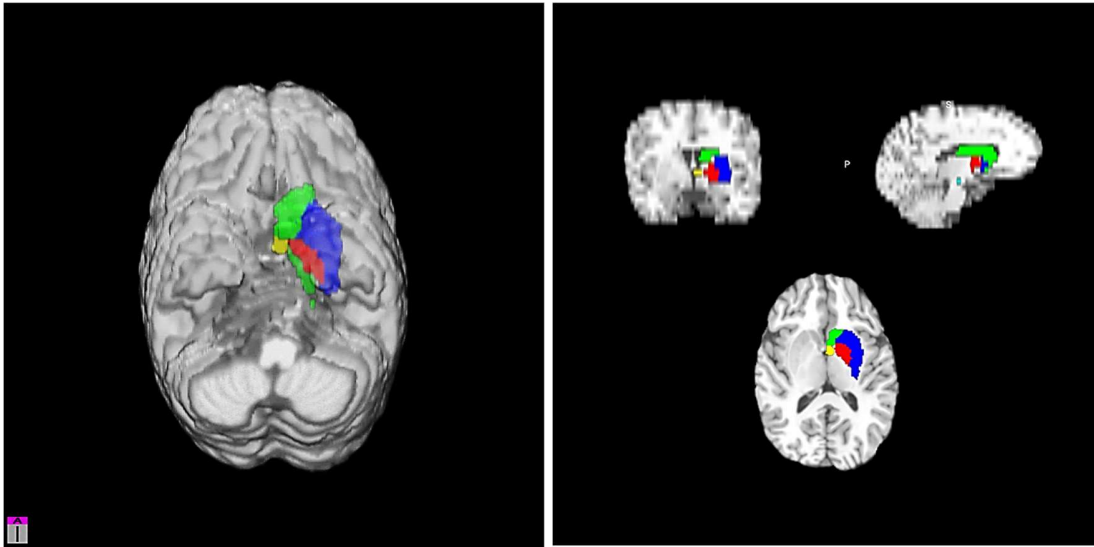
Vue inférieure droite montrant le cortex insulaire/ Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant l'insula droit (vert) et gauche (rouge)

Le cortex insulaire est une région cérébrale invisible sur vue externe du cerveau car il est caché entièrement par les trois lobes : pariétal, frontal et temporal⁶³.

L'insula possède une anatomie fonctionnelle hétérogène et complexe, une certaine méta-analyse a énumérée 13 fonctions relatives à cette région : l'émotion, l'empathie, l'olfaction, la gustation, l'intéroception, la douleur, la somatosensation, la motion, l'attention, le langage, la parole, la mémoire et la mémoire de travail^{64 65 66}.

Ces facultés citées ci-dessus sont classées selon quatre grands domaines : socio-émotionnel, olfactogustatif, cognitif et sensori-moteur.

Les ganglions de la base



Vue inférieure montrant les ganglions de la base/Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par les ganglions de la base : Noyau caudé (vert), Putamen (bleu), Pallidum (rouge), Noyau Accumbens (jaune), Substance noire (cyan)

Les noyaux gris de la base consistent à des formations souscorticales de la substance grise indispensable pour le contrôle des mouvements volontaires⁹. Les NGB sont également impliqué dans le fonctionnement des fonctions exécutives, l'émotion, la motivation et le comportement⁹, sur le plan anatomo-fonctionnel, les ganglions der la base sont des éléments intégraux et nécessaires dans les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux¹⁰ (Figure 1, p : 18).

Sur le plan anatomo-fonctionnel, les ganglions de la base sont repartis en trois groupes :

- **Les noyaux d'entrée** : Correspond au complexe striatal. Le striatum est constitué de deux parties : le striatum dorsal : le putamen plus le noyau caudé, et le striatum ventral : inclut le noyau accumbens, extension ventrale du putamen, en plus des tubercules olfactifs⁹.

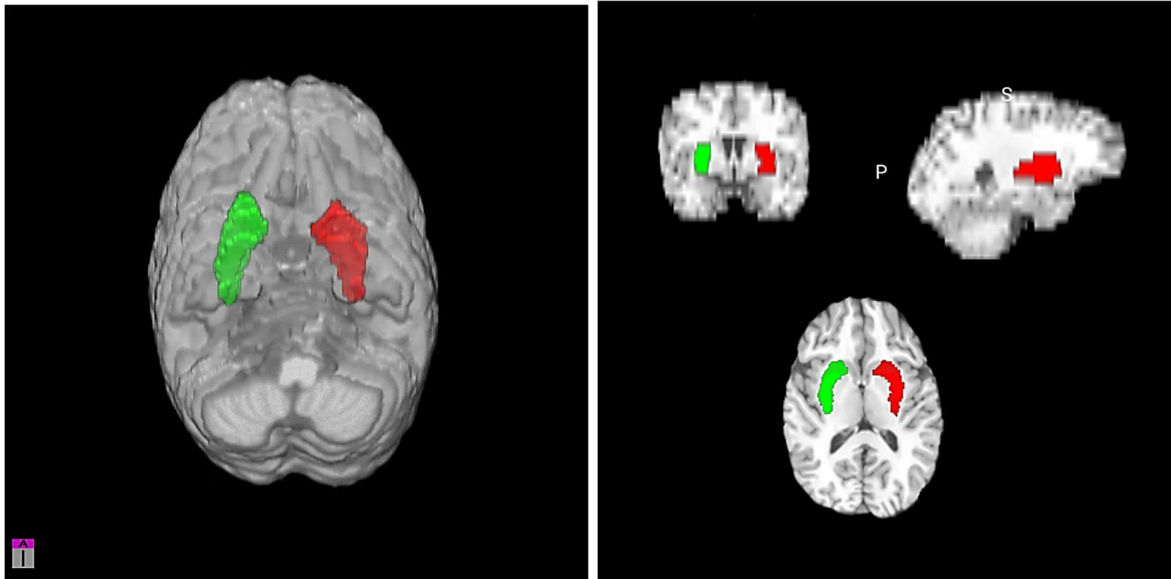
Les deux parties du striatum reçoivent des plusieurs afférentes corticales et projettent des efférentes vers certaines régions corticales en retour en passant par le thalamus⁹. Le striatum entre dans le contrôle de plusieurs fonctions cérébrales à travers les circuits cortico-baso-thalamo-corticaux dont il fait partie intégrale¹⁰.

- **Les noyaux de sortie** : représentés par le globus pallidus (GPi), et la substance noire pars reticulata (SNr)⁹.

Ces deux régions véhiculent l'information des noyaux d'entrée vers le thalamus⁹. Les noyaux de sortie ont principalement le rôle de garder le thalamus inhibé dans le but d'entraver l'excitation arbitraire du cortex cérébral¹¹.

- **Les noyaux intrinsèques** : correspondent aux globus pallidus (GPe), le noyau sous thalamique (STN) et la substance noire pars compacta (SNc)⁹. Ces ganglions forment un point de relais entre les deux autres groupes⁹.

Putamen



Vue inférieure montrant le Putamen droit (vert) et gauche (rouge) / Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le Putamen droit (vert), gauche (rouge)

Le putamen intervient dans l'apprentissage, le contrôle moteur, le langage et l'articulation de la parole, la motivation, l'acquisition de comportements addictifs ainsi que la cognition⁶⁷. Le putamen antérieur est en connexion avec les régions associatives tandis que sa région postérieure est plutôt associée au cortex moteur primaire et l'aire supplémentaire motrice⁸.

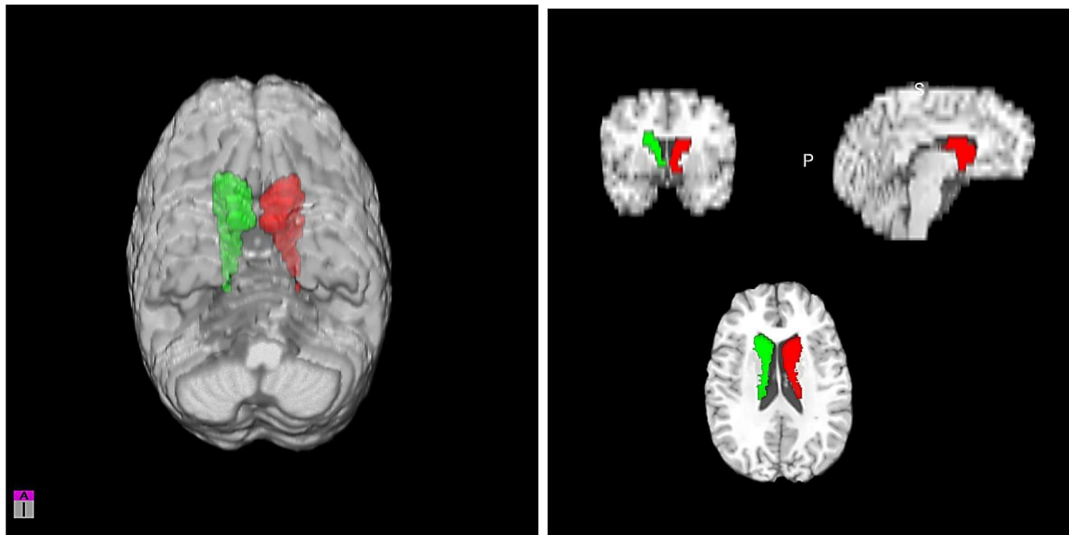
Le putamen est un élément essentiel du circuit CBTC moteur¹⁰ (Figure 3, p : 23).

Plusieurs pathologies motrices et cognitives ont été reliées aux lésions du putamen notamment la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la dépression, le trouble obsessionnel et compulsif, la maladie de Wilson et l'autisme⁶⁷.

Le striatum reçoit abondamment des afférences dopaminergiques provenant de la substance noire pars compacta qui ciblent les récepteurs de type D1 et de type D2 exprimés par les cellules striatales⁹. Les cellules à Rc D1 sont de nature excitatrice

pendant que les cellules à Rc D2 sont inhibitrices. L'ensemble des cellules striatales à récepteurs D1 et D2 revoient leurs projections vers le globus pallidus⁹.

Noyau Caudé



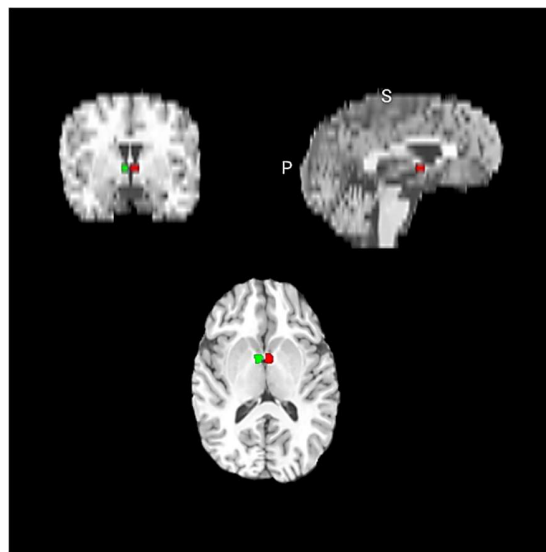
Vue inférieure montrant le NC droit (vert) et gauche (rouge) / Coupes frontale, parasagittale et axiale passant par le NC droit (vert), gauche (rouge)

Le noyau caudé est un ganglion gris de la base en forme de C, composé d'une tête, un corps et une queue⁶⁸. Le noyau caudé est un élément essentiel du circuit CBTC associatif¹⁰ (figure 4, p :25). Sa portion antérieure est en connexion avec les régions préfrontales latérale et médiale avec lesquelles il intervient dans la régulation de la mémoire de travail et des autres fonctions exécutives ainsi que des émotions⁶⁸, on considère alors la tête du noyau caudé comme une région de contrôle cognitive et émotionnelle⁶⁹.

La région caudale interagit avec le lobe temporal et intervient dans le traitement des informations visuo-spatiales et la coordination des mouvements⁶⁹. Le noyau caudé participe aussi dans l'apprentissage associatif, la flexibilité cognitive et l'exécution des comportements complexes et orientés⁶⁸. Les lésions du noyau caudé résultent des

comportements anormaux particulièrement vis à vis de potentielles récompenses, comme elles peuvent aussi aboutir à des états d'aboulie ou d'apathie en rapport avec l'absence de la motivation⁷⁰. Le NC intervient aussi avec le putamen dans la programmation et l'exécution des mouvements volontaires⁶⁸

Noyau Accumbens



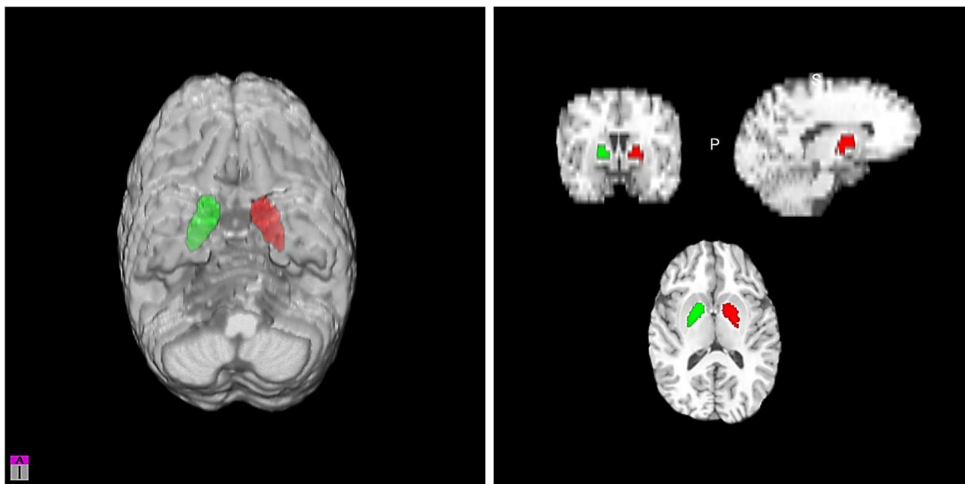
Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le Noyau Accumbens droit (vert), gauche (rouge)

Le noyau accumbens est considéré comme l'interface où l'émotion croise la locomotion⁷¹. Le NAcc a été identifié dans la pathogenèse de plusieurs maladies neuropsychiatrique comme l'addiction, la dépression l'anxiété, le trouble obsessionnel et compulsif, le trouble bipolaire, les troubles de conduite alimentaire, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer⁷¹.

Le noyau accumbens présente un élément essentiel du circuit CBTC affectif¹⁰ (Figure 5, p : 27). Le NAcc reçoit des afférentes des structures limbiques (amygdale et hippocampe) et du cortex préfrontal et puis renvoi ses efférentes vers l'hypothalamus, le thalamus, le cortex cingulaire et l'amygdale⁷¹.

Sur le plan fonctionnel, le NAcc joue un rôle crucial dans le contrôle des instincts physio-biologiques de la survie et la reproduction. Il est aussi impliqué dans la motivation⁶⁰, l'aversion⁷², la procession des récompenses⁷³ et dans l'émergence de comportements impulsifs⁷⁴ d'où son incrimination dans la dépendance et l'addiction⁷¹. Le NAcc participe aussi dans genèse des émotions positives en opposition aux émotions négatives méditées par l'amygdale⁷⁵.

Globus Pallidus



Vue inférieure montrant le Globus Pallidus droit (vert) et gauche (rouge) / Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le Pallidum droit (vert), gauche (rouge)

Le Globus Pallidus est composé de 2 régions : médiale, globus pallidus interne (GPI) qui fait partie des noyaux de sortie des ganglions de la base, et une région latérale, globus pallidus externe (GPe) qui est un noyau intrinsèque⁹. La fonction principale du GP est le contrôle conscient et proprioceptif des mouvements à travers la régulation de l'activité du thalamus⁷⁶.

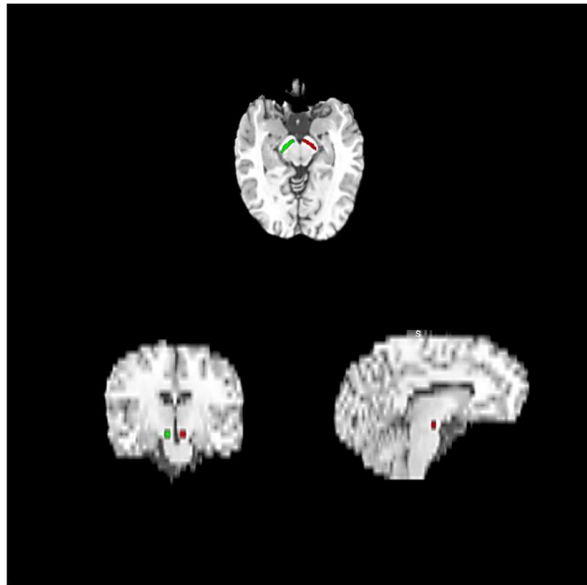
Le GP reçoit des afférentes GABAnergiques massives du striatum à 2 actions différentes. Les afférentes des cellules striatales à Rc D1 inhibent le GPI avec la SNr et par conséquent libèrent le thalamus de leur effet supprimeur (Voie directe des NGB. Figure 6, p : 28). Les afférentes des cellules striatales à Rc D2 sont par opposition inhibées

par la fixation la Dopamine. Le GPe inhibe le noyau sous thalamique après stimulation dopaminergique, ce qui par conséquent rend le GPi et la SNr inactifs sur le thalamus (Voie indirecte des NGB. Figure 7, p : 29).

La région ventrale du pallidum présente des connexions étroites avec le striatum ventral (noyau accumbens) qu'on suppose avoir les mêmes rôles que les projections pallido-striatales entre le striatum dorsal et le globus pallidus interne⁷⁷. La région ventrale du pallidum joue des rôles critiques dans la motivation et la procession des récompenses, on estime que la régulation et l'optimisation de la motivation ainsi que le traitement des stimulus saillants nécessitent un pallidum ventral intact⁷⁷. De plus, le plan neuronal, les neurones pallidaux encodent de façon sélective et spécifique les stimulus incitatifs et/ou à valeur hédonique⁷⁷.

Finalement le pallidum ventral est considéré comme le point de relais final ou convergent les signaux limbiques pour finalement orienter la cognition et le comportement⁷⁷.

Substance Noire

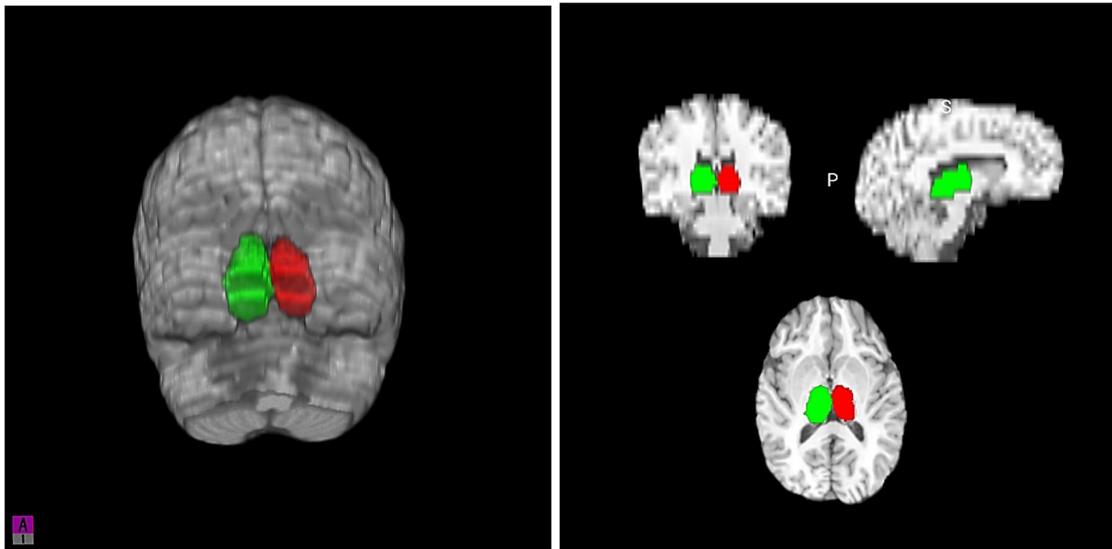


Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le Noyau Accumbens droit (vert),
gauche (rouge)

La substance noire est un noyau gris localisé dans le mésencéphale composé de 2 portions différentes : la substance noire pars compacta, contient les neurones dopaminergiques dont les projections sont destinées principalement vers le striatum, et la substance noire pars reticulata contenant des neurones à action inhibitrice GABAnergique destinées vers le Thalamus⁷⁸.

La SNc reçoit des afférentes prévenant de la substance réticulée activatrice du tronc cérébral qui régulent son activité et permet une libération de la dopamine de manière spontanée et/ou orientée par le contexte environnemental⁷⁹.

Thalamus



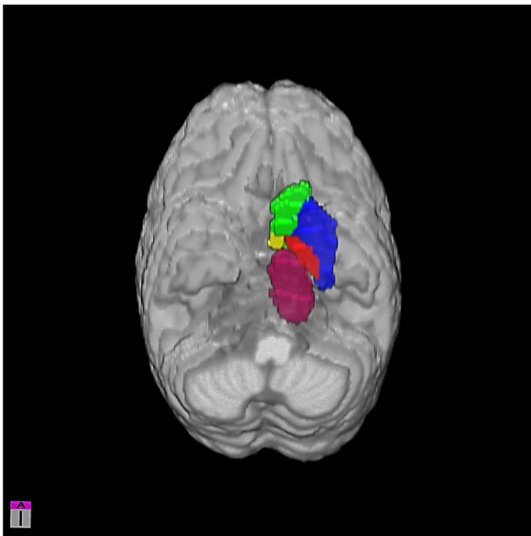
Vue inférieure montrant le Thalamus droit (vert) et gauche (rouge) / Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le Thalamus droit (vert), gauche (rouge)

Le thalamus est une formation de substance grise située dans le diencéphale, constitué de nombreux petits noyaux se communiquant avec la totalité du cortex cérébral à travers les radiations thalamocorticales, ainsi que les autres structures souscorticales et le cervelet⁸⁰. Le thalamus reçoit aussi des afférentes des voies sensibles ascendantes extéroceptives, intéroceptives et proprioceptives⁸⁰.

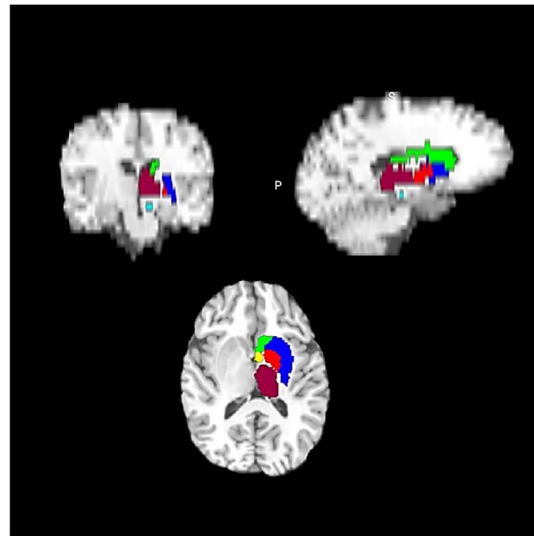
Sur le plan fonctionnel, le thalamus est subdivisé en 5 groupes principaux : 1. les noyaux réticulaires et intralaminaires (activation psychophysiologique, perception de la douleur) 2. Les noyaux sensoriels (régulation des domaines sensoriels excepte l'olfaction) 3. Les noyaux effecteurs (contrôle de la locomotion et du langage) 4. Les noyaux associatifs (modulation des fonctions cognitives) 5. Les noyaux limbiques (régulation de l'humeur et de la motivation)⁸¹.

Le thalamus forme un point de relais et d'intégration des informations cognitives, motrices et sensitivosensorielles, il permet le triage et la sélection des informations dans le but d'assurer une meilleure performance sur les plan cognitif et comportemental⁸⁰.

Thalamus et ganglions de la base



Vue inférieure montrant le thalamus et les ganglions de la base : Noyau caudé (vert), Putamen (bleu), Pallidum (rouge), Noyau Accumbens (jaune), thalamus (violet)



Coupes frontale, para-sagittale et axiale passant par le thalamus (violet) les ganglions de la base : Noyau caudé (vert), Putamen (bleu), Pallidum (rouge), Noyau Accumbens (jaune), Substance noire (cyan).

H. Tractographie :

Notre étude se focalise sur l'analyse des composants des circuits cortico-baso-thalamo-cortical moteur, associatif et limbique dans le but d'évaluer la qualité de la connectivité structurale dans ces réseaux cérébraux chez des patients parkinsoniens en comparaison avec des sujets contrôles. Selon la théorie des graphesⁱⁱ, un réseau se compose des nœuds se communiquant entre eux via des arêtes. Les informations circulent au sein du réseau, d'un nœud vers un autre, en passant par les arêtes qu'ils les relient. On définit ainsi des voies et des circuits dans le système qu'on étudie. Dans le cerveau les nœuds correspondent aux régions de SG corticales ou souscorticales qui se communiquent entre elles à travers des liens composés de fibres de SB.

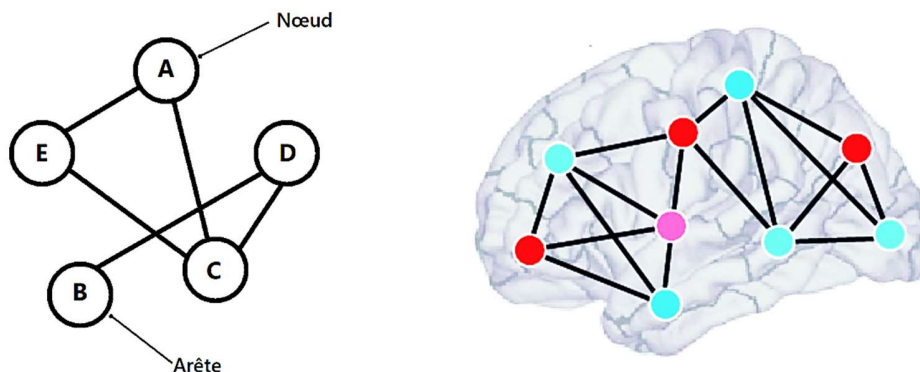
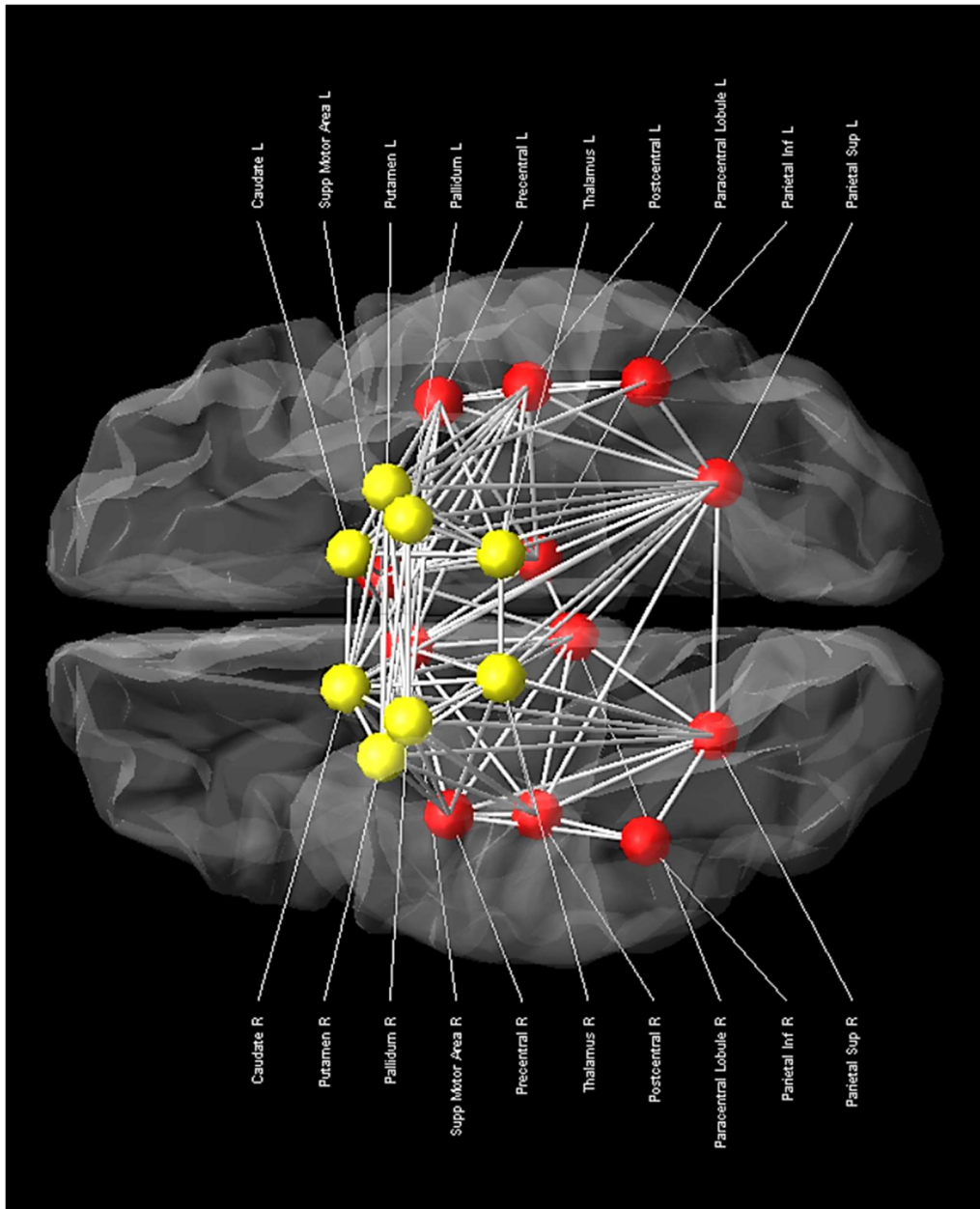


Image 14 : A gauche : exemple d'un graphe composé de 5 éléments (nœuds) alliés entre eux par plusieurs arêtes (liens). A droite : schématisation d'un graphe correspondant à un circuit cérébral.

ⁱⁱ Théorie des graphes : Méthode d'analyse proposé la 1ère fois par Leonhard Euler (Mathématicien Suisse. 1707-1783) permettant l'étude de la topologie des réseaux, i.e. organisation des liens et interaction entre les nœuds.

Dans notre étude, on a poursuivi avec l'aide d'ExploreDTI" les faisceaux de la substance blanche relatifs à chacune des régions anatomiques qui nous intéressent (Tableau 5). Ensuite, nous avons extrait le tractogramme existant entre ses éléments : les aires corticales et les ganglions de la base formant les trois circuits en question. Les valeurs des marqueurs de la diffusion (FA et MD) relatifs aux faisceaux de substance blanches extraits ont été calculées et enregistrées simultanément par "ExploreDTI". Les plaques dans les pages suivantes (p92 - p100) présentent les tractogramme des trois circuits CBTC moteur, associatif et affectif créés à partir des données IRM de notre série de participants toujours à l'aide du toolbox ExploreDTI.

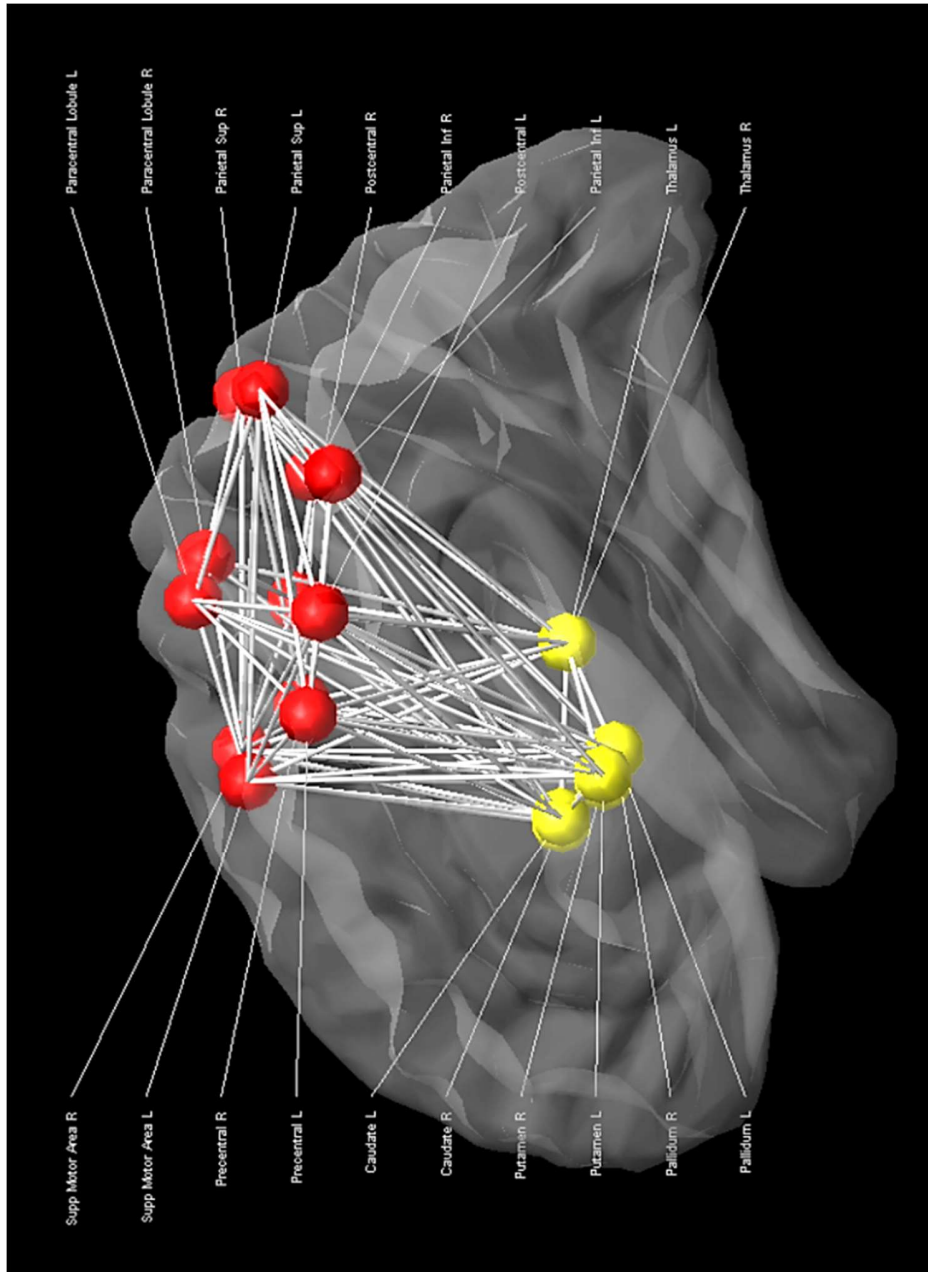
1. Tractogramme du circuit CBTC Moteur



Vue inférieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC moteur

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

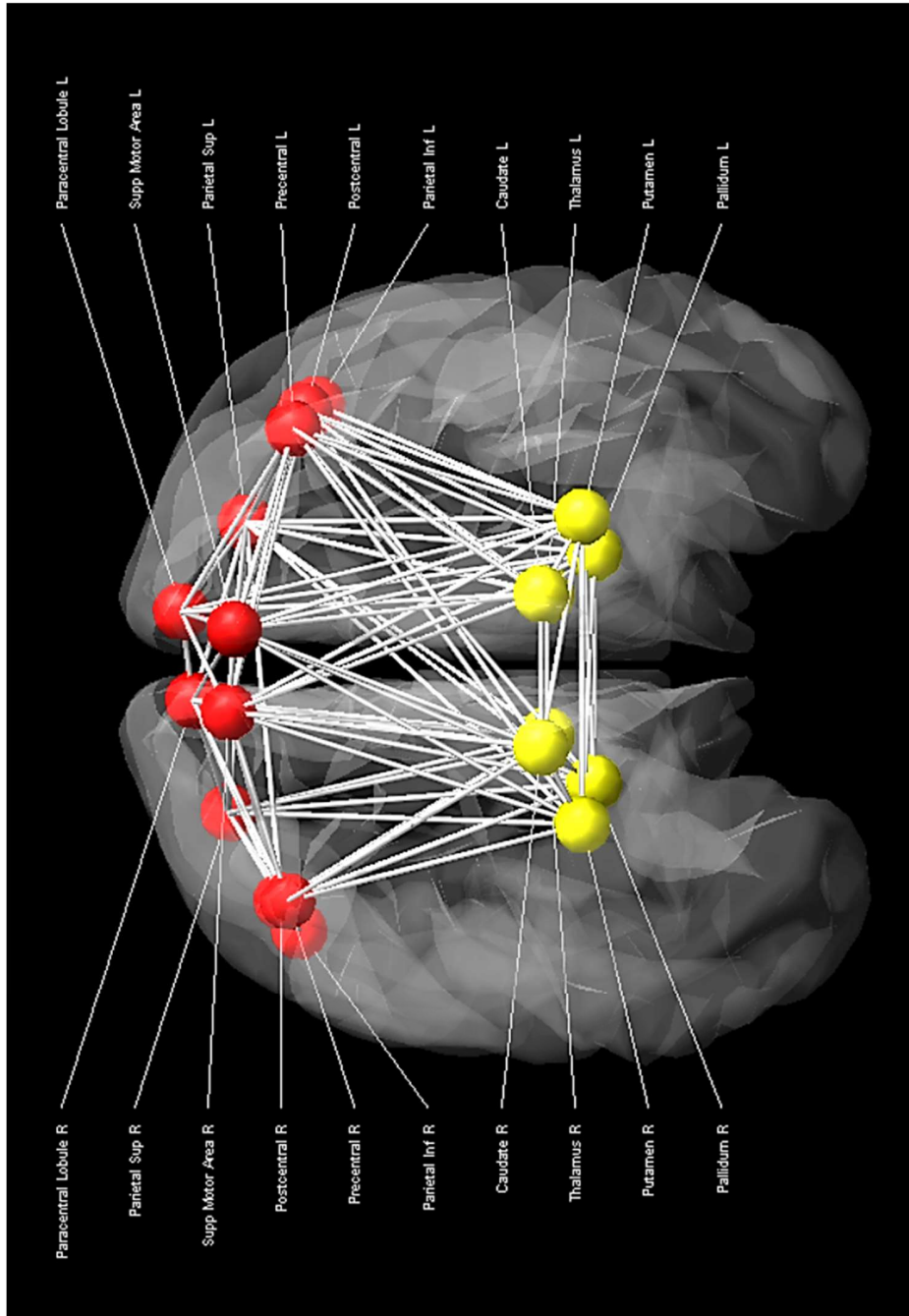
Nœuds en rouge : régions corticales



Vue latérale du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC moteur

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en rouge : régions corticales

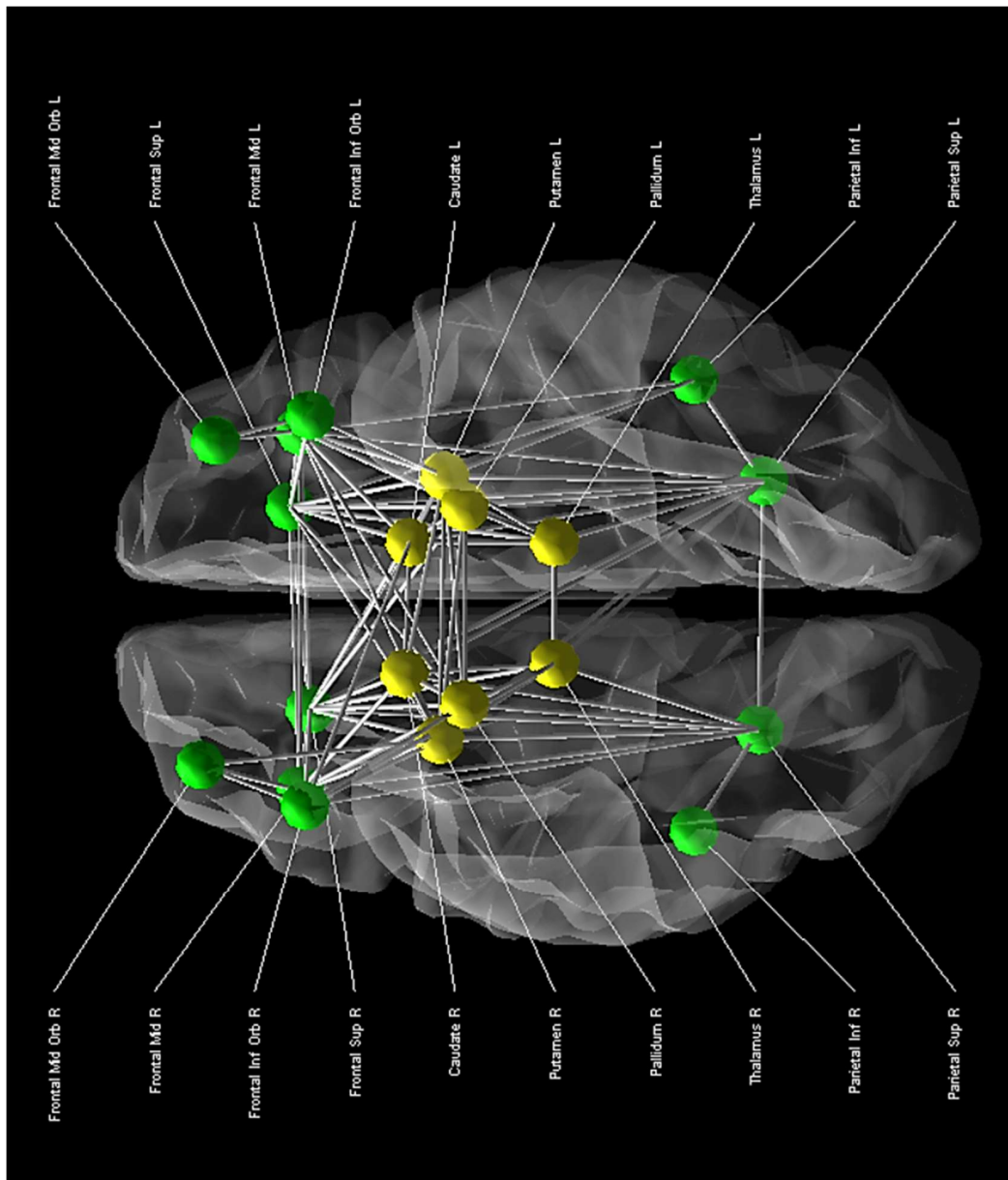


Vue antérieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC moteur

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en rouge : régions corticales

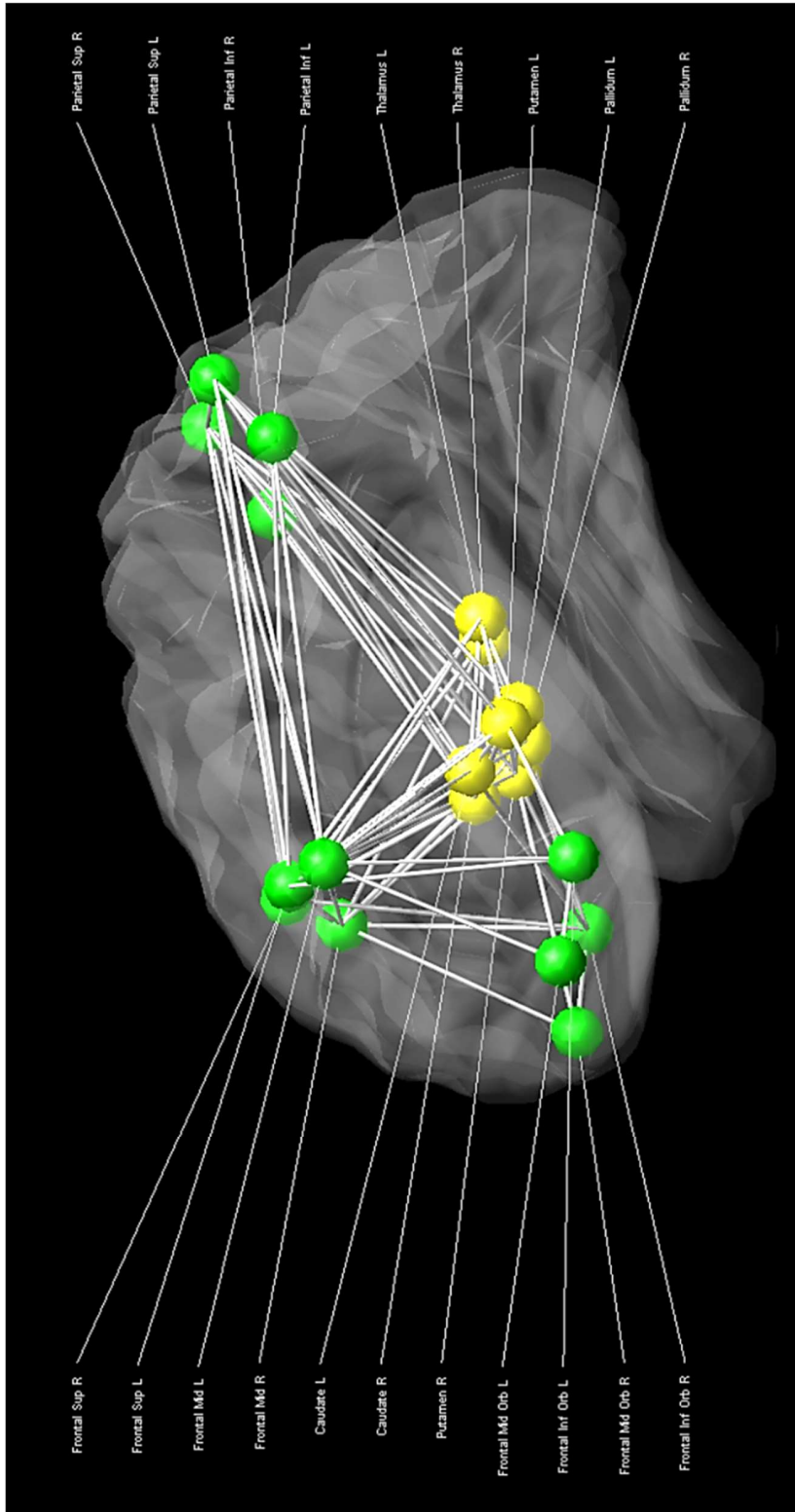
2. Tractogramme du circuit associatif



Vue inférieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC associatif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

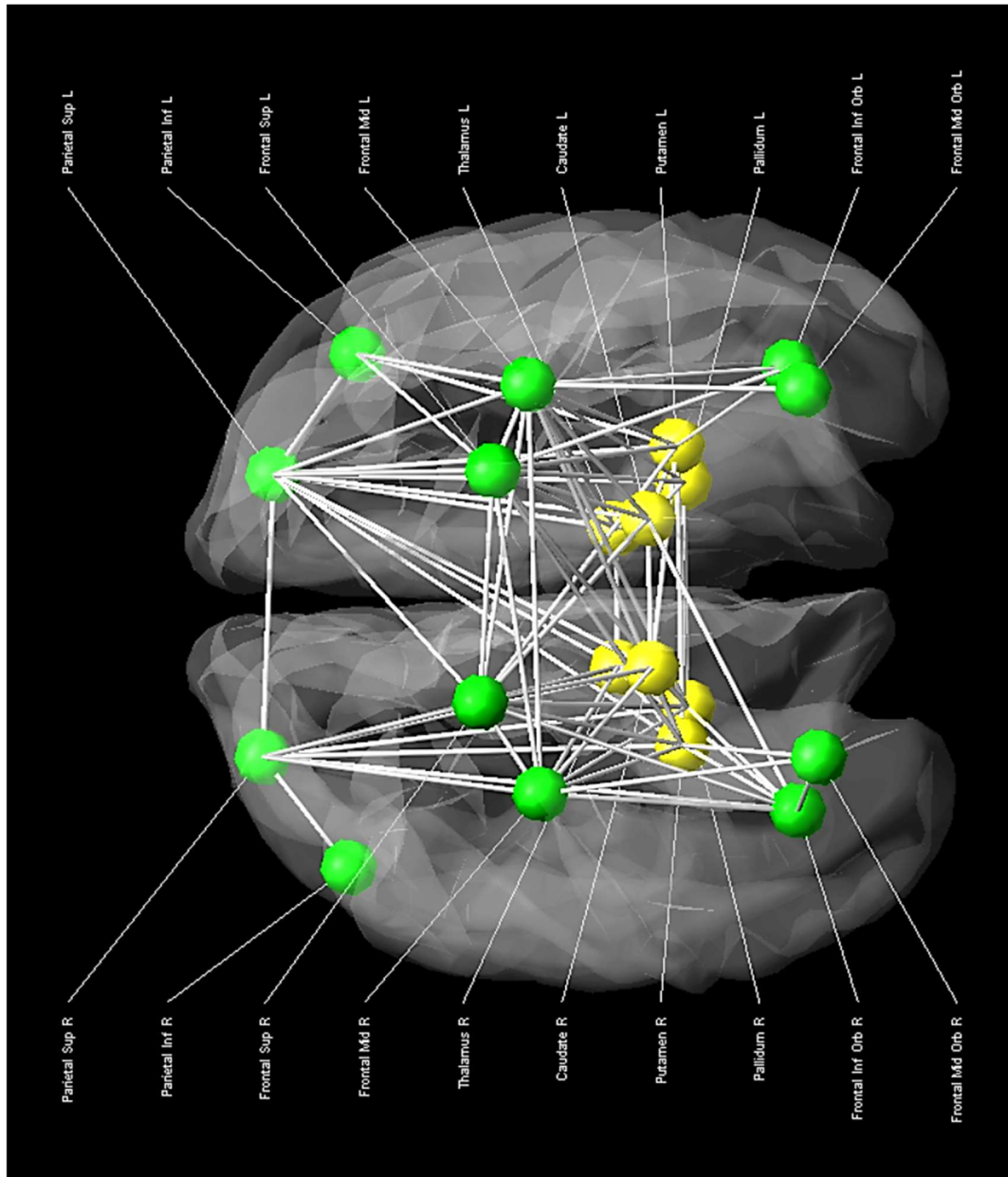
Nœuds en vert : régions corticales



Vue latérale du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC associatif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en vert : régions corticales

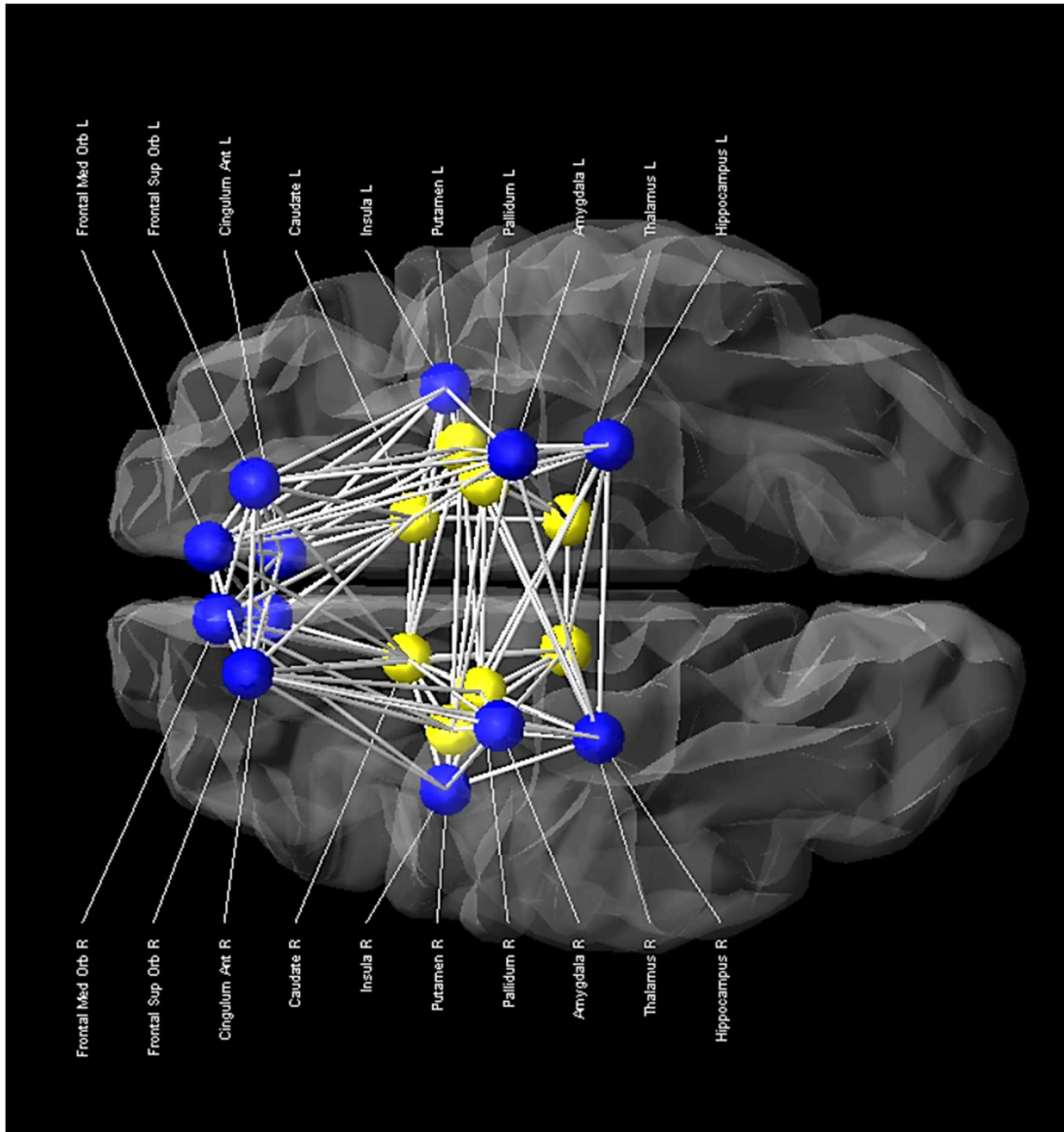


Vue antérieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC associatif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en vert : régions corticales

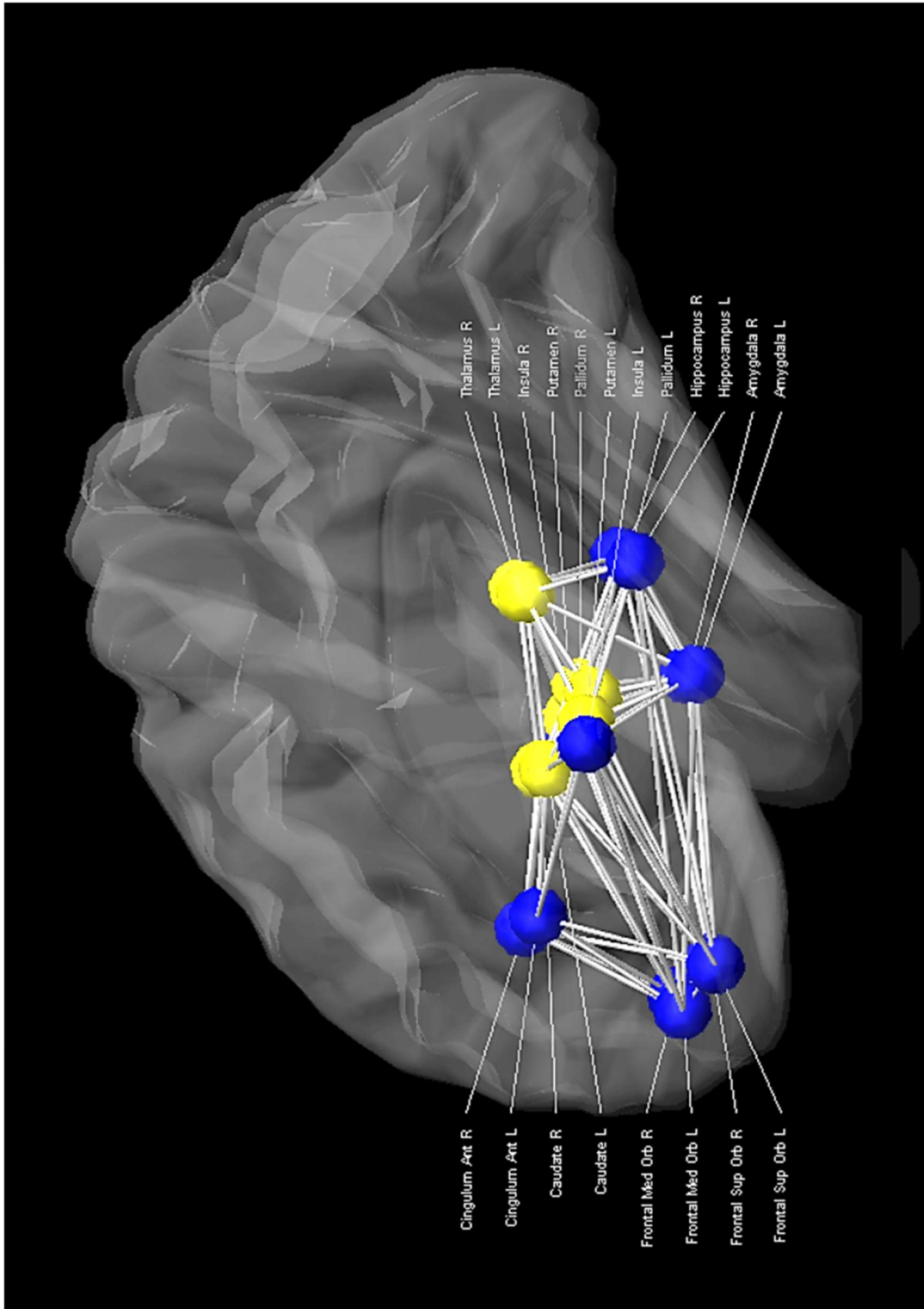
3. Tractogramme du circuit affectif



Vue inférieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC affectif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

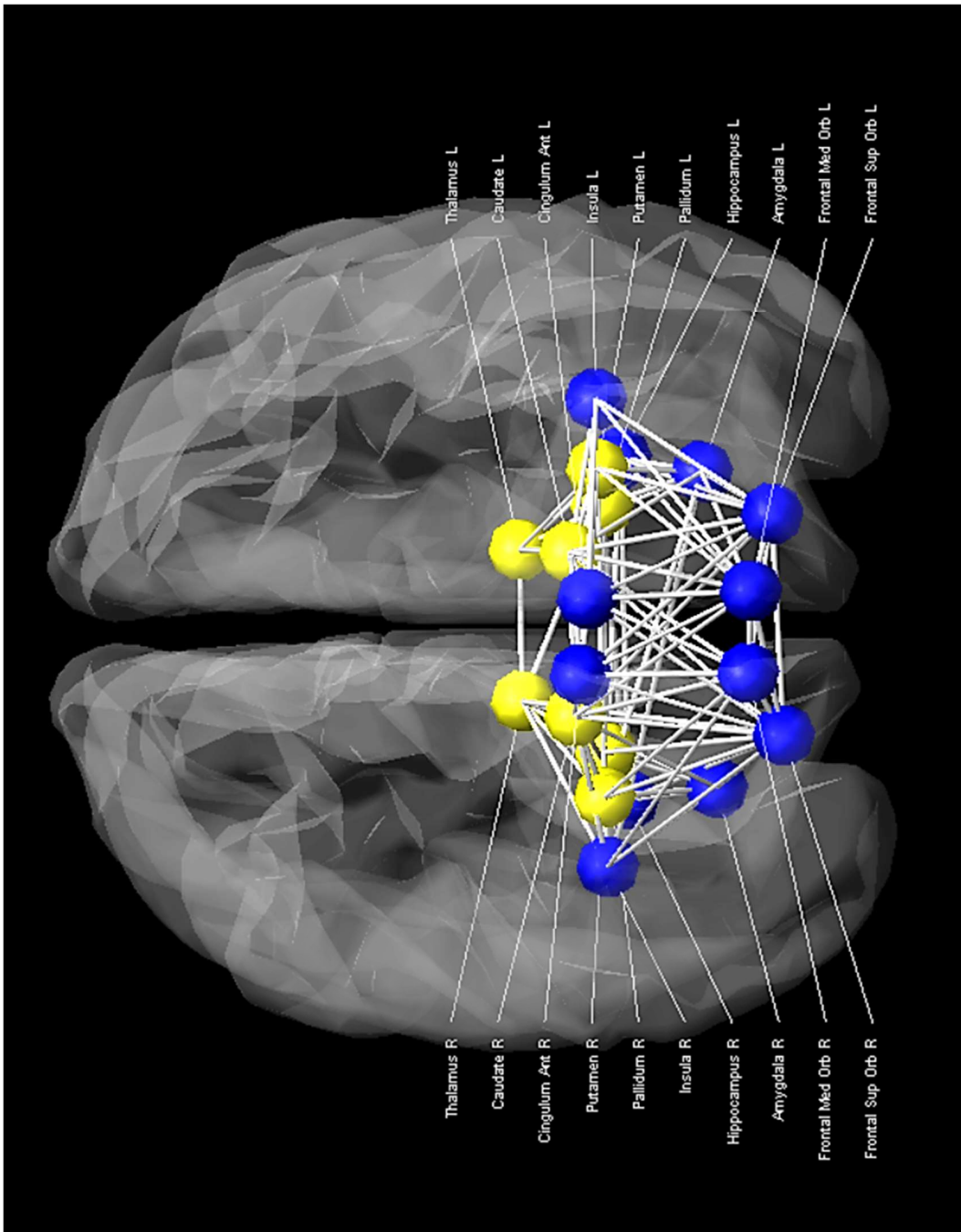
Nœuds en bleu : régions corticales



Vue latérale du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC affectif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en bleu : régions corticales



Vue antérieure du cerveau montrant le tractogramme du circuit CBTC affectif

Nœuds en jaune : noyau gris de la base

Nœuds en bleu : régions corticales

Résultats

A. Résultats qualitatifs du tenseur de diffusion

1. Résultats qualitatifs de la DTI

Le traitement des images de diffusion à travers le toolbox « ExploreDTI » nous a permis de construire en premier temps les données qualitatives du tenseur de la diffusion sous forme de matrice des cartographies de toutes les coupes du scan du cerveau pour chaque de nos participants. Les cartographies ont été réalisé en trois indices différents : Directionally encoded color (DEC) (Image 15, p105), l'anisotropie fractionnelle (Image 16, p106) et la diffusion moyenne (Image 17, p107).

La comparaison descriptive à l'œil nue des résultats qualitatives pour les 3 indices ne permet pas de retirer des différences évidentes et significatives entre les deux groupes en question vue que les altérations du tissu nerveux que nous cherchons objectiver se localisent à l'échelle microstructurale du tissu et ne sont pas des lésions qui se prononcent clairement à l'échelle macroscopique.

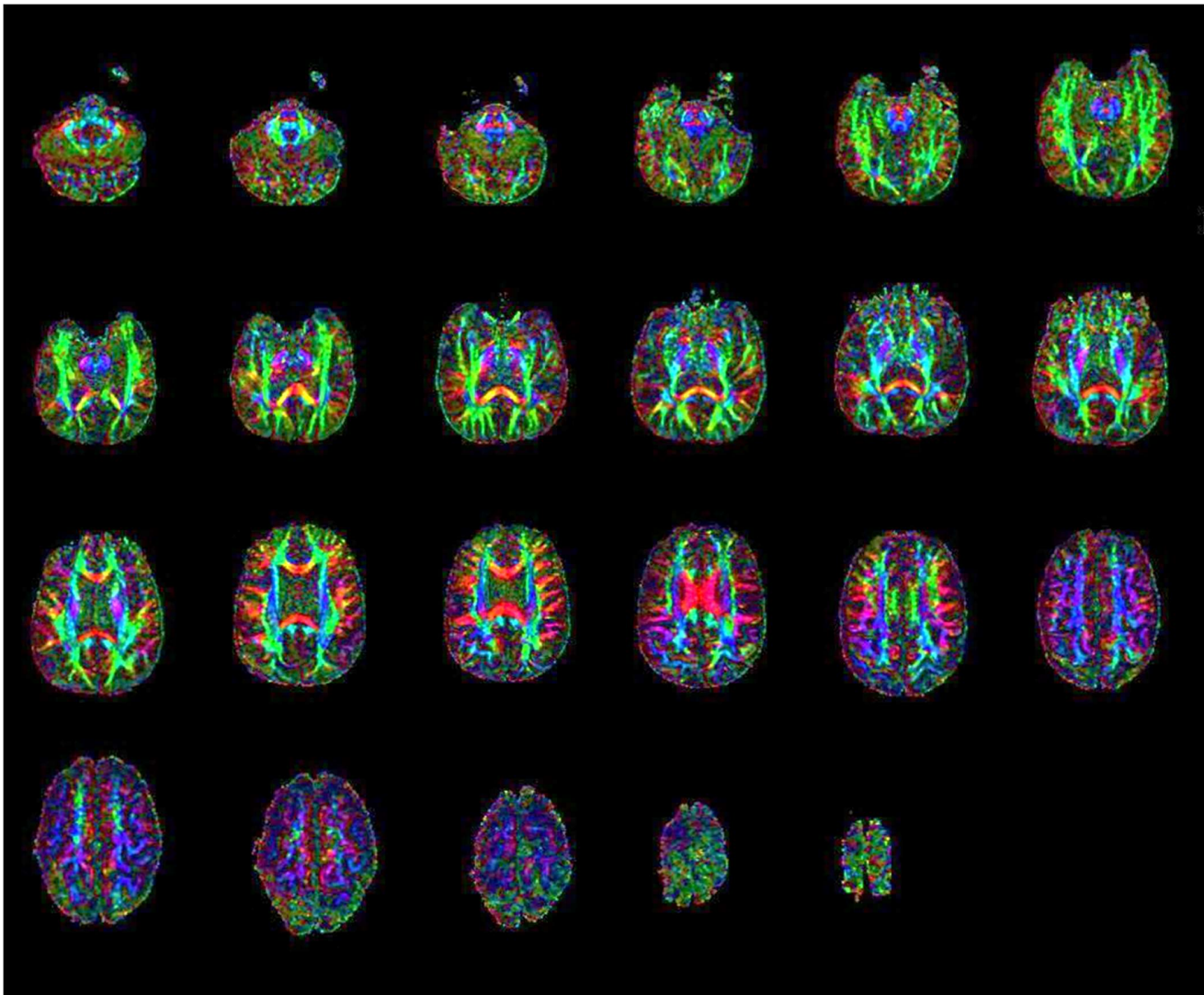


Image 15 : Matrice des cartographies DEC de toutes les coupes du cerveau d'un de nos participants. L'interprétation de la directionnalité selon la couleur est la suivant : Bleu : Supérieur-Inférieur, Rouge : Droit-Gauche, Vert : Antérieur-Postérieur

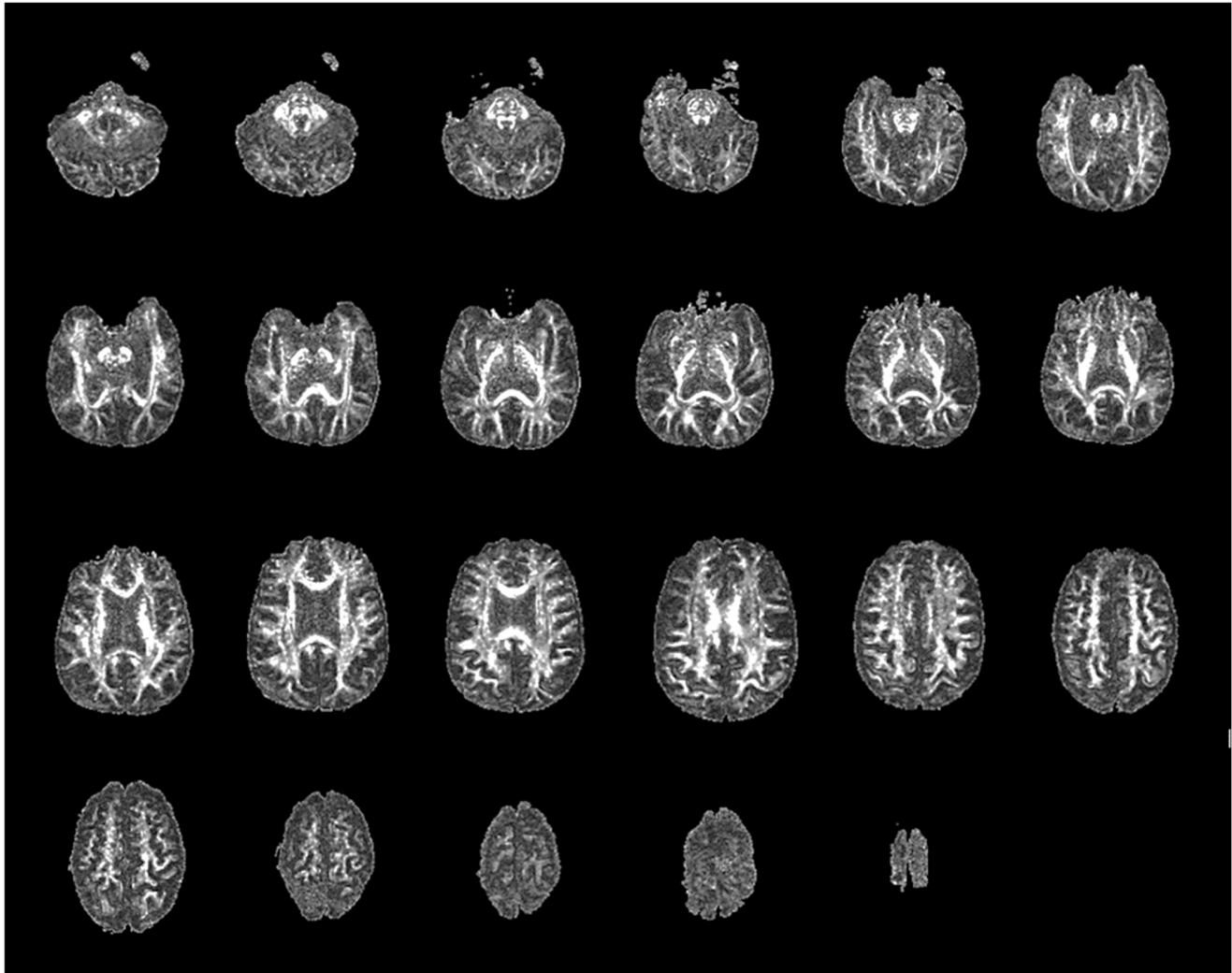


Image 16 : Matrice des cartographies FA de toutes les coupes du cerveau d'un de nos participants. L'intensité du signal est proportionnelle à la fraction de l'anisotropie.

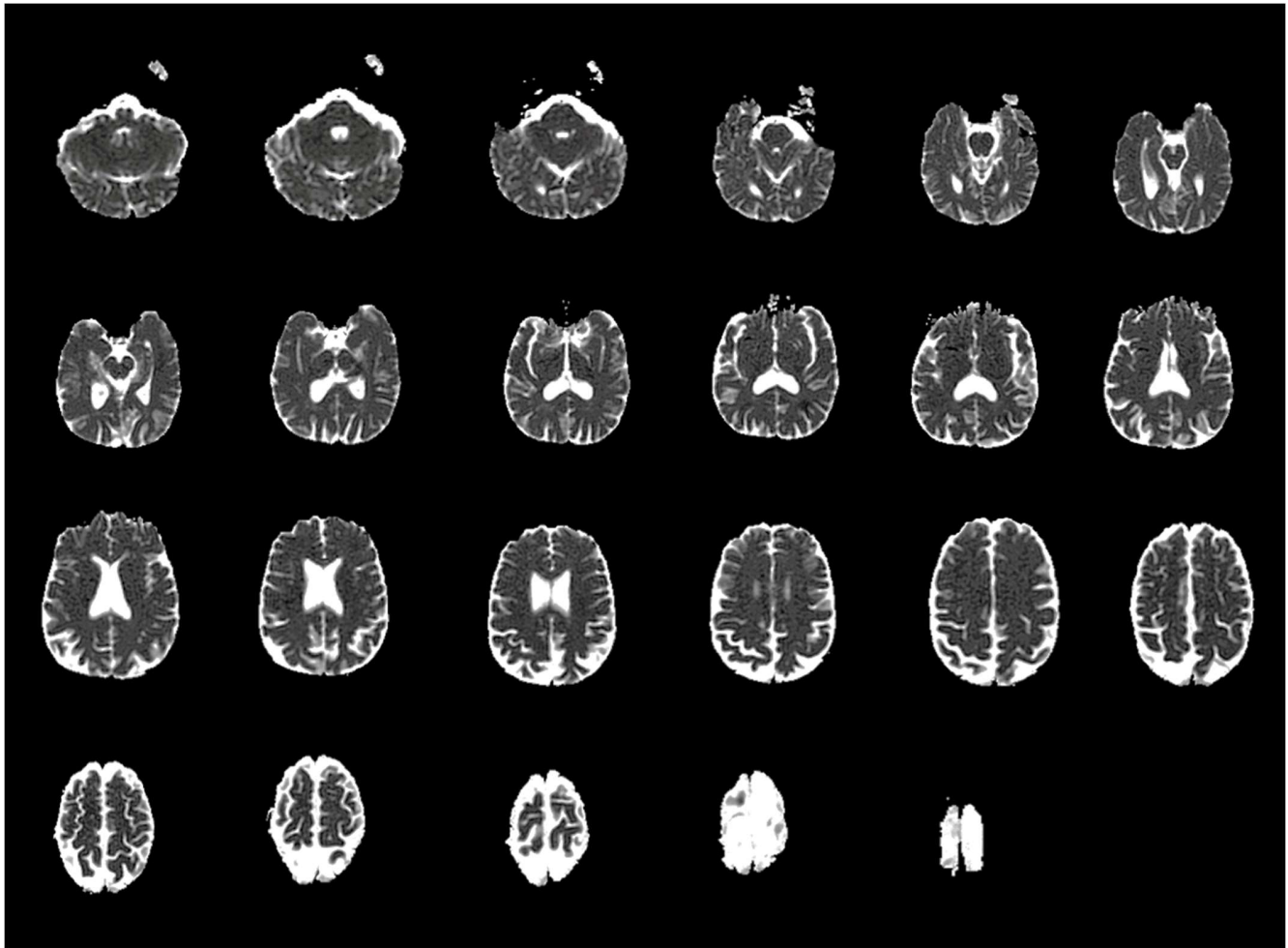


Image 17 : Matrice des cartographies MD de toutes les coupes du cerveau d'un de nos participants. L'intensité du signal est proportionnelle à l'ampleur de la diffusion.

2. Résultats qualitatifs de la tractographie de la substance blanche

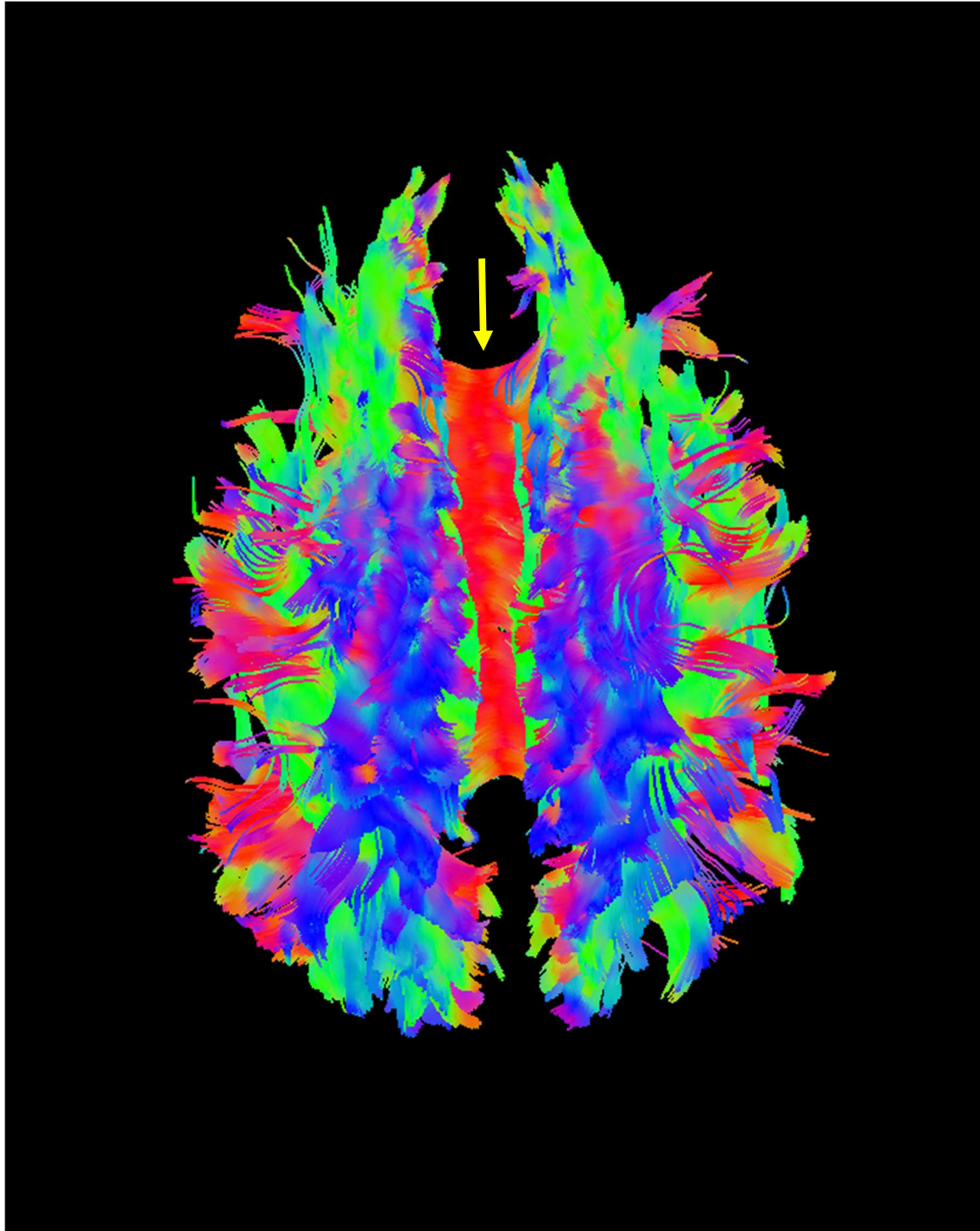


Image 18 : Vue supérieure de tractographie complète de tous les faisceaux de la substance blanche du cerveau d'un sujet de notre série de contrôles sains.

Flèche en jaune : le corps calleux

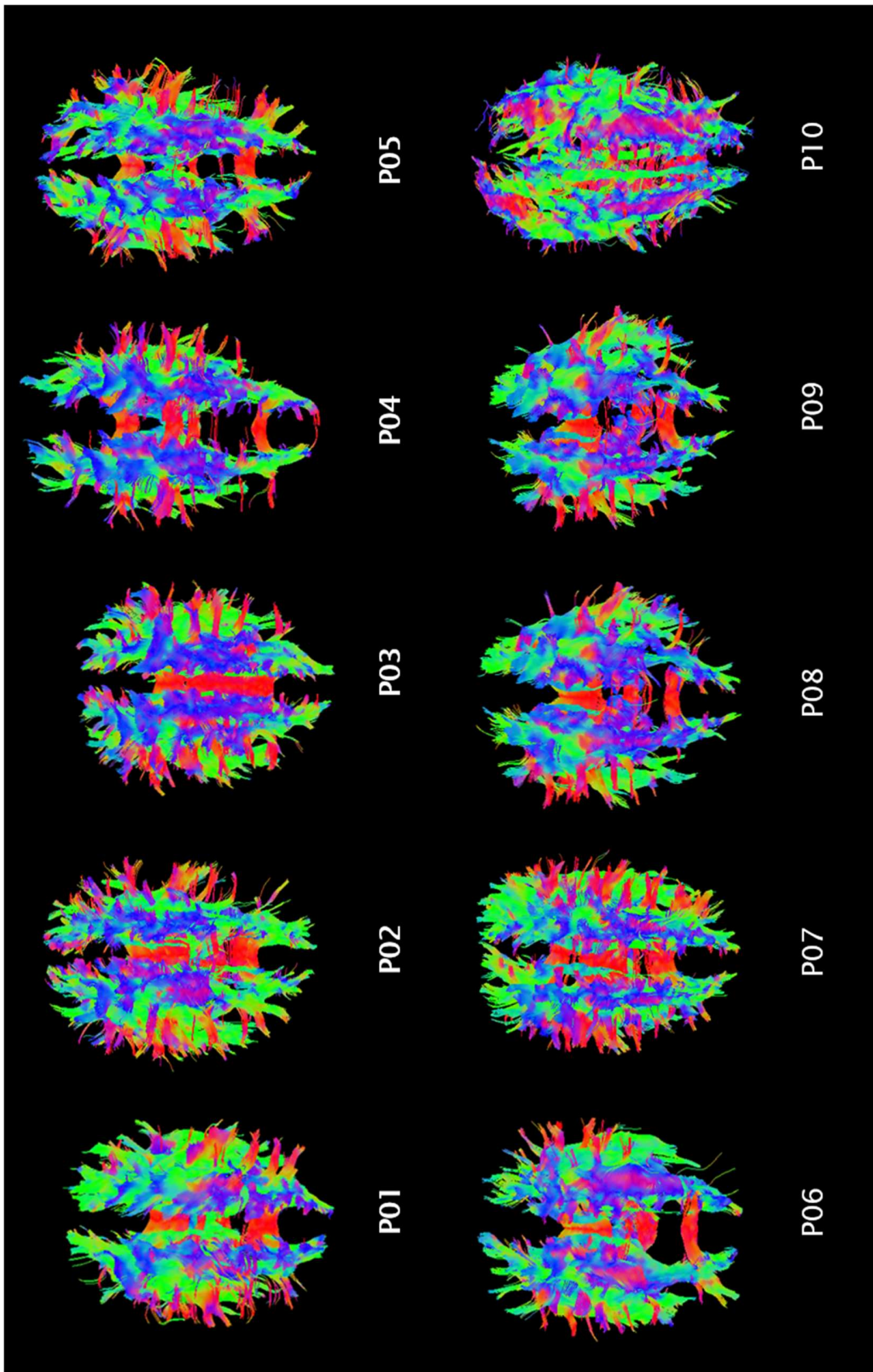


Image 19 : Vues supérieures des tractographies intégrales des cerveaux des 10 patients parkinsoniens constituant notre série de malades.

L'interprétation de la directionnalité selon la couleur est la suivant :

Bleu : Supérieur–Inférieur, Rouge : Droit–Gauche, Vert : Antérieur–Postérieur

Notre outil d'analyse, ExploreDTI, nous a permis également d'extraire le tractographe intégral des cerveaux de chacun des participants des 2 séries incluses dans l'étude : malades et contrôles sains.

Sur une vue supérieure la comparaison à l'œil nue de ces images reflète des différences apparentes de l'organisation et de la densité des faisceaux de la substance blanche entre les malades parkinsoniens (Image 19, p109) et le tractographe du contrôle sain (Image 18, p108) en particulier au niveau du corps calleux (Flèche en jaune, Image 18, p108). La directionnalité des faisceaux est d'autre part assez similaire et normale.

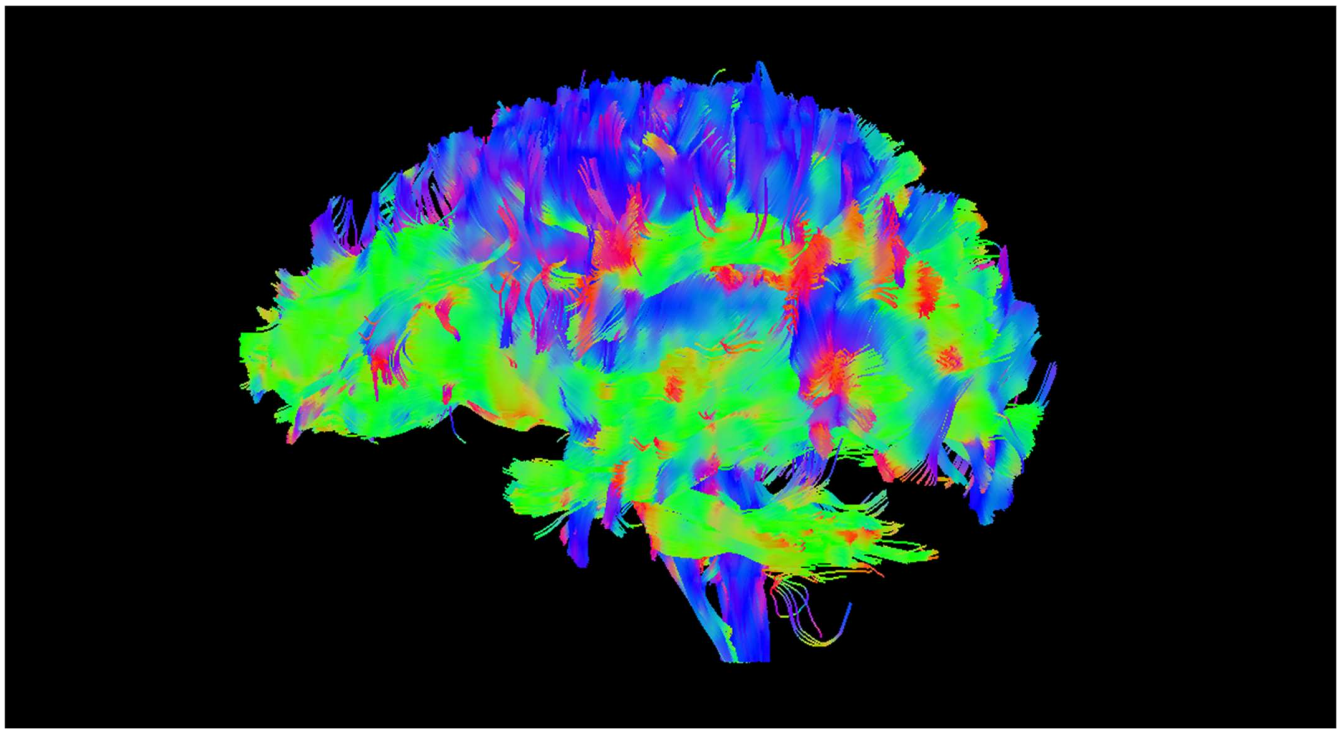


Image 18 : Vue latérale droite de la tractographie complète de tous les faisceaux de la substance blanche du cerveau d'un sujet de notre série de contrôles sains.

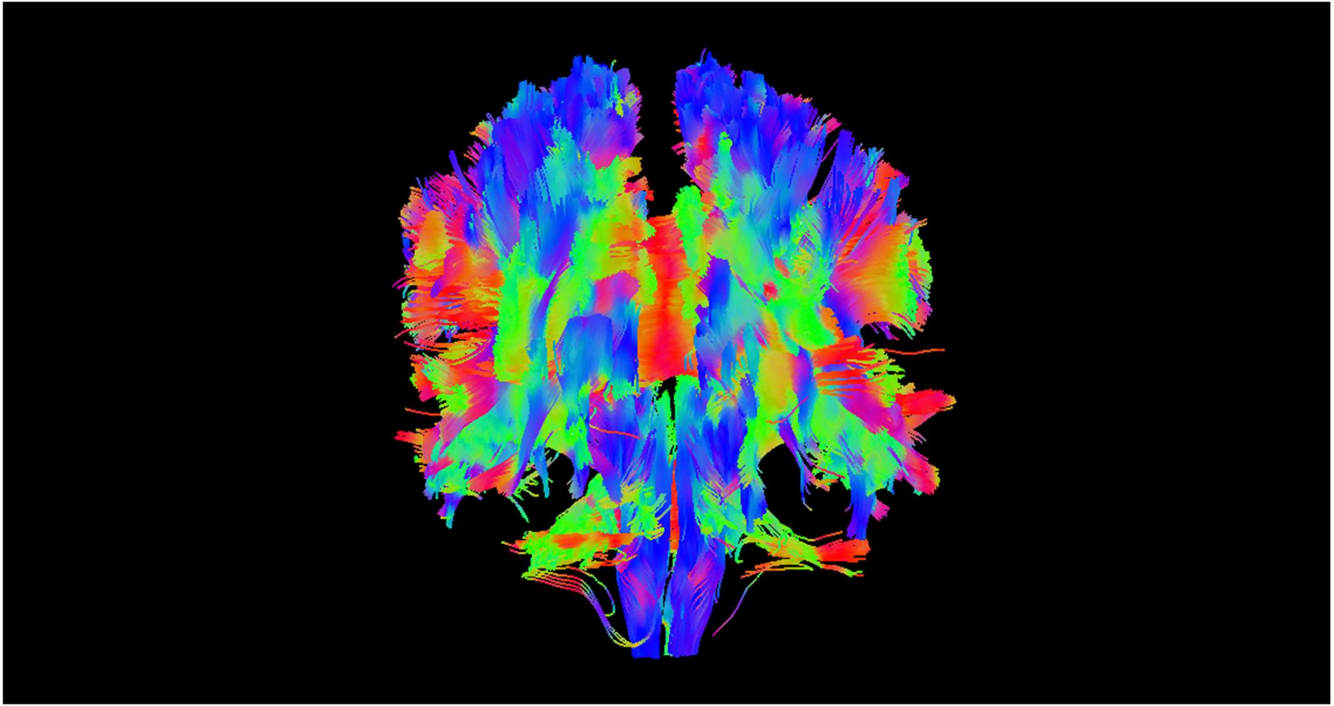


Image 18 : Vue postérieure de la tractographie complète de tous les faisceaux de la substance blanche du cerveau d'un sujet de notre série de contrôles sains.

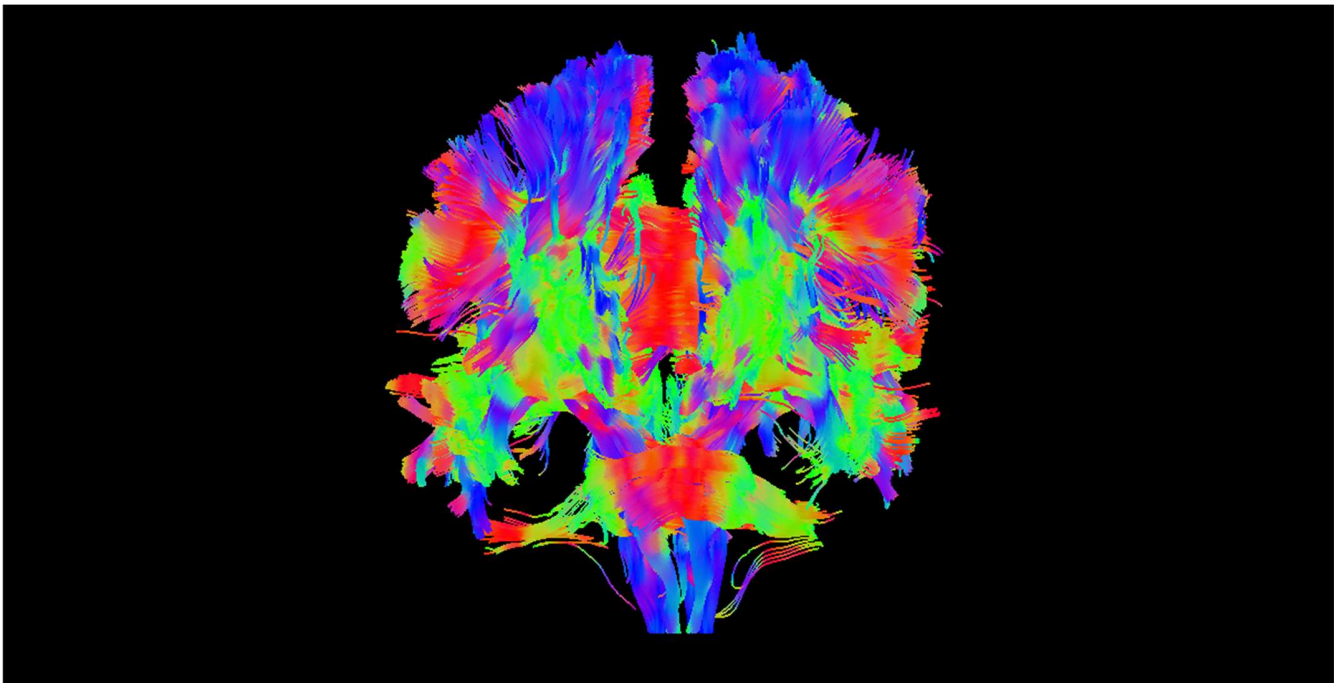


Image 18 : Vue antérieure de la tractographie complète de tous les faisceaux de la substance blanche du cerveau d'un sujet de notre série de contrôles sains.

B. Comparaison descriptive des résultats quantitatifs de la DTI

1. Résultats descriptifs des ROIs (aires corticales et ganglions de la base)

Les variations de l'anisotropie fractionnelle (FA) dans la substance grise au cours de la maladie de Parkinson sont peu spécifiques et à tendance inconstante, tout de même, la diminution de la FA dans ces régions peut être interpréter par une perte en corps neuronaux⁸². D'autre part, l'ascension de la diffusion moyenne (MD) à travers la substance grise est expliquée par l'augmentation du volume interstitiel en extracellulaire associée à la dégénérescence des cellules neuronales⁸³. Pour examiner ces attestations, nous avons procédé par une comparaison initiale des valeurs descriptives de la FA et de la MD par chaque région de substance grise entre nos deux groupes de participants : Malades parkinsoniens vs sujets contrôles.

Dans les pages suivantes, les courbes graphiques comparent la FA et la MD, chacune à part, par région d'intérêt individu par individu entre les 2 groupes. Ensuite, nous avons comparé la FA moyenne et la MD moyenne entre les 2 groupes par chaque région. Les résultats sont représentés en graphiques dans les pages qui suivent (p104–p112 / p115–p122).

1-1 Régions où l'anisotropie fractionnelle est réduite (cases en couleur Tableau 6)

- L'ensemble du cortex orbitofrontal (médial et latéral) ainsi que le gyrus pariétal supérieur présentent une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus frontal inférieur à une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

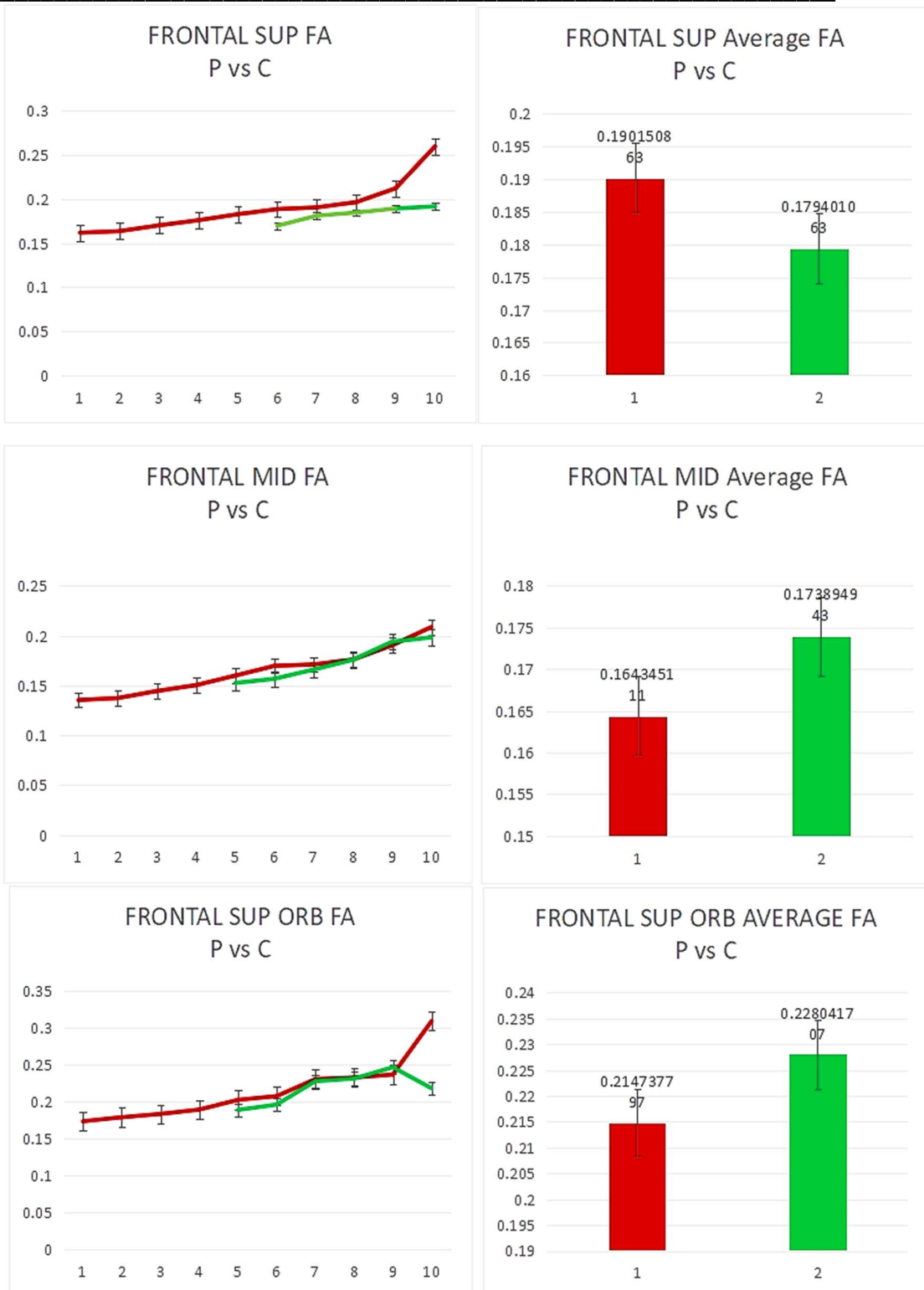
-
- Parmi les régions para-limbiques, seule l'insula présente FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
 - Le noyau accumbens présente une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

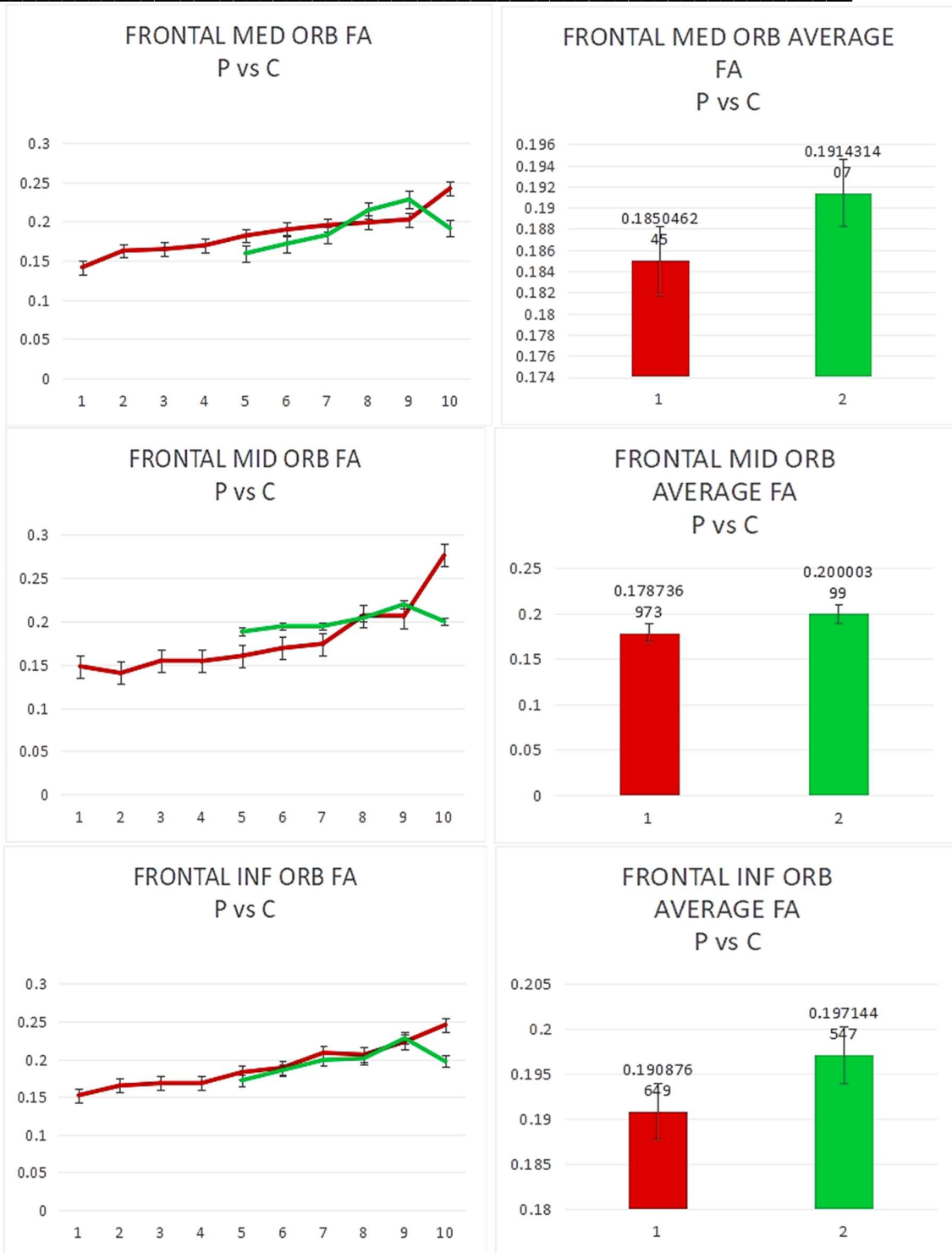
1-2 Région où l'anisotropie fractionnelle est élevée (cases non colorées Tableau 6)

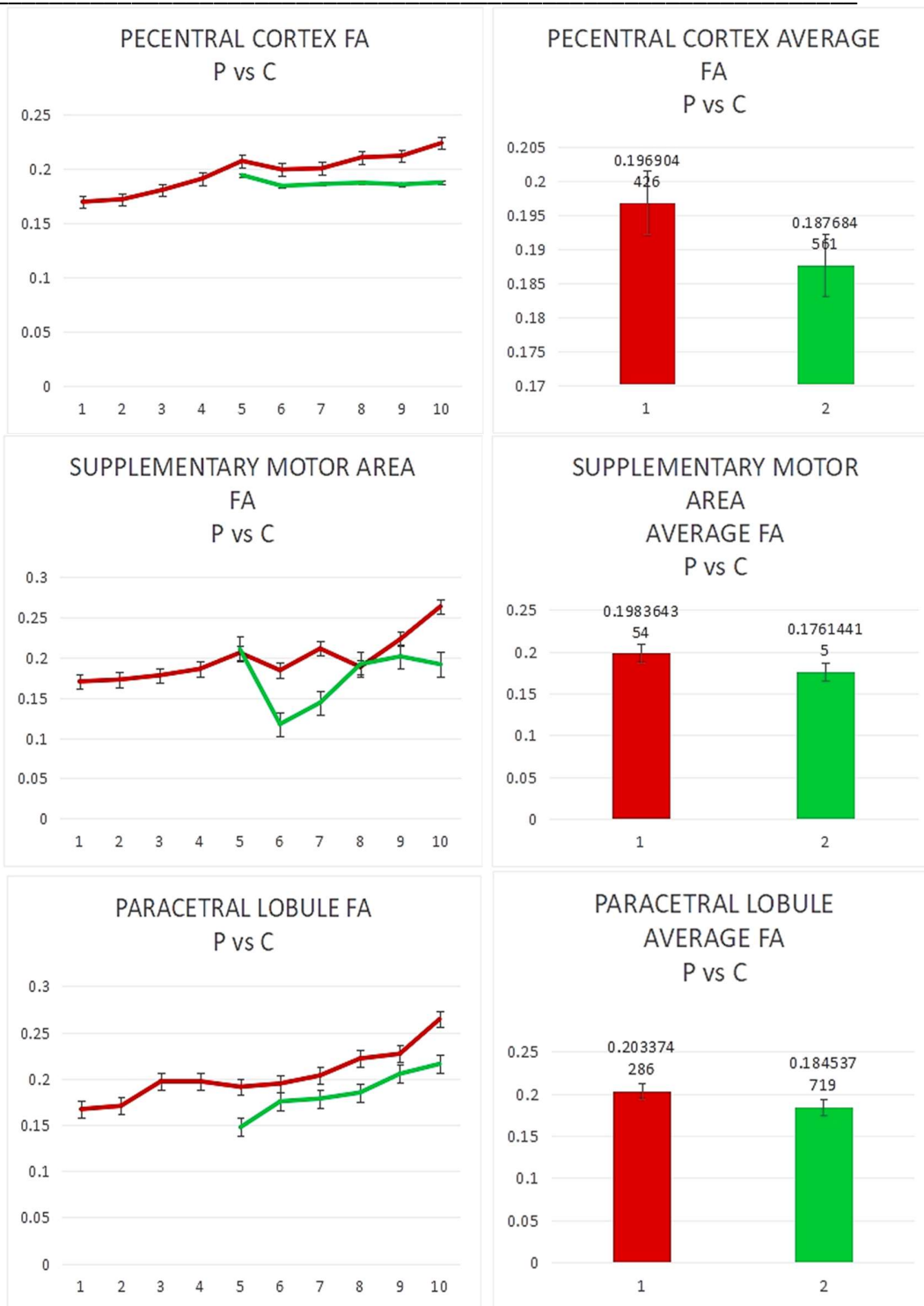
- Les régions motrice (aire motrice primaire, aire somatosensorielle primaire, aire motrice supplémentaire, lobule paracentral, en plus du gyrus pariétal inférieur) et les régions limbiques (amygdale, hippocampe, cortex cingulaire antérieur) présentent une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Dans le cortex préfrontal dorsolatéral, le gyrus frontal supérieur à une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Tous les noyaux gris la base (noyau caudé, putamen, pallidum, substance noire) présentent une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle à l'exception du noyau accumbens.
- Le thalamus présentent également une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

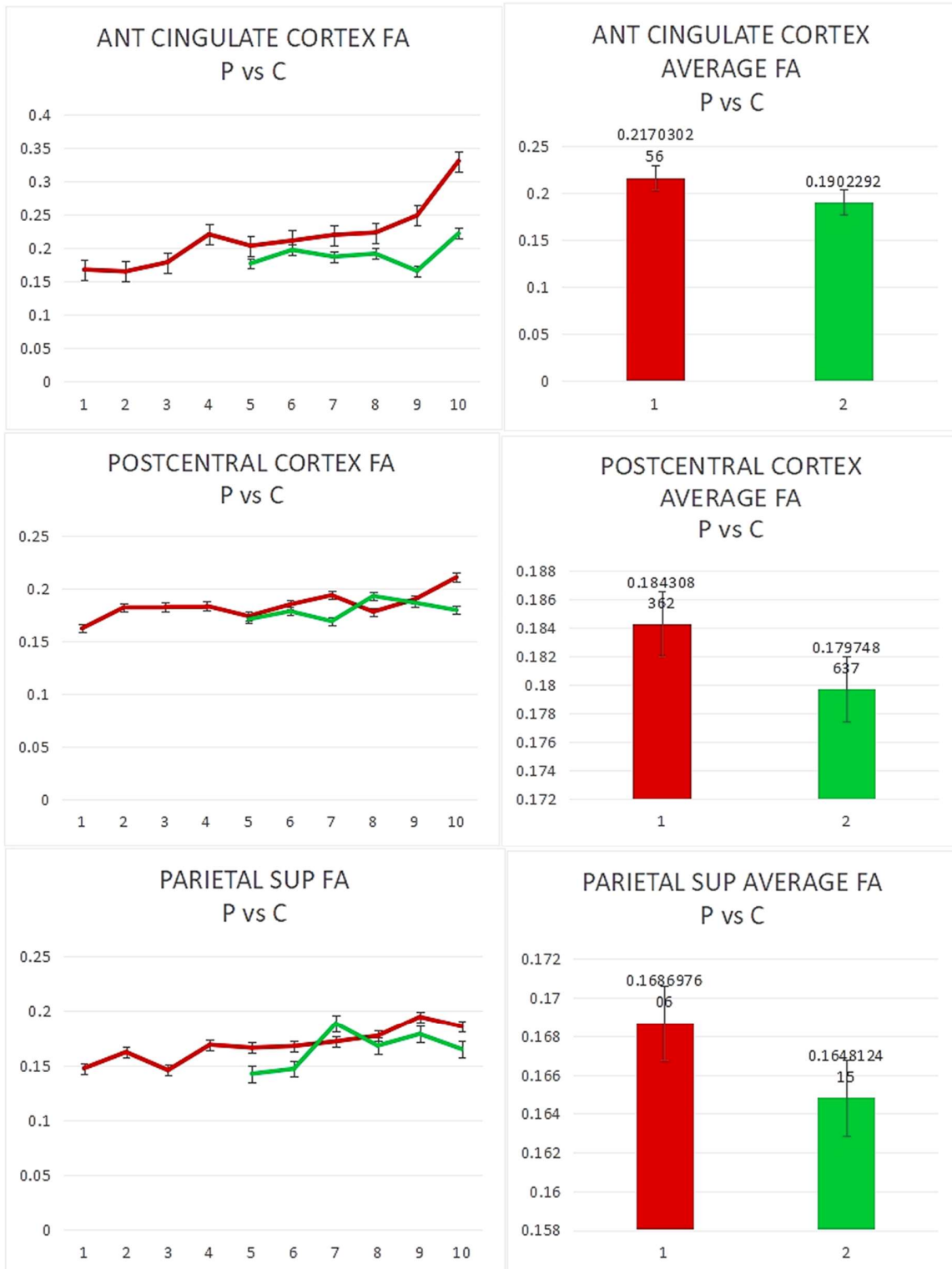
	FA moyenne par ROI		Contraste
	Malades parkinsoniens (P)	Sujets contrôles (C)	
1 : FRONTAL SUP	0,190150863	0,179401063	P>C
2 : FRONTAL MID	0,164345111	0,173894943	P<C
3 : FRONTAL SUP ORB	0,214737797	0,228041707	P<C
4 : FRONTAL MED ORB	0,185046245	0,191431407	P<C
5 : FRONTAL MID ORB	0,178736973	0,20000399	P<C
6 : FRONTAL INF ORB	0,190876649	0,197144547	P<C
7 : PRECENTRAL CORTEX	0,196904426	0,187684561	P>C
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	0,198364354	0,17614415	P>C
9 : PARACENTRAL LOBULE	0,203374286	0,184537719	P>C
10 : ANT CINGULATE CORTEX	0,217030256	0,1902292	P>C
11 : POSTCENTRAL CORTEX	0,184308362	0,183678273	P>C
12 : PARIETAL SUP	0,168697606	0,164812415	P>C
13 : PARIETAL INF	0,16684814	0,185708264	P<C
14 : AMYGDALA	0,23460052	0,196375737	P>C
15 : HIPPOCAMPUS	0,222300748	0,209004359	P>C
16 : INSULA	0,001346735	0,001463979	P<C
17 : SUBSTANCIA NIGRA	0,551444252	0,395664632	P>C
18 : CAUDATE	0,201437342	0,18000848	P>C
19 : PUTAMEN	0,369443434	0,273796945	P>C
20 : PALLIDUM	0,437997804	0,317824386	P>C
21 : N. ACCUMBENS	0,240881845	0,252391406	P<C
22 : THALAMUS	0,295385456	0,256112794	P>C

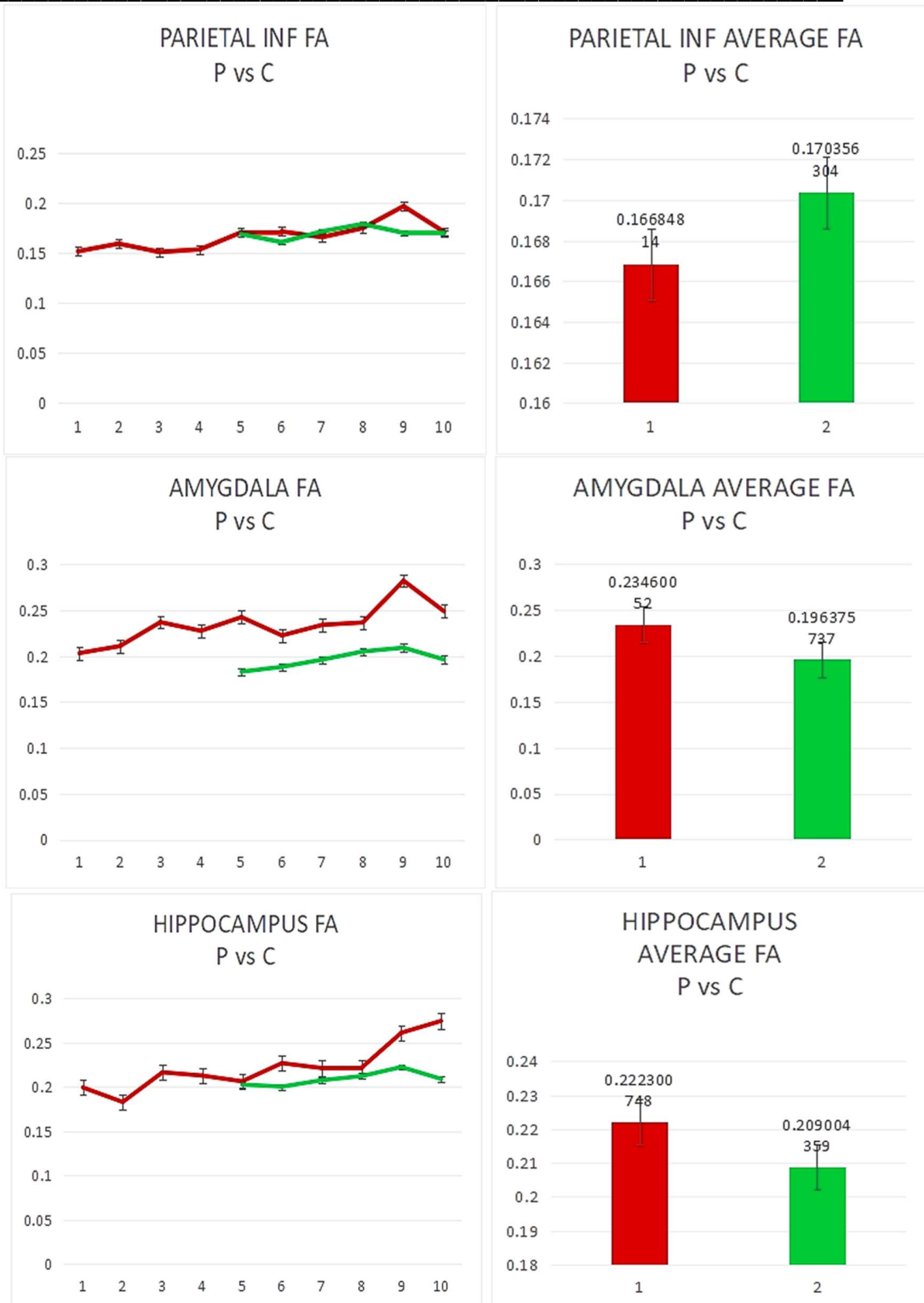
Tableau 6 : Comparaison descriptive de la FA moyenne par chaque région d'intérêt entre les 2 séries de participants : Malades parkinsoniens (P) vs. Sujets contrôles (C).

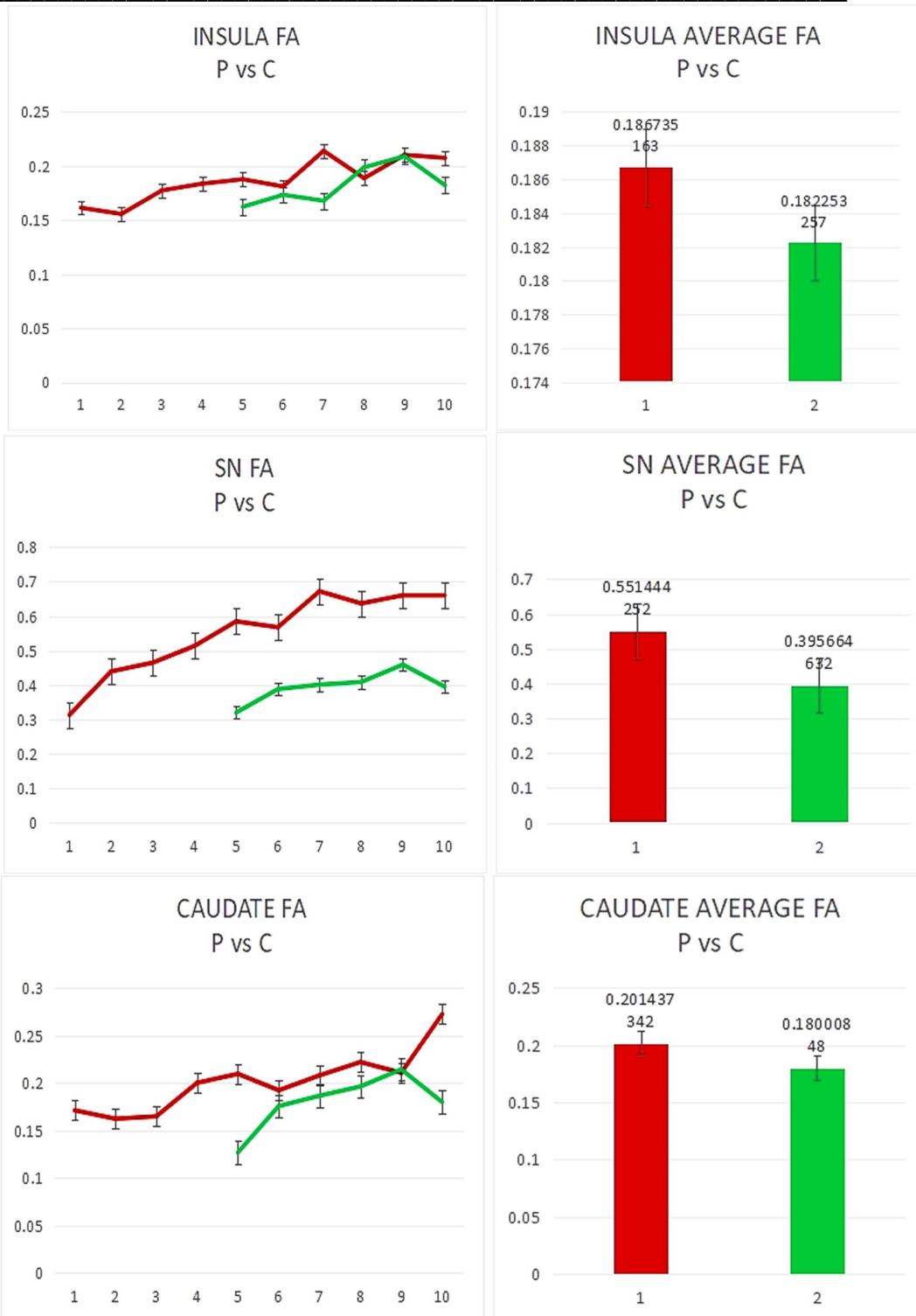


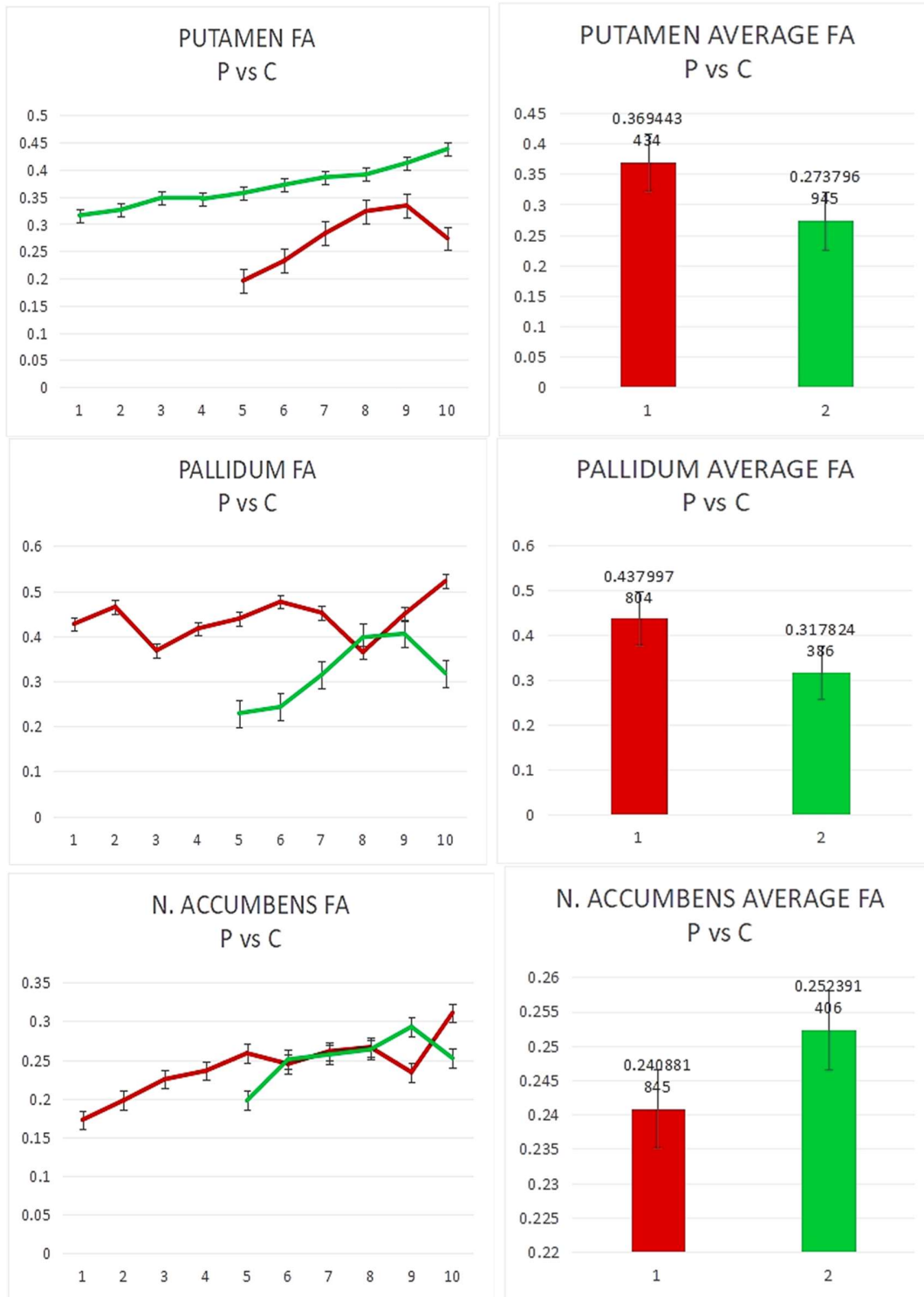


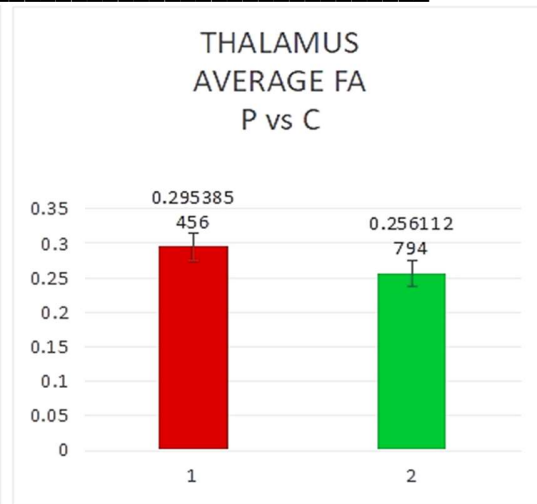
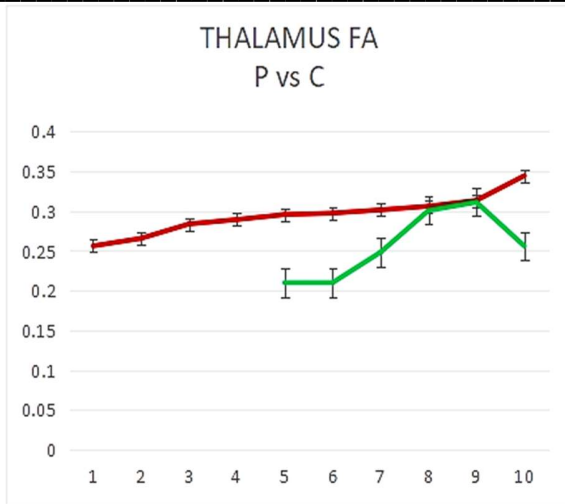












1-3 Régions où la diffusion moyenne est élevée (cases en couleur Tableau 7)

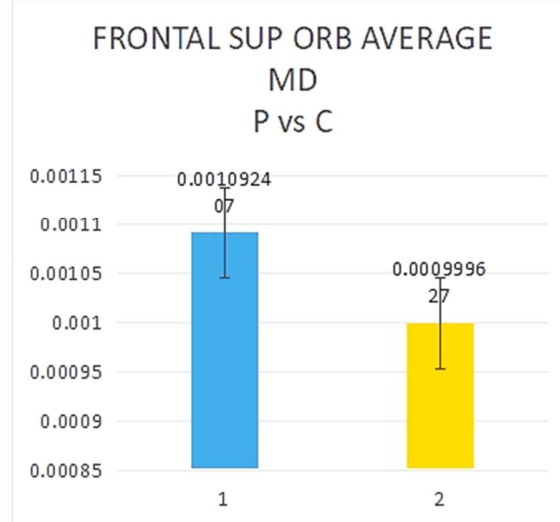
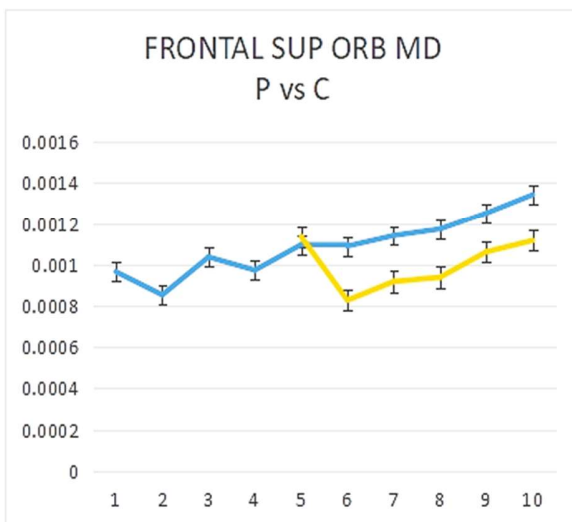
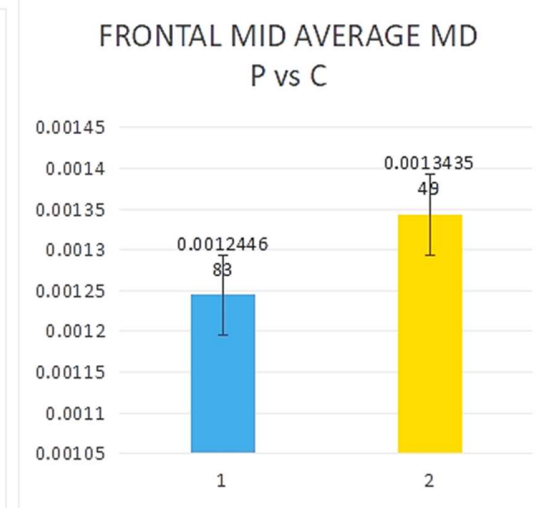
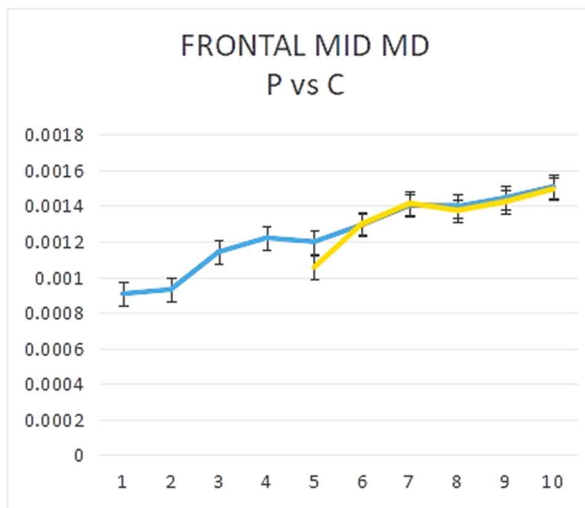
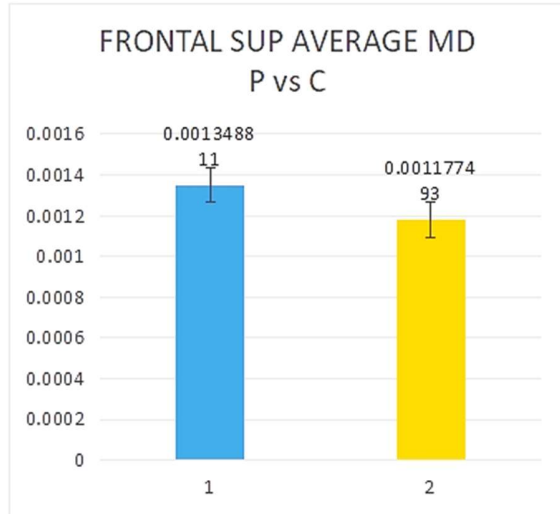
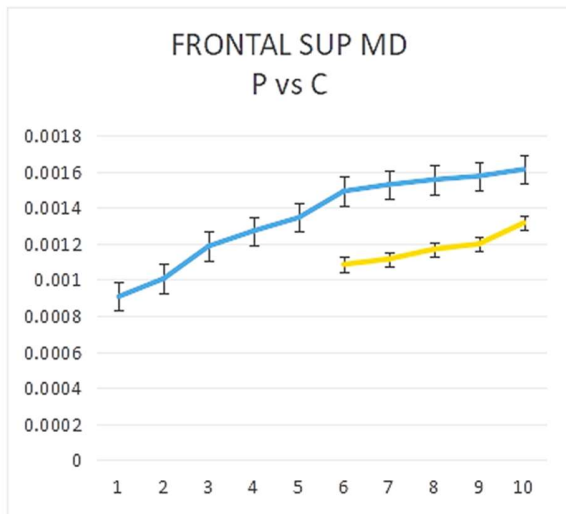
- Toutes les régions d'intérêt anatomiques du lobe frontal présentent une MD plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle excepte le gyrus frontal inférieur.
- Au niveau du cortex pariétal toutes les régions d'intérêt anatomiques présentent une MD plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle sauf le lobule paracentral.
- Les régions limbiques (amygdale, hippocampe, cortex cingulaire antérieur) présentent une MD plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle à l'exception de l'insula.
- Toutes les formations grises de la base (noyau caudé, pallidum, noyau accumbens, substance noire et thalamus) présentent une MD plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle excepte le putamen.

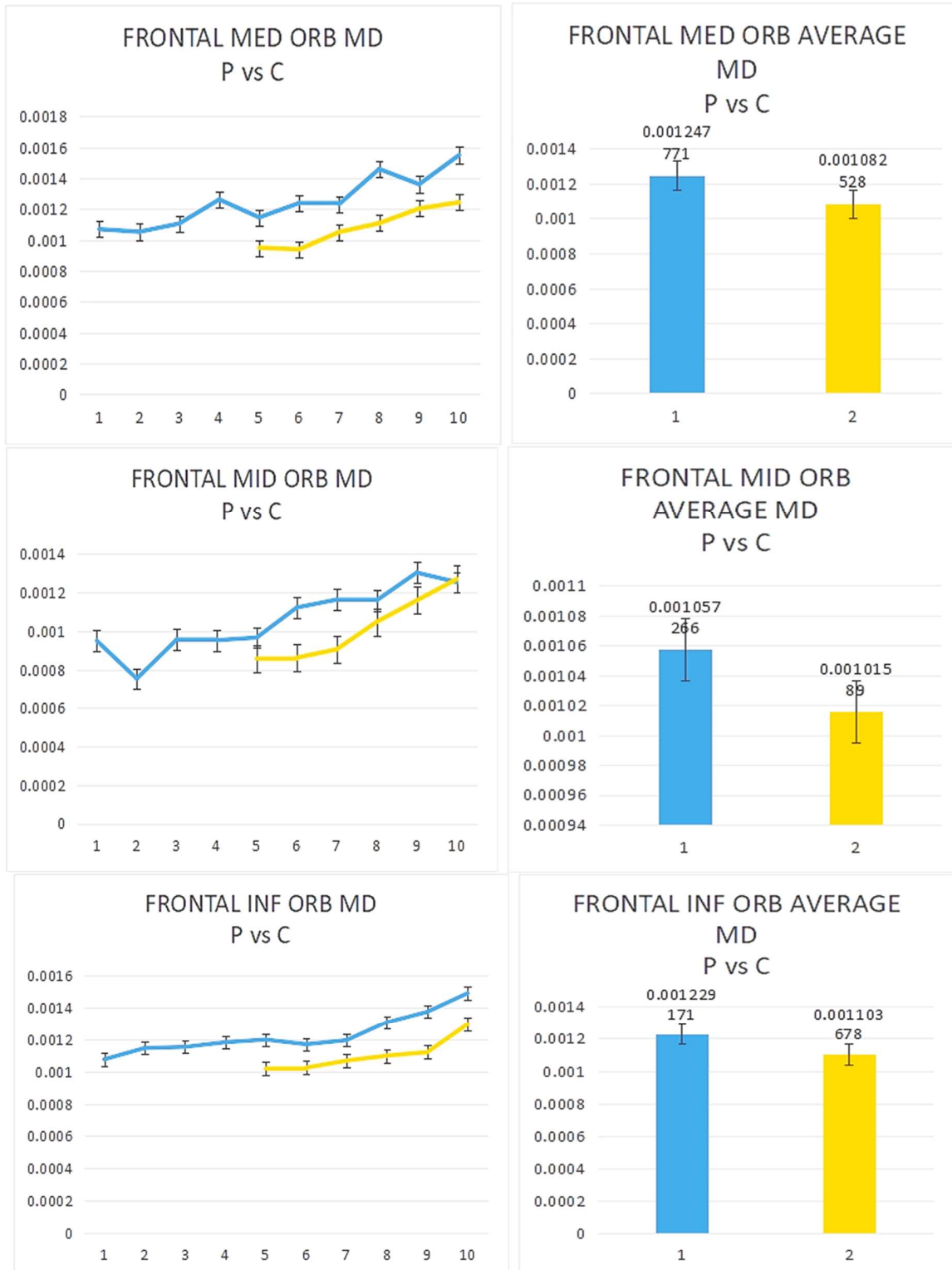
1-4 Régions où la diffusion moyenne est élevée (cases non colorées Tableau 7)

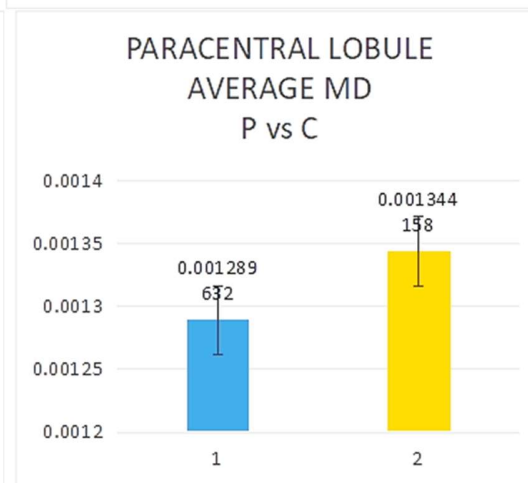
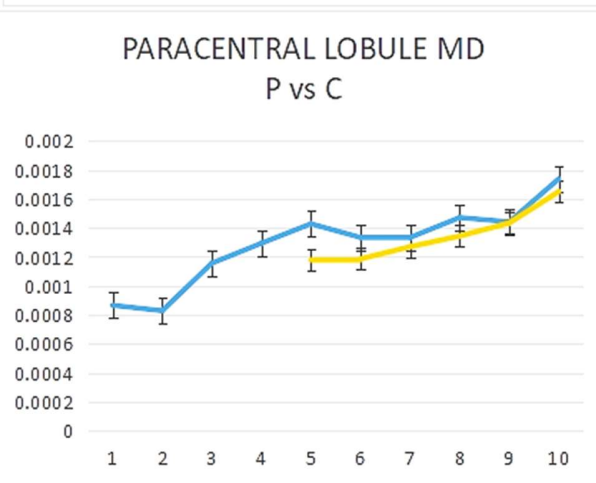
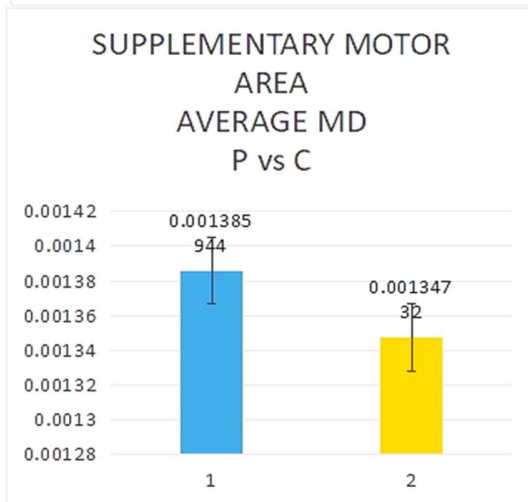
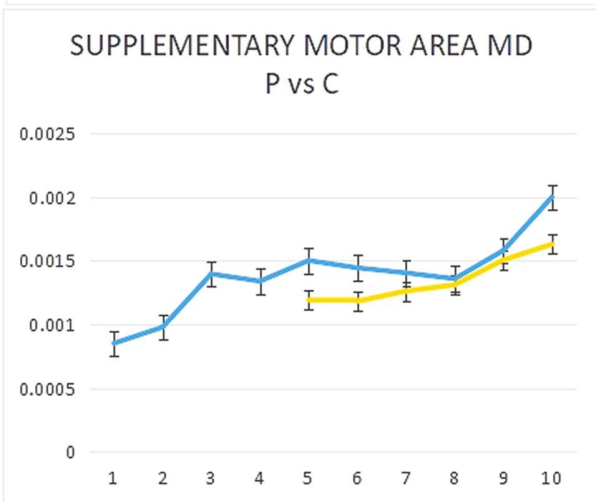
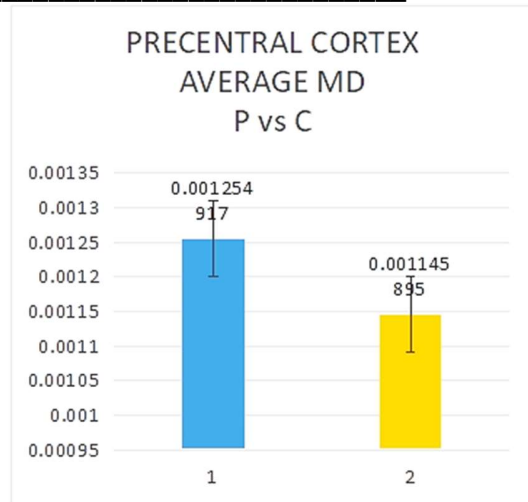
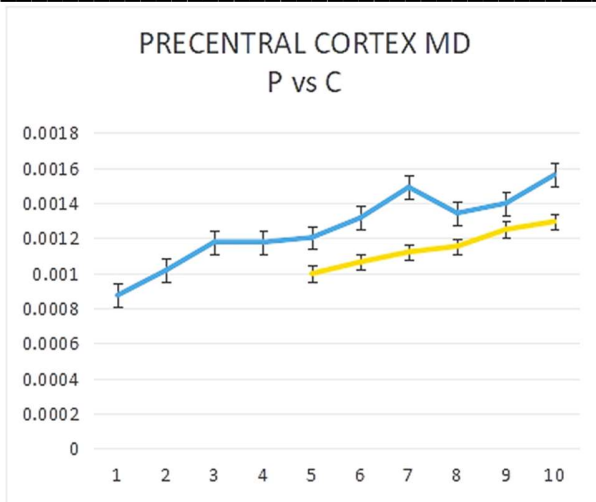
- La MD s'est avérée moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle à travers : le gyrus frontal inférieur, le lobule paracentral, l'insula et le putamen.

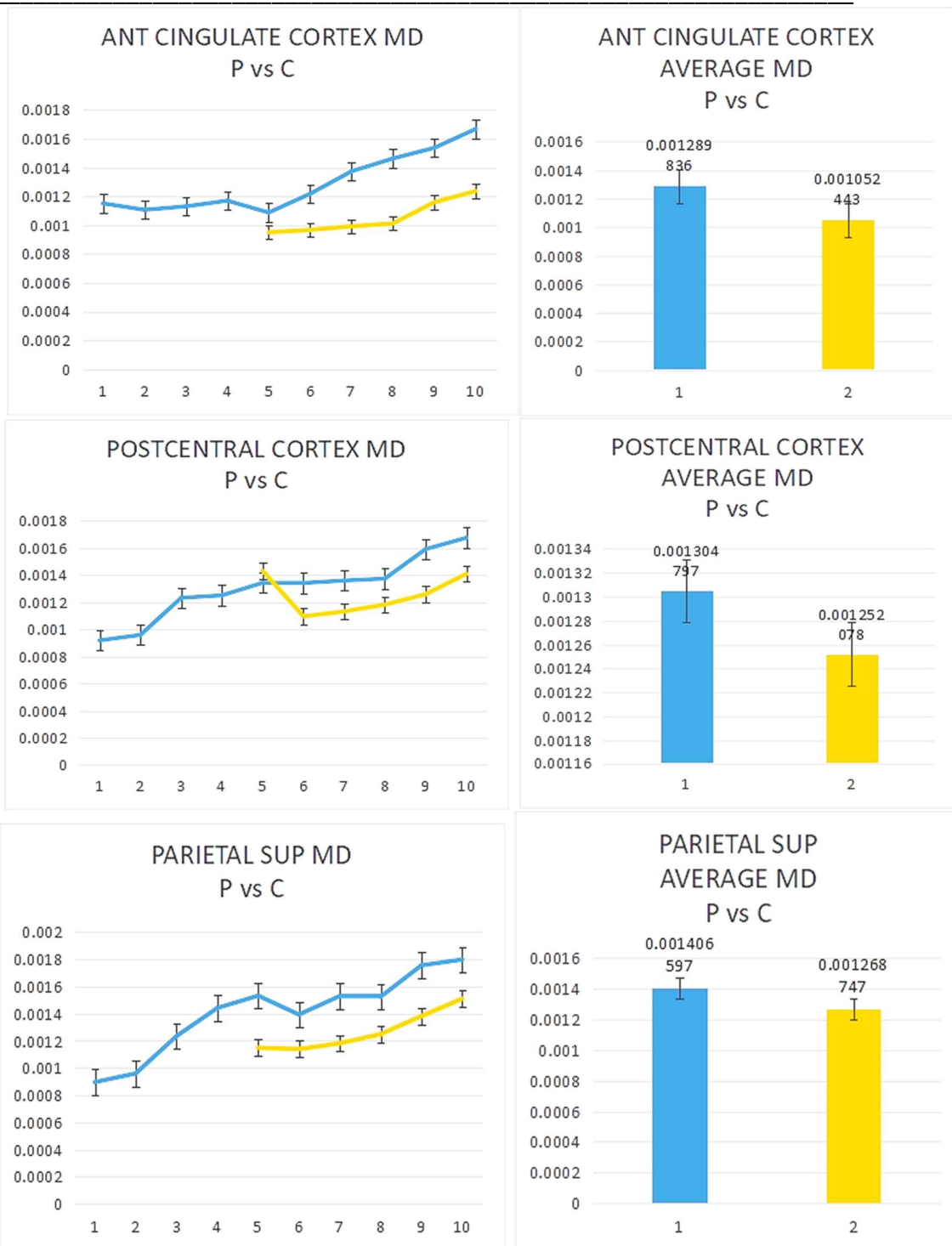
	MD moyenne par ROI		Contraste
	Malades parkinsoniens (P)	Sujets contrôles (C)	
1 : FRONTAL SUP	0,001348811	0,001163888	P>C
2 : FRONTAL MID	0,001244683	0,001343549	P<C
3 : FRONTAL SUP ORB	0,001092407	0,000999627	P>C
4 : FRONTAL MED ORB	0,001247771	0,001082528	P>C
5 : FRONTAL MID ORB	0,001057266	0,00101589	P>C
6 : FRONTAL INF ORB	0,001229171	0,001103678	P>C
7 : PRECENTRAL CORTEX	0,001254917	0,001145895	P>C
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	0,001385944	0,00134732	P>C
9 : PARACENTRAL LOBULE	0,001289632	0,001344158	P<C
10 : ANT CINGULATE CORTEX	0,001289836	0,001052443	P>C
11 : POSTCENTRAL CORTEX	0,001304797	0,001252078	P>C
12 : PARIETAL SUP	0,001406597	0,001268747	P>C
13 : PARIETAL INF	0,001413231	0,001174673	P>C
14 : AMYGDALA	0,001118887	0,001003621	P>C
15 : HIPPOCAMPUS	0,001591129	0,001249713	P>C
16 : INSULA	0,001346735	0,001463979	P<C
17 : SUBSTANCIA NIGRA	0,000872452	0,000804036	P>C
18 : CAUDATE	0,002028698	0,001515454	P>C
19 : PUTAMEN	0,000798073	0,000819508	P<C
20 : PALLIDUM	0,000804364	0,000783979	P>C
21 : N. ACCUMBENS	0,0015393	0,001010806	P>C
22 : THALAMUS	0,001502288	0,001328652	P>C

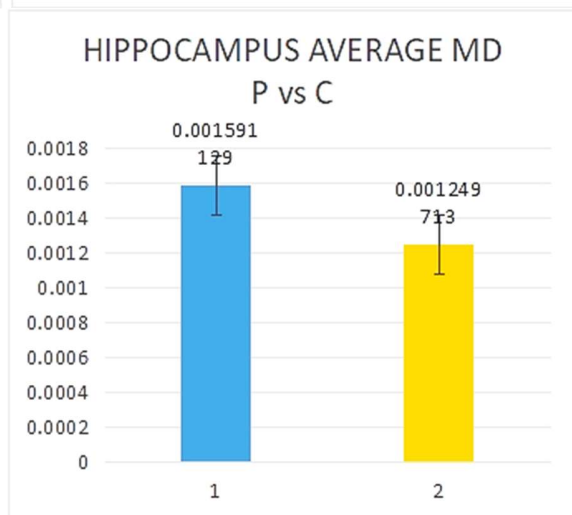
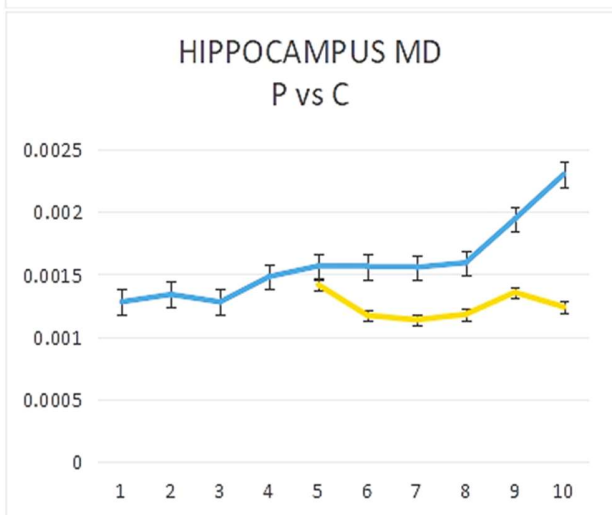
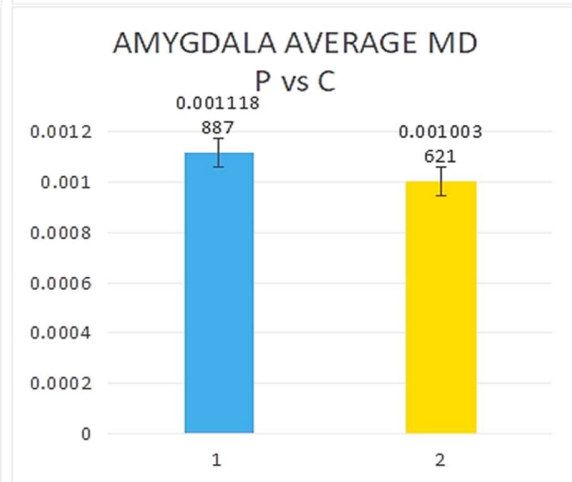
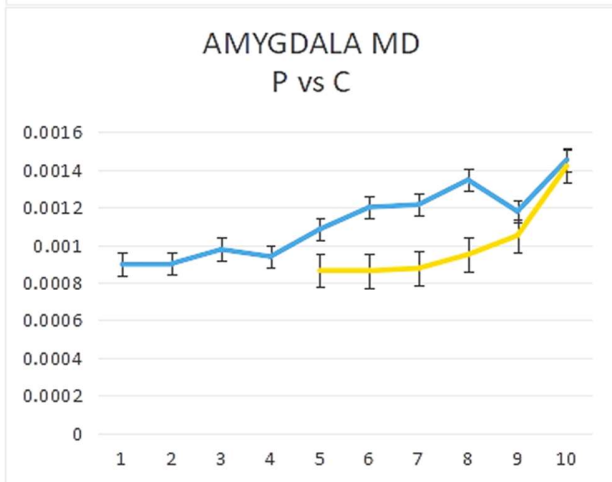
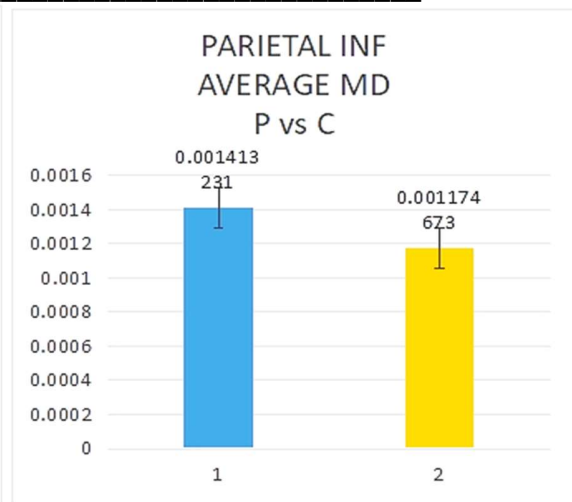
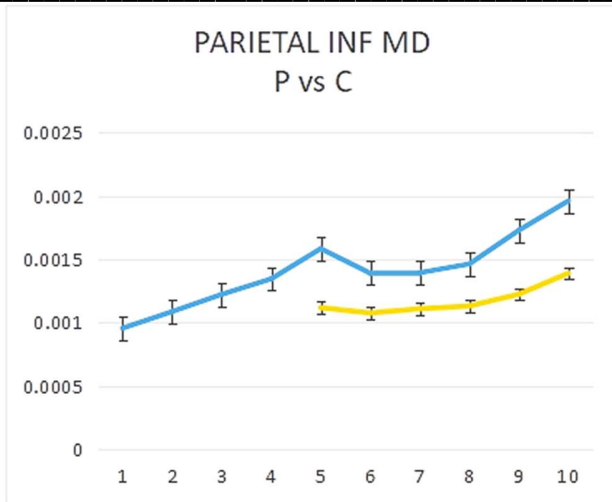
Tableau 7 : Comparaison descriptive de la MD moyenne par chaque région d'intérêt entre les 2 séries de participants : Malades parkinsoniens (P) vs. Sujets contrôles (C)

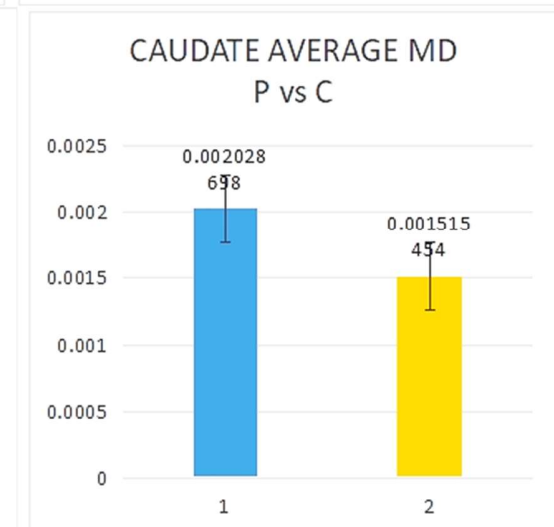
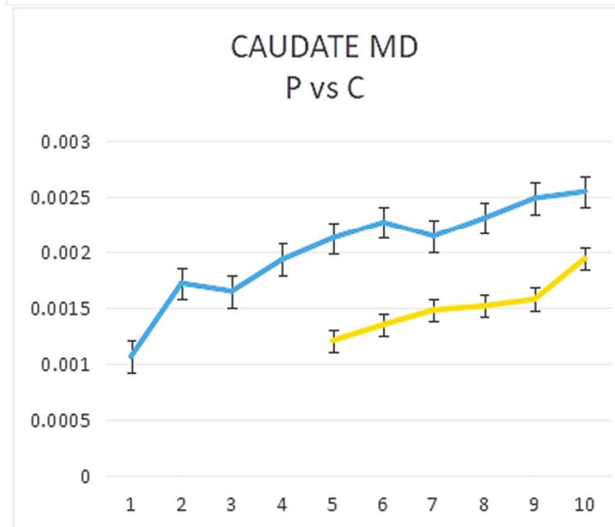
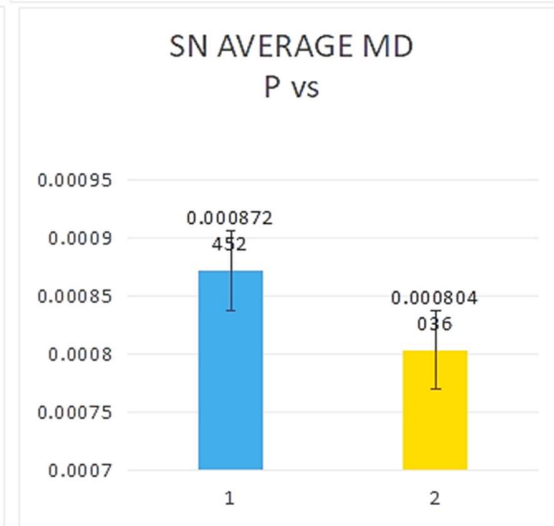
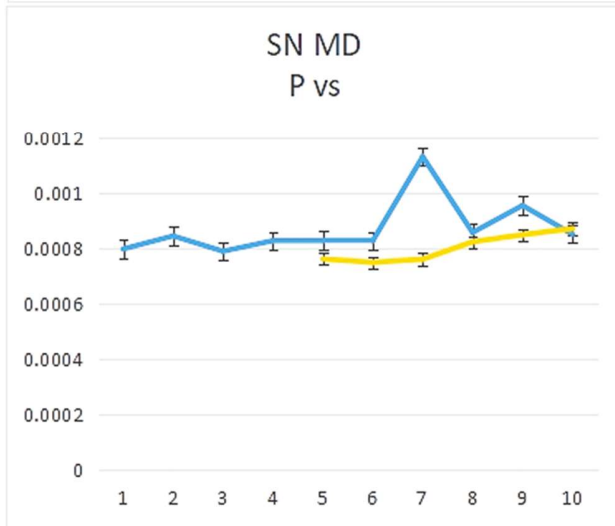
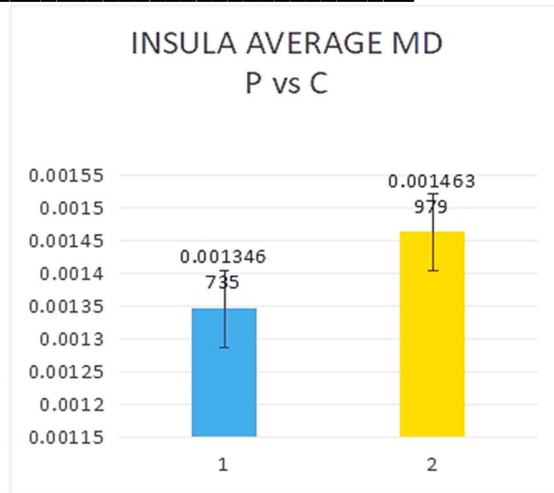
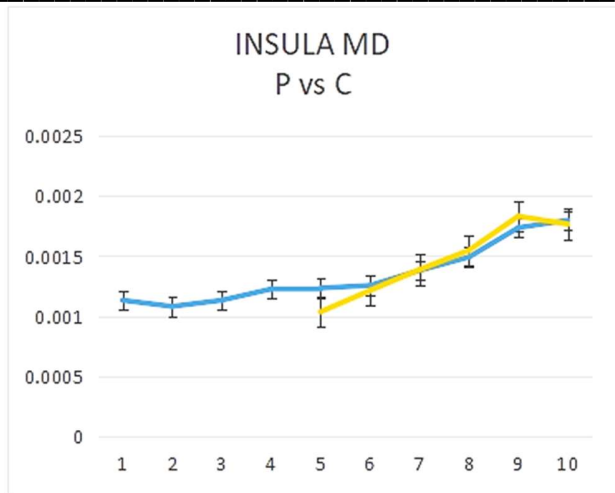


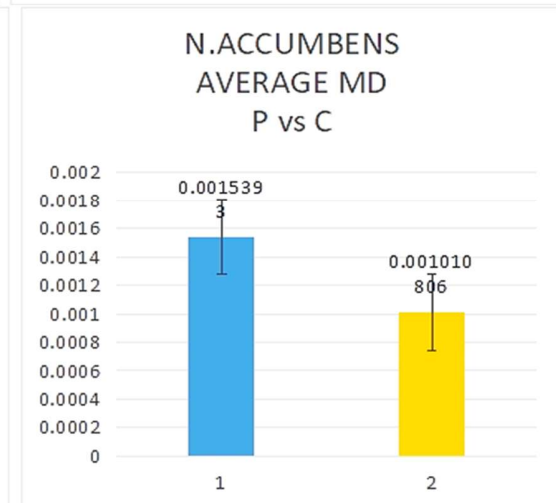
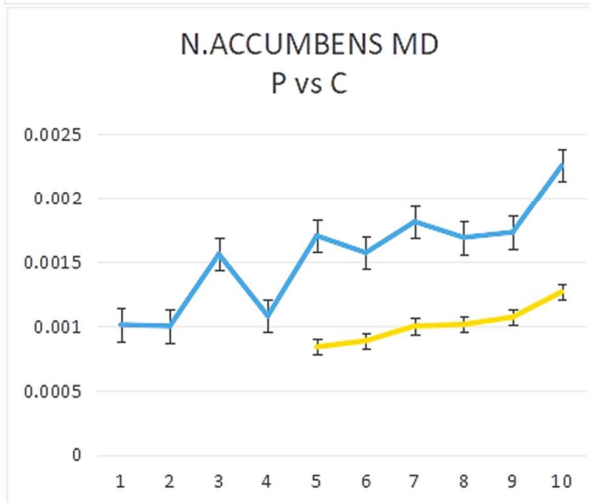
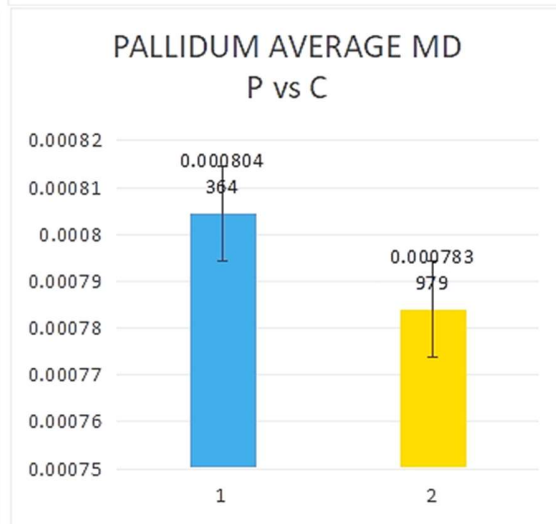
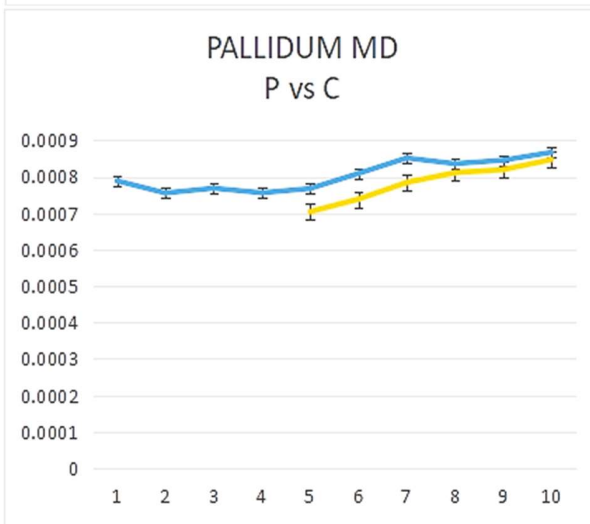
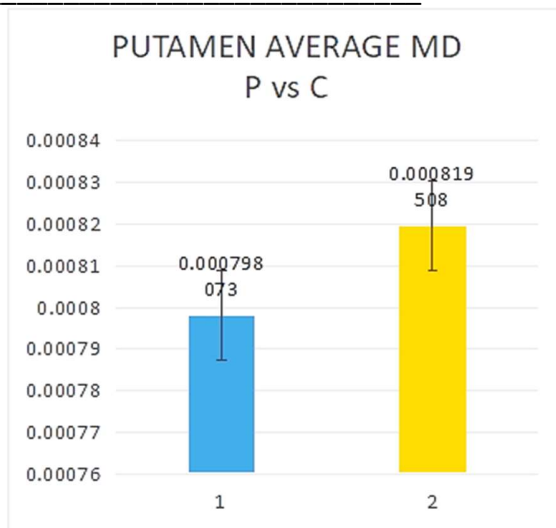
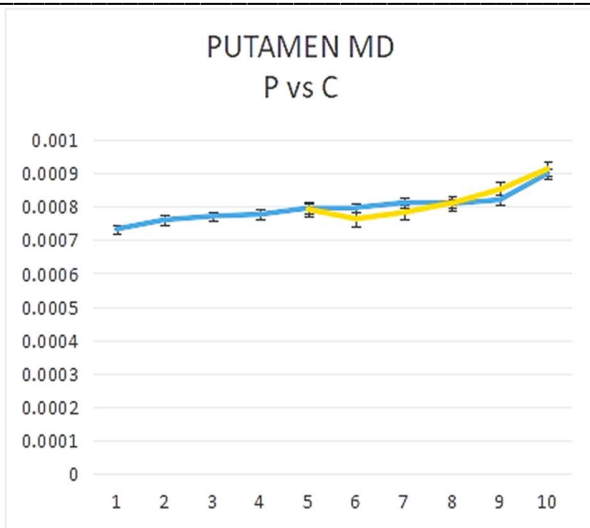


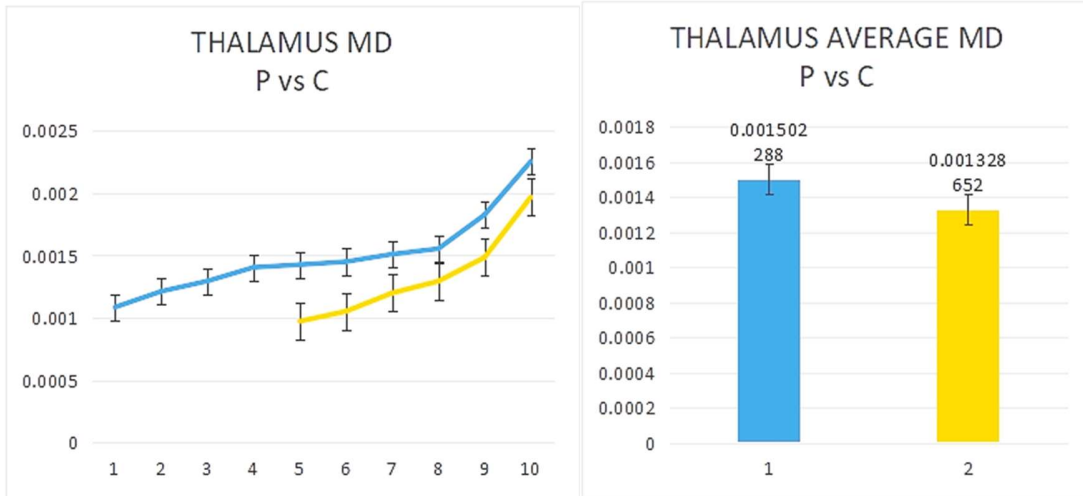












2. Résultats descriptifs de la tractographie

Dans la substance blanche, les variations de l'anisotropie fractionnelle (FA) dépendent de plusieurs paramètres histologiques (nombre, diamètre et densité des axons, orientation et distribution des fibres, myélinisation)⁸⁴. La diminution de la valeur de la FA à travers les fibres est considéré un indice de dégénérescence axonale⁸⁵. D'autre part, la diffusion moyenne dépend particulièrement de l'intégrité membranaire des fibres de la substance blanche et elle est indépendant de leur orientation⁸⁵. La diffusion moyenne est sensible à l'inflammation, l'œdème et la nécrose à travers la SB⁸⁵, l'augmentation de cet indice est souvent corrélée à la démyélinisation des fibres de la substance blanche.

Pour vérifier ses affirmations chez notre groupe de malades parkinsonien, nous avons comparé les valeurs de la FA et de la MD relatifs aux faisceaux de substance blanche chez cet échantillon avec ceux de l'échantillon contrôle. Les résultats sont représentés en graphiques dans les pages qui suivent (p126 – p132 / p135 – p141)

2-1 Faisceaux où l'anisotropie fractionnelle est réduite

(cases en couleur Tableau 8)

- La valeur de la FA s'est avérée moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle pour la majorité des fibres de substance blanche relatifs aux régions d'intérêt anatomiques corticales motrices, soit : l'aire motrice primaire, l'aire motrice supplémentaire et le lobule paracentral ainsi que les faisceaux destinés à l'aire somatosensoriel primaire.
- Au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, les faisceaux relatifs au gyrus frontal supérieur présentent aussi une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

-
- L'ensemble des faisceaux destinés au cortex orbitofrontal latéral et au gyrus orbitofrontal médial présentent aussi une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
 - Dans les régions limbiques et para-limbique les fibres relatives à l'hippocampe et au cortex cingulaire antérieur ont révélé une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
 - Par ailleurs, les fibres relatives au noyau caudé ont révélé une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

2-2 Faisceaux où l'anisotropie fractionnelle est élevée

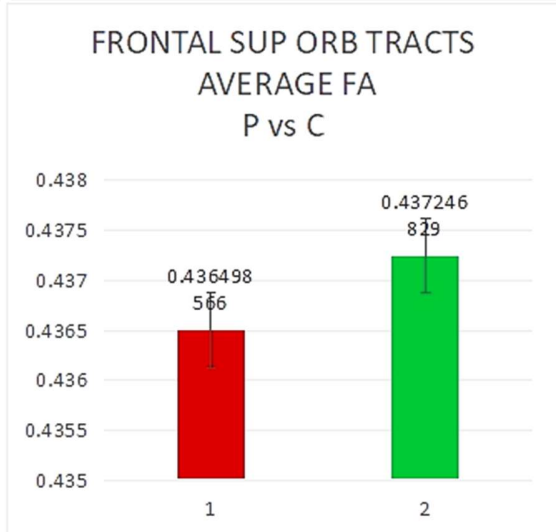
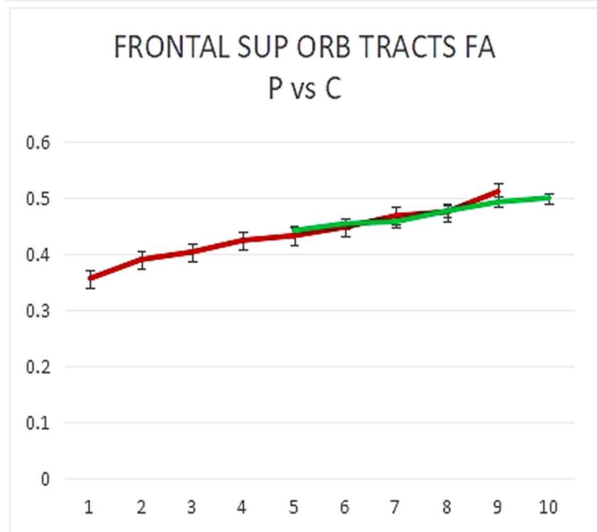
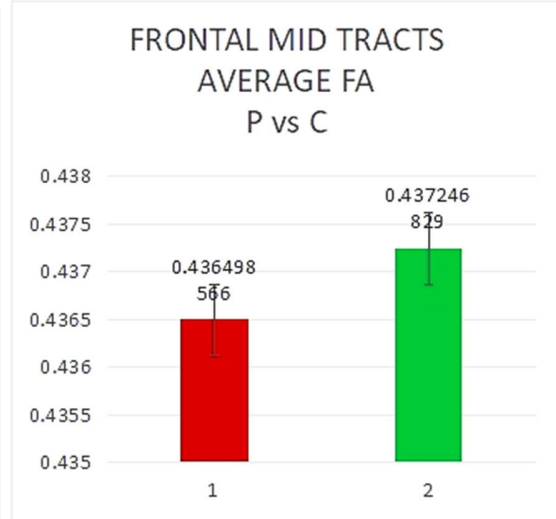
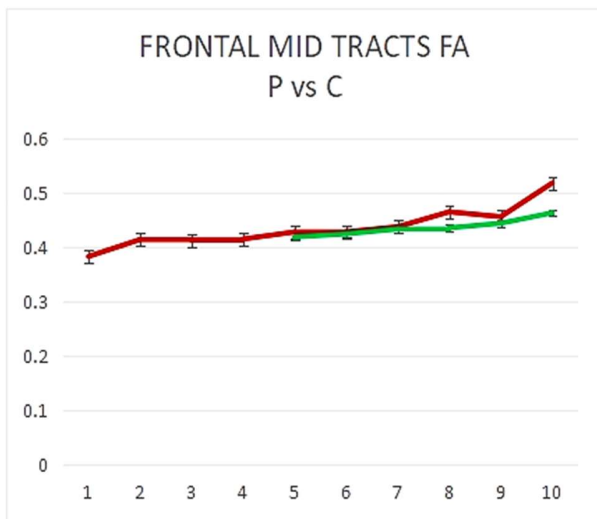
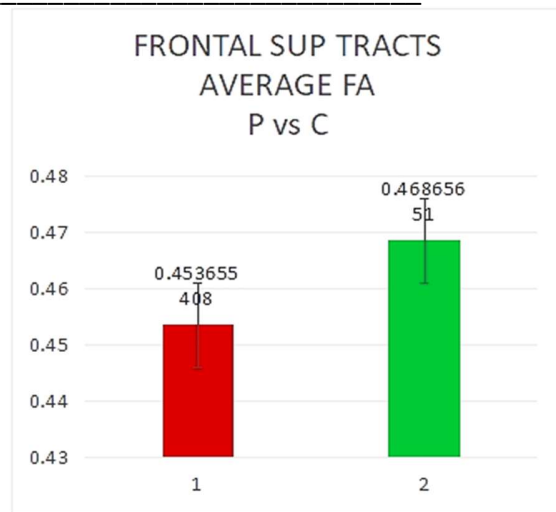
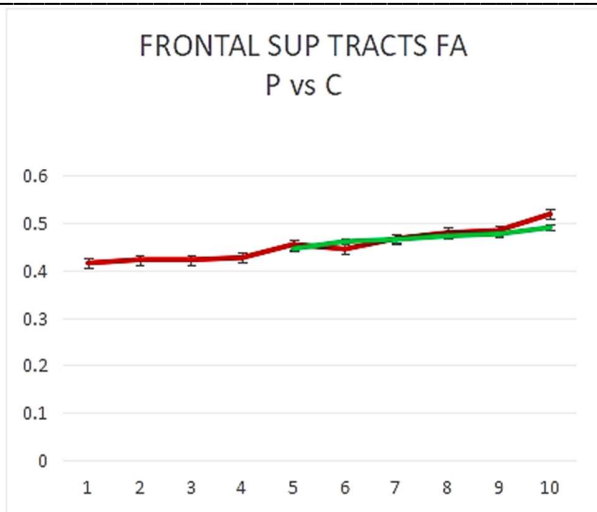
(cases non colorées Tableau 8)

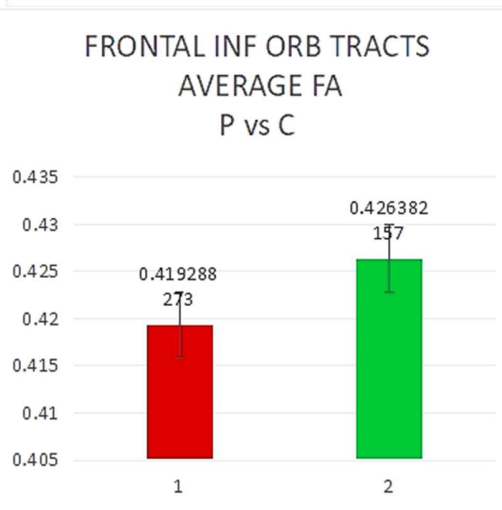
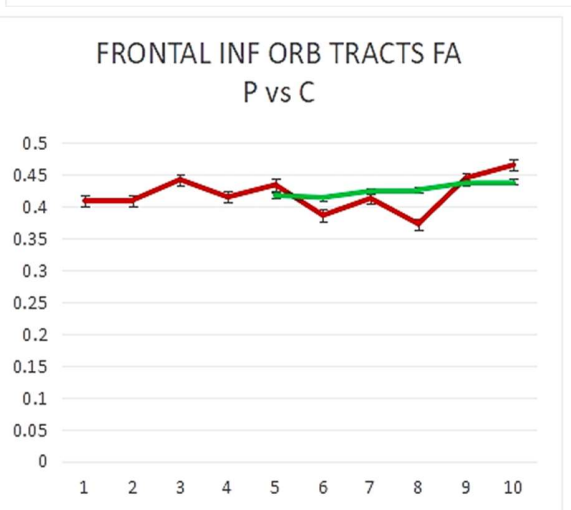
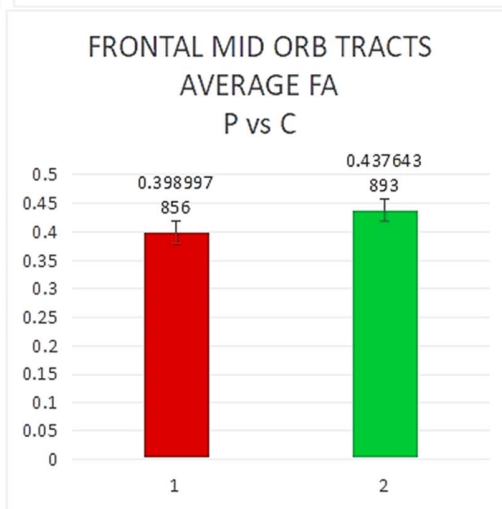
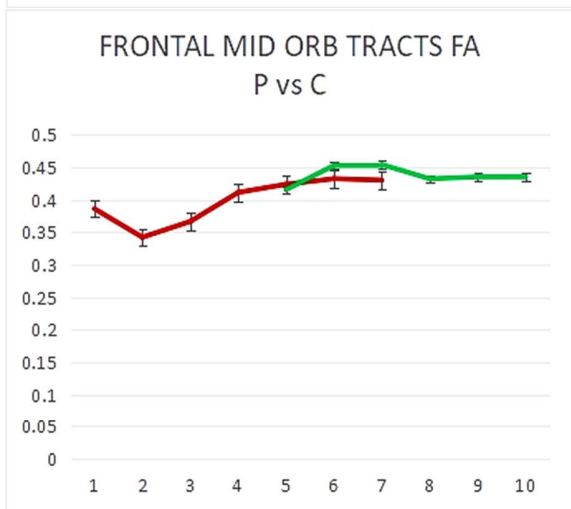
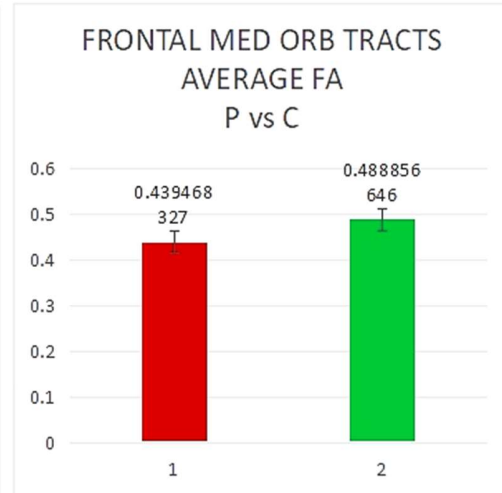
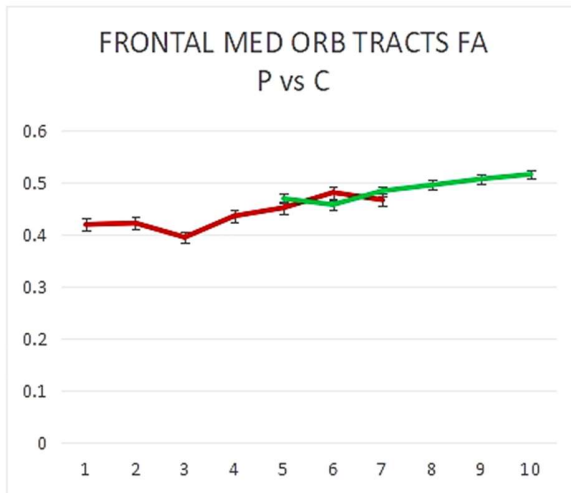
- Au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral les faisceaux relatifs au gyrus frontal inférieur présentent une FA s'est plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Dans le cortex orbitofrontal médial, les fibres relatives au gyrus orbitofrontal supérieur ont révélé une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- L'ensemble des fibres passent par le cortex pariétal postérieur présentent une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Dans les régions limbiques et para-limbique, les faisceaux relatifs à l'amygdale et l'insula présentent une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.
- Enfin, toutes les fibres relatives aux noyaux gris de la base (putamen, pallidum et thalamus, excepte le noyau caudé.) ont révélé une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

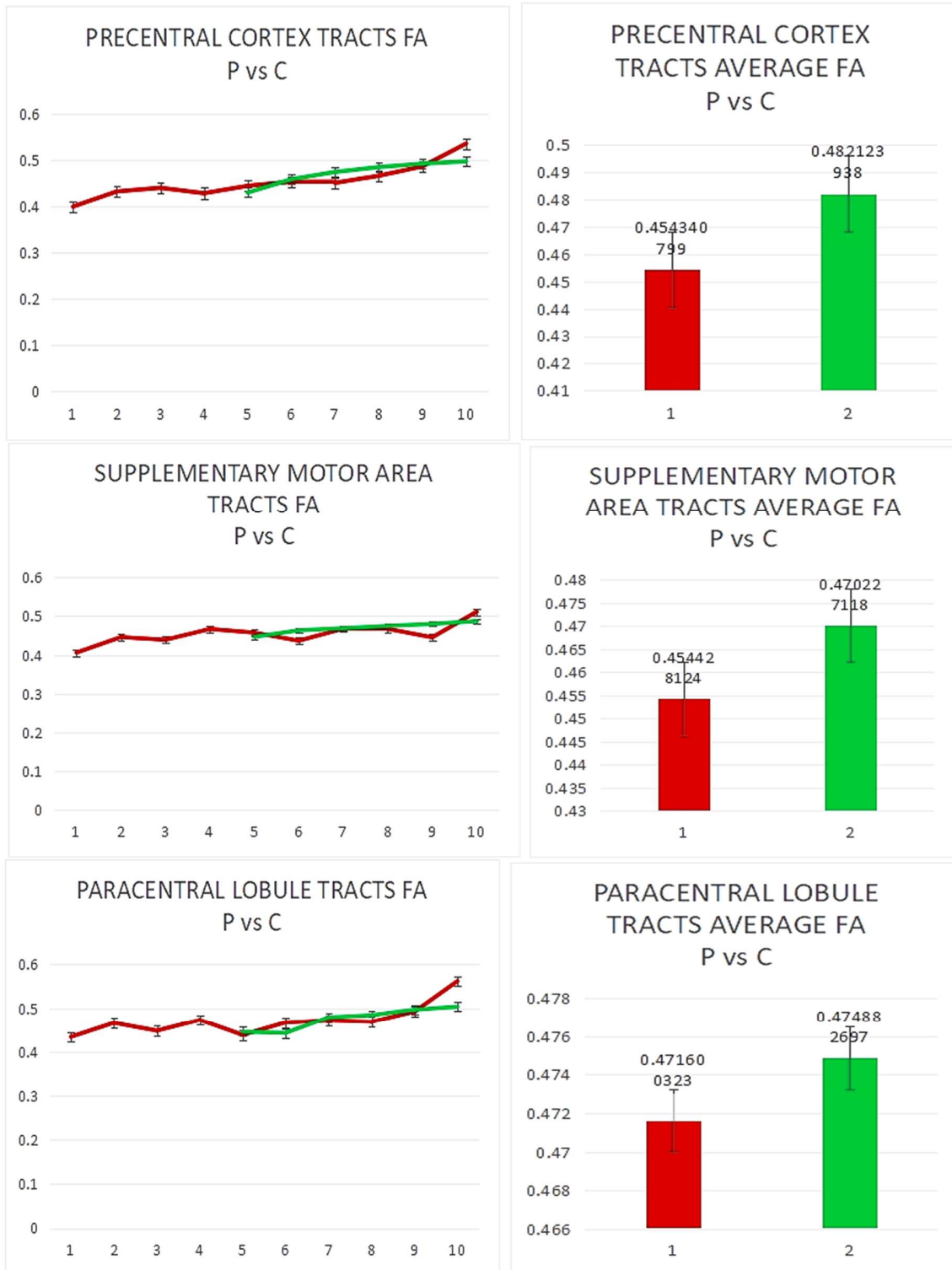
	FA moyenne par fibres relatifs au ROI		Contraste
	Malades parkinsoniens (P)	Sujets contrôles (C)	
1 : FRONTAL SUP	0,453655408	0,46865651	P<C
2 : FRONTAL MID	0,436498566	0,437246829	P>C
3 : FRONTAL SUP ORB	0,434860293	0,470989245	P>C
4 : FRONTAL MED ORB	0,439468327	0,488856646	P<C
5 : FRONTAL MID ORB	0,398997856	0,437643893	P<C
6 : FRONTAL INF ORB	0,419288273	0,426382157	P<C
7 : PRECENTRAL CORTEX	0,454340799	0,473523258	P<C
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	0,454428124	0,470227118	P<C
9 : PARACENTRAL LOBULE	0,471600323	0,474882697	P<C
10 : ANT CINGULATE CORTEX	0,439010389	0,471384799	P<C
11 : POSTCENTRAL CORTEX	0,475398822	0,457949056	P<C
12 : PARIETAL SUP	0,482790452	0,45834996	P>C
13 : PARIETAL INF	0,437671676	0,406793695	P>C
14 : AMYGDALA	0,453769651	0,435420108	P>C
15 : HIPPOCAMPUS	0,479505663	0,49502503	P<C
16 : INSULA	0,443966926	0,429472048	P>C
17 : CAUDATE	0,431059613	0,441442047	P<C
18 : PUTAMEN	0,473478474	0,460984232	P>C
19 : PALLIDUM	0,481501832	0,472278799	P>C
20 : THALAMUS	0,480345376	0,46575671	P>C

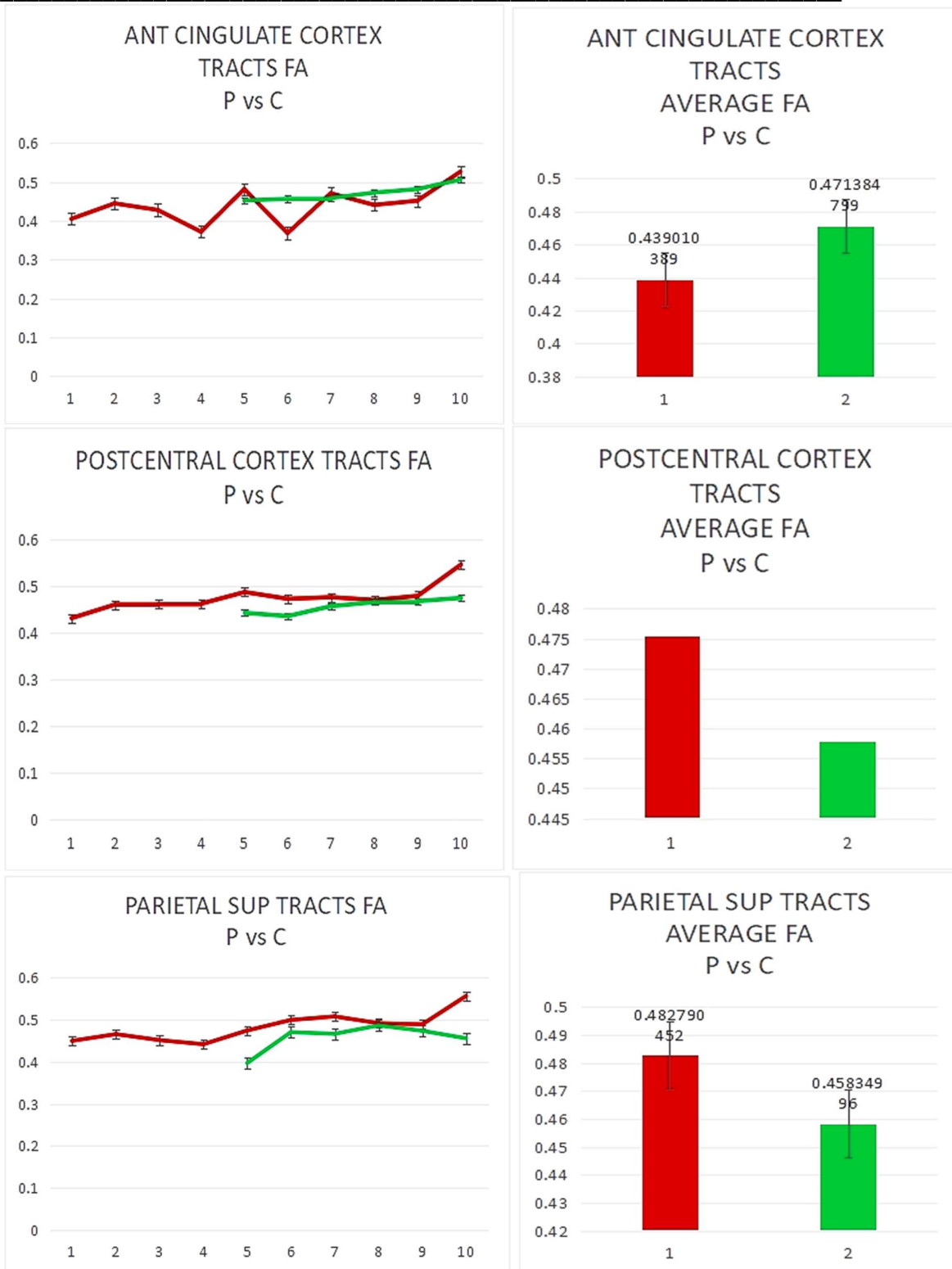
Tableau 8 : Comparaison descriptive de la FA moyenne à travers les faisceaux de SB relatifs à chaque région d'intérêt entre les 2 séries de participants :

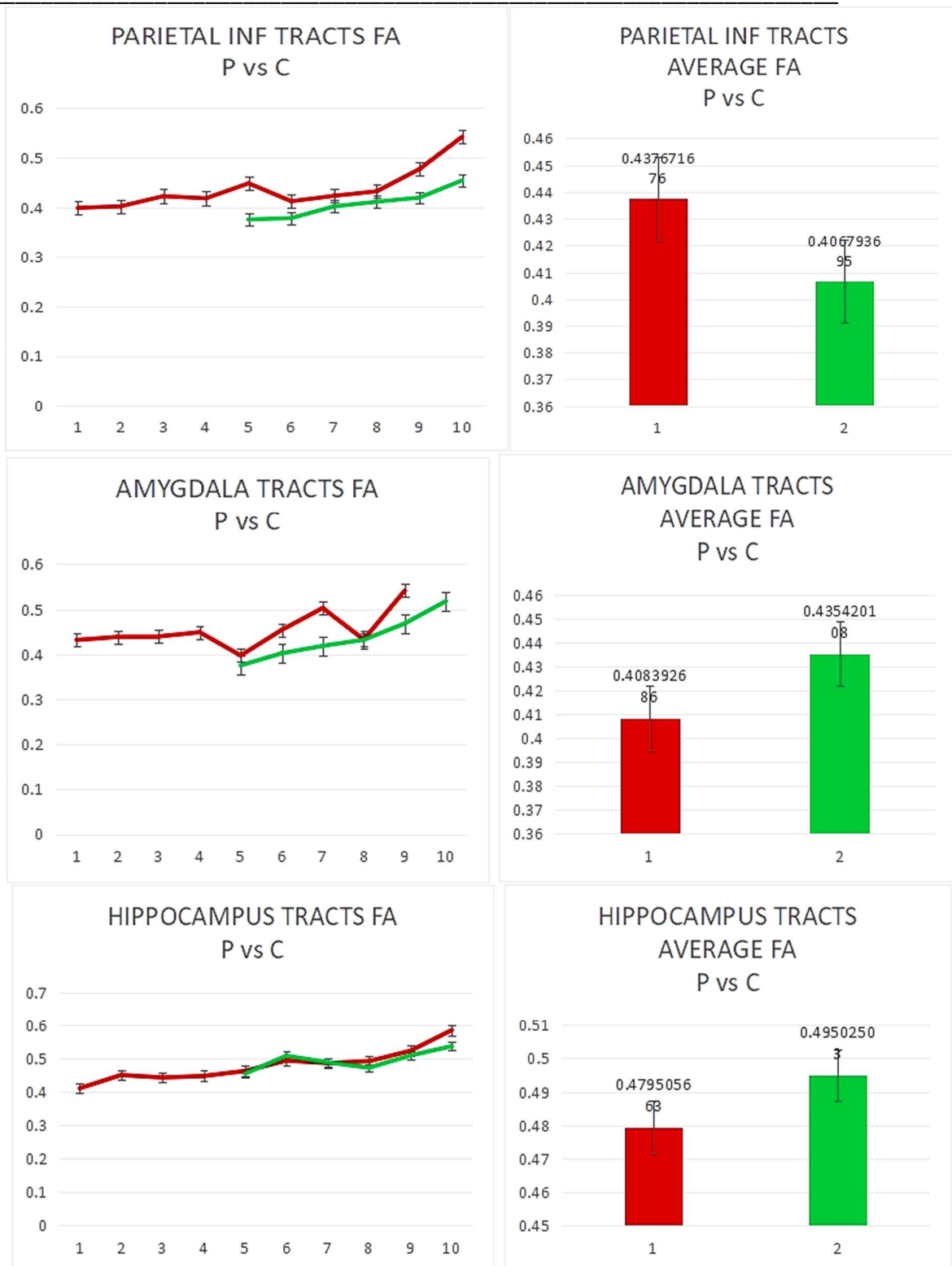
Malades parkinsoniens (P) vs. Sujets contrôles (C)

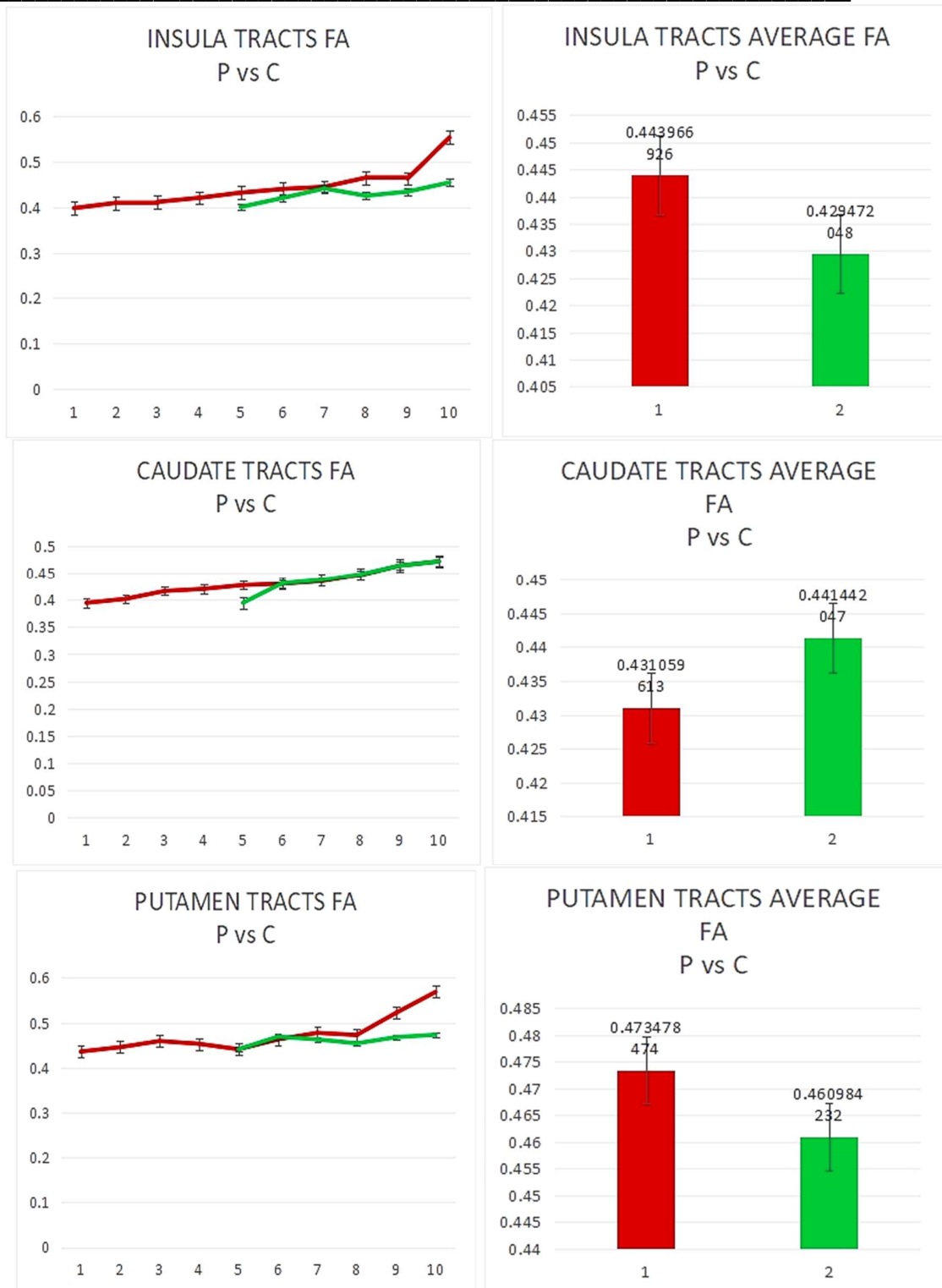


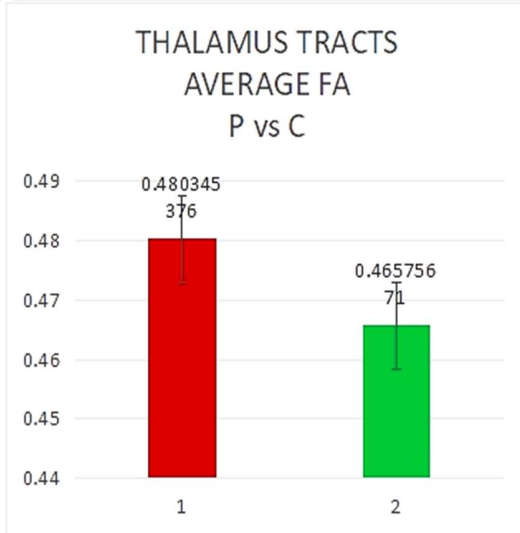
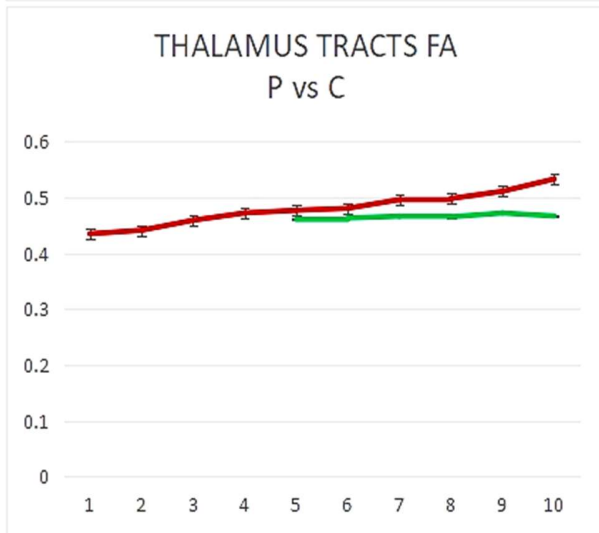
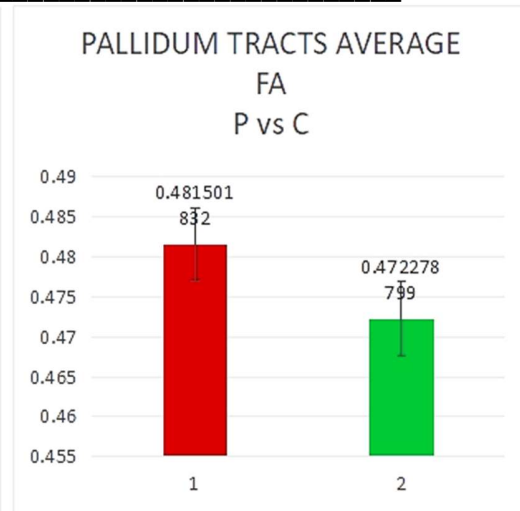
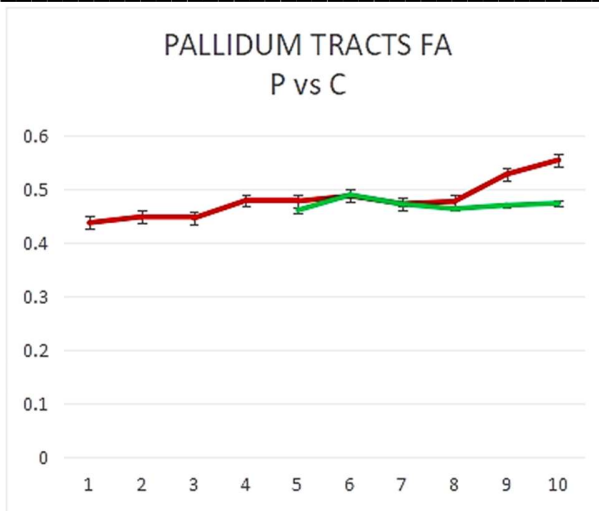








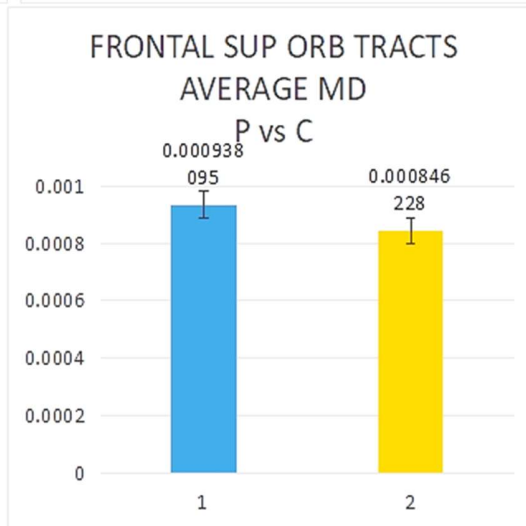
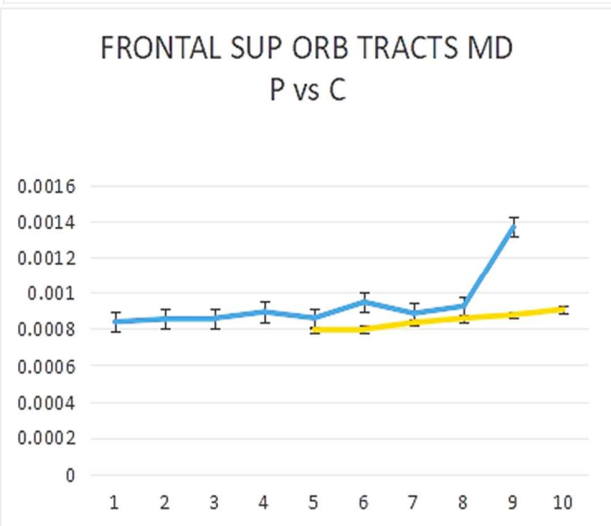
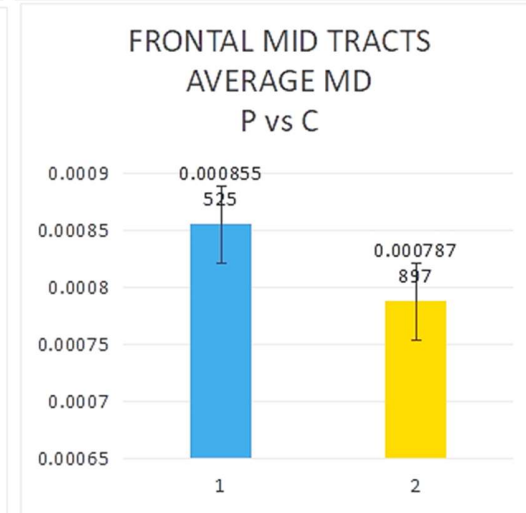
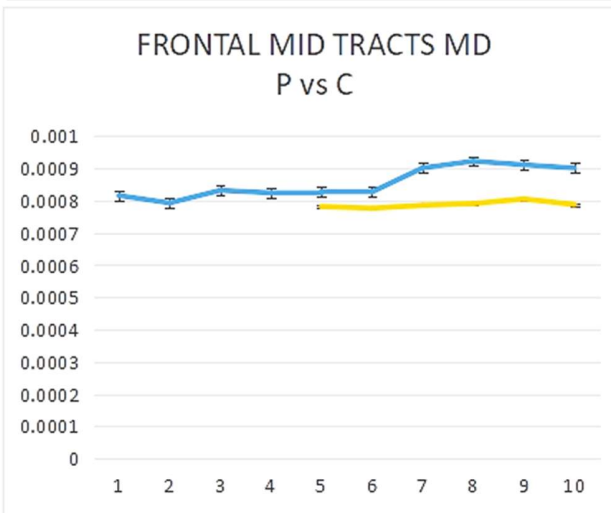
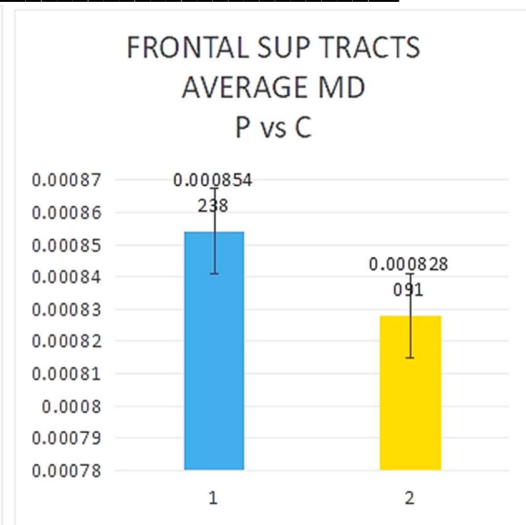
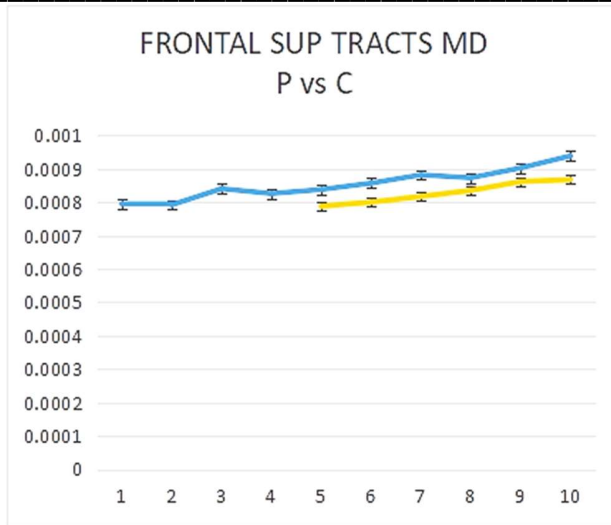


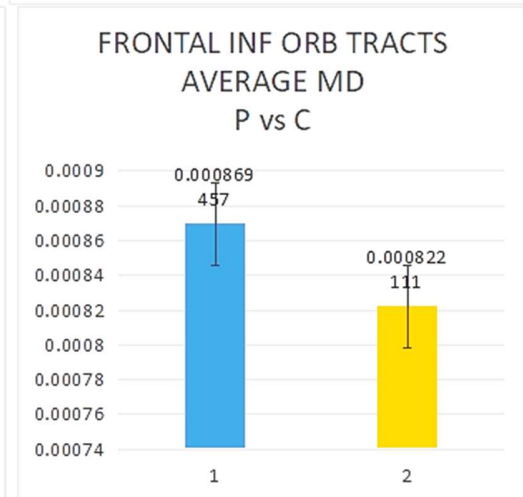
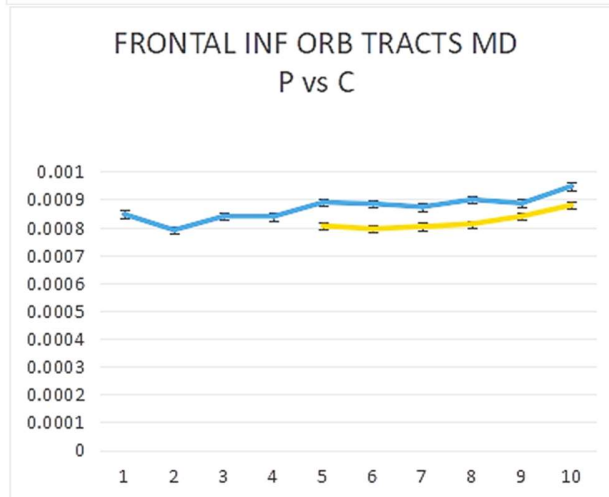
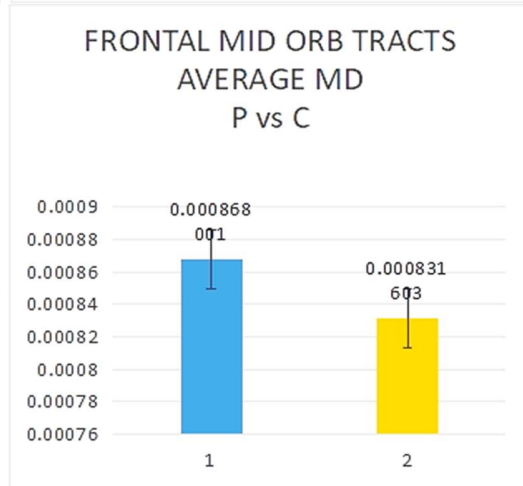
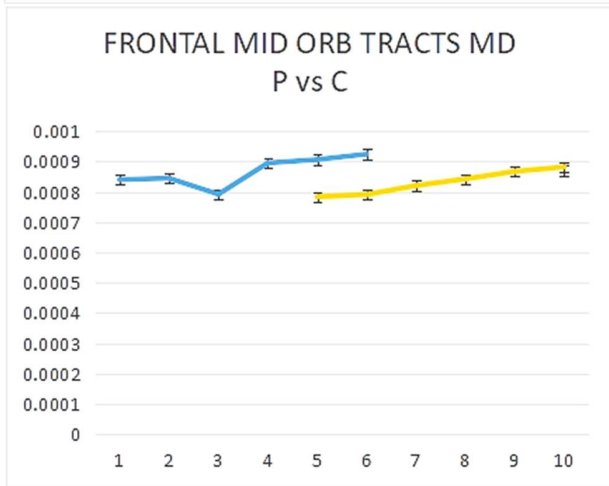
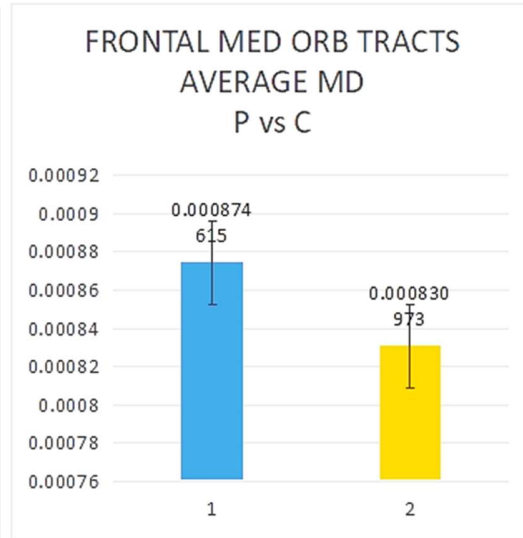
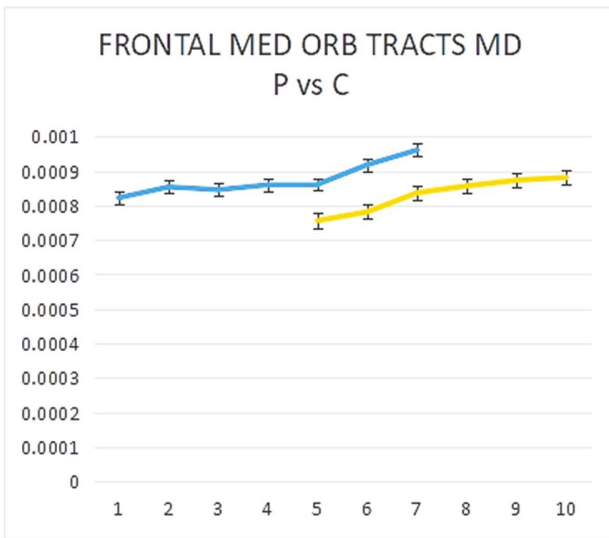


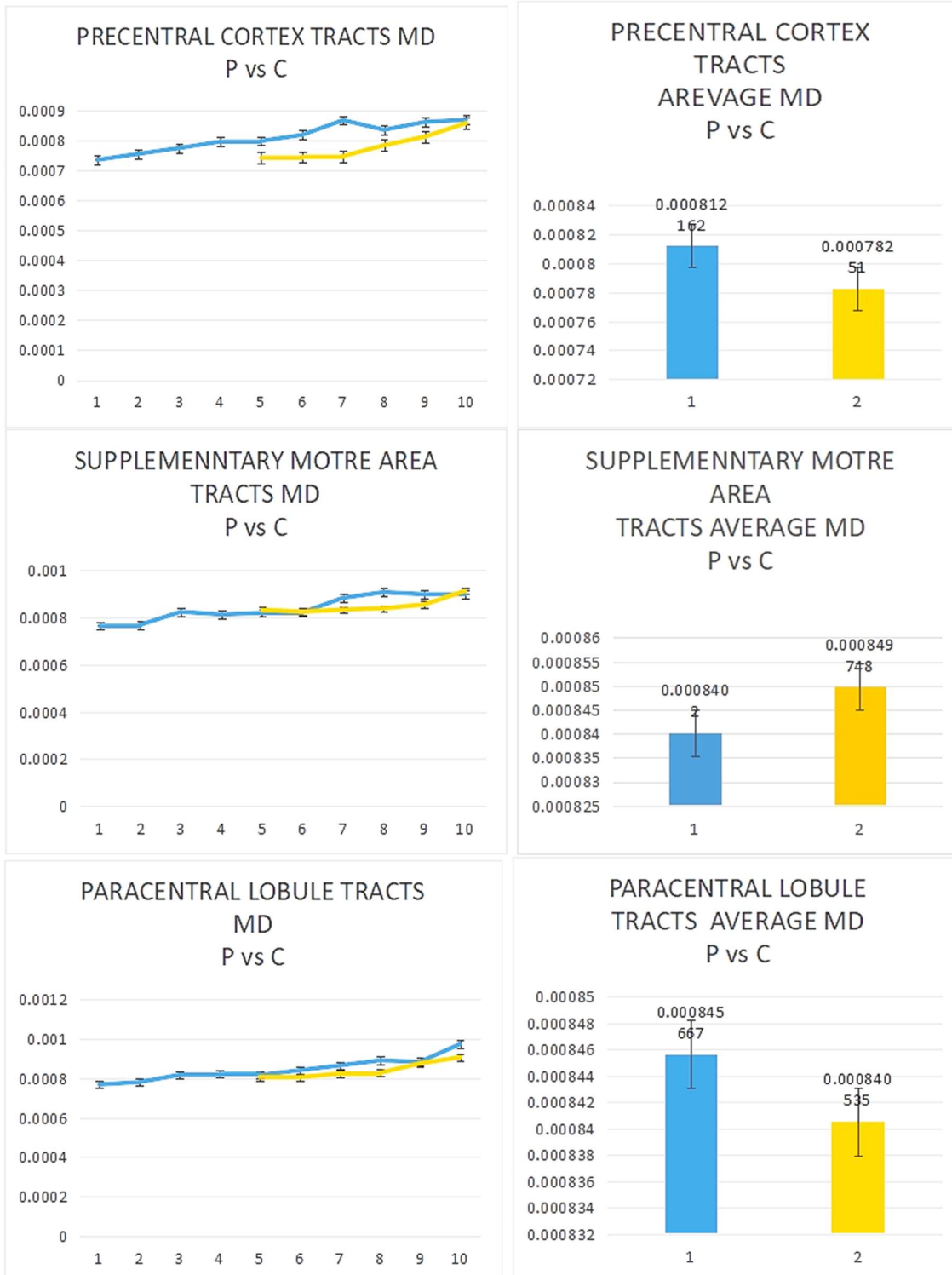
-
- Concernant la **MD**, toutes les fibres de la substance blanche passant à travers nos régions d'intérêt anatomiques (aires corticales et ganglions de la base) révèlent une MD plus élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle. Seuls les faisceaux destinés à l'aire motrice supplémentaire présentent une MD moins élevée chez les malades parkinsoniens par rapport au groupe contrôle.

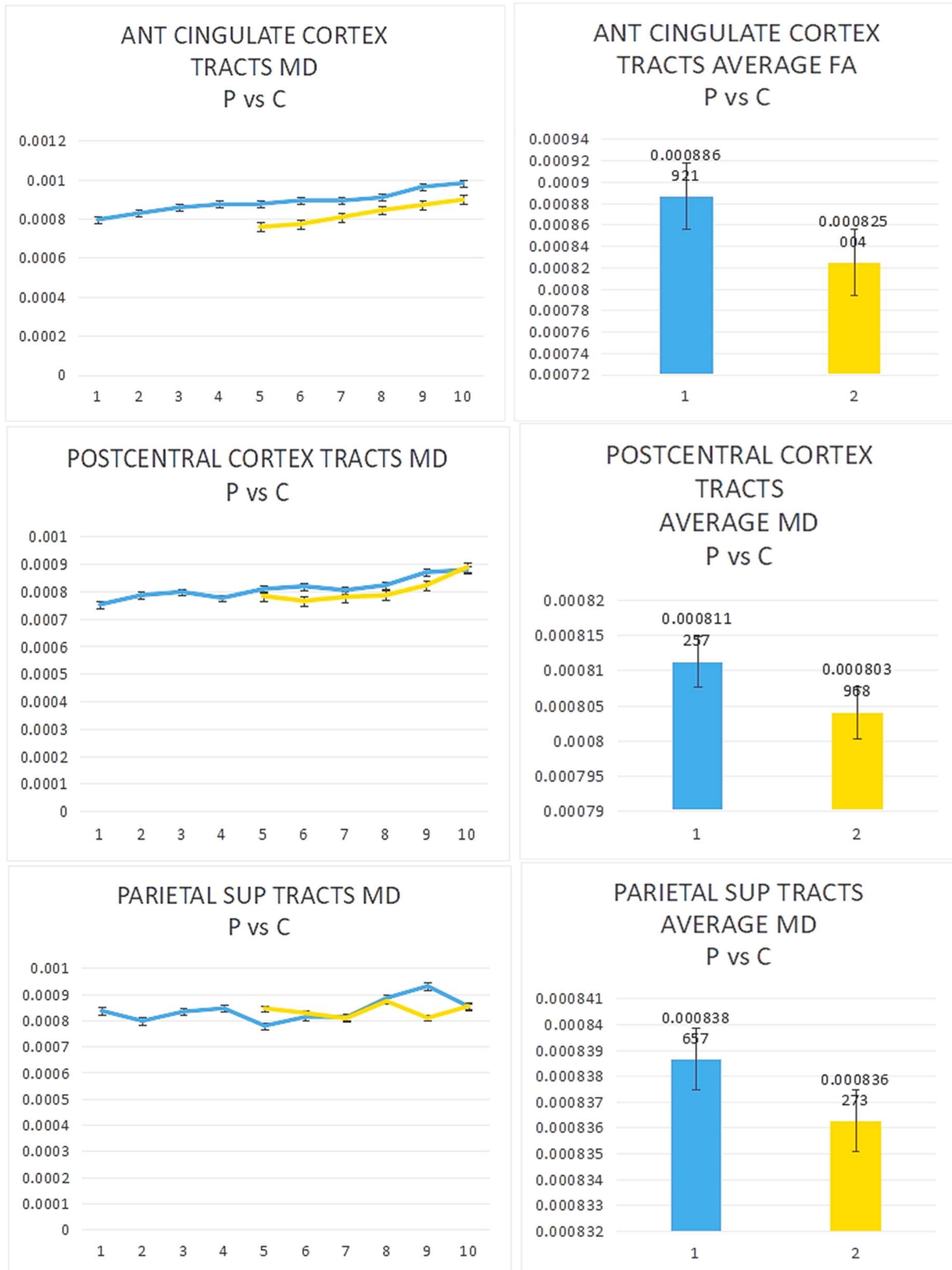
	MD moyenne par fibres relatifs au ROI		Contraste
	Malades parkinsoniens (P)	Sujets contrôles (C)	
1 : FRONTAL SUP	0,000854238	0,000828091	P>C
2 : FRONTAL MID	0,000855525	0,000787897	P>C
3 : FRONTAL SUP ORB	0,000938095	0,000846228	P>C
4 : FRONTAL MED ORB	0,000874615	0,000830973	P>C
5 : FRONTAL MID ORB	0,000868001	0,000831603	P>C
6 : FRONTAL INF ORB	0,000869457	0,000822111	P>C
7 : PRECENTRAL CORTEX	0,000812162	0,00078251	P>C
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	0,0008402	0,000849748	P<C
9 : PARACENTRAL LOBULE	0,000845667	0,000840535	P>C
10 : ANT CINGULATE CORTEX	0,000886921	0,000825004	P>C
11 : POSTCENTRAL CORTEX	0,000811257	0,000803968	P>C
12 : PARIETAL SUP	0,000838657	0,000836273	P>C
13 : PARIETAL INF	0,000813332	0,000786613	P>C
14 : AMYGDALA	0,000957754	0,000861969	P>C
15 : HIPPOCAMPUS	0,00100265	0,000922264	P>C
16 : INSULA	0,000866806	0,00079047	P>C
17 : CAUDATE	0,000875719	0,000840661	P>C
18 : PUTAMEN	0,000848471	0,000794064	P>C
19 : PALLIDUM	0,000833404	0,00079817	P>C
20 : THALAMUS	0,000848309	0,000814524	P>C

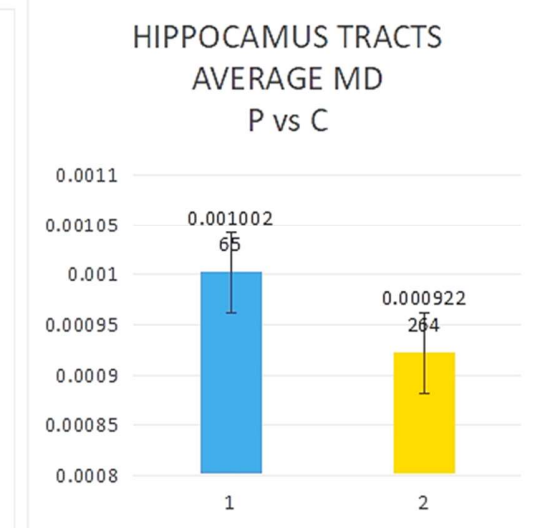
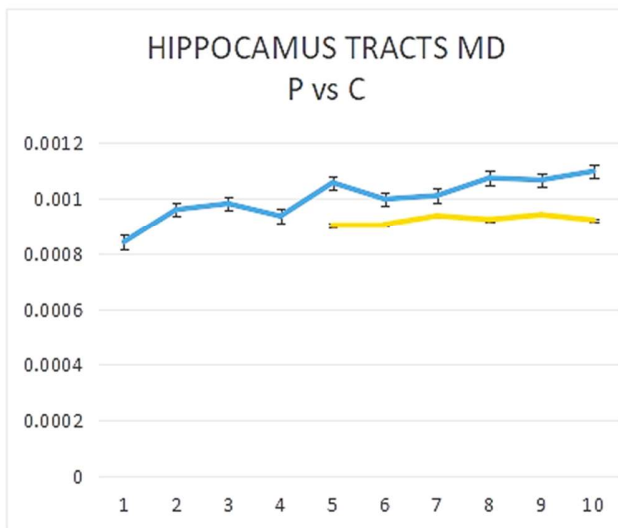
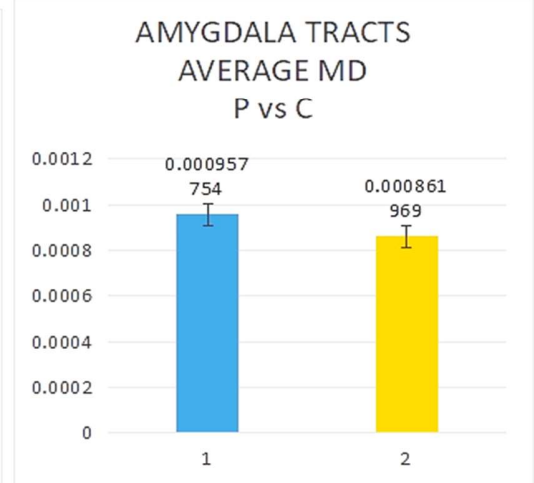
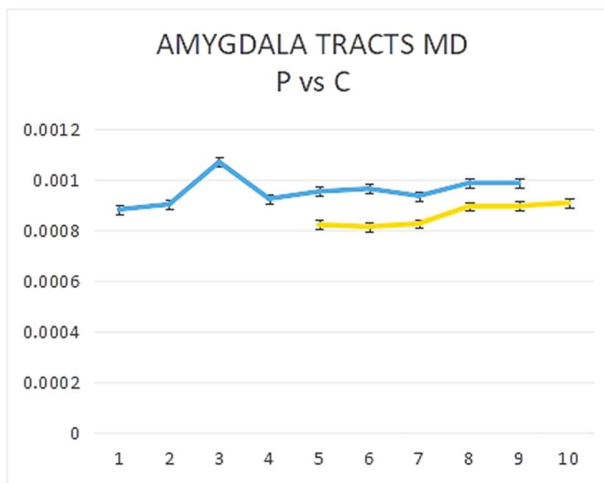
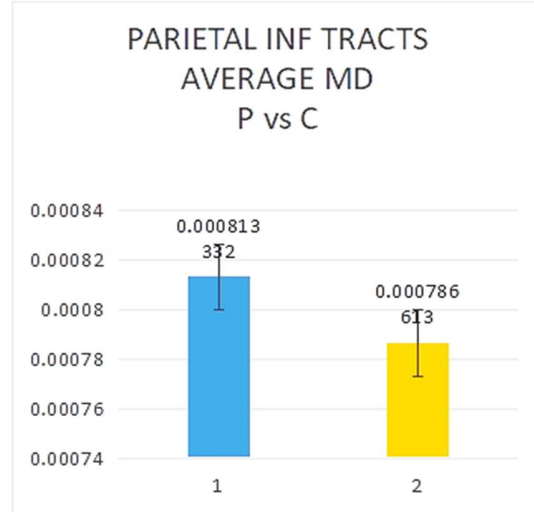
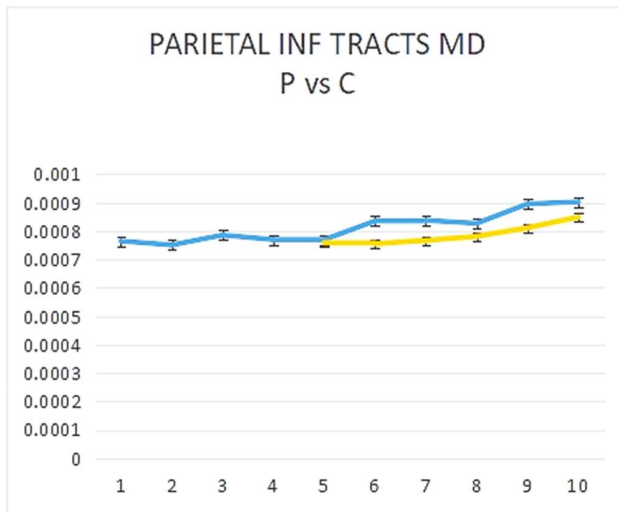
Tableau 9 : Comparaison descriptive de la MD moyenne à travers les faisceaux de SB relatifs à chaque région d'intérêt entre les 2 séries de participants : Malades parkinsoniens (P) vs. Sujets contrôles (C)

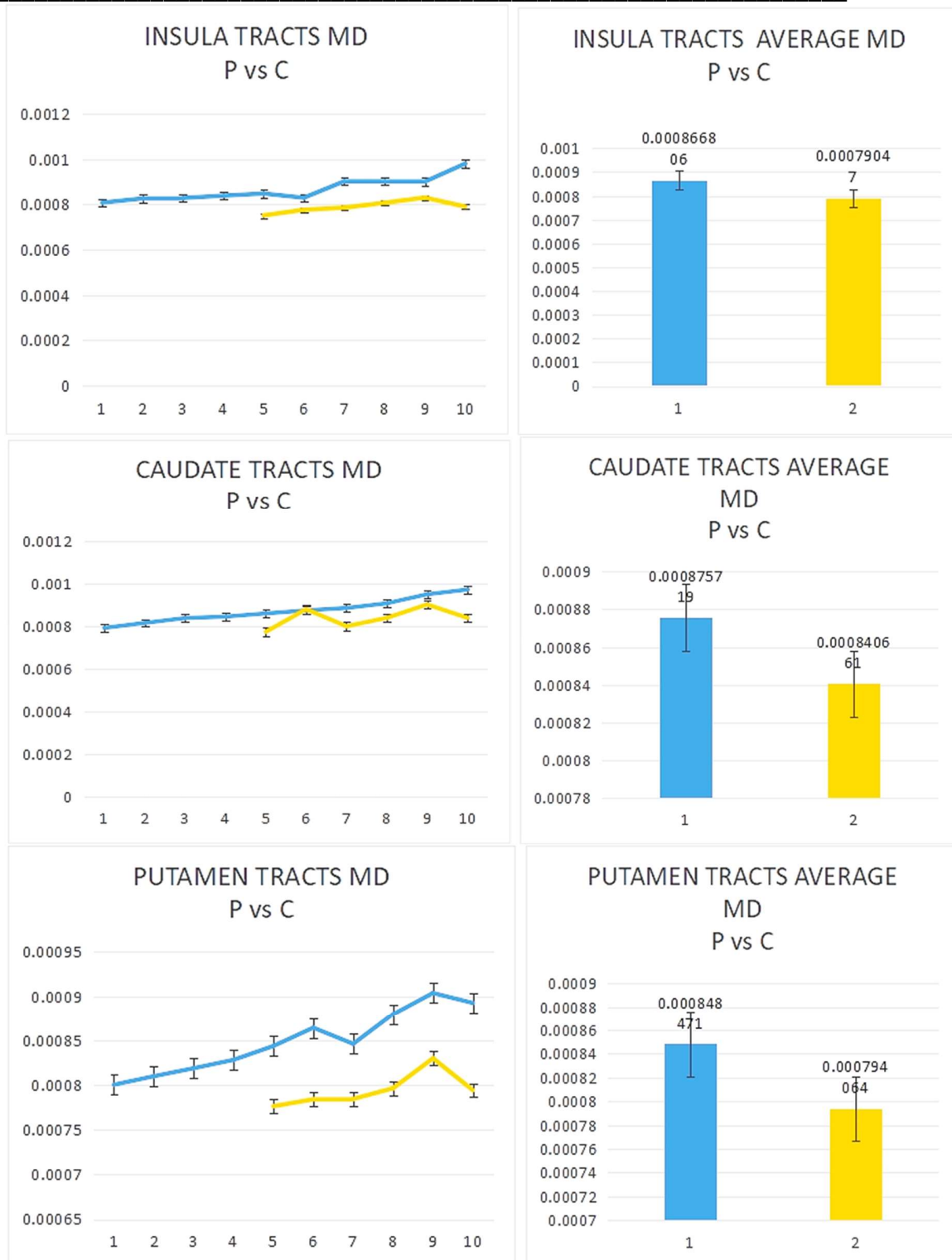


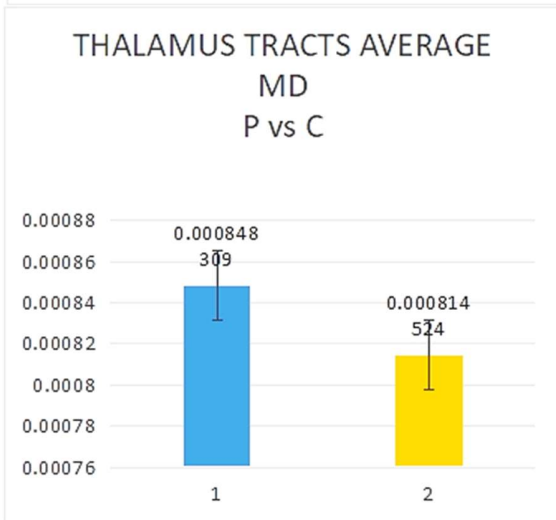
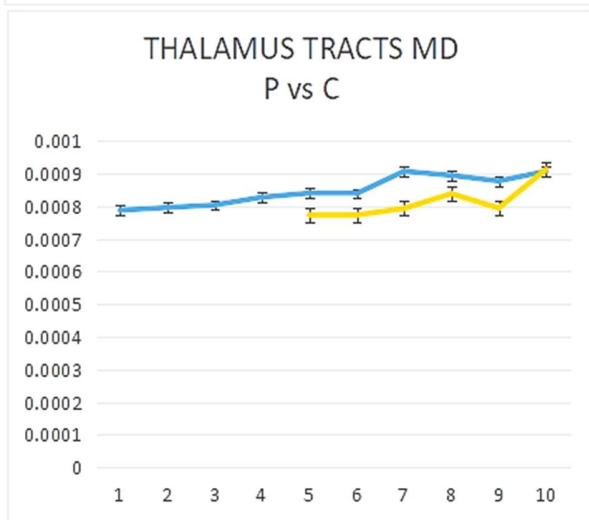
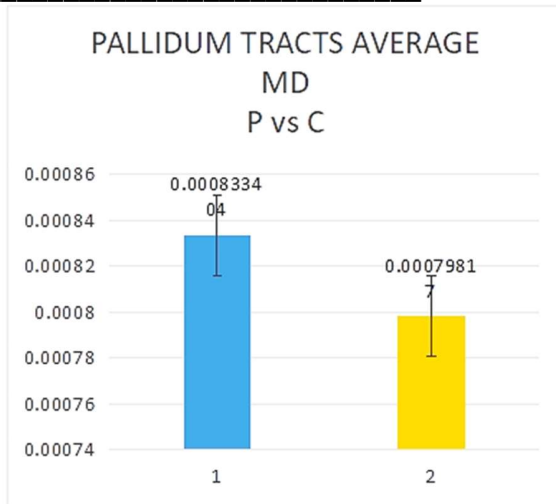
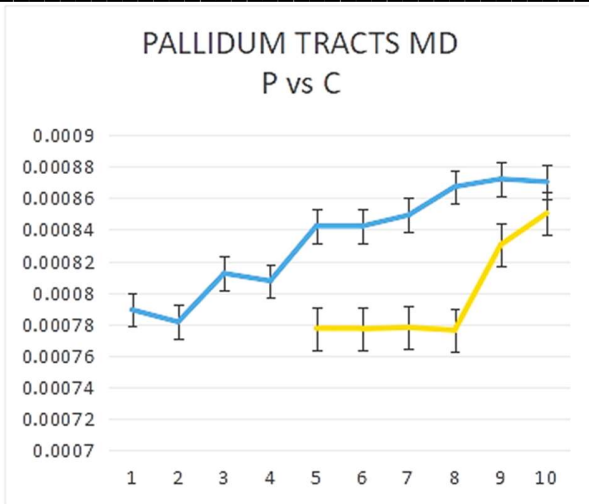












C. Analyse statistique des résultats

L'ensemble des données descriptives de la diffusion recueillies chez les 2 groupes de participants ont été sujet de comparaison statique par la méthode ANOVA (ANalysis Of VAriance) dans l'objectif de savoir si la différence des valeurs des variables (FA et MD) entre les 2 échantillons (Malade vs. Contrôle Sain) est significative ou non, justement pour pouvoir par la suite déduire l'effet du déficit en dopamine sur l'intégrité cérébrale anatomique et fonctionnelle chez les malades de parkinson.

Nos hypothèses de départ présupposent que la dénervation dopaminergique produit en premier lieu plusieurs altérations régionales dans la composition de la substance grise et de la substance blanche qui aboutissent en second lieu à un dérangement de la connectivité structurale dans les circuits cérébraux sur l'échelle globale.

Tous les calculs statistiques en question ont été réalisé à l'aide du Microsoft Office Excel.

1. Résultats d'analyse statistique des ROIs

1-1 Les variations significatives de l'anisotropie fractionnelle

- Au niveau des régions corticales seuls le gyrus orbitofrontal antérieur gauche ($p=0,021$) et le gyrus pariétal inférieur gauche ($p=0,041$) présentent une FA significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.
- Le cortex cingulaire antérieur gauche ($p=0,016$) et le gyrus pariétal inférieur gauche ($p=0,041$) ont aussi une FA significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.
- Dans les régions limbiques, seule l'amygdale gauche ($p=0,042$) présente une FA significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

-
- Pour les ganglions gris de la base la substance noire en bilatéral ($pD=0,035$, $pG=0.05$), le putamen en bilatéral ($pD=0,011$, $pG=0.004$), le globus pallidus en bilatéral ($pD=0,025$, $pG=0,019$) et le thalamus ($p=0,034$) révèlent une FA significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

1-2 les variations significatives de la diffusion moyenne

- Concernant la MD, plusieurs régions du cortex frontal ont révélé une MD significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles : le gyrus frontal inférieur gauche ($p=0,050$), le gyrus orbitofrontal supérieur gauche ($p=0.028$), le gyrus orbitofrontal médial gauche ($p=0,042$), et le gyrus orbitofrontal latéral gauche ($p=0.05$).
- D'autre part l'hippocampe ($p=0,024$) révèlent une MD significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.
- D'une autre part le noyau caudé gauche ($p=0.011$) et les noyaux accumbens en bilatéral ($pD=0,011$, $pG=0,0$) présentent une MD significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

2. Résultats d'analyse statistique des faisceaux de SB relatifs aux ROIs

2-1 Les variations significatives de l'anisotropie fractionnelle

- Concernant les faisceaux de la substance blanches, seules les fibres relatives au gyrus orbitofrontal supérieur gauche ($p=0.016$), et au gyrus orbitofrontal antérieur gauche ($p=0.042$) ont révélé une FA significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

2-2 Les variations significatives de l'anisotropie fractionnelle

- D'autre part les fibres relatives au gyrus frontal inférieur gauche ($p=0,024$), au cortex orbitofrontal gauche : gyrus orbitofrontal antérieur gauche ($p=0,031$) +

gyrus orbitofrontal latéral gauche ($p=0,035$), ont révélé une **MD** significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

- Dans les régions limbiques et para-limbiques, l'ensemble des fibres relatifs aux amygdales ($p=0.003$), aux hippocampes ($p=0.026$), au cortex cingulaire antérieur ($p=0.05$) et au cortex insulaire ($p=0.006$) présentent une **MD** significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.
- Pour les ganglions gris de la base seuls le putamen gauche ($p=0.012$) et le globus pallidus gauche ($p=0.022$) présentent une **MD** significativement variée entre les malades parkinsoniens et les sujets contrôles.

Les tableaux qui suivent résument l'analyse statistique de la variance des facteurs **FA** et **MD** entre les 2 échantillons (Malades Parkinsonien vs Sujet Contrôle) par chaque région d'intérêt anatomiques (substance grise), puis à travers les faisceaux de substance blanche relatifs à chaque ROI.

(Tableau 11, p145, Tableau 12, p146, Tableau 13, p147, Tableau 14, p148)

ROIs	Contraste : Parkinsoniens vs Contrôles	Droit	Gauche	Gauche- Droit
		P-Value	P-Value	P-Value
1 : FRONTAL SUP	P>C	0,292	0,778	0,406
2 : FRONTAL MID	P<C	0,510	0,269	0,417
3 : FRONTAL SUP ORB	P<C	0,700	0,261	0,529
4 : FRONTAL MED ORB	P<C	0,585	0,119	0,656
5 : FRONTAL MID ORB	<u>P<C</u>	0,321	0,021	0,238
6 : FRONTAL INF ORB	P<C	0,335	0,174	0,649
7 : PRECENTRAL CORTEX	P>C	0,178	0,875	0,242
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	P>C	0,108	0,324	0,198
9 : PARACENTRAL LOBULE	P>C	0,108	0,451	0,198
10 : ANT CINGULATE CORTEX	P>C	0,119	0,621	0,217
11 : POSTCENTRAL CORTEX	P>C	0,551	0,642	0,928
12 : PARIETAL SUP	P>C	0,394	0,302	0,650
13 : PARIETAL INF	<u>P<C</u>	0,280	0,041	0,093
14 : AMYGDALA	<u>P>C</u>	0,119	0,042	0,001
15 : HIPPOCAMPUS	P>C	0,718	0,103	0,269
16 : INSULA	P<C	0,935	0,077	0,657
17 : SUBSTANCIA NIGRA	<u>P>C</u>	0,035	0,050	0,008
18 : CAUDATE	P>C	0,773	0,869	0,208
19 : PUTAMEN	<u>P>C</u>	0,011	0,004	0,0008
20 : PALLIDUM	<u>P>C</u>	0,025	0,019	0,001
21 : N. ACCUMBENS	P<C	0,237	0,122	0,543
22 : THALAMUS	<u>P>C</u>	0,132	0,414	0,034

Tableau 7 : Résultats de la comparaison statistique par ANOVA du marquer FA entre les 2 groupes : malade parkinsoniens vs sujets contrôle. Seuil de signification = 0.05. L'association est significative si la valeur P est ≤ 0.05 .

ROIs	Contraste : Parkinsoniens vs Contrôles	Droit	Gauche	Gauche- Droit
		P-Value	P-Value	P-Value
1 : FRONTAL SUP	P>C	0,152	0,167	0,105
2 : FRONTAL MID	<u>P>C</u>	0,273	0,050	0,331
3 : FRONTAL SUP ORB	<u>P>C</u>	0,596	0,028	0,212
4 : FRONTAL MED ORB	<u>P>C</u>	0,231	0,042	0,050
5 : FRONTAL MID ORB	P>C	0,944	0,663	0,6452
6 : FRONTAL INF ORB	<u>P>C</u>	0,146	0,050	0,050
7 : PRECENTRAL CORTEX	P>C	0,388	0,345	0,263
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	P>C	0,874	0,648	0,789
9 : PARACENTRAL LOBULE	P<C	0,576	0,725	0,674
10 : ANT CINGULATE CORTEX	<u>P>C</u>	0,100	0,016	0,022
11 : POSTCENTRAL CORTEX	P>C	0,408	0,383	0,631
12 : PARIETAL SUP	P>C	0,584	0,240	0,315
13 : PARIETAL INF	<u>P>C</u>	0,280	0,041	0,093
14 : AMYGDALA	P>C	0,390	0,373	0,286
15 : HIPPOCAMPUS	<u>P>C</u>	0,096	0,642	0,024
16 : INSULA	P<C	0,398	0,139	0,424
17 : SUBSTANCIA NIGRA	P>C	0,080	0,469	0,152
18 : CAUDATE	<u>P>C</u>	0,123	0,011	0,023
19 : PUTAMEN	P<C	0,260	0,860	0,408
20 : PALLIDUM	P>C	0,423	0,864	0,414
21 : N. ACCUMBENS	<u>P>C</u>	0,011	0,050	0,008
22 : THALAMUS	P>C	0,635	0,324	0,343

Tableau 8 : Résultats de la comparaison statistique par ANOVA du marqueur MD entre les 2 groupes : malade parkinsoniens vs sujets contrôle. Seuil de signification = 0.05. L'association est significative si la valeur P est ≤ 0.05 .

Faisceaux de SB relatifs aux ROIs	Contraste : Parkinsoniens vs Contrôles	Droit	Gauche	Gauche- Droit
		P-Value	P-Value	P-Value
1 : FRONTAL SUP	P<C	0,325	0,223	0,325
2 : FRONTAL MID	P>C	0,958	0,807	0,963
3 : FRONTAL SUP ORB	<u>P>C</u>	0,211	0,016	0,109
4 : FRONTAL MED ORB	<u>P<C</u>	0,018	0,018	0,006
5 : FRONTAL MID ORB	<u>P<C</u>	0,307	0,042	0,028
6 : FRONTAL INF ORB	P<C	0,563	0,869	0,563
7 : PRECENTRAL CORTEX	P<C	0,199	0,245	0,282
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	P<C	0,070	0,424	0,216
9 : PARACENTRAL LOBULE	P<C	0,329	0,753	0,849
10 : ANT CINGULATE CORTEX	P<C	0,272	0,128	0,149
11 : POSTCENTRAL CORTEX	P<C	0,693	0,072	0,201
12 : PARIETAL SUP	P>C	0,353	0,258	0,177
13 : PARIETAL INF	<u>P>C</u>	0,744	0,026	0,145
14 : AMYGDALA	P>C	0,108	0,327	0,462
15 : HIPPOCAMPUS	P<C	0,442	0,454	0,498
16 : INSULA	P>C	0,537	0,604	0,465
17 : CAUDATE	P<C	0,168	0,710	0,452
18 : PUTAMEN	P>C	0,480	0,675	0,487
19 : PALLIDUM	P>C	0,422	0,847	0,558
20 : THALAMUS	P>C	0,502	0,208	0,270

Tableau 9 : Résultats de la comparaison statistique par ANOVA du marquer FA entre les 2 groupes : malade parkinsoniens vs sujets contrôle. Seuil de signification = 0.05.
L'association est significative si la valeur P est ≤ 0.05 .

Faisceaux de SB relatifs aux ROIs	Contraste : Parkinsoniens vs Contrôles	Droit	Gauche	Gauche- Droit
		P-Value	P-Value	P-Value
1 : FRONTAL SUP	P>C	0,471	0,228	0,245
2 : FRONTAL MID	<u>P>C</u>	0,104	0,024	0,004
3 : FRONTAL SUP ORB	P>C	0,472	0,245	0,213
4 : FRONTAL MED ORB	P>C	0,403	0,098	0,140
5 : FRONTAL MID ORB	<u>P>C</u>	0,810	0,031	0,158
6 : FRONTAL INF ORB	<u>P>C</u>	0,105	0,068	0,035
7 : PRECENTRAL CORTEX	P>C	0,489	0,162	0,244
8 : SUPPLEMENTARY MOTOR AREA	P<C	0,697	0,678	0,700
9 : PARACENTRAL LOBULE	P>C	0,944	0,862	0,857
10 : ANT CINGULATE CORTEX	<u>P>C</u>	0,149	0,072	0,050
11 : POSTCENTRAL CORTEX	P>C	0,879	0,397	0,738
12 : PARIETAL SUP	P>C	0,992	0,617	0,906
13 : PARIETAL INF	P>C	0,577	0,115	0,308
14 : AMYGDALA	<u>P>C</u>	0,0032	0,099	0,003
15 : HIPPOCAMPUS	<u>P>C</u>	0,290	0,029	0,026
16 : INSULA	<u>P>C</u>	0,092	0,030	0,006
17 : CAUDATE	P>C	0,757	0,992	0,227
18 : PUTAMEN	<u>P>C</u>	0,138	0,012	0,003
19 : PALLIDUM	<u>P>C</u>	0,250	0,022	0,061
20 : THALAMUS	P>C	0,377	0,468	0,202

Tableau 10 : Résultats de la comparaison statistique par ANOVA du marquer MD entre les 2 groupes : malade parkinsoniens vs sujets contrôle. Seuil de signification = 0.05.

L'association est significative si la valeur P est ≤ 0.05 .

Discussion

Discussion

Sur le plan physiopathologique, dans la maladie de parkinson, la perte des neurones dopaminergiques et l'accumulation des corps de Lewis dans le tissu nerveux aboutissent à plusieurs modifications histologiques importantes, à savoir : (1) dégradation progressive des cellules neurogliales, (2) démyélinisation axonale extensive et (3) ascension du nombre des microglies dans les espaces extra-cellulaires⁸⁶. La survenue de ces modifications organiques tangibles permet d'objectiver les altérations structurales qui se constituent dans les différentes régions et circuits dépendant de la dopamine dans le cerveau du malade parkinsonien. Dans le même sens, l'imagerie par tenseur de diffusion présente un outil d'analyse convenable pour l'étude de tel processus neurodégénératif, puisqu'il nous permet l'évaluation de l'intégrité structurale du tissu nerveux, par ces deux composantes grise et blanche, à travers l'appréciation de deux marqueurs de la diffusion essentiels qui sont : l'anisotropie fractionnelle (FA) et la diffusion moyenne (MD).

L'anisotropie fractionnelle est principalement sensible aux modifications organisationnelles des fibres de la substance blanche (structure à préférence directionnelle), tandis que la diffusion moyenne est plutôt sensible aux lésions des cellules neurales (œdème, nécrose, gliose), et permet de capturer les anomalies structurales survenant aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche⁸⁶.

Au cours de notre étude nous avons procédé par une analyse de la microstructure de régions cérébrales corticales et sous corticales incluses dans les circuits CBTC chez

deux échantillons différents : Un groupe de malades parkinsoniens vs. Un groupe de sujets contrôles à travers la technique d'imagerie DTI.

Le but a été de comparer les valeurs des marqueurs de la diffusion FA et MD par chaque région d'intérêt anatomique entre les deux échantillons, initialement de façon nettement descriptive puis évaluer la signification statistique des variations entre les deux groupes au biais de la méthode mathématique ANOVA.

A. Substance grise

La majorité des études réalisées auparavant en matière d'altération de la diffusibilité dans le cerveau au cours de la MP se focalisent sur les anomalies qui touchent la substance blanche, de ce fait, peu nombreuses sont les explorations de potentielles altérations de la substance grise au cours de cette maladie. En revenant sur la littérature scientifique, les résultats des analyses DTI intéressées par la substance grise restent conflictuels et peu concluants⁸⁷. Les variations de la FA à travers la substance grise sont hétérogènes et interprétées en plus sens⁸⁸.

1. Dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur

Toutes les régions corticales intégrées dans le circuit CBTC moteur ; aire motrice primaire, aire motrice supplémentaire, lobule paracentral, aire somatosensorielle primaire et gyrus pariétal supérieur (à l'exception du gyrus pariétal inférieur) ont révélé une FA plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, néanmoins cette variation entre les deux groupes étudiés n'a pas été prouvé statistiquement significative par aucune de ces régions. Ce défaut de signification statistique est probablement dû à la taille assez étreécie de nos échantillons (16 participants en total). L'élévation paradoxale de la FA à travers le cortex moteur,

prémoteur et supplémentaire peut être en rapport avec des phénomènes compensatoire installés en réponse au défaut du contrôle exercé normalement par la voie nigrostriatale en dehors de la maladie de Parkinson⁸⁹.

Dans leur travail, *Taylor et al. (2018)* ont procédé par une analyse de la totalité des régions cérébrales corticales et souscorticales par DTI chez des patients parkinsoniens en comparaison avec des sujets sains de contrôle⁹⁰. À travers leur étude, ces chercheurs n'ont pas décelé des variations significatives de la FA dans les régions corticales liées à la motricité pareillement à nos résultats. Il se peut alors que les régions motrices sont épargnées ou protégées des processus dégénératifs concomitant à la maladie même si les manifestations primordiales de Parkinson sont motrices.

D'autre part, *Zhan et al. (2011)* rapportent dans leur étude une réduction significative de la FA dans l'aire motrice primaire, l'aire motrice supplémentaire et l'aire somatosensorielle primaire chez des malades parkinsoniens par rapport aux contrôles sains⁸⁹ contrairement à nos résultats descriptifs. Tout de même, dans leur conclusion, *Zhan et al. (2011)* n'ont pas relié le syndrome moteur parkinsonien aux altérations régionales décelées dans ces régions corticales mais à la dégradation de l'intégrité des ganglions de la base en particulier la substance noire et le putamen⁸⁹.

Dans notre recherche bibliographique nous avons tenté trouver des preuves d'association directe entre la dégradation des aires corticale relatives à de la motricité et le syndrome moteur parkinsonien, cependant aucune étude antérieure n'a rapporté une telle corrélation, de ce fait on s'est permis de déduire que les anomalies de diffusion au niveau de l'aire motrice primaire et l'aire motrice supplémentaire en particulier, bien qu'elles peuvent survenir chez les patients de Parkinson⁸⁹ elles ne se seront pas

responsable sur les troubles moteurs de la maladie, mais plutôt une conséquence de dénervation dopaminergique dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur.

Concernant la **MD**, Toutes les régions corticales intégrées dans le circuit CBTC moteur (aire motrice primaire, aire motrice supplémentaire, aire somatosensorielle primaire et cortex pariétal postérieur (à l'exception du lobule paracentral) ont révélé une **MD** plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle mais toujours sans valeur statistiquement significative.

En revenant sur les résultats de l'étude de *Taylor et al. (2018)*, les auteurs ont objectivé une élévation significative de la **MD** au niveau de l'aire somatosensorielle primaire et de l'aire motrice supplémentaire, se concordant avec nos résultats descriptifs. Cependant *Zhan et al (2011)* n'ont pas trouvé une différence significative de la diffusion moyenne entre le groupe de parkinsoniens et celui des contrôles.

Au niveau du **putamen** qui est le noyau d'entrée de ce circuit, la **FA** s'est avérée significativement élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. Le **putamen** est une région d'intérêt capital dans la physiopathologie de la MP (densément connecté au cortex moteur), ayant été étudié à plusieurs reprises par plusieurs auteurs scientifiques. *Rahul et al. (2020)* rapportent dans leur étude une réduction significative de la **FA** au niveau du putamen chez un échantillon de patients parkinsoniens dont la durée de la maladie ne dépasse pas un an⁹¹.

En même temps, *Chan et al. (2016)* décrivent une corrélation positive entre l'importance de diffusibilité au niveau du putamen et la progression de la MP dans le temps⁸³. Leur étude observationnelle a dénoté une ascension significative de la **FA** dans le putamen, la substance noire, le noyau caudé et le thalamus chez un échantillon de 46 malades parkinsoniens après 6 ans d'évolution de la maladie⁸³. Cette élévation de

l'anisotropie fractionnelle à travers les NGB est expliqué en partie par la disposition de complexes protéino-ferriques qui apparaissent au sein de la SG avec le vieillissement du cerveau⁹². L'ascension de la FA à travers les ganglions de la base chez les parkinsoniens est aussi corrélée à phénomènes de minéralisation spécifique liés à la maladie⁹³.

Dans notre étude la durée moyenne de la maladie chez les patients parkinsoniens est de 5 ans (Tableau 4, p :48), les résultats analytiques de la FA relative au putamen se concordent avec l'affirmation de *Chan et al. (2016)*. D'avantage, on relie l'élévation de la diffusibilité dans le putamen directement à la réduction de la teneur du putamen en dopamine⁹⁴, et sur le plan clinique, on considère que l'altération structurale du putamen est à l'origine du déficit moteur observé au cours de la MP⁹⁵, de plus, on attache la sévérité du syndrome moteur parkinsonien à la profondeur de dégradation de l'intégrité du putamen⁸⁷. Il paraît donc que l'altération de la structure du putamen est une des causes capitales de l'apparition du syndrome moteur parkinsonien.

D'autre part, l'indice MD dans le putamen s'est avérée moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle dans notre travail inversement aux résultats démontrés par certaines études antérieures^{83,87} ou la MD est revenue significativement élevée chez les parkinsoniens. Rien que les résultats descriptifs de la MD relatif au putamen de notre série restent sans valeur statistique.

Le **gyrus pariétal inférieur** présente de sa part une FA significativement moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. Notre résultat se concorde avec les résultats de l'étude de *Taylor et al. (2018)* ou la FA s'est avérée réduite à travers l'ensemble du cortex pariétal en bilatéral chez des malades parkinsoniens de novo par rapport aux contrôles sains⁹⁰. On rappelle que le cortex pariétal postérieur présente une zone fonctionnelle de nature associative hautement

connectée à plusieurs régions corticales et souscorticales (voir p :64–66), dans ce sens, la réduction de la FA à travers les régions pariétales au cours de la MP a été auparavant significativement associée aux troubles exécutifs et visuospatiaux observés chez les parkinsoniens⁸⁶, delà on admet que l'altération structurale de ces régions fonctionnelles associative exacerbe d'avantage le disfonctionnement moteur chez les malades parkinsoniens²⁹.

Concernant l'indice **MD**, ceci est revenue significativement plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison à travers le **gyrus pariétal inférieur**. L'élévation de la **MD** à travers l'ensemble du lobe pariétal a été corrélé auparavant au disfonctionnement exécutif retrouvé au cours de la MP⁸⁶. De plus, les altérations structurales du cortex pariétal chez les patients parkinsoniens non démentiels ont été significativement associées aux anomalies de perception visuospatiale en particulier au cours des opérations motrices complexes qui exige beaucoup d'attention^{96,97}.

2. Dans le circuit cortico–baso–thalamo–cortical associatif

Le circuit CBTC associatif implique trois zones corticales capitales: le cortex préfrontal dorsolatéral (gyrus frontal supérieur + gyrus frontal inférieur), le **cortex orbitofrontal latéral** (gyrus orbitofrontal antérieur + gyrus orbitofrontal latéral) et le **cortex pariétal postérieur** (gyrus pariétal supérieur + gyrus pariétal inférieur). Toutes les régions citées là-dessus ont révélé une **FA** moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle à l'exception du gyrus frontal supérieur ou la **FA** s'est avéré plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. La diminution de la **FA** entre les deux groupes est revenue statistiquement significative pour du **gyrus pariétal inférieur** et le **gyrus orbitofrontal antérieur**.

On rappelle que le cortex orbitofrontal latéral dont le gyrus orbitofrontal antérieur fait partie, intervient dans l'acquisition d'apprentissages associatifs et le contrôle du comportement (voir p : 72–73). Le cortex pariétal postérieur possède également des rôles très importants sur le plan cognitif et comportemental (Voir p : 64–66).

En revenant sur les résultats d'études antérieures, *Zhan et al. (2011)* rapportent un abaissement significatif de la **FA** dans l'ensemble du lobe frontal⁸⁹. *Karagulle Kendi et al. (2008)* décrivent aussi une réduction significative de la **FA** au niveau dans plusieurs régions préfrontales, entre autres le gyrus frontal inférieur⁹⁸, pareillement à nos résultats descriptifs concernant cette région.

Cependant, sur le plan clinique, plusieurs études antérieures associent le déclin cognitif et les troubles dysexécutifs observés au cours de la maladie de Parkinson aux altérations des faisceaux de la substance blanche dans les lobes frontal et pariétal plus qu'à l'altération de la diffusibilité au niveau du néocortex en soi^{99, 100}, de ce fait on suppose que les variations de la **FA** qu'on a arrivé à objectiver dans les aires corticales associatives orbitofrontale et pariétale chez notre échantillon de malades parkinsoniens sont probablement une conséquence d'un hypofonctionnement synaptique dans la circuiterie cortico–sous–corticaux secondaire au déficit en dopamine conjoint à la maladie.

L'indice **MD** s'est avéré plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle par tous les gyri cités ci-dessus sauf le **gyrus frontal inférieur** ou la **MD** est revenue moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. La variation de la **MD** entre les deux groupes est revenue statistiquement significative pour le **gyrus orbitofrontal latéral**, le **gyrus pariétal inférieur**, et le **gyrus frontal inférieur**.

La diminution paradoxale de la **MD** décelé au niveau du **gyrus frontal inférieur** chez nos patients parkinsoniens été décrite auparavant dans autres régions corticales par certains auteurs scientifiques. Par exemple, *Zhang et al. (2011)* rapportent dans leurs étude une réduction significative de la **MD** dans les lobes pariétaux et l'aire motrice primaire chez leur échantillon de malades parkinsoniens. Cette réduction a été expliqué par une probable réorganisation tissulaire qui tient lieu dans le cortex cérébral comme mécanisme de compensation au cours de la maladie⁸⁸ ou bien elle représente un indice de microgliose dégénérative occurrente avec la maladie¹⁰¹, vue que la MP est caractérisée par l'installation de processus neuro-inflammatoire et l'hyperactivation des cellules microgliales venant en réponse à la disposition des inclusions de l'alpha-synucléine¹⁰¹. Cependant, sur l'étude de *Taylor et al. (2018)* la **MD** est revenue bien élevée à travers la totalité du cortex préfrontal dorsolatéral, comme il a été prévu, contrairement à nos résultats⁹⁰.

L'élévation de la **MD** dans les deux autres aire corticales (**cortex orbitofrontal latéral**, **cortex pariétal postérieur**) va dans le même avec les variations de la **FA** déjà rapportés dans le paragraphe précédent, ce résultat renforce d'avantage la liaison vraisemblable entre la présence de la MP et l'altération de l'intégrité structurale des aires corticale incluses dans le cortico-baso-thalamo-cortical associatif.

Concernant le **noyau caudé** – ganglion d'entrée du circuit associatif, les deux marqueurs de diffusion, **FA** et **MD**, sont avérés plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, mais seule la variation de la **FA** entre les deux échantillons est de valeur statiquement significative.

Par ailleurs, certains auteurs – *Lenfeldt et al. (2013)*, *Al Serafy et al. (2015)* – décrivent dans leurs travaux une réduction significative de la **FA** au niveau le noyau

caudé^{94, 102} chez les patients parkinsoniens inversement à nos résultats, autres auteurs – *Rahul et al. (2020), Pelizzari et al. (2019), Chan et al. (2016)* – ne rapportent de leur part aucun changement significatif de l'indice FA à travers le noyau caudé^{91,87,83} chez les malades parkinsoniens dans leurs travaux.

D'un autre côté, *C. Atkinson-Clement et al. (2017)* rapportent dans leur méta-analyse des résultats de 46 études différentes à propos de la maladie de parkinson par DTI une tendance significative vers l'ascension de la FA à travers le noyau caudé⁸⁸. Les auteurs expliquent l'élévation paradoxale de la FA dans le noyau caudé par l'occurrence de phénomènes dégénératifs spécifique à cette structure, notamment une possible gliose des cellules neuronales¹⁰³, ceci est vraisemblablement le cas chez notre échantillon.

Sur le plan symptomatologique, *Al Serafy et al. (2015)* associent les variations de la FA dans le noyau caudé aux troubles de l'attention et de la mémoire du travail et aux troubles de l'articulation et de la fluence verbale observés au cours de la MP¹⁰². Dans le même sens, *Lenfeldt et al. (2013)* attachent directement le déclin cognitif et comportemental observé chez le sujet parkinsonien aux altérations de la diffusibilité dans l'ensemble des ganglions de la base, noyau caudé inclus⁹⁴. Les variations de la diffusibilité dans le noyau caudé a été aussi rattachée à la dépression observée chez le parkinsonien¹⁰⁴. Vue l'adversité des résultats rapportés ci-dessus, il nous paraît difficile de conclure la nature des variations de la FA dans le noyau caudé à la survenue de la maladie de Parkinson, tout de même il est convenable de déduire que la survenue de la MP aboutit à des modifications de la diffusibilité dans le noyau caudé et que ceci est à l'origine de détérioration cognitive manifeste cliniquement.

Pour la **MD**, *Lenfeldt et al. (2013)* et *Chan et al (2016)* rapportent une ascension significative^{94,83} de la **MD** chez des malades parkinsoniens par rapport aux contrôles sains pareillement à nos résultats descriptifs. *Lenfeldt et al. (2013)* associent l'élévation de **MD** dans le noyau caudé aux troubles non-moteurs cités là-dessus également⁹⁴.

3. Dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif

L'ensemble des régions du circuit affectif (amygdale, hippocampe, insula et cortex cingulaire antérieur) ont révélé une **FA plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle**, cependant seul l'**amygdale** présente une différence statistiquement significative entre les deux groupes.

En revenant sur les résultats de l'étude de *Taylor et al. (2018)*, aucune variation significative des valeurs de la **FA** n'a été trouvée par aucune des régions limbiques ou para-limbiques. Cependant, *Kamagata et al. (2017)* décrivent une réduction significative de la **FA** au niveau des aires limbiques et para-limbique dans leur étude¹⁰⁵ contrairement à nos résultats descriptifs concernant ces régions.

L'**amygdale** est reconnue responsable sur la reconnaissance et le contrôle des émotions en particulier ceux de tonalité négative¹⁰⁶. Au cours de la maladie de Parkinson, certains patients présentent des difficultés à la reconnaissance des émotions négatives notamment, la tristesse, le dégoût, et la colère. Dans le but d'examiner la relation entre la survenue de la maladie de parkinson et l'intégrité structurale des régions limbiques, *H.C. Baggio et al. (2012)* ont réalisé une analyse DTI par la méthode VBM (Voxel-Based Morphometry) des régions relatives à l'émotion chez un groupe de malades parkinsoniens¹⁰⁷. Cette analyse a démontré une réduction significative du volume tissulaire de plusieurs régions du circuit CBTC affectif (amygdale, COF, CCA, striatum ventral)¹⁰⁷. La réduction du volume des amygdales dans cette étude fut significativement

rattachée à l'incapacité de reconnaître les stimuli relatifs à tristesse manifester par les malades. Dans notre étude, on suppose que l'élévation de **FA** dans les amygdales chez nos malades parkinsoniens serait probablement liée à une potentielle réorganisation tissulaire régionale⁸⁸ secondaire à la dénervation dopaminergique dans ce circuit.

Concernant l'hippocampe, sur le plan clinique, la réduction de la **FA** à travers cette région a été significativement corrélée à la déficience cognitive progressive survenant chez les malades de Parkinson avant l'installation de la démence¹⁰⁸. Les variations de la **FA** au niveau des hippocampes ont été aussi significativement associée à l'apparition psychoses chez les parkinsoniens¹⁰⁸. Dès lors, il paraît que les variations de la **FA** dans les hippocampes sont prédictives de déclin cognitif arrivant à la démence chez le malade parkinsonien. On rappelle que chez notre série de patients parkinsoniens, la **FA** au niveau de cette région est revenue paradoxalement plus élevée en comparaison avec les contrôles sains néanmoins sans signification statistique.

D'autre part, l'indice **MD** s'est avérée plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle par toutes les régions limbiques et para-limbique à l'exception de l'insula où la **MD** a été réduite chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle.

La variation de la **MD** entre les deux groupes est revenue statistiquement significative pour l'**hippocampe** et le **cortex cingulaire antérieur**. Pareillement, *Kamagata et al. (2017)* rapportent une élévation significative de la **MD** dans l'ensemble des régions limbique et para-limbiques¹⁰⁵. *H.J. Kim et al. (2013)* décrivent également dans leur étude une ascension significative de la **MD** au niveau de l'hippocampe²⁹.

Sur le plan fonctionnel, l'hippocampe est considéré comme un nœud capital dans le réseau d'introspection, de l'imagination photographique et la mémoire épisodique¹⁰⁹.

Chez les malades parkinsoniens non démentiels, on relie les troubles de la mémoire visuospatiale aux modifications de la diffusion dans cette région¹⁰⁸. De plus, l'élévation de la **MD** dans l'hippocampe a été significativement associée aux hallucinations visuelles retrouvées dans la démence de Parkinson¹⁰⁸.

Les lésions du **cortex cingulaire antérieur** ont été associées aux troubles cognitifs et comportementaux observés dans certaines maladies neuropsychiatriques telle la dépression et la schizophrénie¹¹⁰, on admet que cette région contrôle la qualité des performances cognitives, comportementales et affectives puisqu'il est considéré comme un centre de détection de potentielles erreurs d'estimation face aux différents stimuli environnementaux¹¹⁰, de ce fait on associe l'hypokinésie (lenteur de réponse motrice) observée au cours de la maladie de Parkinson aux altérations de cette région¹⁰⁸.

En outre, l'altération de l'intégrité structurale du CCA au cours de la maladie de Parkinson a été significativement associée à certains troubles émotionnels apparaissant au cours de la MP type : difficulté à évaluer la saillance émotionnelle des stimuli environnementaux et anomalie de régulation des réponses émotionnelles¹⁰⁷.

Dans le **cortex orbitofrontal médial** (gyrus orbitofrontal supérieur + gyrus orbitofrontal médial), la valeur de la **FA** s'est avérée moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, tandis que l'indice **MD** est revenu plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. Ces variations ont revêtu statistiquement une signification pour la **MD** uniquement, chose qui se concorde avec les résultats des travaux de *Taylor et al. (2018)* où l'indice **MD** s'est avéré significativement plus élevé au niveau de l'ensemble du cortex préfrontal médial chez les malades parkinsoniens⁹⁰. On rappelle que le COFM est une région de contrôle des émotions et d'orientation des comportements¹¹¹. Dans le cadre de la maladie de

parkinson l'altération de l'intégrité du COFM est probablement en rapport avec les troubles affectifs et la difficulté à la prise de décision manifestés par les patients.

Au niveau du noyau d'entrée du circuit CBTC affectif i.e **noyau accumbens**, l'indice **MD** s'est avérée significativement plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle. Cependant la **FA** est revenue moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle mais sans valeur statistiquement significative. Par ailleurs nous n'avions pas pu trouver des données de recherches antérieures à propos des variations de diffusibilité dans le noyau accumbens au dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Cependant dans le même cadre d'investigation des modifications qui touchent la substance grise au cours de la maladie, *Hanganu et al. (2014)* décrivent dans leur travail un amincissement du cortex cortical temporal, occipital et pariétal ainsi que l'aire motrice supplémentaire chez un échantillon de patients parkinsoniens porteurs de déficience cognitive légère à modérée¹¹². Le même groupe de malades présente également une réduction du volume des amygdales et du noyau accumbens¹¹². Cette perte en volume tissulaire est probablement synonyme de perte en corps neuronaux au niveau de ces régions et du noyau accumbens en particulier. La chute de la densité cellulaire dans la SG peut être en cause de l'ascension de la diffusibilité globale dans le noyau accumbens et par conséquent l'augmentation de l'indice **MD** tel le cas de notre échantillon. D'autre part, on suppose que l'atrophie du noyau accumbens est vraisemblablement secondaire au déficit en innervation dopaminergique dans le striatum ventrale (noyau accumbens) occasionnée par la maladie. Le déficit en dopamine induit des changements de la plasticité synaptique au niveau du striatum qui pourraient par la suite entrainer des modifications de l'architecture de cette structure¹¹³.

Sur le plan clinique, les lésions du noyau accumbens ont été associées aux troubles non moteurs (dépression, apathie, difficulté à l'apprentissage, anxiété, anhédonie, bradypsychie) et aux troubles moteur (akinésie et bradykinésie) occurrents au cours de la MP¹¹⁴. La réduction du volume du noyau accumbens est aussi rattachée à l'incapacité d'identification de la colère manifestée chez certains malades parkinsoniens¹⁰⁷.

4. Régions communes entre les trois circuits

4-1 Globus Pallidus

Au niveau du **globus pallidus** la **FA** et la **MD** sont avérées plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle avec une valeur statistiquement significative pour la **FA** uniquement. En revenant sur les résultats d'études antérieurs similaires, *H.J. Kim et al. (2013)* ont arrivé à objectiver par leur travail une ascension significative de la **MD** chez des patients parkinsoniens en comparaison avec des contrôles sains²⁹. Cependant, *Pelizzari et al. (2019)* et *Chan et al. (2007)* ne rapportent aucune différence significative des indices **FA** et **MD** entre les malades parkinsoniens et les sujets de contrôle sains au niveau du globus pallidus dans leurs recherches^{87, 82}.

De ces faits, les variations des marqueurs de diffusion dans le globus pallidus restent discutables⁸⁸ néanmoins incontestablement présentent comme conséquence de dénervation dopaminergique dans les voies des ganglions gris de la base.

Sur le plan clinique, les modifications de la diffusion dans le globus pallidus sont significativement rattaché à la détérioration des performances motrices et comportementales au cours de la maladie de parkinson⁹⁴.

4-2 Substance noire

La substance noire est la région d'intérêt constitutive de recherche dans la maladie de Parkinson vue qu'elle présente la source primordiale de la dopamine dans le cerveau. Plusieurs rapports scientifiques ont été publiés en matière d'altération de diffusibilité dans la SN chez les malades de Parkinson, cependant les résultats restent inconsistants et varient d'une étude à l'autre, ceci peut être expliqué par la différence des tailles des échantillons et des caractéristiques cliniques des participants entre les études, ainsi que les méthodes d'analyse adaptées par chaque groupe de chercheurs.

Dans notre étude, les deux marqueurs **FA** et **MD** sont revenus nettement plus élevés au niveau de la **substance noire** chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôles avec une valeur statistiquement significative pour le **FA** uniquement.

En revenant sur les résultats d'études antérieures, *Lenfeldt et al. (2015)* rapportent une élévation significative de la **FA** dans la SN pareillement à nos résultats et considèrent l'élévation de la **FA** un indicateur de gliose et d'inflammation dans ce ganglion¹¹⁵. Cependant, *Rahul et al. (2020)* et *Zhan et al. (2013)* rapportent une réduction significative de la **FA** chez les malades parkinsoniens inversement à nos résultats^{91,89}, tandis que d'autres auteurs, *Pelizzari et al. (2019)* et *H.J. Kim et al. (2013)*, n'ont trouvé aucune variation significative de la **FA** au niveau de la SN chez leurs échantillons de malades parkinsoniens^{87,29}. Les variations de la **FA** dans la SN sont actuellement considérées comme un marqueur sensible pour l'identification et le diagnostic de la maladie⁸⁸ voire même la détection des sujets à haut risque de développer la maladie à l'avenir¹¹⁶.

Concernant l'indice **MD**, ceci est avéré significativement augmenté chez les patients parkinsoniens dans les travaux de *Pelizzari et al. (2019)* et de *H.J. Kim et al.*

(2013)^{87,29}. Cependant, chez *Zhan et al (2013)*, la variation de la **MD** entre les parkinsoniens et les contrôles sains était sans signification statistique⁸⁹.

Sur le plan physiopathologique, *Zhang et al. (2016)* rattachent les modifications de la diffusibilité dans la substance noire à la perte en neurones dopaminergique dans cette dernière¹¹⁷. Sur le plan clinique, la sévérité de syndrome parkinsonien, en particulier la bradykinésie a été significativement associé à l'augmentation de la diffusion dans la substance noir¹¹⁸, les mêmes auteurs ont associée également le statut cognitif du malade parkinsonien au variation de diffusibilité dans cette structure.

4-3 Thalamus

Le thalamus présente une région de grand intérêt dans les circuits CBTC puisqu'il est un point de relais essentiel entre les ganglions de la base et tout le cortex cérébral. Au décours de notre travail, la **FA** et la **MD** sont avérées plus élevée au niveau du Thalamus chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle mais sans une valeur statistiquement significative pour aucun des deux.

En revenant sur les résultats d'études antérieurs, *Zhan et al. (2013)* et *Taylor et al. (2018)* décrivent dans leurs résultats une réduction significative de la **FA** dans le thalamus^{89,90} inversement à nos résultats descriptifs, l'élévation de la **FA** chez notre échantillon peut être dû au remaniement structural qui survient au niveau des noyaux gris de la base avec la progression de la maladie dans le temps^{83,88} rien qu'elle est dépourvue de valeur statistique.

Sur le plan clinique, la réduction de la **FA** à travers le thalamus a été significativement associée au tremblement et à l'instabilité posturale manifestés au cours de la MP¹¹⁹, la réduction de la **FA** dans le thalamus a été également associée à la déficience cognitive qui s'installe progressivement chez le parkinsonien¹²⁰. Finalement,

les variations de la **FA** dans le thalamus sont aussi associées à la dépression du malade parkinsonien¹²¹. Par ailleurs, *Rahul et al. (2020)* et *H.J. Kim et al. (2013)* ne rapportent pas dans leurs travaux des variations significatives de la **FA** dans le thalamus chez leurs échantillons de malades parkinsoniens^{91,29}.

Concernant l'indice **MD**, ceci s'est avéré significativement élevé chez les patients parkinsoniens dans les études de *Taylor et al. (2018)* et de *H.J. Kim et al. (2013)* pareillement à nos résultats descriptifs, mais il est revenu sans variation statistiquement significative dans le travail de *Zhan et al. (2013)*. L'ascension de la **MD** dans le thalamus a été aussi rattachée à l'instabilité posturale et les troubles de la marche dans le cadre de la maladie de parkinson¹⁰⁸.

Auteurs	Participants	Âge (an)	Durée de la maladie (an)	Réduction de la FA ^a Ascension de la MD ^{a'}	Ascension de la FA ^b Réduction de la MD ^{b'}	Corrélations
[1] Al Serafy et al. (2015)	40 MP 20 CS	MP : 59.9 ± 7.5 CS : 56.4 ± 5.1		[SG] ^a Cortex préfrontal Putamen ^a Noyau caudé ^a Globus pallidus ^a Thalamus ^a Hippocampe ^a		Attention. Mémoire de travail. Remémoration immédiate et différée. Fluence et flexibilité verbale.
[2] Chan et al. (2007)	73 MP 78 CS			Substance noire ^a		Déficit en dopamine dans la SN
[3] H.J. Kim et al. (2013)	64 MP 64 CS	MP : 62.9 ± 9.0 CS : 63.0 ± 8.9	5.3 (5.4)	Putamen ^{a'} Noyau caudé ^{a'} Globus pallidus ^{a'} Thalamus ^{a'} [SB] ^{a'} les faisceaux relatifs aux régions motrice [SB] ^{a'} cingulum.		
[4] Kamagata et al. (2017)	30 MP 28 CS	MP : 67.6 ± 9.8 CS : 66.5 ± 10.8	6.4 (3.7)	[SG] ^{a, a'} régions limbiques et para- limbiques gauche. [SG] ^{a'} cortex frontal et temporal gauche.		Sévérite du déficit moteur.
[5] Karagulle Kendi et al. (2008)	12 MP 13 CS	MP : 62.1 ± 12.7 CS : 58.0 ± 7.3	5.8 (4.5)	[SG] ^{a'} cortex frontal entre autres ; l'aire motrices supplémentaire et pré-supplémentaire et le cortex cingulaire.		Hypokinésie. Défiance cognitive progressive.
[6] Lenfeldt et al. (2015)	122 MP 34 CS	MP : 70.3 ± 9.7 CS : 68.9 ± 6.1			Substance noire ^b	Indicateur de gliose et d'inflammation dans la SN.
[7] Pelizzari et al. (2019)	26 MP 26 CS	MP : 66.7 ± 8.9 CS : 65.2 ± 7.5	3 (2-4)	Putamen ^{a'} Substance noire ^{a'}		Sévérite du déficit moteur (PUT) Bradykinésie (SN) Statut cognitif (SN)

Tableau 15 : Sommaire des résultats d'analyse DTI d'études antérieures similaires à la nôtre, accompagnés de corrélations cliniques et physiopathologiques dans le cadre de la MP.

[8] <i>Rahul et al. (2020)</i>	40 MP 40 CS	MP : 64.5 ± 8.7 CS : 65.5 ± 8.3	< 1 (25cas) 1-3 (15cas)	Putamen ^a Substance noire ^a	Corps calleux ^b				
[9] <i>Taylor et al. (2018)</i>	71 MP 45 CS	MP : 61.3 ± 9.0 CS : 59.6 ± 11.0	< 2	[SG] ^a cortex pariétal, occipital et temporal postérieur. Thalamus ^a [SG] ^a cortex préfrontal, aire somatosensorielle primaire, aire motrices supplémentaire, insula. [SB] ^a cortex frontal inférieur, connexions fronto-occipitales, cervelet. Corps calleux ^a Radiations optiques ^a					Aggravation du score UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
[10] <i>Zhan et al. (2011)</i>	12 MP 20 CS	MP : 67.4 ± 8.0 CS : 67.2 ± 8.0		[SG] ^a aire motrice primaire, et supplémentaire, aire somatosensorielle primaire Putamen gauche ^a Substance noire bilatéral ^a Thalamus gauche ^a [SB] ^a capsule interne et capsule externe					Sévérite du déficit moteur (PUT et SN) Disfonctionnement somatosensorielle : Restless leg syndrom, akathisie, paresthésie et dysesthésie (S1) Troubles de perception sensorielle (S1)
[11] <i>Zhang et al. (2011)</i>	25 MP 25 CS	MP : 58.4 ± 9.3 CS : 58.4 ± 9.8	5 (2-29)	[SG] ^a cortex orbitofrontal, cortex temporal inférieur.	[SG] ^b aire motrice primaire gauche, cortex pariétal inférieur droit, aire somatosensorielle primaire.				Dépression (COF) Hallucinations (cortex temporal) Déficit somatosensoriel (S1, cortex pariétal inférieur)

Suite du Tableau 15

<p><i>Notre étude</i></p> <p>10 MP 06 CS</p>	<p>MP : 62.6 (54–83) CS : 40.33 (30–47)</p>	<p>5.08 (0.8–1.2)</p>	<p>[SG]^a cortex orbitofrontal latéral gauche, cortex pariétal postérieur gauche, [SG]^a cortex préfrontal dorsolatéral gauche, cortex pariétal postérieur gauche, cortex orbitofrontal latéral gauche, cortex orbitofrontal médial gauche, cortex cingulaire antérieur gauche. Hippocampe ^a Noyau accumbens ^a Noyau caudé gauche ^a</p>	<p>Amygdale ^b Substance noire ^b Putamen ^b Pallidum ^b</p>
--	---	-----------------------	--	--

Fin du Tableau 15

[1] EBSCOhost | 101508005 | Cognitive Functions in Patients with Parkinson's Disease: I. The Effect of Cerebral Microstructural Changes.

[2] Chan LL, Rumpel H, Yap K, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1383–1386. doi:10.1136/jnnp.2007.121525

[3] Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, et al. Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2013 ;50:64–68. doi : 10.1016/j.neulet.2013.06.050

[4] Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. Gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(7):3704–3722. doi:10.1002/hbm.23628

[5] Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, Ugurbil K, Tuite P. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):501–505. doi:10.3174/ajnr. A0850

[6] Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Forsgren L. Fractional anisotropy in the substantia nigra in Parkinson's disease: A complex picture. *Eur J Neurol*. 2015 ;22(10) :1408–1414. doi :10.1111/ene.12760

[7] Pelizzari L, Laganà MM, Di Tella S, et al. Combined assessment of diffusion parameters and cerebral blood flow within basal ganglia in early Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(JUN):1–10. doi:10.3389/fnagi.2019.00134

[8] Kotian R, Prakashini K, Nair NS. A Diffusion tensor imaging study to compare normative fractional anisotropy values with patients suffering from Parkinson's disease in the brain grey and white matter. Published online 2020. doi:10.1101/2020.06.09.20126755

[9] Taylor KI, Sambataro F, Boess F, Bertolino A, Dukart J. Progressive decline in gray and white matter integrity in de novo Parkinson's disease: An analysis of longitudinal Parkinson progression markers initiative diffusion tensor imaging data. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(OCT):1–9. doi:10.3389/fnagi.2018.00318

[10] Zhan W, Kang GA, Glass GA, et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Mov Disord*. 2012 ;27(1):90–97. doi : 10.1002/mds.23917

[11] Zhang K, Yu C, Zhang Y, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Radiol*. 2011 ;77(2):269–273. doi : 10.1016/j.ejrad.2009.07.03

B. Substance blanche

Pour étudier l'intégrité de la substance blanche, notre approche consistait à extraire les fibres provenant de, allant vers et passant par chaque région d'intérêt dans chacun des trois circuits CTBC en question dans l'objectif d'évaluer la qualité structurale des liens de connexions entre les éléments de ces circuits toujours à travers l'analyse des variations des valeurs des marqueurs de la diffusion (FA et MD) relatifs à ces faisceaux.

La qualité de la myélinisation des fibres de la SB ainsi que leur intégrité axonale influencent considérablement la qualité de transfert des informations d'une région vers une autre dans l'encéphale. Plusieurs investigations antérieures en matière d'altération de l'intégrité de la substance blanche au cours de la MP ont démontré une corrélation significative entre la dégradation des fibres de la SB et l'installation du déclin cognitif progressif observé chez les patients parkinsoniens¹²². Les recherches antérieures en ce sujet ont trouvé que les altérations de la diffusibilité dans la substance blanche chez les patients parkinsonien touchent principalement les faisceaux sous-jacent le cortex frontal et le cortex prémoteur, les faisceaux du cortex cingulaire^{123,98}, le corps calleux et le faisceau longitudinal supérieur¹²⁴.

1. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur

Les éléments capitaux du circuit moteur se focalisent au niveau du cortex frontal (aire motrice primaire, aire motrice supplémentaire, lobule paracentral) et du cortex pariétal (aire somatosensorielle primaire, lobule paracentral, cortex pariétal postérieur). Dans notre étude, les fibres de connexions dépendant du cortex pariétal postérieur (gyrus pariétal supérieur + gyrus pariétal inférieur) ont révélé paradoxalement une FA

plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, avec une valeur statistiquement significative pour les **faisceaux relatifs au gyrus pariétal inférieur** uniquement. Selon *Mole et al. (2016)* l'élévation paradoxale de la FA à travers les fibres de la SB souscorticale peut être secondaire soit à une réorganisation axonale en réponse au déficit de l'innervation striato-thalamique ou bien une neurodégénérescence spécifique et sélective survenant comme conséquence au dysfonctionnement de l'activité pallido-thalamique¹²⁵ De ce fait, le dérangement de la connectivité thalamo-basale semble affecter considérablement la plasticité synaptique des faisceaux de connexion en aval destinés vers cortex cérébral. Par ailleurs, l'élévation de la FA à travers la SB dans le lobe pariétal est significativement corrélée au dysfonctionnement exécutif survenant chez les malades parkinsoniens non démentiel⁹⁹.

Pour les fibres de connexion dépendant des autres régions (aire motrice primaire, aire motrice supplémentaire, lobule paracentral, aire somatosensorielle primaire), la FA est revenue moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle toutefois sans signification statistique. Concernant l'indice MD, ceci est avéré plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle à travers les fibres de connexion des toutes les régions citées ci-dessus à l'exception de l'aire supplémentaire primaire, cependant la variation de l'indice entre nos deux groupes n'a pas été prouvé statistiquement significative par aucune de ces fibres.

D'autre part, *Canu et al. (2014)* rapportent dans leur travail une réduction significative de la FA associée à une ascension significative de la MD à travers la SB sous-jacente l'aire motrice primaire et de l'aire prémotrice ainsi que le cortex pariétal inférieur chez des malades parkinsoniens en comparaison avec des contrôles sains¹²⁶. Ces variations ont été objectivées chez des patients dont le parkinsonisme est prédominé par

l'akinésie et la rigidité (blocage de la marche et du mouvement). En parallèle, ce type de symptômes moteurs est significativement associé aux altérations des projections fronto-striataux (entre le cortex frontal et le putamen) destinée vers des régions frontales à fonction motrice, cognitive et affective¹²⁷.

Cependant, dans notre étude bien que la valeur de la **FA** à travers les faisceaux relatifs aux régions frontales motrices a été moins élevée chez les malades en comparaison avec les contrôles pareillement aux résultats descriptifs de *Canu et al. (2014)*, cette variation est revenue statistiquement non significative, néanmoins sur le plan clinique, huit sujets sur dix de nos patients présentent évidemment une forme akinétorigide de parkinson (1 totale / 7 partielle), de loin, si on prend nos résultats descriptifs en considérations, la symptomatologie de notre échantillon va à priori dans le même sens avec les constatations de *Canu et al. (2014)* au sujet des faisceaux de SB dépendants des régions frontales lié à la motricité.

Q. Gu et al. (2014) rapportent dans leur travail les mêmes variations des indices **FA** et **MD** (réduction de la FA et ascension de la MD) chez des malades parkinsoniens mais cette fois-ci à travers le faisceau longitudinal supérieur¹²⁸. Le faisceau longitudinal supérieur est un faisceau associatif de la substance blanche reliant les cortex pariétal, temporal et occipital au cortex frontal ipsilatéral¹²⁸, suite à cette interposition anatomique, le FLS intervient dans plusieurs types de fonctions cérébrales : prémotrice, motrice, visuospatiale et auditive¹²⁹. Dans le cadre de la maladie de parkinson, les altérations microstructurales du FLS semblent incriminé dans le déficit moteur et visuospatial observé au cours de la maladie^{124,130}. *Gallagher et al. (2013)* décrivent également une réduction significative de la **FA** associée à une ascension significative de

la MD à travers la SB sous-jacent les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital dans leur travail chez les malades parkinsoniens¹⁰⁰.

Sur le plan clinique, *Q. Gu et al. (2014)* relie les modifications de la diffusibilité retrouvées au niveau de faisceau longitudinal supérieur à l'instabilité de la posture et aux difficultés à la marche observés chez les malade parkinsonien¹²⁸, alors que *Gallagher et al. (2013)* attachent les variations de la diffusibilité retrouvées dans la SB sous-jacents les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital aux troubles dysexécutifs évidents au cours de la maladie¹⁰⁰.

Il paraît donc que la survenue de la maladie de Parkinson est associée à une dégradation structurale des liens de connexion entre les différentes régions corticales du circuit cortico-baso-thalamo-cortical moteur et que ces modifications contribuent à la progression du déclin moteur et exécutif au cours de la maladie.

Ci-devant, notre analyse des régions responsables sur la élaboration et le contrôle des séquences motrices, à savoir : le cortex moteur primaire (contrôle des mouvements volontaires des muscles squelettiques) et le cortex moteur supplémentaire (régulation de la posture, coordination des mouvements bimanuels, génération et institution des séquences des mouvements complexes) n'a pas objectivée d'altération significative de l'intégrité structurale d'aucune de ses deux aires corticales chez nos malades parkinsoniens. À partir de cette observation en plus des données citées là-dessus, on suppose que le parkinsonisme vraisemblablement n'est pas dû à une anomalie de la conception des séquences motrices en elles-mêmes mais plutôt à un défaut d'exécution de ces dernières, et que l'exécution des mouvements volontaires dépend largement sur les informations échangées entre plusieurs régions cérébrales

(frontale, pariétale, temporale et occipitale) à travers les faisceaux de substance blanche associatifs.

2. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical associatif

Les éléments essentiels du circuit associatif sont aussi répartis entre le cortex frontal et le cortex pariétal, à savoir : le cortex préfrontal dorsolatéral (gyrus frontal supérieur + **gyrus frontal inférieur**), le cortex orbitofrontal latéral (**gyrus orbitofrontal antérieur** + **gyrus orbitofrontal latéral**) et le cortex pariétal postérieur (gyrus pariétal supérieur + **gyrus pariétal inférieur**).

L'analyse des fibres de connexion relatives à chacun des gyri cités ci-dessus a démontré des altérations structurales de plusieurs groupes de ces faisceaux. Les valeurs de la **FA** sont revenues significativement moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle au niveau des fibres relatives au **cortex orbitofrontal latéral** plus précisément les fibres relatives au **gyrus orbitofrontal antérieur**. La **MD** s'est avérée significativement plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle à travers les fibres de connexion dépendant du **gyrus frontal inférieur** et du **cortex orbitofrontal latéral** également. Les résultats concernant les fibres du **cortex pariétal postérieur** sont déjà cité dans le paragraphe précédent (↑FA).

En revenant sur les résultats d'études antérieures, *J. Youn et al. (2015)* décrivent une réduction significative de la **FA** associé à une ascension significative de la **MD** au niveau des fibres de la SB relatives au **cortex orbitofrontal** pareillement à nos résultats¹³¹. Sur le plan fonctionnel, le COFL intervient dans le contrôle du comportement et dans l'intégration des informations extrinsèques et intrinsèques à travers l'inhibition des comportements inadaptés et l'exclusion des influx qui interfèrent avec la complétion des

objectifs désirés ou préétablis¹³². Les sujets avec des lésions du cortex orbitofrontal latéral peuvent développer des troubles de l'attention, du jugement et de prise de la décision, des troubles de l'humeur et du contrôle des émotions négatives (anxiété et dépression), ainsi que des anomalies du comportement social et interpersonnel¹³². Dans le même sens, plusieurs signes non moteurs cognitifs et comportementaux du même type des signes décrits là-dessus sont exprimés par certains patients parkinsoniens (voir Tableau 2, p : 17). De là on suppose que ce type de symptômes est vraisemblablement lié au moins en partie aux altérations structurales de la substance grise et/ou blanche constituant le cortex orbitofrontal latéral.

Pour le **cortex préfrontal**, *C.L. Rae et al. (2012)* rapportent parmi leurs résultats une diminution significative de la **FA** parallèle à une élévation significative de la **MD** à travers la SB relative à cette région chez des malades parkinsoniens en comparaison avec des contrôles sains²⁴ se concordant en partie avec notre résultat concernant la région (↑MD, faisceaux du gyrus frontal inférieur).

Sur le plan clinique, *Al Serafy et al. (2015)* associe la réduction de la **FA** à travers les fibres relatives au cortex préfrontal aux altérations de la mémoire du travail, aux difficultés à la remémoration, au déficit de l'attention et aux troubles de la fluence verbale observées chez les parkinsoniens¹⁰². Les lésions du cortex préfrontal dorsolatéral au cours de la MP ont été aussi rattaché à l'inflexibilité cognitive et comportementale et à la difficulté à l'apprentissage observées chez les malades¹²². L'altération de l'intégrité des faisceaux de l'association entre les régions **frontales** et **pariétales** a été également associé au déclin global des fonctions cognitives au cours de la MP (dysfonctionnement exécutif, troubles des fonctions visuospatiales, troubles de la parole et du langage)⁸⁶.

Notre analyse des liens de connexion dans le circuit cortico-baso-thalamo-cortical associatif a objectivé des altérations de la diffusibilité à travers les faisceaux de substance blanche relatifs aux trois aires corticales constitutives du circuit (**cortex préfrontal dorsolatéral**, **cortex orbitofrontal latéral** et **cortex pariétal postérieur**). Il nous paraît concevable d'admettre que ces anomalies de la substance blanche sont secondaires à l'hypofonctionnement de la circuiterie nigro-basale induit par le déficit en dopamine au cours de la maladie. En parallèle, sur le plan clinique, nos résultats, associés aux constatations scientifiques rapportées ci-dessus, soutient la proposition disant que plusieurs symptômes non-moteurs survenant au cours du Parkinson sont dû en grande partie à la dégradation de la substance blanche associant les différentes aires corticales intégrées dans le circuit CBTC associatif¹²².

3. Régions du circuit cortico-baso-thalamo-cortical affectif

Dans le circuit affectif, l'analyse des fibres de connexion dépendant des régions limbiques et para-limbiques (**amygdale**, **hippocampe**, **insula** et **cortex cingulaire antérieur**) a démontré une ascension significative de l'indice MD chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôles synonyme d'altération structurale de faisceaux de liaison relatifs à ces régions. Cependant les valeurs de la FA sont revenues d'une part plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôles pour les faisceaux de l'amygdale et de l'insula et d'autre part moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôles pour les faisceaux de l'hippocampe et du cortex cingulaire antérieur mais sans valeur statistiquement significative par aucun groupe de ces faisceaux.

Nos résultats descriptifs concernant la FA relatifs au **cortex cingulaire antérieur** (↓FA) se concordent en gros avec les données rapportées dans le travail de *Yoo et al.*

(2015) ou les auteurs ont objectivé une réduction significative de la **FA** à travers la substance blanche sous-jacent le CCA chez des malades parkinsoniens en comparaison avec des contrôles sains¹³³. La réduction de la **FA** au niveau des faisceaux du CCA a été objectivé aussi dans l'étude de de *Deng et al. (2012)*¹²². L'intégrité du CCA est associé à la qualité d'initiation, du monitoring et de l'inhibition des comportements³⁶. Le CCA est également responsable sur la régulation de la motivation (voir p 74–75) et par conséquent les lésions du CCA sont significativement corrélé au développement d'attitude apathique¹³⁴. Dans le cadre de la maladie de parkinson, on associe l'installation de la démence chez les malades aux altérations des fibres la substance blanche relatives à cette région¹⁰⁸.

Pour les fibres de connexions relatives aux autres régions limbique et para-limbiques (**amygdale**, **hippocampe**, **insula**) nous ne sommes pas arrivés à trouver des données de diffusion pour confronter nos résultats. Tout de même, il a été rapporté que les modifications de la diffusibilité dans les faisceaux d'association entre les hippocampes et les cortex frontal, pariétal et temporelle sont à l'origine de déficience cognitif globale au cours de la MP¹⁰⁸, et que les variations de la diffusion au niveau du fornix (faisceau associatif entre les régions limbique) est rattaché à la somnolence diurne excessive souvent observée chez les malades parkinsoniens⁸⁶.

Concernant le **cortex orbitofrontal médial** (gyrus orbitofrontal supérieur + gyrus orbitofrontal médial), l'analyse des fibres de connexion relatives au **gyrus orbitofrontal supérieur** et au **gyrus orbitofrontal médial** a démontré une réduction significative de la **FA** chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, cependant l'indice **MD**, bien qu'il est élevé chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle dans cette région, cette différence est dépourvu de valeur statistique.

Par ailleurs, *Yoo et al. (2015)* rapportent une réduction significative de la **FA** à travers la SB sous-jacent l'ensemble du cortex orbitofrontal médial¹³³. Les auteurs ont relié ces altérations de la diffusion dans la région au trouble du contrôle des impulsions manifesté au cours de la maladie¹³³. Les lésions du COFM ont été également attaché à autres troubles comportementaux de persévération et de désinhibition, à la difficulté de prise de décision ainsi que la survenue de signes de dépression chez le malade parkinsonien¹³⁴.

4. Noyau gris de la base

L'extraction et l'étude des fibres de connexion relatives à de la substance noire et au noyau accumbens nous a été malheureusement inaccessible vue que, en premier lieu ces régions ne sont pas incluses dans l'Atlas de segmentation anatomique automatisée utilisé dans l'acquisition des ROIs et des liens de connexion, et en second lieu, pourvu le volume millimétrique de ces formations, l'extraction manuelle des fibres nous a été peu faisable et très faiblement précise¹³⁵.

Il est bien connu que la substance noire est le siège ou démarre le processus pathologique responsable sur l'apparition de la MP, la perte des neurones dopaminergique au niveau de la SNc entraîne une déplétion profonde en dopamine dans le striatum et le globus pallidus. La substance noire est reliée au striatum et au globus pallidus par les voies nigrostriatale et nigropallidale qui ne sont que des formations fibreuses de la substance blanche. Dans leur étude, *Tan et al (2015)* rapportent une réduction significative de la **FA** associée à une ascension significative de la **MD** au niveau de ses voies chez des malades parkinsoniens en comparaison avec des contrôles sains, synonyme d'altération de l'intégrité des faisceaux de la substance blanche qui les compose¹³⁶.

Dans notre étude nous sommes arrivés à objectiver une dégradation des liens de connexions relatifs au putamen et au pallidum (détails dans le paragraphe suivant) dans le même sens des résultats de *Tan et al. (2015)*. Des résultats similaires concernant la FA ont été également rapporté par *Zhang et al (2015)*. De plus *Zhang et al. (2015)* associent les modifications de diffusibilité dans les voies nigrostriatales à la dégradation de la circuiterie corticobasale indispensable pour le contrôle des mouvements volontaires¹³⁷. Les auteurs ont aussi associé la profondeur de la dégénérescence de la voie nigrostriatale à la sévérité des signes moteurs au cours de la maladie¹³⁷.

L'analyse des fibres de connexion dépendant du **putamen**, du **globus pallidus**, et du noyau caudé a démontré une **MD** plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, avec signification statistique pour le **putamen** et le **globus pallidus** uniquement. Dans le même sens, *Vercruysse et al. (2015)* rapportent dans leur étude une élévation significative de la **MD** à travers les fibres de connexion associant les noyaux de la base (**putamen**, noyau caudé, **pallidum**, noyau sous-thalamique) avec plusieurs régions corticales frontales (cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, aire motrice supplémentaire, aire motrice pré-supplémentaire) et pariétales (aire somatosensorielle primaire et aire somatosensorielle secondaire)¹³⁸.

Les auteurs de la même étude rattachent significativement l'altération de la diffusibilité au niveau de ces faisceaux de substance blanche au déclin moteur, cognitif et comportemental (équivalent à UPDRS stade III) développés au cours de la maladie¹³⁸.

Pour les fibres dépendantes du thalamus, la valeur de la **MD** est revenue également plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle cependant sans signification statistique.

Par ailleurs, les modifications de la diffusibilité à travers les faisceaux d'association thalamiques en particulier les radiations thalamiques antérieures destinées vers le cortex frontal ont été significativement rattaché à la dépression¹³⁹ et la tristesse¹⁰⁷ observée chez les malades parkinsoniens.

Finalement, La FA s'est avérée paradoxalement plus élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle au niveau des faisceaux relatifs au putamen, pallidum et thalamus mais sans signification statistique. Les fibres de connexion relatives au noyau caudé ont par contre révélé une FA moins élevée chez les malades parkinsoniens en comparaison avec les sujets contrôle, mais toujours sans signification statistique.

A partir des données citées ci-dessus, il paraît donc que la dégénérescence de la substance noire en premier lieu puis des autres ganglions gris de la base au cours de la maladie de Parkinson aboutit à une altération de l'intégrité synaptique dans les faisceaux la substance blanche tout en aval (voie nigrostriatale et voie nigropallidale) en passant par le thalamus (projections baso-thalamique) jusqu'au néocortex (radiations thalamiques)., et que ces altérations des fibres la substance blanche amplifient davantage la profondeur des signes moteurs et non-moteurs chez les patients.

Auteurs	Participants	Âge (an)	Durée de la maladie (an)	Réduction de la FA ^a Ascension de la MD ^{a'}	Ascension de la FA ^b Réduction de la MD ^{b'}	Corrélations
[1] <i>Canu et al. (2014)</i>	22 MP 35 CS	MP : 66.9 ± 8.0 CS : 67.7 ± 7.6	≥ 5	[SB] ^{a, a'} Aire motrice primaire, aire prémotrice, cortex préfrontal, cortex orbitofrontal, cortex pariétal inférieur, cingulum.		Trouble de la marche (blocage brusque et transitoire de la marche). Trouble de la posture.
[2] <i>C.L. Rae et al. (2012)</i>	14 MP 15 CS	MP : 65 (51-78) CS : 64 (50-75)	10 (4-20)	[SB] ^{a, a'} lobe préfrontal et lobe pariétal Corps calleux ^{a, a'} Faisceau cortico-spinal ^a		Déficience cognitive légère à modérée.
[3] <i>Deng et al. (2012)</i>	64 MP 21 CS	MP : 64.4 ± 10.4 CS : 60.1 ± 13.6	Déméntiel (10cas) 6.8 + 6.86 Avec troubles cognitifs (30cas) 5.1 + 2.9 Cognition non altérée (24cas) 4.7 + 3.4	[SB] ^a lobe frontal gauche, lobe temporal droit, cortex cingulaire antérieur. Corps calleux ^a		Déficience cognitive progressive. Démence.
[4] <i>Gallagher et al. (2013)</i>	15 MP 15 CS	MP : 62.7 ± 6.5 CS : 60.3 ± 10	5.6 (5)	[SB] ^{a, a'} sous-jacent le cortex frontal, pariétal, temporal et occipital. [SB] ^{a, a'} cervelet		Troubles dysexécutifs.
[5] <i>Matsui et al. (2007)</i>	21 MP 15 CS			[SB] ^a lobe pariétal, temporal et occipital.		Troubles dysexécutifs.
[6] <i>Mole et al. (2016)</i>	24 MP 26 CS	MP : 63.42 ± 10.82 CS : 64.88 ± 8.06			[SB] ^b faisceau cortico-spinal, connexions entre le thalamus et le cortex moteur, connexions entre le putamen et aire motrice supplémentaire.	

Tableau 16 : Sommaire des résultats d'analyse DTI d'études antérieures similaire à la nôtre, accompagnés de corrélations cliniques et physiopathologiques dans le cadre de la MP.

[7] <i>J. Youn et al. (2015)</i>	42 MP 33 CS	MP : 69.6 ± 6.4 CS : 69.6 ± 5.8	9.2 (4.0)	[SB] ^{a, a'} cortex orbitofrontal en bilatéral. [SB] ^{a'} cortex temporal inférieur et frontal gauche. [SB] ^{a'} Insula. Substance noire ^a	Trouble de la marche et de la posture.
[8] <i>Rossi et al. (2014)</i>	MP : 33 CS : 19	MP : 71 (42–89) CS : 73 (44–87)		[SB] ^a lobes frontal et pariétal en bilatéral. [SB] ^a lobes temporale et occipital droit. Thalamus ^a	Déficiência cognitive légère à modérée.
[9] <i>Tan et al. (2015)</i>	21 MP 19 CS	MP : 72.2 ± 4.5 CS : 71.2 ± 5.2	5.1 ± 2.9	Faisceaux nigrostriataux ^{a, a'} Faisceaux nigropallidaux ^{a, a'}	
[10] <i>Theilmann et al. (2013)</i>	25 MP 26 CS	MP : 68.9 ± 8.4 CS : 65.0 ± 8.9	7.2 (4.8)	[SB] ^{a, a'} lobe frontal, pariétal et occipital	Déficiência cognitive.
[11] <i>Vercruyse et al. (2015)</i>	26 MP 16 CS	MP : 68.6 ± 8.7 (11 cas) 67.6 ± 5.6 (15 cas) CS : 68.1 ± 6.5	9.5 (3.7) (11 cas) 7.6 (5.3) (15 cas)	[SB] ^{a, a'} Connexions ^a entre le NC et le CCA et le COF. [SB] ^{a'} Connexions ^{a'} entre le NC, PUT, GP, NST, et le CCA, COF et l'aire motrices supplémentaire et pré-supplémentaire. [SB] ^{a'} Connexions ^{a'} entre le NC, PUT, GP, NST les aire somatosensorielles	Déclin moteur, cognitif et comportemental (équivalent à UPDRS stade III).
[12] <i>Yoo et al. (2015)</i>	09 MP 18 CS	MP : 59.6 ± 8.6 CS : 54.4 ± 6.5		[SB] ^a cortex préfrontal et orbitofrontal, cortex cingulaire antérieure.	Trouble du contrôle des impulsions.
[13] <i>Zhang et al. (2015)</i>	50 MP 27 CS	MP : 59.7 ± 9.2 CS : 56.8 ± 10.7		Faisceaux nigrostriataux ^a	Trouble du contrôle des mouvements. Profondeur des symptômes moteurs.

Suite du Tableau 16

Notre étude	10 MP 06 CS	MP : 62.6 (54-83) CS : 40.33 (30-47)	5.08 (0.8-12)	[SB] ^a cortex orbitofrontal médial (gyrus orbitofrontal médial) [SB] ^a cortex préfrontal dorsolatéral gauche, cortex orbitofrontal latéral gauche, cortex cingulaire antérieur. [SB] ^a amygdale, hippocampe, insula. Putamen gauche ^a Globus pallidus gauche ^a	[SB] ^b cortex orbitofrontal latéral, cortex orbitofrontal médial gauche (gyrus orbitofrontal supérieur) [SB] ^b cortex pariétal postérieur gauche.
-------------	----------------	---	---------------	---	---

Fin du Tableau 16

[1] Canu E, Agosta F, Sarasso E, et al. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(12):5064-5078. doi:10.1002/hbm.22994

[2] Rae CL, Correia MM, Altana E, Hughes LE, Barker RA, Rowe JB. White matter pathology in Parkinson's disease: The effect of imaging protocol differences and relevance to executive function. *NeuroImage.* 2012;62(3):1675-1684. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.012

[3] Deng B, Zhang Y, Wang L, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013;28(2):154-164. doi:10.1177/1533317512470207

[4] Gallagher C, Bell B, Bendlin B, et al. White matter microstructural integrity and executive function in parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013;19(3):349-354. doi:10.1017/S1355617712001373

[5] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Wisconsin Card Sorting Test in Parkinson's disease: Diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(2):108-112. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00795.x

[6] Mole JP, Subramanian L, Bracht T, Morris H, Metzler-Baddeley C, Linden DEJ. Increased fractional anisotropy in the motor tracts of Parkinson's disease suggests compensatory neuroplasticity or selective neurodegeneration. *Eur Radiol.* 2016;26(10):3327-3335. doi:10.1007/s00330-015-4178-1

[7] Youn J, Lee JM, Kwon H, Kim JS, Son TO, Cho JW. Alterations of mean diffusivity of pedunculopontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Park Relat Disord.* 2015;21(1):12-17. doi:10.1016/j.parkreidis.2014.10.003

[8] Rossi ME, Ruottinen H, Saunamäki T, Elovaara I, Dastidar P. Imaging Brain Iron and Diffusion Patterns. A Follow-up Study of Parkinson's Disease in the Initial Stages. *Acad Radiol.* 2014;21(1):64-71. doi:10.1016/j.acra.2013.09.018

[9] Tan WQ, Yeoh CS, Rumpel H, et al. Deterministic Tractography of the Nigrostriatal-Nigropallidal Pathway in Parkinson's Disease. *Sci Rep.* 2015;5:2-7. doi:10.1038/srep17283

[10] Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, et al. White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013;4:APR(April):1-10. doi:10.3389/fneur.2013.00037

[11] Vercauteren S, Leunissen I, Vervoort G, Vandenberghe W, Swinnen S, Nieuwboer A. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):567-576. doi:10.1002/mds.26130

[12] Yoo H Bin, Lee JY, Lee JS, et al. Whole-brain diffusion-tensor changes in parkinsonian patients with impulse control disorders. *J Clin Neurol.* 2015;11(1):42-47. doi:10.3988/jcn.2015.11.1.42

[13] Zhang Y, Wu IW, Buckley S, et al. Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(9):1229-1236. doi:10.1002/mds.26251

Conclusion

A la fin de notre étude scientifique, nous sommes arrivés à tester avec succès la validité de nos hypothèses de départ établies au début de l'étude. Plusieurs éléments anatomiques des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux ont révélé des variations significatives des valeurs des marqueurs de la diffusion (l'anisotropie fractionnelle (FA) et la diffusion moyenne (MD)) entre le groupe de malades parkinsoniens (10 cas) et le groupe des sujets sains de contrôle (06 sujets).

Ce résultat confirme l'effet néfaste de la déplétion en dopamine dans la circuiterie corticobasale sur l'intégrité structurale du tissu nerveux par ses deux composante grise et blanche au cours de la maladie de parkinson. La dégénérescence locale de la substance noire au niveau du mésencéphale affecte inéluctablement et considérablement les ganglions de la base, le néocortex et les faisceaux associatifs qui relie ces régions les unes aux autres.

L'effectif des éléments atteints par chaque circuit ainsi que la distribution de l'atteinte varient entre les trois circuits en question, néanmoins les régions atteintes sont presque toutes localisées au niveau de l'hémisphère gauche sauf quelques éléments qui sont touchés en bilatéral (Tableau 17, p192).

La dénervation dopaminergique ne semble pas affecter de la même manière les aires et les voies qu'on a traité dans notre analyse, elle semble même respecter l'hémisphères non-dominant (Droit chez notre échantillon, voir Tableau 4, p47). Ainsi, certaines régions sont épargnées du processus dégénératif pour des raisons irrévélées qui restent à investiguer. Le tableau ci-dessous résume et décrit la distribution des altérations structurales par chacun des circuits cortico-baso-thalamo-corticaux.

	Circuit moteur	Circuit associatif	Circuit affectif
Régions corticales	Cortex Pariétal Postérieur Gauche	Cortex Orbitofrontal Latéral Gauche Cortex Préfrontal Dorsolatéral Gauche Cortex Pariétal Postérieur Gauche	Cortex Orbitofrontal Médial Gauche Cortex Cingulaire Antérieur Gauche Amygdale, Hippocampe
Ganglions de la base	Substance noire Putamen Globus Pallidus	Substance noire Noyau caudé Globus Pallidus	Substance noire Noyau accumbens Globus Pallidus
Liens de connexion	Cortex Pariétal Postérieur Gauche Putamen Gauche Globus pallidus Gauche	Cortex Préfrontal Dorsolatéral Gauche Cortex Orbitofrontal Latéral Gauche Cortex Pariétal Postérieur Gauche Globus Pallidus Gauche	Cortex Orbitofrontal Médial Cortex Cingulaire Antérieur Amygdale, Hippocampe, Insula Globus Pallidus Gauche
Commentaires	Dégradation essentielle des ganglions de la base en particulier SN et putamen et des faisceaux de SB dépendante de ces structures. Les régions motrices cérébrales restent vraisemblablement intactes. Le défaut de connectivité dans le circuit semble principalement causé par la dégradation des ganglions de la base.	Dégradation de l'intégrité structurale des aires corticales et de la SB sous-jacente à ces régions en plus de la SN et du noyau caudé. Le défaut de la connectivité dans le circuit semble être un résultat combiné des altérations touchant les trois niveaux : cortical, sous-cortical et basal.	Dégradation diffuse de l'intégrité structurale de la majorité des éléments du circuit affectif sur les trois niveaux : cortical, sous cortical et basal. Les éléments du circuit CBTC affectif semblent plus sensible à déplétion en dopamine dans le cerveau en comparaison avec les deux autres circuits.

Tableau 17 : Récapitulatif des résultats de notre étude classifié selon les trois circuits en question accompagné de brève interprétation de nos constatations.

La tendance de variations des indices de la diffusion varie également entre les régions atteintes. L'élévation de la diffusion moyenne **MD** à travers la substance grise et la substance blanche semble être la variante la plus consistante dans notre analyse. L'anisotropie fractionnelle **FA** ne semble pas être très sensible aux modifications de la diffusibilité chez notre échantillon, ceci peut être en rapport avec le paramétrage du protocole DTI qu'on a adapté pour notre étude.

	Substance grise	Substance blanche
Réduction de la FA	Cortex orbitofrontal latéral gauche Cortex pariétal postérieur gauche	Cortex orbitofrontal médial (Gyrus orbitofrontal médial)
Ascension de la MD	Cortex préfrontal dorsolatéral gauche Cortex pariétal postérieur gauche Cortex orbitofrontal latéral gauche Cortex orbitofrontal médial gauche Cortex cingulaire antérieur gauche	Cortex préfrontal dorsolatéral gauche Cortex orbitofrontal latéral gauche Cortex cingulaire antérieur. Amygdale, Hippocampe, Insula Putamen gauche, Globus pallidus gauche
Ascension de la FA	Substance noire Putamen et Globus Pallidus Amygdale	Cortex orbitofrontal latéral Cortex orbitofrontal médial gauche (Gyrus orbitofrontal supérieur)
Réduction de la MD		Cortex pariétal postérieur gauche

Tableau 18 : Récapitulatif de la tendance des variations des marqueurs de la diffusion à travers les régions atteintes chez nos malades parkinsoniens.

Les résultats de ce travail suggèrent étudier des méthodes thérapeutiques qui ciblent la préservation de l'intégrité de la connectivité cérébrale entre les régions anatomiques dépendantes de la dopamine chez les malades de Parkinson.

Limitations de l'étude

- 1) Sur le plan technique, le nombre des directions de sensibilisation à la diffusion choisi (25 directions seulement) pourrait avoir réduit la pertinence et la sensibilité de l'analyse DTI qu'on a amené, notamment le calcul de la FA, et surtout en matière de la tractographie des fibres de liaison.
- 2) Sur le plan statistique, le nombre des participants qui nous a été disponible : 16 au total reparti entre 10 malades et 06 contrôle, pourrait avoir compromis la signification statistique des certains résultats pour certaines régions.
- 3) Sur le plan clinique, la moyenne d'âge de l'échantillon des malades parkinsoniens est assez élevée (62.6 ans). Les anomalies structurales décelées ne sont pas exclusivement dû au Parkinson mais aussi aux processus du vieillissement naturel du cerveau.
- 4) Finalement, l'évaluation clinique de l'échantillon des malades manque quelques éléments qui pourraient nous permettre de corréler nos constatations scientifiques au contexte symptomatologique de la maladie, à savoir le score UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)¹⁴⁰, le Mini-Mental State Examination (MMSE) (diagnostic de la déficience cognitive et de la démence)¹⁴¹ et le score d'évaluation de l'apathie¹⁴².

Résumé

Bien que la maladie de Parkinson soit une maladie neurodégénérative touchant principalement les noyaux gris sous-corticaux, il a été prouvé que plusieurs anomalies structurales de la substance grise corticales et de la substance blanche apparaissent également avec la progression de la maladie aboutissant à une altération extensive de la qualité de la connectivité cérébrale chez le malade parkinsonien.

L'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) étant une méthode d'IRM non invasive, sensible aux modifications microstructurales du tissu nerveux permet aux chercheurs en neurosciences d'investiguer ces changements structuraux occurrents dans la substances grise et dans la substance blanche des cerveaux des patients parkinsoniens à travers l'analyse de la diffusibilité des molécules d'eau dans ces tissus.

Dans le but de déceler le dérangement de la connectivité structurale des circuits cérébraux chez les malades parkinsoniens, nous avons amené une étude analytique de type transversal ou nous avons comparé les valeurs des marqueurs de diffusion : l'anisotropie fractionnelle (FA) et la diffusion moyenne (MD) relatifs aux régions d'intérêt anatomiques distinctes et particulières entre deux groupes d'individu : i.10 patients parkinsoniens vs ii.6 sujets contrôles.

La comparaison descriptive et analytique des marqueurs de la diffusion entre les deux échantillons a évidemment démontré des variations significatives des caractéristiques de la diffusion par plusieurs régions cérébrales chez les malades parkinsoniens par rapport aux contrôle sains.

MOTS-CLÉS : IRM de diffusion – DTI – Maladie de Parkinson – Connectivité Structurale – Ganglions de la base – Substance Blanche – Substance Grise.

Summary

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder known to chiefly alter basal ganglia's functional and structural integrity. However, it has been proven that many other structural modifications happen within grey and white matter as the disease progresses in time. These modifications are thought to result in an extensive alteration of the quality of the cerebral connectivity among Parkinson's patients.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) is a noninvasive MRI method sensitive to microstructural changes within the brain tissue. This characteristic enables neuroscientists to investigate the changes that occur in both white matter as well as grey matter areas inside Parkinson's disease patient's brains through analyzing water diffusibility in these mediums.

To accurately discern the structural disturbance that goes within brain networks during Parkinson's disease, we had set out an analytic cross-sectional study where we intended to compare the two main diffusion markers: Fractional Anisotropy and Mean Diffusion in several distinct cerebral regions of interests between two groups of individuals: i. 10 Parkinson's patients vs ii. 06 healthy controls.

Indeed, the descriptive and analytic comparison of diffusion markers values between the two mentioned groups has proven significant variations of diffusibility features in many particular brain areas among Parkinson's disease patients in contrast to healthy controls as we had expected.

KEY-WORDS: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging - DTI - Parkinson's disease - Cerebral Connectivity - Basal Ganglia - White Matter - Grey Matter.

ملخص

مرض الشلل الرعاش هو مرض تنكسي عصبي مؤثر بشكل أساسي على العقد الرمادية تحت القشرية. إلا أنه قد ثبت فعليا حلول اختلالات هيكلية بالمادة الرمادية القشرية والمادة البيضاء تحت القشرية مع تطور المرض خلال الزمن مؤدية إلى تغيرات واسعة النطاق تمس جودة الاتصال الدماغى لدى الأشخاص المصابين بهذا المرض.

مؤثر التصوير الموزن بمعامل الانتشار (DTI) هو تقنية مشتقة من التصوير بالرنين المغناطيسي، غير متوغلة وحساسة للتغيرات الهيكلية الدقيقة في الأنسجة العصبية، والتي مكنت علماء الأعصاب من تحليل مجمل التحولات المحدثة في المادة الرمادية وفي المادة البيضاء بأدمغة مرضى الشلل الرعاش وذلك عن طريق دراسة انتشار جزيئات الماء في هذه الأنسجة.

من أجل الكشف عن اضطراب الاتصال الهيكلي بالدوائر الدماغية الواقع خلال مرض الشلل الرعاش، قمنا بصوغ دراسة تحليلية مستعرضة حيث قارنا قيم دلالات الانتشار: التباين الجزئي (FA) والانتشار المتوسط (MD) بعدد من المواضيع الدماغية، مميزة ومحددة، بين مجموعتين من الأفراد كالتالي: 10 أشخاص مصابين بالشلل الرعاش مقابل 06 أشخاص سليمين.

أوضحت المقارنات الوصفية والاستنتاجية لدلالات الانتشار بين العينتين المعنيتين عن اختلافات بيئية في خصائص الانتشار بالعديد من المواضيع الدماغية المختارة للدراسة لدى مرضى الشلل الرعاش مقارنة مع الأشخاص السليمين كما كان توقعنا عند بداية البحث.

الكلمات الرئيسية: التصوير بالرنين المغناطيسي التصوير الموزن بمعامل الانتشار - مؤثر التصوير الموزن بمعامل الانتشار - الشلل الرعاش - الاتصال الدماغى - العقد القاعدية - المادة البيضاء - المادة الرمادية.

Bibliographie

1. Kalia L V., Lang AE. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):65–66. doi:10.1038/nrneurol.2015.249
2. Gibb WRG, Lees AJ. Gibb 1988 UK Brain Bank Criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Published online 1988:745–752.
3. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120(2):131–143. doi:10.1007/s00401-010-0711-0
4. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci.* 1973;20(4):415–455. doi:10.1016/0022-510X(73)90175-5
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121–134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9
6. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(12):1689–1707. doi:10.1002/mds.21507
7. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2175–2186. doi:10.1002/mds.22589
8. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;VOL. 9:357–381. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041
9. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):1–20. doi:10.1101/cshperspect.a009621
10. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Chapter 6 Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1991;85(C):119–146. doi:10.1016/S0079-6123(08)62678-3
11. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12(10):366–375. doi:10.1016/0166-2236(89)90074-X
12. Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology.* 1982;32(5):514–539. doi:10.1212/wnl.32.5.514
13. Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Lang A. Striatal dopamine distribution in Parkinsonian patients during life. *J Neurol Sci.* 1985;69(3):223–230. doi:10.1016/0022-510X(85)90135-2
14. Mishkin M, Manning FJ. Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.* 1978;143(2):313–323. doi:10.1016/0006-8993(78)90571-1
15. Iversen SD, Mishkin M. Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Exp Brain Res.* 1970;11(4):376–386. doi:10.1007/BF00237911
16. Johnson TN. Topographic and the Lesions in the and Projections Substantia Putamen Nigra on

-
- of the Globus Caudate Monkey Pallidus Placed Nucleus Selectively Precommissural in the. *Public Health*. 1971;596:584–596.
17. Butters N, Butter C, Rosen J, Stein D. Behavioral effects of sequential and one-stage ablations of orbital prefrontal cortex in the monkey. *Exp Neurol*. 1973;39(2):204–214. doi:10.1016/0014-4886(73)90223-9
 18. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res*. 2002;43(2):111–117. doi:10.1016/S0168-0102(02)00027-5
 19. Wessel JR, Jenkinson N, Brittain JS, Voets S, Aziz TZ, Aron AR. Surprise disrupts cognition via a fronto-basal ganglia suppressive mechanism. *Nat Commun*. 2016;7(1):1–10. doi:10.1038/ncomms11195
 20. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316–329. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
 21. Can MRI, Signals D, Water F. Basics of Diffusion Measurement. *Introd to Diffus Tensor Imaging*. Published online 2014:1–9. doi:10.1016/b978-0-12-398398-5.00001-1
 22. Along DC, Axis ANA. Principle of Diffusion Tensor Imaging. *Introd to Diffus Tensor Imaging*. Published online 2014:27–32. doi:10.1016/b978-0-12-398398-5.00004-7
 23. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci*. 2013;7(7 MAR):1–14. doi:10.3389/fnins.2013.00031
 24. Rae CL, Correia MM, Altena E, Hughes LE, Barker RA, Rowe JB. White matter pathology in Parkinson’s disease: The effect of imaging protocol differences and relevance to executive function. *Neuroimage*. 2012;62(3):1675–1684. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.012
 25. Parameters SIX, Diffusion OFA. Mathematics of Diffusion Tensor Imaging. *Introd to Diffus Tensor Imaging*. Published online 2014:33–37. doi:10.1016/b978-0-12-398398-5.00005-9
 26. Alexander AL, Hurley SA, Samsonov AA, et al. Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains. *Brain Connect*. 2011;1(6):423–446. doi:10.1089/brain.2011.0071
 27. Leemans A, Jeurissen B, Sijbers J, Jones DK. ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *Proc Int Soc Magn Reson Med*. 2009;17(2):3537.
 28. Roi Q. p. 1 Manual created by Alexander Leemans. Published online 2009:1–83.
 29. Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, et al. Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson’s disease. *Neurosci Lett*. 2013;550:64–68. doi:10.1016/j.neulet.2013.06.050
 30. Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*. 2008;40(2):570–582. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.035
 31. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject

-
- brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273–289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
32. Yang G, Zhou S, Bozek J, et al. Sample sizes and population differences in brain template construction. *Neuroimage*. 2020;206(October 2019):116318. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116318
 33. Banker L, Tadi P. *Neuroanatomy, Precentral Gyrus*. StatPearls Publishing; 2019. Accessed May 5, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334938>
 34. Spasojević G, Malobabic S, Pilipović–Spasojević O, Djukić–Macut N, Maliković A. Morphology and digitally aided morphometry of the human paracentral lobule. *Folia Morphol (Warsz)*. 2013;72(1):10–16. doi:10.5603/FM.2013.0002
 35. *Neuroscience in Medicine*. Humana Press; 2003.
 36. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: Research and hypotheses. *Behav Brain Sci*. 1985;8(1985):567–616.
 37. Akkal D, Dum RP, Strick PL. Supplementary motor area and presupplementary motor area: Targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci*. 2007;27(40):10659–10673. doi:10.1523/JNEUROSCI.3134–07.2007
 38. DiGuseppi J, Tadi P. *Neuroanatomy, Postcentral Gyrus*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed May 5, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751015>
 39. Kobayashi Y. Neuroanatomy of the parietal association areas. *Brain and Nerve*. 2016;68(11):1301–1312. doi:10.11477/mf.1416200594
 40. Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*. 1997;20:25–42. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.25
 41. Elliott R. Executive functions and their disorders. *Br Med Bull*. 2003;65(1):49–59. doi:10.1093/bmb/65.1.49
 42. Kane MJ, Engle RW. The role of prefrontal cortex in working–memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual–differences perspective. *Psychon Bull Rev*. 2002;9(4):637–671. doi:10.3758/BF03196323
 43. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*. 2013;49(5):1195–1205. doi:10.1016/j.cortex.2012.05.022
 44. Hoshi E. Functional specialization within the dorsolateral prefrontal cortex: A review of anatomical and physiological studies of non–human primates. *Neurosci Res*. 2006;54(2):73–84. doi:10.1016/j.neures.2005.10.013
 45. The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders – Google Livres. Accessed May 5, 2021. https://books.google.co.ma/books?id=hBcPYvqE19QC&q=%22Dorsolateral+prefrontal+cortex%22+%22social+behavior%22&pg=PA345&redir_esc=y
 46. Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico–striatal–thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: Promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:25. doi:10.3389/fnsys.2017.00025

47. Montague PR, Berns GS. Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron*. 2002;36(2):265–284. doi:10.1016/S0896–6273(02)00974–1
48. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: Linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(9):691–702. doi:10.1038/nrn1747
49. Boorman ED, O'Doherty JP, Adolphs R, Rangel A. The behavioral and neural mechanisms underlying the tracking of expertise. *Neuron*. 2013;80(6):1558–1571. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.024
50. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):295–307. doi:10.1093/cercor/10.3.295
51. Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, Scherder EJA. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Rev Neurosci*. 2015;26(1):1–11. doi:10.1515/revneuro–2014–0043
52. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004;72(5):341–372. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.006
53. Stevens FL, Hurley RA, Taber KH. Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(2):121–125. doi:10.1176/jnp.23.2.jnp121
54. Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K. Receptor architecture of human cingulate cortex: Evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(8):2336–2355. doi:10.1002/hbm.20667
55. Anthonis PB-R, 1978 undefined. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *ci.nii.ac.jp*. Accessed May 6, 2021. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10011559179/>
56. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol*. 2005;75(2):143–160. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.01.001
57. The limbic system – Queensland Brain Institute – University of Queensland. Accessed May 6, 2021. <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/limbic-system>
58. Pessoa L. Emotion and cognition and the amygdala: From “what is it?” to “what’s to be done?” *Neuropsychologia*. 2010;48(12):3416–3429. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.038
59. Heimer L. *ANATOMY OF NEUROPSYCHIATRY THE NEW ANATOMY OF THE BASAL FOREBRAIN AND ITS IMPLICATIONS FOR NEUROPSYCHIATRIC ILLNESS*.
60. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: The role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(3):321–352. doi:10.1016/S0149–7634(02)00007–6
61. The Hippocampus Book – Google Livres. Accessed May 6, 2021. https://books.google.co.ma/books?id=zg6oyF1DziQC&pg=PA3&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
62. Anand K, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*.

-
- 2012;15(4):239–246. doi:10.4103/0972–2327.104323
63. Shura RD, Hurley RA, Taber KH. Insular cortex: Structural and functional neuroanatomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(4):277–282. doi:10.1176/appi.neuropsych.260401
64. Ibañez A, Gleichgerrcht E, Manes F. Clinical effects of insular damage in humans. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5–6):397–410. doi:10.1007/s00429–010–0256–y
65. Shu L, Wang Y. Highlights in basic autonomic neuroscience: Insular cortex injury leads to cardiovascular dysfunction. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2014;185:1–4. doi:10.1016/j.autneu.2014.07.001
66. Wang X, Gu X, Fan J, et al. Recovery of empathetic function following resection of insular gliomas. *J Neurooncol*. 2014;117(2):269–277. doi:10.1007/s11060–014–1380–y
67. Ghandili M, Munakomi S. *Neuroanatomy, Putamen*. StatPearls Publishing; 2019. Accessed May 6, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194327>
68. Driscoll ME, Bollu PC, Tadi P. *Neuroanatomy, Nucleus Caudate*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed May 6, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491339>
69. Graff–Radford J, Williams L, Jones DT, Benarroch EE. Caudate nucleus as a component of networks controlling behavior. *Neurology*. 2017;89(21):2192–2197. doi:10.1212/WNL.0000000000004680
70. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*. 2000;80(3):953–978. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.953
71. Salgado S, Kaplitt MG. The nucleus accumbens: A comprehensive review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(2):75–93. doi:10.1159/000368279
72. McCullough LD, Sokolowski JD, Salamone JD. A neurochemical and behavioral investigation of the involvement of nucleus accumbens dopamine in instrumental avoidance. *Neuroscience*. 1993;52(4):919–925. doi:10.1016/0306–4522(93)90538–Q
73. Yun IA, Wakabayashi KT, Fields HL, Nicola SM. The Ventral Tegmental Area Is Required for the Behavioral and Nucleus Accumbens Neuronal Firing Responses to Incentive Cues. *J Neurosci*. 2004;24(12):2923–2933. doi:10.1523/JNEUROSCI.5282–03.2004
74. Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HWM, Visser–Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol*. 2010;92(4):533–557. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.08.007
75. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal–Subcortical Pathways Mediating Successful Emotion Regulation. *Neuron*. 2008;59(6):1037–1050. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.006
76. Javed N, Cascella M. *Neuroanatomy, Globus Pallidus*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed May 6, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491687>
77. Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res*. 2009;196(2):155–167. doi:10.1016/j.bbr.2008.09.038

78. Sonne J, Beato MR. *Neuroanatomy, Substantia Nigra*. StatPearls Publishing; 2018. Accessed May 6, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725680>
79. Galtieri DJ, Estep CM, Wokosin DL, Traynelis S, Surmeier DJ. Pedunculo-pontine glutamatergic neurons control spike patterning in substantia nigra dopaminergic neurons. *Elife*. 2017;6. doi:10.7554/eLife.30352
80. Torrico TJ, Munakomi S. *Neuroanatomy, Thalamus*. StatPearls Publishing; 2019. Accessed May 6, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194341>
81. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke*. 2003;34(9):2264–2278. doi:10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E
82. Chan LL, Rumpel H, Yap K, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1383–1386. doi:10.1136/jnnp.2007.121525
83. Chan LL, Ng KM, Yeoh CS, Rumpel H, Li HH, Tan EK. Putaminal Diffusivity Correlates with Disease Progression in Parkinson's Disease. *Med (United States)*. 2016;95(6):1–4. doi:10.1097/MD.0000000000002594
84. Moura LM, Luccas R, De Paiva JPQ, et al. Diffusion tensor imaging biomarkers to predict motor outcomes in stroke: A narrative review. *Front Neurol*. 2019;10(MAY). doi:10.3389/fneur.2019.00445
85. Tae W. Current Clinical Applications of Diffusion–Tensor Imaging. 2018;14(2):129–140.
86. Zhang Y, Burock MA. Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020;11(September):1–25. doi:10.3389/fneur.2020.531993
87. Pelizzari L, Laganà MM, Di Tella S, et al. Combined assessment of diffusion parameters and cerebral blood flow within basal ganglia in early Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(JUN):1–10. doi:10.3389/fnagi.2019.00134
88. Atkinson–Clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta–analysis. *NeuroImage Clin*. 2017;16(July):98–110. doi:10.1016/j.nicl.2017.07.011
89. Zhan W, Kang GA, Glass GA, et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Mov Disord*. 2012;27(1):90–97. doi:10.1002/mds.23917
90. Taylor KI, Sambataro F, Boess F, Bertolino A, Dukart J. Progressive decline in gray and white matter integrity in de novo Parkinson's disease: An analysis of longitudinal Parkinson progression markers initiative diffusion tensor imaging data. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(OCT):1–9. doi:10.3389/fnagi.2018.00318
91. Kotian R, Prakashini K, Nair NS. A Diffusion tensor imaging study to compare normative fractional anisotropy values with patients suffering from Parkinson's disease in the brain grey and white matter. Published online 2020. doi:10.1101/2020.06.09.20126755
92. Rulseh AM, Keller J, Tintěra J, Kožíšek M, Vymazal J. Chasing shadows: What determines DTI

- metrics in gray matter regions? An in vitro and in vivo study. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(5):1103–1110. doi:10.1002/jmri.24065
93. Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2012;33(2):266–273. doi:10.3174/ajnr.A2765
94. Lenfeldt N, Hansson W, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Forsgren L. Diffusion tensor imaging and correlations to Parkinson rating scales. *J Neurol*. 2013;260(11):2823–2830. doi:10.1007/s00415-013-7080-2
95. Nemmi F, Sabatini U, Rascol O, Péran P. Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: Insight from shape analysis. *Neurobiol Aging*. 2015;36(1):424–433. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.010
96. Stebbins GT, Goetz GG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: An fMRI study. *Neurology*. 2004;63(8):1409–1416. doi:10.1212/01.WNL.0000141853.27081.BD
97. Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*. 2002;125(2):276–289. doi:10.1093/brain/awf036
98. Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, Ugurbil K, Tuite P. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):501–505. doi:10.3174/ajnr.A0850
99. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Wisconsin Card Sorting Test in Parkinson's disease: Diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(2):108–112. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00795.x
100. Gallagher C, Bell B, Bendlin B, et al. White matter microstructural integrity and executive function in parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2013;19(3):349–354. doi:10.1017/S1355617712001373
101. Ho MS. Microglia in parkinson's disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 1175. Springer New York LLC; 2019:335–353. doi:10.1007/978-981-13-9913-8_13
102. EBSCOhost | 101508005 | Cognitive Functions in Patients with Parkinson's Disease: I. The Effect of Cerebral Microstructural Changes. Accessed May 8, 2021. <https://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=11101083&AN=101508005&h=Par5PdPwDaiiAqXD4TrBCxVnE9B7%2F0%2F4I5cQG2KnOYakRndg1DwNNUuBsbMr%2FkAt7Zf5Ux2wPY94KJalyy6pjw%3D%3D&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26profile%3Dehost%26scope%3Dsite%26authtype%3Dcrawler%26jrnl%3D11101083%26AN%3D101508005>
103. Budde MD, Janes L, Gold E, Turtzo LC, Frank JA. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: Validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain*. 2011;134(8):2248–2260. doi:10.1093/brain/awr161
104. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord*. 2010;25(6):687–695.

doi:10.1002/mds.22799

105. Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. Gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(7):3704–3722. doi:10.1002/hbm.23628
106. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12(2):169–177. doi:10.1016/S0959-4388(02)00301-X
107. Baggio HC, Segura B, Ibarretxe-Bilbao N, et al. Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia.* 2012;50(8):2121–2128. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.020
108. Hall JM, Ehgoetz Martens KA, Walton CC, et al. Diffusion alterations associated with Parkinson's disease symptomatology: A review of the literature. *Park Relat Disord.* 2016;33:12–26. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.026
109. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
110. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (80-).* 1998;280(5364):747–749. doi:10.1126/science.280.5364.747
111. Rolls ET, Grabenhorst F. The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Prog Neurobiol.* 2008;86(3):216–244. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.001
112. Hanganu A, Bedetti C, Degroot C, et al. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally. *Brain.* 2014;137(4):1120–1129. doi:10.1093/brain/awu036
113. Mavridis IN. Is nucleus accumbens atrophy correlated with cognitive symptoms of Parkinson's disease? *Brain.* 2015;138(1):e319. doi:10.1093/brain/awu197
114. Mavridis IN. Nucleus accumbens and Parkinson's disease: Exploring the role of Mavridis' atrophy. *OA Case Reports.* 2014;3(4):1–6.
115. Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, Birgander R, Forsgren L. Fractional anisotropy in the substantia nigra in Parkinson's disease: A complex picture. *Eur J Neurol.* 2015;22(10):1408–1414. doi:10.1111/ene.12760
116. Du G, Lewis MM, Sterling NW, et al. Microstructural changes in the substantia nigra of asymptomatic agricultural workers. *Neurotoxicol Teratol.* 2014;41:60–64. doi:10.1016/j.ntt.2013.12.001
117. Zhang Y, Wu IW, Tosun D, Foster E, Schuff N. Progression of regional microstructural degeneration in Parkinson's disease: A multicenter diffusion tensor imaging study. *PLoS One.* 2016;11(10):1–16. doi:10.1371/journal.pone.0165540
118. Ofori E, Pasternak O, Planetta PJ, et al. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. *Brain.* 2015;138(8):2322–2331. doi:10.1093/brain/awv136
119. Chan LL, Ng KM, Rumpel H, Fook-Chong S, Li HH, Tan EK. Transcallosal diffusion tensor

- abnormalities in predominant gait disorder parkinsonism. *Park Relat Disord*. 2014;20(1):53–59. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.017
120. Rossi ME, Ruottinen H, Saunamäki T, Elovaara I, Dastidar P. Imaging Brain Iron and Diffusion Patterns. A Follow-up Study of Parkinson's Disease in the Initial Stages. *Acad Radiol*. 2014;21(1):64–71. doi:10.1016/j.acra.2013.09.018
121. Li W, Liu J, Skidmore F, Liu Y, Tian J, Li K. White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: A diffusion tensor MR imaging study. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1861–1866. doi:10.3174/ajnr.A2195
122. Deng B, Zhang Y, Wang L, et al. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013;28(2):154–164. doi:10.1177/1533317512470207
123. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):481–484. doi:10.1136/jnnp.2003.021873
124. Farina E, Gattellaro G, Pomati S, et al. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2000;7(3):259–267. doi:10.1046/j.1468-1331.2000.00066.x
125. Mole JP, Subramanian L, Bracht T, Morris H, Metzler-Baddeley C, Linden DEJ. Increased fractional anisotropy in the motor tracts of Parkinson's disease suggests compensatory neuroplasticity or selective neurodegeneration. *Eur Radiol*. 2016;26(10):3327–3335. doi:10.1007/s00330-015-4178-1
126. Canu E, Agosta F, Sarasso E, et al. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(12):5064–5078. doi:10.1002/hbm.22994
127. Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2009;15(5):333–338. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.08.006
128. Gu Q, Huang P, Xuan M, et al. Greater Loss of White Matter Integrity in Postural Instability and Gait Difficulty Subtype of Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(6):763–768. doi:10.1017/cjn.2014.34
129. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005;15(6):854–869. doi:10.1093/cercor/bhh186
130. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of parkinson's disease. *Brain*. 1983;106(2):257–270. doi:10.1093/brain/106.2.257
131. Youn J, Lee JM, Kwon H, Kim JS, Son TO, Cho JW. Alterations of mean diffusivity of pedunclopontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Park Relat Disord*. 2015;21(1):12–17. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.10.003
132. Hooker CI, Knight RT. The role of lateral orbitofrontal cortex in the inhibitory control of emotion. *The Orbitofrontal Cortex*. Published online 2010:1–22.

doi:10.1093/acprof:oso/9780198565741.003.0012

133. Yoo H Bin, Lee JY, Lee JS, et al. Whole-brain diffusion-tensor changes in parkinsonian patients with impulse control disorders. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):42–47. doi:10.3988/jcn.2015.11.1.42
134. Zgaljardic D, Borod J, Foldi N, et al. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(7):1127–1144. doi:10.1080/13803390500246910
135. Zhang Y, Vakhtin AA, Jennings JS, et al. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain. *PLoS One*. 2020;15(2):e0213952. doi:10.1371/journal.pone.0213952
136. Tan WQ, Yeoh CS, Rumpel H, et al. Deterministic Tractography of the Nigrostriatal–Nigropallidal Pathway in Parkinson's Disease. *Sci Rep*. 2015;5:2–7. doi:10.1038/srep17283
137. Zhang Y, Wu IW, Buckley S, et al. Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(9):1229–1236. doi:10.1002/mds.26251
138. Vercruyse S, Leunissen I, Vervoort G, Vandenberghe W, Swinnen S, Nieuwboer A. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):567–576. doi:10.1002/mds.26130
139. Huang P, Xu X, Gu Q, et al. Disrupted white matter integrity in depressed versus non-depressed Parkinson's disease patients: A tract-based spatial statistics study. *J Neurol Sci*. 2014;346(1–2):145–148. doi:10.1016/j.jns.2014.08.011
140. Goetz CG, Fahn S, Martinez–Martin P, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS–UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007;22(1):41–47. doi:10.1002/mds.21198
141. Burdick DJ, Cholerton B, Watson GS, et al. People with parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance. *Mov Disord*. 2014;29(10):1258–1264. doi:10.1002/mds.25924
142. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):636–642. doi:10.1136/jnnp.73.6.636

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

دراسة اضطراب الإتصال الدماغى عن طريق
التصوير بالرنين المغناطيسى الموزن بمعامل الانتشار
لدى مرضى الشلل الرعاش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/10

من طرف

الانسة خولة بلعيدي

المزودة في 1995/11/28 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

التصوير بالرنين المغناطيسى الموزن بمعامل الانتشار - مؤثر التصوير الموزن بمعامل الانتشار
الشلل الرعاش - الاتصال الدماغى - العقد القاعدية - المادة البيضاء - المادة الرمادية

اللجنة

الرئيس السيد علوان رشيد أستاذ تعليم عالي في الطب النفسى
المشرف السيد بجراف سعيد أستاذ تعليم عالي في الفيزياء الأحيائية و تقنيات التصوير بالرنين المغناطيسى الإكلينيكية
أعضاء اللجنة السيد المعروفى مصطفى أستاذ تعليم عالي في الطب الاشعاعى
 السيد بنزكوت محمد أستاذ تعليم عالي في جراحة الدماغ و الأعصاب
 السيد السويرتى زهير أستاذ تعليم عالي في طب الجهاز العصبى
 السيد العلمى بدر الدين أستاذ مبرز في الفيزياء الأحيائية