



École Doctorale Cognition, Langage, Éducation - ED356

Laboratoire Parole et Langage - CNRS - Aix-Marseille Université

Institut de Neurosciences de la Timone - CNRS - Aix-Marseille Université

Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Psychologie

Cyril Atkinson-Clement

La dysarthrie dans la maladie de Parkinson
Corrélat physiologiques, cognitifs et fonctionnels

Thèse soutenue publiquement le

23 octobre 2017

Devant le jury composé de

Pr. Marjan Jahanshahi - Rapporteur

Institute of Neurology, University College London

Pr. Marc Vérin - Rapporteur

Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes, Université de Rennes 1

Dr. Elina Tripoliti - Examineur

Institute of Neurology, University College London

Dr. Thierry Hasbroucq - Examineur

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Aix-Marseille Université

Dr. Serge Pinto - Co-Directeur de Thèse

Laboratoire Parole et Langage, Aix-Marseille Université

Pr. Alexandre Eusebio - Co-Directeur de Thèse

Institut de Neurosciences de la Timone, Aix-Marseille Université

Résumé

Altérant la parole, la dysarthrie dans la maladie de Parkinson (MP) fait partie des symptômes qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux prises en charge médicales. Bien que largement étudiée, et ce particulièrement au niveau de sa composante motrice, certains aspects de la dysarthrie restent insuffisamment détaillés : quels sont ses corrélats physiologiques, ses liens avec des fonctions non-motrices et ses répercussions fonctionnelles ? Construit autour de quatre axes de recherche, ce projet doctoral avait pour objectif d'apporter des éléments de réponse à ces questionnements.

Un premier axe a exploré les bases physiopathologiques de la dysarthrie. Considérant les effets de la MP, du traitement médicamenteux et de la neurochirurgie, nous avons montré qu'aucun de ces traitements ne permettait de restaurer un profil neuro-fonctionnel similaire à celui de participants sains, d'autant plus lors d'une tâche combinant motricités axiale et distale. Le second axe a porté quant à lui sur les liens entre dysarthrie et fonctions non-motrices. Certains des résultats obtenus témoignent d'une relation étroite entre ces deux catégories de fonctions, s'expliquant potentiellement par des bases physiologiques communes, et suggèrent que certaines régions initialement non dédiées à la parole puissent y jouer un rôle compensatoire. À l'aide de comparaisons inter-dysarthrie et inter-linguistique, le troisième axe a considéré l'impact fonctionnel de la dysarthrie. Nous avons rapporté que les conséquences de la dysarthrie ne sont pas fonction de la perte d'intelligibilité, qu'elle affecte davantage les patients ayant un profil akinéto-rigide, et qu'elle a tendance à réduire les différences inter-linguistiques. L'étude des prises en charge orthophoniques a constitué notre quatrième axe. Nos conclusions ont relevé que pour être efficace, la rééducation orthophonique dans la MP doit remplir trois critères : être focalisée sur un unique paramètre de parole, être réalisée de manière intensive et apporter un retour au patient sur sa production. Les approches ciblant l'intensité vocale apportent des résultats intéressants, tandis que celles visant la prosodie restent inefficaces. Pourtant, ces dernières bénéficient de modèles théoriques encourageants et restent donc à explorer.

Mots-clés :

Maladie de Parkinson ; dysarthrie ; physiopathologie ; cognition ; répercussions fonctionnelles ; rééducation

Abstract

As a motor speech disorder, dysarthria in Parkinson's disease (PD) is one of the symptoms that do not respond well to treatments. Even though it has been widely described, some aspects of dysarthria remain insufficiently detailed : what are its physiological correlates, its relations with non-motor functions and its functional consequences ? Structured in four research axes, this thesis aimed at bringing some elements to address these issues. The first axis explored the pathophysiology of dysarthria. Considering the effects of PD, pharmacological and neurosurgical treatments, we demonstrated that none of these treatments allowed to restore a neuro-functional profile equivalent to healthy controls, especially during a task combining axial and distal actions. The second axis focused on the relations between dysarthria and non-motor functions. Some outcomes highlighted a strong relation between these two types of functions, probably explained by common physiology bases and suggesting that some brain territories initially not dedicated to speech have a compensatory role. Using between-dysarthria and between-linguistic comparisons, the third axis considered the functional consequences of dysarthria. We reported that the consequences of dysarthria do not depend on the intelligibility degradation, that it impacts more the patients with an akineto-rigid profile, and that it tends to weaken the between-linguistic differences. The study of speech therapies represented our fourth axis. We conclude that, to be effective, speech therapies in PD have to fulfil three criteria : they have to focus on a unique speech parameter, to be realised intensively and to give feedback to the patient on their productions. The approaches focusing on vocal intensity reach interesting results, but those focusing on prosody are usually ineffective. However, the latter strategies benefit from supporting theoretical models and remain to be explored.

Key words :

Parkinson's disease ; dysarthria ; pathophysiology ; cognition ; consequences ; therapy

Financements & Partenariats

Cette thèse a bénéficié d'une allocation de recherche attribuée par la Région PACA, en partenariat avec OrthoMalin (<http://www.orthomalin.com/>). Par ailleurs, les recherches inscrites dans ce manuscrit ont reçu le soutien de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-ISH2-0001-01), de la Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT-ANR/NEU-SCC/0005/2013) ainsi que du Labex Brain & Language Research Institute.

La réalisation de cette thèse de doctorat a été soutenue par le Laboratoire Parole et Langage (Aix-en-Provence) et l'Institut de Neurosciences de la Timone (Marseille).

Les données présentées dans ce manuscrit ont été acquises avec la participation de différentes structures : les centres hospitaliers universitaires de la Timone et de la Conception à Marseille, le centre hospitalier du Pays d'Aix à Aix-en-Provence, le centre hospitalier régional universitaire de Lille, le centre hospitalier universitaire de Grenoble, l'hôpital neurologique de Lyon, ainsi que le Campus Neurologico Senior (Torres Vedras, Portugal).

Remerciements

Les remerciements. Après un temps considérable passé à scruter ma feuille blanche, je réalise enfin que cette partie, relativement négligée voire moquée, est peut-être la plus délicate à écrire. Comment remercier de manière sincère mais surtout exhaustive, tous ceux qui ont pris part, de près ou de loin au travail de thèse, et sans qui bien entendu ces quelques années n'auraient pas eu la même saveur ?

Serge, ça a été un tel plaisir de travailler, de progresser, de grandir à tes côtés. Pour ton extrême pédagogie, ton écoute, ton ouverture, pour l'autonomie croissante que tu m'as accordé et ton caractère bienveillant, tu m'auras donné goût à la recherche. Grâce à toi, je me sens maintenant avoir les armes pour évoluer dans cet environnement. Merci, infiniment.

Alexandre, ta bienveillance et la confiance que tu m'as apporté ont été des moteurs de mon travail. Je te remercie pour tout ton investissement, tes compétences et ta rigueur.

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des membres du jury qui me font l'honneur d'évaluer ce travail de plusieurs années, Mesdames Jahanshahi Marjan et Tripoliti Elina, Messieurs Vérin Marc et Hasbroucq Thierry. J'espère très sincèrement que la lecture de ce manuscrit vous aura satisfait, et que le séjour réalisé sur Aix-en-Provence sera à la hauteur de vos attentes.

À la Team Pinto, ça a été un réel bonheur de travailler avec vous. L'expérience de doctorat touche certes à sa fin, j'espère que nos échanges perdureront bien au-delà.

Pour ceux qui ont pris du temps et apportés leurs expertises, Alban Letanneux, Alexandre Zénon, Caroline Moreau, Danièle Robert, Jasmin Sadat, Olivier Coulon, Thierry Legou, pour n'en citer que quelque uns.

Aux membres du Laboratoire Parole et Langage pour ces années passées ensemble, du département de Psychologie Cognitive d'Aix-en-Provence pour ces expériences d'enseignements, des services de Neurologie de la Timone à Marseille et du Centre Hospitalier du Pays d'Aix pour leur implication, du Centre Hospitalier de Lille pour leur accueil chaleureux, de Torres Vedras pour ces deux séjours enrichissants, de l'Institut de Neurosciences de Louvain pour ces quelques jours, et de Neurologie de Londres pour cette expérience à venir.

Enfin, pour ceux qui ont contribué à me permettre de m'échapper quelques fois, ceux qui je l'espère se reconnaîtrons. À cette ambition commune qui m'a donné l'envie chaque jour en me levant de viser plus haut. À une routine du dimanche devenue réelle bouffée d'air. À nos apéro, tantôt marseillais, tantôt Aixois, bien trop rares mais si savoureux. À une team PNPC particulièrement prometteuse. À un guide Lillois sans équivalents. À tous...

... Merci

Publications & Communications

Articles dans des revues internationales non-francophones avec comité de lecture

Atkinson-Clement, C., Cavazzini, E., Zénon, A., Witjas, T., Fluchère, F., Azulay, J-P., Baunez, C., Eusebio, A. (in preparation). Decision making based on rewards and effort : Effects of subthalamic nucleus high frequency stimulation and levodopa treatment in Parkinson's disease.

Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Berthelot, M., Robert-Rochet, D., Moreau, C., Ferreira, J.J. Pinto, S. (in revision). Psychosocial impact of dysarthria : a validation analysis of the Dysarthria Impact Profile.

Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., Coulon, O. (2017). Diffusion Tensor in Parkinson's disease : review and meta-analysis. *NeuroImage Clinical*, 16, 98-110.

Atkinson-Clement, C., Maillet, A., LeBars, D., Lavenne, F., Redouté, J., Krainik, A., Pollak, P., Thobois, S., Pinto, S. (2017). Subthalamic nucleus stimulation effects on single and combined task performance in Parkinson's disease patients : a PET study. *Brain Imaging and Behavior*, 11 (4), 1139-1153.

Pinto, S., Cardoso, R., Sadat, J., Guimarães, I., Mercier, C., Santos, H., Atkinson-Clement, C., Carvalho, J., Welby, P., Oliveira, P., D'Imperio, M., Frota, S., Letanneux, A., Vigarito, M., Cruz, M., Pavão Martins, I., Viallet, F., Ferreira, J.J. (2016). Dysarthria in individuals with Parkinson's disease : a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open*, 6, e012885.

Atkinson-Clement, C., Sadat, J., Pinto, S. (2015). Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease : meta-analyses and review of the literature. *Neurodegenerative Disease Management*, 5 (3), 233-248.

Actes de colloques

Atkinson-Clement, C. (in press). Les rééducations orthophoniques dans la maladie de Parkinson : Pertinence et états des lieux. *Rencontres d'orthophonie, Ortho-Edition*.

Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Berthelot, M., Quintas, V., Robert, D., Moreau, C., Pinto, S. (2017). Les dysarthries et leurs impacts psycho-sociaux. *Revue Neurologique*, 173S, S149.

Mercier-D'oleac, C., Atkinson-Clement, C., Brulefert-Rejas, C., Desmoulins, M., Viallet, F., Pinto, S. (2017). Un dépistage de la dysphagie dans la maladie de Parkinson dès la consultation chez le neurologue ? *Revue Neurologique*, 173S, S140.

Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., Coulon, O. (2016). Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease : Review and meta-analysis with clinical considerations and neuroimaging parameters. *Movement Disorders*, 31 (2), S406-S407.

Atkinson-Clement, C., Sadat, J., Pinto S. (2016). Prise en charge de la dysarthrie dans la maladie de Parkinson : comparaison des rééducations orthophoniques. *Revue Neurologique*, 172S, A163.

Articles de vulgarisation

Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A. (2016). Cognition et maladie de Parkinson : Critères et difficultés diagnostiques. *OrthoMalin*, 1-5.

Atkinson-Clement, C., Cavazzini, E., Pinto, S., Eusebio, A. (2016). Maladie de Parkinson et impulsivité, quand les régions sous-corticales prennent le contrôle des décisions. *OrthoMalin*, 1-5.

Atkinson-Clement, C., Eusebio, A., Pinto, S. (2016). Parole, rythme et musique : Illustration de l'hypothèse SEP. *OrthoMalin*, 1-5.

Atkinson-Clement (2016). Pourquoi mon cerveau m'empêche-t-il de marcher? *La lettre d'AMU*, 41, 43.

Atkinson-Clement, C., Eusebio, A., Pinto, S. (2015). Troubles de la parole dans la maladie de Parkinson : Effets des traitements médicamenteux, de la stimulation cérébrale profonde et de la rééducation. *OrthoMalin*, 1-5.

Atkinson-Clement, C., Eusebio, A., Pinto, S. (2015). De la cognition à la motricité : une remise en perspective des méthodes de rééducation. *OrthoMalin*, 1-4.

Atkinson-Clement, C., Eusebio, A., Pinto, S. (2015). Apprentissage et cerveau : une approche appliquée de la neuroplasticité. *OrthoMalin*, 1-4.

Communications orales

Atkinson-Clement, C. (2017). Les rééducations orthophoniques dans la maladie de Parkinson : Pertinence et états des lieux. *XVIIèmes Rencontres Internationales d'Orthophonie* (07-08 Décembre 2017 : Paris, France). Intervenant invité.

Atkinson-Clement, C. (2017). Aspects cognitifs du contrôle moteur de la parole dans la maladie de Parkinson. *JAD – Journée Annuelle des Doctorants* (20 Octobre 2017 : Aix-en-Provence, France).

Atkinson-Clement, C. (2017). The patients' perspective : patient-reported outcome measures. *Speech and Swallowing in Parkinson's disease 1st MDS Summer School* (31 Août - 2 Septembre 2017 : Aix-en-Provence, France). Intervenant invité.

Atkinson-Clement, C. (2016). PROMs in PD : patient reported outcome measures in PD. *Speech therapy in Parkinson's disease and Parkinsonism autumn school* (28-30 Octobre 2016 : Torres Vedras, Portugal). Intervenant invité.

Atkinson-Clement, C., Sadat, J., Pinto, S. (2016). Prise en charge de la dysarthrie dans la maladie de Parkinson : Comparaison des rééducations orthophoniques. *JNLF – Journées de Neurologie de Langue Française* (05-08 Avril 2016 : Nantes, France).

Communications affichées

Atkinson-Clement, C., Zénon, A., Cavazzini, E., Witjas, T., Fluchère, F., Baunez, C., Azulay, J-P., Eusebio, A. (2017). Effects of subthalamic nucleus high frequency stimulation and Levodopa treatment on decision-making processes in Parkinsonian patients. *NeuroFrance* (17-19 Mai 2017 : Bordeaux, France).

Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Berthelot, M., Quintas, V., Robert, D., Moreau, C., Pinto, S. (2017). Les dysarthries et leurs impacts psycho-sociaux. *JNLF – Journées de Neurologie de Langue Française* (28-31 Mars 2017 : Toulouse, France).

Mercier-D'oleac, C., Atkinson-Clement, C., Brulefert-Rejas, C., Desmoulins, M., Viallet, F., Pinto, S. (2017). Un dépistage de la dysphagie dans la maladie de Parkinson dès la consultation chez le neurologue ? *JNLF – Journées de Neurologie de Langue Française* (28-31 Mars 2017 : Toulouse, France).

Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., Coulon, O. (2016). Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's disease : review and meta-analysis with clinical considerations and neuroimaging parameters. *The MDS 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders* (19-23 Juin 2016 : Berlin, Germany).

Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A. (2015). Approche pluridisciplinaire et multimodale de la rééducation orthophonique intensive dans la maladie de Parkinson – Proposition d'un protocole expérimental. *3e édition de la Journée Annuelle des Doctorants du Laboratoire Parole et Langage* (27 novembre 2015 : Aix-en-Provence, France).

Atkinson-Clement, C., Maillet, A., Lebars, D., Lavenne, F., Fraix, V., Pollak, P., Thobois, S., Pinto, S. (2015). Subthalamic stimulation fails to restore additive function capacity in patients with Parkinson's disease : a combined hand and speech task pet study. *12e colloque de la société des neurosciences* (19-22 mai 2015 : Montpellier, France).

Table des matières

Préambule	19
Chapitre 1 :	
La maladie de Parkinson : Généralités	22
1.1 Étiologie et pathogénie	24
1.1.1 Données épidémiologiques	24
1.1.2 Origines	25
1.2 Symptomatologie	26
1.2.1 Atteintes motrices segmentaires et axiales	26
1.2.2 Atteintes cognitives	27
1.2.3 Atteintes psycho-comportementales	29
1.3 Prises en charge	30
1.3.1 Pharmacologie	30
1.3.2 Neurochirurgie	30
1.3.3 Symptômes axiaux et distaux	32
1.4 Physiopathologie	33
1.4.1 Les stades de Braak	33
1.4.2 Systèmes de boucles	35
1.4.3 Apports de la neuro-imagerie	38
1.4.3.1 IRM anatomique	39
1.4.3.2 IRM fonctionnelle	40
1.4.3.3 IRM de diffusion (Article 1)	42
1.5 Article 1 - Atkinson-Clement <i>et al.</i> , 2017a, <i>NeuroImage : Clinical</i>	48

Chapitre 2 :

La dysarthrie dans la maladie de Parkinson	64
2.1 Classification des dysarthries	67
2.1.1 La dysarthrie hyperkinétique	69
2.1.2 La dysarthrie ataxique	71
2.1.3 La dysarthrie spastique	72
2.1.4 La dysarthrie flasque	73
2.1.5 La dysarthrie mixte	74
2.1.6 La dysarthrie liée à une lésion du motoneurone supérieur	75
2.2 La dysarthrie parkinsonienne	76
2.2.1 La voix	77
2.2.2 La prosodie	78
2.2.3 L'articulation	80
2.3 Traitements et dysarthrie parkinsonienne	81
2.3.1 Pharmacologie et dysarthrie	81
2.3.2 Neurochirurgie et dysarthrie	82

Chapitre 3 :

Problématiques	90
---------------------------------	-----------

Chapitre 4 :

Axe 1 : Neuro-imagerie et comparaison axio-segmentaire	96
4.1 Modèles de la production de parole	98
4.1.1 (Gradient Order) Directions Into Velocities of Articulators	98
4.1.2 Vocal Tract ACTions	101
4.1.3 Modèle neuronal de la vocalisation	102
4.1.4 Noyaux gris centraux & cervelet	104
4.2 Données de neuro-imagerie dans la maladie de Parkinson	106
4.2.1 Les effets de la maladie	108
4.2.2 Les effets de la Lévodopa	111
4.2.3 Les effets de la stimulation subthalamique (Article 2)	113
4.3 Modèle de la production de parole dans la maladie de Parkinson	118
4.4 Article 2 - Atkinson-Clement <i>et al.</i> , 2017b, <i>Brain Imaging & Behavior</i>	124

Chapitre 5 :

Axe 2 : Aspects non-moteurs de la dysarthrie	142
5.1 Dysarthrie et cognition	144
5.1.1 Difficultés cognitives induites par la dysarthrie?	144
5.1.2 Composantes cognitives de la dysarthrie?	144
5.2 Efforts moteurs distal vs. axial	146
5.3 Modèles de prise de décision	147
5.3.1 Modèles généraux	147
5.3.2 Prise de décision et efforts	151
5.4 Prise de décision et motricité segmentaire (Article 3)	153
5.4.1 Effets de la Lévodopa sur la prise de décision	153
5.4.2 Noyau subthalamique et prise de décision	154
5.4.3 Synergie entre Lévodopa et stimulation subthalamique	156
5.5 Prise de décision et motricité axiale	163
5.5.1 Effets des traitements et de la nature de l'effort	165
5.5.2 Des différences inter-individuelles	167
5.5.3 Effort vocal et impulsivité	170
5.6 Article 3 - Atkinson-Clement <i>et al.</i> , <i>draft</i>	176

Chapitre 6 :

Axe 3 : Répercussions fonctionnelles de la dysarthrie	202
6.1 Outils d'évaluations des répercussions fonctionnelles d'un symptôme	204
6.2 Répercussions de la dysarthrie dans la maladie de Parkinson	205
6.2.1 Répercussions de la dysarthrie	205
6.2.2 Évaluations des répercussions de la dysarthrie	206
6.3 Comparaisons inter-dysarthries (Article 4)	208
6.3.1 Apports des données perceptivo-objectives (ClinRO / PerfO)	210
6.3.2 Pertinence des données psycho-sociales (PRO)	213
6.4 Comparaisons inter-linguistiques (Article 5)	216
6.4.1 Données descriptives	220
6.4.2 Ce que nous apprennent les évaluations cliniques	220
6.4.3 Apports des données acoustiques	223
6.4.4 Des répercussions fonctionnelles différentes?	224

6.4.5	Qui sont les patients qui présentent une plainte de parole?	225
6.5	Article 4 - Atkinson-Clement <i>et al.</i> , <i>Parkinsonism & Related Disorders</i>	232
6.6	Article 5 - Pinto <i>et al.</i> , 2016, <i>BMJ Open</i>	252

Chapitre 7 :

	Axe 4 : Rééducations de la dysarthrie	264
7.1	Les différentes méthodes de rééducation	266
7.1.1	Rééducations utilisant des outils	266
7.1.2	Les approches multiparamétriques	268
7.1.3	Rééducations basées sur le contrôle respiratoire	268
7.1.4	Les rééducations axées sur le rythme	268
7.1.5	Rééducations basées sur l'intensité vocale	271
7.2	Comparaison des rééducations (Article 6)	273
7.3	Rééducations de la parole et neuroplasticité	276
7.4	Article 6 - Atkinson-Clement <i>et al.</i> , 2015, <i>Neurodegenerative Disease Management</i> . . .	280

Chapitre 8 :

	Conclusion générale et perspectives	298
--	--	------------

Bibliographie	304
--------------------------------	------------

Table des abréviations

ACT	Vocal tract actions
ClinRo	Clinical-reported outcomes
DIP	Dysarthria impact profile
DMN	Default mode network
DTI	Diffusion tensor imaging
F0	Fréquence fondamentale
FA	Fraction d'anisotropie
FDA	Frenchay dysarthria assessment
(GO)DIVA	(Gradient order) Directions into velocities of articulators
GPe	Globus Pallidus externe
GPI	Globus pallidus interne
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LSVT	Lee Silvermann voice treatment
MCI	Mild cognitive impairment
MD	Diffusivité moyenne
MP	Maladie de Parkinson
NST	Noyau subthalamique
ObsrO	Observer-reported outcomes
OPERA	Overlap, precision, emotion, repetition, attention
PDQ-39	Parkinson's disease questionnaire - 39
PerfO	Performance outcomes
PPN	Noyau pédonculopontin
PRO	Patients-reported outcomes
SCP	Stimulation cérébrale profonde
SEP	Sound envelope processing & Synchronization and entrainment to a pulse
SNC	Substance noire pars compacta
SPSRQ	The sensitivity to punishment and sensitivity to reward questionnaire
TEP	Tomographie par émission de positons
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale
UUMN	Unilateral upon motor neuron
VBM	Voxel Based Morphometry
VHI	Voice handicap Index
Vim	Noyau ventro-intermédiaire du thalamus

Préambule

Le présent manuscrit est le fruit d'un long travail.

Réalisé dans l'art des contraintes qui savent si bien entourer le doctorat, il ne représente pas l'aboutissement satisfaisant d'un projet sur la durée, mais plutôt le premier pas qui entraînera les suivants.

De constructions en déconstructions, de rencontres en collaborations et en implications, le projet initialement envisagé a fini par se démultiplier.

Centré sur la maladie de Parkinson et sa capacité à dégrader la parole de ceux qui en souffrent, ce manuscrit permettra de produire – je l'espère – une vision plus large de ce symptôme.

Plus encore, le doctorat étant un exercice dont l'objectif est d'intégrer la recherche scientifique, nous avons pris ici un parti rédactionnel : ne pas détailler de manière exhaustive nos méthodologies et résultats, mais plutôt incorporer les connaissances générées à la littérature scientifique pré-existante. Bien entendu, le détail des méthodes et résultats est rendu accessible dans les articles publiés, soumis, ou en voie de l'être, disponibles à la fin de chacun des chapitres.

Ainsi, ce manuscrit est issu de projets partagés avec de nombreux collègues de disciplines et d'horizons variés (Neuropsychologie, Neurologie, Neuroimagerie, ORL, Orthophonie, Sciences du Langage).

Concernant sa lecture, il est à considérer comme un ensemble cohérent de projets autonomes les uns des autres, mais qui conjointement mettent en lumière un symptôme : la dysarthrie.

D'abord, deux chapitres introductifs sont proposés. L'un pour décrire la maladie de Parkinson, sa physiopathologie, sa symptomatologie et ses traitements. L'autre pour décrire de manière aussi exhaustive que possible la dysarthrie, ainsi que les effets des traitements pharmacologiques et neurochirurgicaux.

Avant d'intégrer nos axes de recherches, un bref chapitre permet de synthétiser les problématiques soulevées ainsi que l'imbrication des projets menés.

Le manuscrit s'articule ensuite autour de quatre axes de recherches au sein desquels la parole est abordée de la manière la plus transversale possible.

En premier lieu à échelle cérébrale :

Comment la parole (dys)fonctionne-t-elle dans la maladie de Parkinson ?

Mais également au travers de ses implications comportementales :

En quoi la motricité de la parole peut-elle être influencée par des facteurs non-moteurs ?

En passant par une échelle individuelle :

Comment la parole affecte-t-elle le quotidien des patients ?

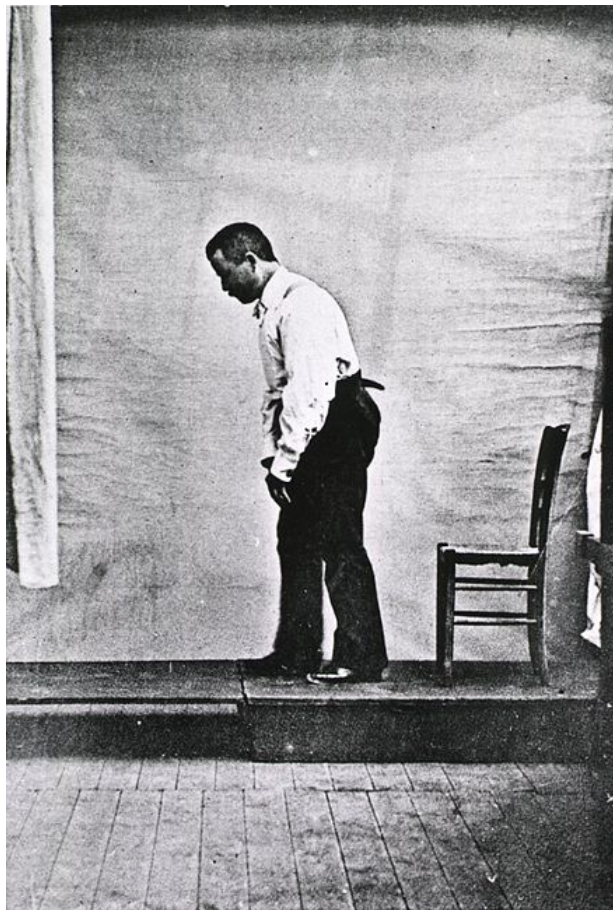
Et terminant sur une vision plus clinique :

Comment prendre en charge la dysarthrie dans la maladie de Parkinson ?

Enfin, et dans un dernier temps, une conclusion générale est proposée, résumant l'ensemble des résultats obtenus, et des questionnements soulevés.

Chapitre 1

La maladie de Parkinson : Généralités



Nouvelle iconographie de la Salpêtrière

(Vol.5, 1892)

Au cours de ce premier chapitre introductif, nous présenterons la maladie de Parkinson de manière globale. Elle sera abordée au travers des données épidémiologiques disponibles, de sa symptomatologie motrice et non motrice, de ses prises en charge pharmacologique et neurochirurgicale, mais également de sa physiopathologie.

1.1 Étiologie et pathogénie

Décrite pour la première fois de manière précise en 1817, la Maladie de Parkinson (MP ; ou *Shaking Palsy*) est une pathologie neurodégénérative associée au vieillissement (Parkinson, 1817). Il s'agit d'un syndrome extrapyramidal qui se manifeste par une symptomatologie évolutive particulièrement observable au niveau des fonctions motrices des patients. Toutefois, elle atteint également les sphères végétative, cognitive et psycho-comportementale.

1.1.1 Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques concernant la MP sont relativement parcellaires. Sa prévalence est toutefois associée au vieillissement de la population, affectant près de 1.7% des personnes de plus de 65 ans en Europe (de Rijk *et al.*, 2000) mais pouvant atteindre 2.9% chez les plus de 80 ans (Pringsheim *et al.*, 2014). Il n'existe aucune étude récente portant sur sa prévalence en France, mais nous pouvons estimer qu'il y aurait entre 100 000 et 150 000 patients, et près de 9 000 nouveaux cas seraient répertoriés chaque année (Tison *et al.*, 1994). De fait, la MP est l'atteinte neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique après les accidents vasculaires cérébraux.

Le ratio hommes / femmes reste controversé connu bien qu'il soit admis que les hommes soient plus affectés par la MP. Certaines études estiment qu'ils seraient deux fois plus touchés (Baldereschi *et al.*, 2000), tandis que d'autres rapportent une prédominance masculine moins marquée (Liu *et al.*, 2016 ; Pringsheim *et al.*, 2014 ; Tanner, 1992).

Concernant le pronostic, une récente méta-analyse a estimé que l'espérance de vie des patients varie entre 7 et 14 années après le diagnostic (Macleod *et al.*, 2014). Ce dernier est d'autant plus défavorable lorsque les patients sont diagnostiqués tardivement, mais également quand ils développent des troubles cognitifs (Macleod *et al.*, 2014). Ces chiffres restent à considérer avec prudence compte tenu de l'importante hétérogénéité qui existe entre les patients.

1.1.2 Origines

Les causes de la MP restent d'origine inconnue, ce qui lui vaut l'appellation de maladie « *idiopathique* ». Si certaines hypothèses environnementales et génétiques sont admises, elles concernent une part modeste des patients.

Par exemple, le MPTP (substance proche de l'héroïne ; 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine) serait fréquemment associé à l'apparition de la maladie sous sa forme iatrogène. Présent dans de nombreux pesticides et insecticides, il rend partiellement compte de la proportion de malades vivants en milieu rural (Liu *et al.*, 2016 ; notons que son usage est aujourd'hui interdit en Europe). Les cas iatrogènes, non dégénératifs, peuvent aussi résulter d'une consommation accrue et chronique de certains neuroleptiques (López-Sendón *et al.*, 2012).

S'agissant des aspects génétiques, à l'heure actuelle près de 26 loci seraient impliqués dans la MP, concernant environ 10% des patients, bien qu'aucun ne permette de prédire la survenue de la maladie de manière certaine (Lill, 2016). Il est cependant connu que les personnes ayant un historique familial de MP sont plus à risque (Liu *et al.*, 2016), mais également que les patients diagnostiqués avant 50 ans présentent plus fréquemment des modifications génétiques connues (Tanner *et al.*, 1999).

Enfin, certaines recherches s'orientent vers des facteurs de comorbidité. Par exemple, le cholestérol (Tanner, 2010), la consommation de lait, le travail de nuit, l'utilisation de statines et de vitamine B6, ou plus récemment la consommation accrue au cours de l'adolescence de MDMA (pour méthylendioxy-méthamphétamine), aussi appelée « *ecstasy* » semblent majorer les risques de développer la maladie (Costa *et al.*, 2013). À l'inverse, certains facteurs protecteurs sont recherchés, telle la consommation de tabac ou de caféine de manière modérée (Hernán *et al.*, 2002).

Pour l'heure, la MP reste une maladie idiopathique d'origine multifactorielle. Il est envisageable que des effets croisés entre facteurs environnementaux et génétiques puissent rendre compte du déclenchement de la maladie (Lill, 2016).

1.2 Symptomatologie

La MP est une pathologie invalidante comprenant une large symptomatologie. Outre les symptômes d'ordre végétatifs ou sensoriels (*e.g.* anosmie, constipation, hypotension orthostatique) que nous n'aborderons pas ici, la MP se caractérise par des signes moteurs, cognitifs et comportementaux.

1.2.1 Atteintes motrices segmentaires et axiales

Le spectre de la symptomatologie motrice associé à la MP est particulièrement étendu. Cependant, trois symptômes sont présents dans une large majorité de cas et regroupés sous le terme de « *triade symptomatique* », comprenant le tremblement de repos, la rigidité et l'akinésie (Marsden, 1994).

Le tremblement de repos, présent dans 70 à 90% des cas (DeMaagd & Philip, 2015), est décrit par la *Movement Disorder Society* comme étant :

“[a] tremor that occurs in a body part that is not voluntarily activated and is completely supported against gravity. [...] The tremor amplitude increases during mental stress or when movements of another body part are performed.” (Deuschl *et al.*, 1998).

Le tremblement est présent au repos, lent (4 à 6 Hz) et de forte amplitude. Cela diffère des tremblements associés à d'autres pathologies neurologiques (*e.g.* Tremblement Essentiel).

La rigidité quant à elle se manifeste par une augmentation importante du tonus musculaire, entraînant une résistance au mouvement passif et induisant une difficulté à effectuer les mouvements (80 à 90% des patients ; DeMaagd & Philip, 2015).

Bradykinésie, akinésie et hypokinésie sont généralement regroupées sous le seul terme d'akinésie. La première correspond à une lenteur d'exécution du mouvement, la seconde se manifeste par une rareté des mouvements et la dernière par une diminution de leur amplitude. Les patients présentent ainsi des difficultés pour initier leurs gestes, les changer de direction et les arrêter en cours d'exécution (80 à 90% des patients ; DeMaagd & Philip, 2015).

Dernier des troubles majeurs de la MP, l'instabilité posturale se caractérise par des altérations de

l'équilibre et de la posture (se manifestant parfois par une camptocormie ou un syndrome de la tour de Pise).

Il existe également d'autres symptômes, présents chez une proportion variable de patients et ne faisant pas l'objet d'indicateurs diagnostiques de premier ordre. Ainsi, la marche est fortement altérée avec un arrêt du balancement des bras et dans certain cas un « *freezing* » : un arrêt de la marche lorsque les patients sont confrontés à des stimuli externes (Okuma, 2014 pour revue). De plus, l'écriture apparaît progressivement comme micrographique, irrégulière et lente, la rendant illisible (dysgraphie parkinsonienne ; Letanneux *et al.*, 2014 pour revue). La sphère oro-faciale est aussi affectée, avec une hypomimie (Bologna *et al.*, 2013 pour revue), des troubles de la déglutition (dysphagie ; Suttrup & Warnecke, 2016 pour revue) et de la parole (dysarthrie ; Brabenec *et al.*, 2017 pour revue).

1.2.2 Atteintes cognitives

La MP est toutefois bien plus étendue et affecte également les sphères non motrices. Des troubles cognitifs sont observables chez une forte proportion de patients, bien que moins marqués que les troubles moteurs. Les répercussions cognitives de la MP font toujours l'objet de débats au sein de la communauté scientifique. Le déclin cognitif a longtemps été considéré comme tardif, mais il est aussi important de noter que certains suggèrent qu'ils puissent précéder l'apparition des symptômes moteurs (Pont-Sunyer *et al.*, 2015).

Au même titre que sur le plan moteur, il semble exister un ralentissement cognitif dans la MP, appelé « *bradyphrénie* ». Compte tenu de la complexité à s'affranchir de composantes motrices inhérentes à la pathologie, ce symptôme est toujours débattu. Pourtant, il est fréquemment rapporté par les patients (58%, mais ce chiffre atteint 83% lorsque les patients ne sont pas sous traitement, en faisant l'atteinte cognitive la plus évoquée par les patients ; Witjas *et al.*, 2002).

Des troubles visuo-spatiaux (Cronin-Golomb & Braun, 1997) et visuo-constructifs (Vera-Cuesta *et al.*, 2006) sont également relevés et s'expliquent par l'atteinte des voies visuelles. Ils peuvent se manifester par des difficultés à percevoir les contrastes, discriminer les couleurs, identifier les mouvements ainsi que les profondeurs, provoquant un déficit de coordination visuo-motrice.

Les fonctions attentionnelles, et plus particulièrement d'attention focalisée (Dujardin *et al.*, 2013) et soutenue (Dujardin *et al.*, 2007) sont aussi dégradées dans la MP. Ces modalités de l'atten-

tion correspondent à la capacité à ignorer certains stimuli pour répondre de manière adéquate à d'autres, ainsi qu'à maintenir son attention pendant une longue durée. Elles seraient affectées dès le début de la pathologie, et ne cesseraient de se détériorer.

Les fonctions mnésiques semblent aussi altérées, bien qu'elles soient hautement dépendantes des fonctions attentionnelles. Les principales composantes touchées seraient les mémoires de travail (Lewis, Dove, *et al.*, 2003), épisodique, procédurale, ainsi que visuo-spatiale (Erickson *et al.*, 2010).

Enfin, les fonctions exécutives sont probablement les plus déficitaires chez les patients atteints de la MP et font l'objet de nombreux travaux (pour revue, Kudlicka *et al.*, 2011). Aujourd'hui, 39% des patients atteints de la MP souffriraient d'un syndrome dysexécutif (Godefroy *et al.*, 2010). Les capacités de planification de l'action (Lewis, Cools, *et al.*, 2003 ; Weintraub *et al.*, 2005), de résistance à l'interférence (Weintraub *et al.*, 2005) et de flexibilité cognitive (Azuma *et al.*, 2003) montrent des déficits notables chez les patients. Cette détérioration des fonctions exécutives serait principalement causée par la perte de neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale, directement reliée au cortex préfrontal (Carbon & Marié, 2003).

Les altérations cognitives sont couramment rapportées dans la littérature scientifique, faisant maintenant l'objet de critères diagnostiques définis par la *Movement Disorder Society Task Force* pour les patients présentant un *Mild Cognitive Impairment* (MP-MCI ; Litvan *et al.*, 2012) ou une démence (Emre *et al.*, 2007) associé à la MP.

Les données épidémiologiques concernant la proportion de patients présentant des troubles cognitifs dans la MP sont hétérogènes. Une récente méta-analyse portant sur 14 études indique qu'il y aurait 22.8% de MP-MCI et 21.4% de patients avec une démence, soit près de la moitié des patients qui présenteraient une altération cognitive (Yarnall *et al.*, 2013). Les résultats sont variables en raison des critères diagnostics appliqués. Ainsi, certaines études signalent que la proportion de MP-MCI peut varier de 2.4 à 22% selon les critères employés (Weintraub *et al.*, 2015). Parmi les troubles cognitifs associés à la maladie, les difficultés exécutives seraient les plus représentées (11% des patients selon Yarnall *et al.*, 2014 ; 27.7% selon Q. Wang *et al.*, 2014 ; 59.1% selon R.L. Yu *et al.*, 2012 ; 100% selon Muslimovic *et al.*, 2005).

Certains auteurs considèrent aujourd'hui que le déclin cognitif dans la MP est « *common and relatively quick* » (Pigott *et al.*, 2015), mais également qu'il aurait d'importantes répercussions, pouvant même aggraver le pronostic des patients (Oosterveld *et al.*, 2015).

1.2.3 Atteintes psycho-comportementales

La MP affecte couramment la sphère psycho-comportementale. Ceci peut se manifester par des troubles de l'humeur, et plus précisément des symptômes dépressifs (pour revue : Aarsland *et al.*, 2011) accompagnés de troubles anxieux, parfois visibles sous la forme de troubles paniques, de phobies ou d'un syndrome d'anxiété généralisé. Plus encore, l'apathie est largement répandue, s'exprimant par des absences de motivation, un manque d'initiative, une indifférence, et parfois un retrait social (pour revue : Pagonabarraga *et al.*, 2015). Il est aussi rapporté une incapacité à ressentir des émotions positives, nommée anhédonie (pour revue : Assogna *et al.*, 2011).

Une méta-analyse menée en 2011 a porté sur les troubles psycho-comportementaux observés dans la MP pour en déterminer la prévalence (Kaji & Hirata, 2011). Ainsi, une faible proportion de patients présenterait un trouble psycho-comportemental isolé (apathie : 2% ; dépression : 2% ; anhédonie : 29%), ils seraient au contraire fréquemment associés (anhédonie et apathie : 29% ; anhédonie et dépression : 4% ; anhédonie, apathie et dépression : 13%). Quant à l'anxiété, une récente méta-analyse estime que 31% des patients présenteraient des troubles anxieux (Broen *et al.*, 2016).

Notons également que la MP s'accompagne fréquemment de comportements impulsifs et compulsifs (dysfonctionnement du contrôle des impulsions, syndrome de dysrégulation dopaminergique, comportement de *punding*), bien qu'il semble que ces derniers soient principalement imputables aux traitements médicamenteux (pour revue, *cf.* Zhang *et al.*, 2014).

Ces symptômes psycho-comportementaux ont des effets majeurs : ils peuvent accentuer d'autres difficultés inhérentes à la MP. Une étude publiée en 2009 a mis en lumière des liens entre la dépression chez des patients atteints de la MP et une diminution des scores à des tests cognitifs (Santangelo *et al.*, 2009).

1.3 Prises en charge

1.3.1 Pharmacologie

La pharmacologie représente la première approche thérapeutique dans le cadre de la MP. Il existe trois grandes catégories de traitements médicamenteux visant systématiquement à augmenter les taux de dopamine dans les structures sous-corticales :

- 1) en apportant le précurseur de la dopamine (la Lévodopa) ;
- 2) en stimulant les récepteurs dopaminergiques (par des agonistes dopaminergiques) ;
- 3) en inhibant la dégradation de la dopamine dans la synapse (par des Inhibiteurs de la Catéchol-O-MéthylTransférase ou des Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase-B).

Des traitements complémentaires existent, comme l'amantadine ou les anti-cholinergiques qui peuvent modérer d'autres symptômes (pour revue sur l'ensemble des molécules utilisées, *cf.* Goetz *et al.*, 2005).

Si chacun de ces traitements présente une série d'avantages, des effets secondaires sont à considérer tant à court qu'à long terme. Pour se faire, une stratégie thérapeutique est mise en place, généralement au cas par cas (pour revue sur les différentes stratégies recommandées, *cf.* Ferreira *et al.*, 2013). Le traitement le plus efficace reste la Lévodopa, mais du fait qu'elle induise des complications motrices, les stratégies thérapeutiques employées visent à retarder ou réduire sa consommation. Les autres traitements sont principalement utilisés dans cet objectif (sans compter sur leurs effets non moteurs qui peuvent être recherchés).

1.3.2 Neurochirurgie

Dans un second temps, la neurochirurgie fonctionnelle peut être recommandée pour certains patients. Il s'agit quasi-exclusivement d'opérations de stimulation cérébrale profonde (SCP) consistant à implanter une électrode de stimulation dans une structure cérébrale spécifique. Initialement, cette méthode a été développée pour trois pathologies du mouvement (MP, tremblement essentiel et dystonie) et trois cibles spécifiques (noyau subthalamique [NST], globus pallidus interne [GPi] et noyau ventro-intermédiaire du thalamus [Vim] ; *cf.* Figure 1.1). Toutefois, depuis l'introduction de ce procédé chez l'humain en 1987 (Benabid *et al.*, 1987), de nombreuses autres

cibles et pathologies ont été visées. Il est ainsi possible de référencer aujourd'hui une vingtaine de pathologies et une quarantaine de cibles différentes (Hariz *et al.*, 2013).

Concernant la MP, trois cibles sont utilisées selon la symptomatologie des patients, auxquelles il faut rajouter deux structures ciblées à titre expérimental. La première (et la plus pratiquée) est le NST car sa stimulation engendre le bénéfice clinique le plus important (Benazzouz *et al.*, 1993). Le GPi est aussi une cible de choix, bien qu'il soit davantage stimulé pour les patients qui présentent une symptomatologie marquée par de fortes dyskinésies (Siegfried & Lippitz, 1994). Le Vim (moins pratiqué) est quant à lui recherché pour les patients ayant de forts tremblements (Benabid *et al.*, 1987). Enfin, le noyau pédonculopontin (PPN; Plaha & Gill, 2005) et la *Zona Incerta* (proche du NST; Plaha, 2006) sont visés à titre expérimental, en particulier pour répondre au *freezing* de la marche (PPN) ou pour un bénéfice moteur possiblement supérieur à celui des autres cibles (*Zona Incerta*).

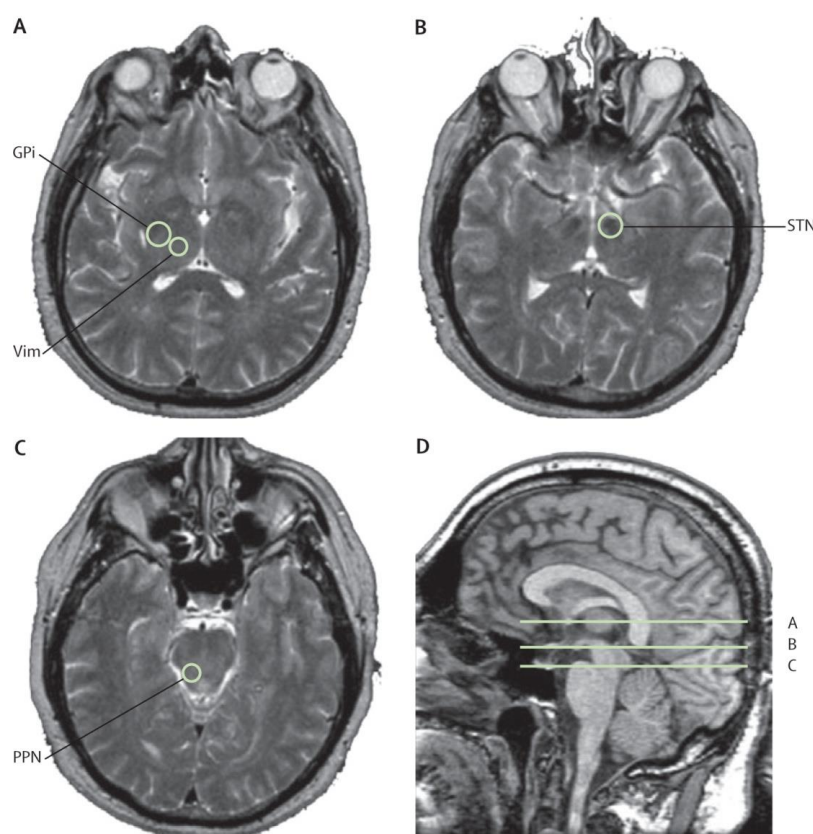


FIGURE 1.1 – Localisation des différentes cibles de stimulation cérébrale profonde visées dans la maladie de Parkinson (Fasano *et al.*, 2012).

GPi : Globus pallidus interne; *PPN* : Noyau pédonculopontin; *STN* : Noyau subthalamique; *Vim* : Noyau ventro-intermédiaire du thalamus.

La SCP nous informe ainsi quant à la physiopathologie de la MP. Les trois cibles pratiquées (NST, GPi et Vim) ainsi que les deux cibles expérimentales (PPN et *Zona Incerta*) font maintenant partie intégrante des connaissances et des modèles physiopathologiques de la MP. Toutefois, tous les symptômes de la maladie ne répondent pas de manière univoque à ces traitements.

1.3.3 Symptômes axiaux et distaux

Dans le cadre de la MP, il existe une dichotomie entre deux grandes catégories de symptômes. Certains vont être dits distaux (affectant les membres à distance du tronc) et d'autres axiaux (dans l'axe du corps, comme la marche, l'équilibre postural ou la production de parole).

Tant la Lévodopa que la SCP apportent des bénéfices intéressants sur les symptômes distaux. Cependant, ces traitements montrent des effets inconsistants sur les symptômes axiaux. Cette variabilité de résultats s'explique par une physiologie différente. Si le contrôle des actes distaux relève davantage des circuits corticospinaux, la motricité axiale, à l'exception de la sphère orofaciale, dépend essentiellement des circuits réticulospinaux et vestibulospinaux (Lawrence & Kuypers, 1968a, 1968b). Toutefois, après quelques années d'évolution de la maladie, les signes axiaux deviennent les symptômes les plus prédominants (Hely *et al.*, 2005). Après 15 années d'évolution de la maladie, 84% des patients présenteraient une altération cognitive, et 48% seraient dits déments. 50% souffriraient de troubles de la déglutition, 81% chuteraient de manière fréquente aboutissant à des fractures dans au moins 23% des cas. 35% présenteraient une hypotension orthostatique et 41% une incontinence urinaire. L'ensemble de ces atteintes conduit bien entendu à une perte d'autonomie (Hely *et al.*, 2005).

1.4 Physiopathologie

La physiopathologie de la MP est étudiée depuis de nombreuses années. Les modèles et connaissances générés permettent aujourd'hui une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie, de sa symptomatologie ou encore des mécanismes d'action des traitements employés.

1.4.1 Les stades de Braak

En 2003, Braak et son équipe réalisent une large étude post-mortem sur 41 personnes anciennement diagnostiquées de la MP, et deux groupes de 69 et 58 cerveaux contrôles sains (Braak *et al.*, 2003). À l'aide de ces autopsies, et d'un immunomarquage de l' α -synucléine, ils proposent de classer la maladie selon six stades d'évolution et de propagation des Corps de Lewy (accumulation anormale de protéines, principalement composé d' α -synucléine; *cf.* Table 1.1, Figures 1.2 et 1.3).

TABLE 1.1 – *Stades d'évolution de la maladie de Parkinson et localisation des atteintes physiopathologiques (Braak et al., 2003).*

Stade 1 Bulbe Rachidien	Lésions des noyaux moteurs dorsaux IX/X et/ou de la zone réticulée intermédiaire
Stade 2 Bulbe Rachidien et Noyau Tegmental du Pont	Lésions du Stade 1 et lésions du noyau caudal du raphé, du noyau réticulaire gigantocellulaire et du complexe coeruleus-subcoeruleus
Stade 3 Mésencéphale	Lésions du Stade 2 et lésions du mésencéphale, en particulier de la substance noire <i>pars compacta</i>
Stade 4 Noyaux Grix Centraux et Mésocortex	Lésions du Stade 3 et lésions du prosencéphale, du mésencéphale temporal et de l'allocortex
Stade 5 Néocortex	Lésions du Stade 4 et lésions des aires associatives sensorielles du néocortex et du cortex préfrontal
Stade 6 Néocortex	Lésions du Stade 5 et lésions des aires associatives sensorielles du néocortex et des aires prémotrices, et parfois des aires primaires sensorielles et du cortex moteur primaire

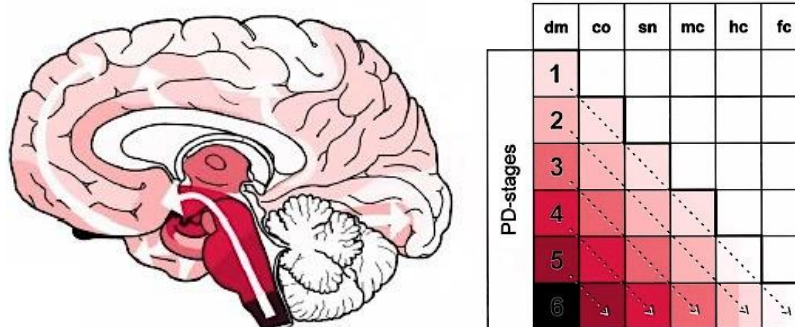


FIGURE 1.2 – Évolution de la concentration en α -synucléine en fonction des stades d'évolution de la maladie de Parkinson (Braak et al., 2003).

co : Complexe coeruleus-subcoeruleus; dm : Noyau moteur dorsal des nerfs vague et glossopharyngien; fc : Régions associatives prémotrices et sensorielles; hc : Régions sensorielles associatives et préfrontales; mc : Mésocortex temporal antéro-médian; sn : Substance noire.

Cette étude est la première à proposer un modèle des lésions induites par la MP qui seraient diffuses et évolutives. Ces résultats physiopathologiques pourraient expliquer une large part des symptômes non dopaminergiques observés de manière croissante dans le décours évolutif de la maladie. De fait, il est intéressant d'utiliser les outils d'imagerie *in vivo* pour tenter de comprendre les liens pouvant exister entre lésions cérébrales extra-striées et symptomatologie dans la MP. Si à l'heure actuelle l'hypothèse de Braak est toujours considérée valide, elle fait l'objet de discussions à partir de données obtenues chez l'humain (Brooks, 2010).

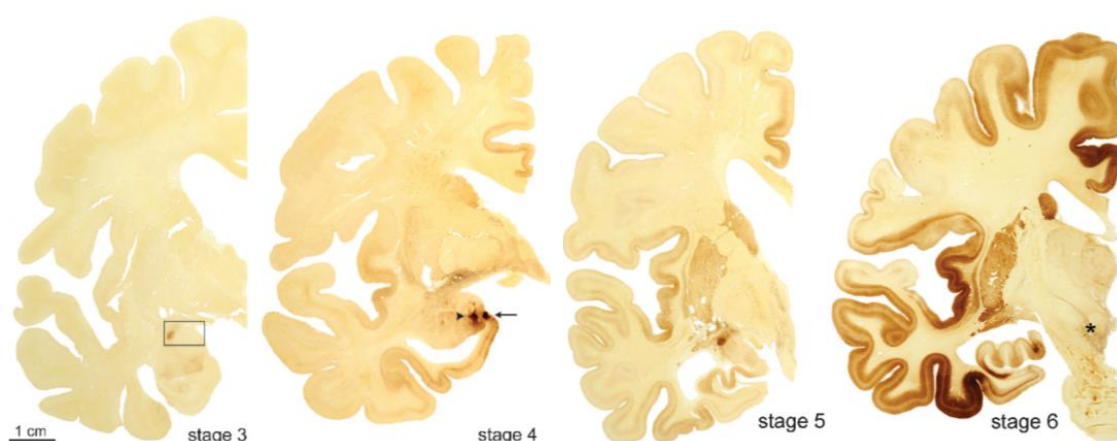


FIGURE 1.3 – Progression des lésions cérébrales pour les stades 3 à 6 de Braak pour la maladie de Parkinson (Braak & Del Tredici, 2009).

1.4.2 Systèmes de boucles

Historiquement, les modèles en boucles (cortico-sous-corticales) sont les plus utilisés pour comprendre la maladie. Les systèmes les plus connus dans le cadre de la MP concernent les réseaux modulés par la dopamine. Élaborées par Alexander et ses collaborateurs (Alexander *et al.*, 1986) puis adaptées à la MP (Bergman *et al.*, 1990), plusieurs boucles ont été identifiées (*cf.* Figure 1.4) : deux motrices (cortex moteur et prémoteur pour la première, oculomoteur pour la seconde), deux associatives (cortex préfrontal dorsolatéral et cortex orbitofrontal) et une limbique (cortex cingulaire antérieur).

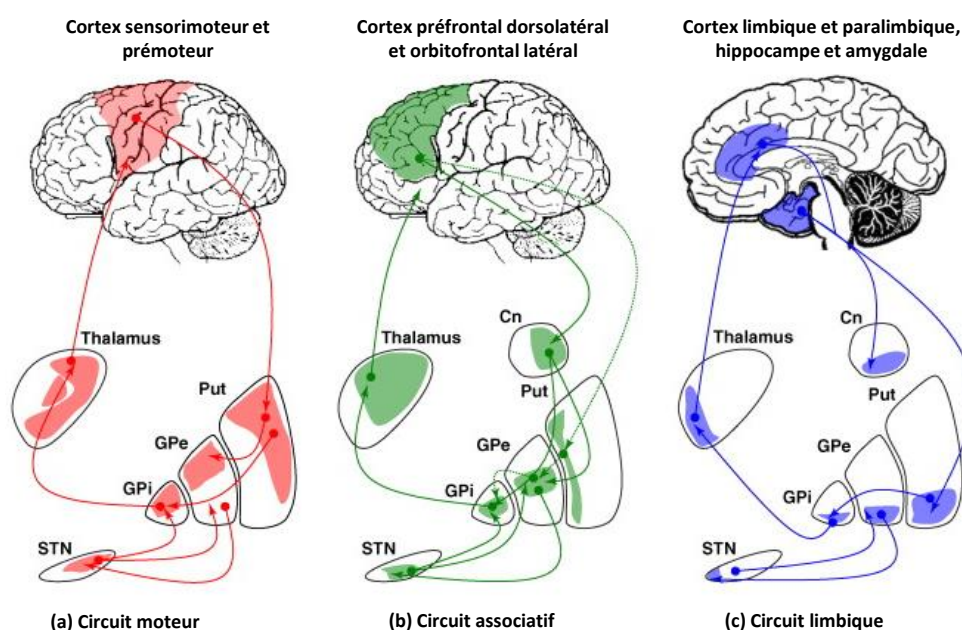


FIGURE 1.4 – Boucles cortico-sous-corticales (a) motrice, (b) associative et (c) limbique (adaptée de Krack *et al.*, 2010).

Cn : Noyau caudé; GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; Put : Putamen; STN : Noyau subthalamique.

L'intégralité de ces voies implique la libération de dopamine effectuée par la Substance Noire *pars compacta* (SNc). L'impact de la MP sur la boucle motrice est le plus détaillé (*cf.* Figure 1.5). De fait, trois voies motrices sont identifiées : la voie directe qui favorise le mouvement (Putamen [D1] – GPi – Thalamus), la voie indirecte qui le bloque (Putamen [D2] – GPe – GPi – Thalamus) et la voie hyperdirecte qui le stoppe (NST – GPi – Thalamus).

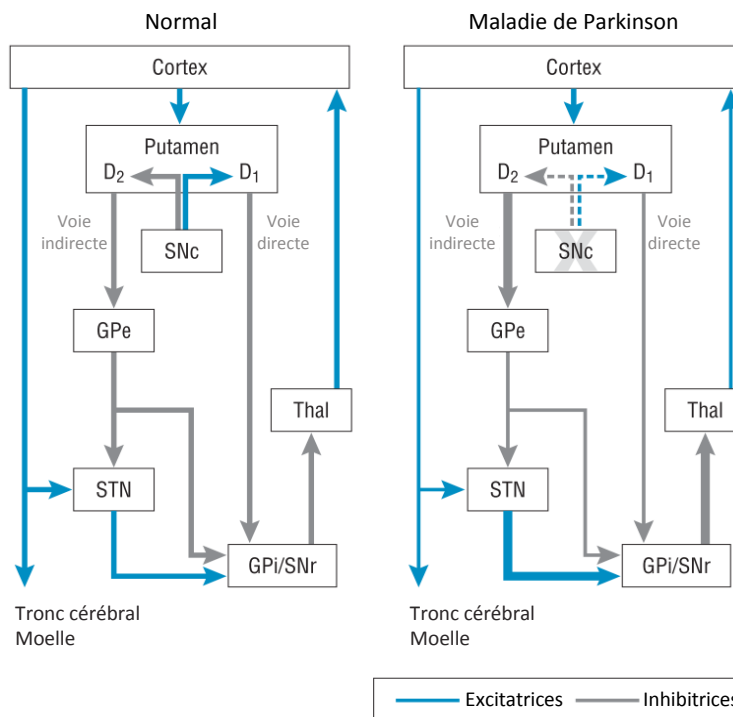


FIGURE 1.5 – Voies cortico-sous-corticales motrices dans (gauche) un cadre normal et (droite) dans la maladie de Parkinson (adaptée de Miocinovic et al., 2013).

GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; SNc : Substance noire pars compacta; SNr : Substance noire pars Reticula; STN : Noyau subthalamique; Thal : Thalamus.

Dans le cas de la MP, le manque en dopamine engendre un déséquilibre entre les voies directe et indirecte en faveur de cette dernière. Ceci entraîne une inhibition corticale, altérant la capacité à produire des mouvements. Ces modèles de boucles sont fréquemment enrichis d'autres structures cérébrales qui jouent un rôle primordial dans la réalisation de mouvements. Outre les réseaux cortico-sous-cortico-thalamo-corticaux, il semble qu'un système ponto-cérébelleux soit également impliqué (cf. Figure 1.6).

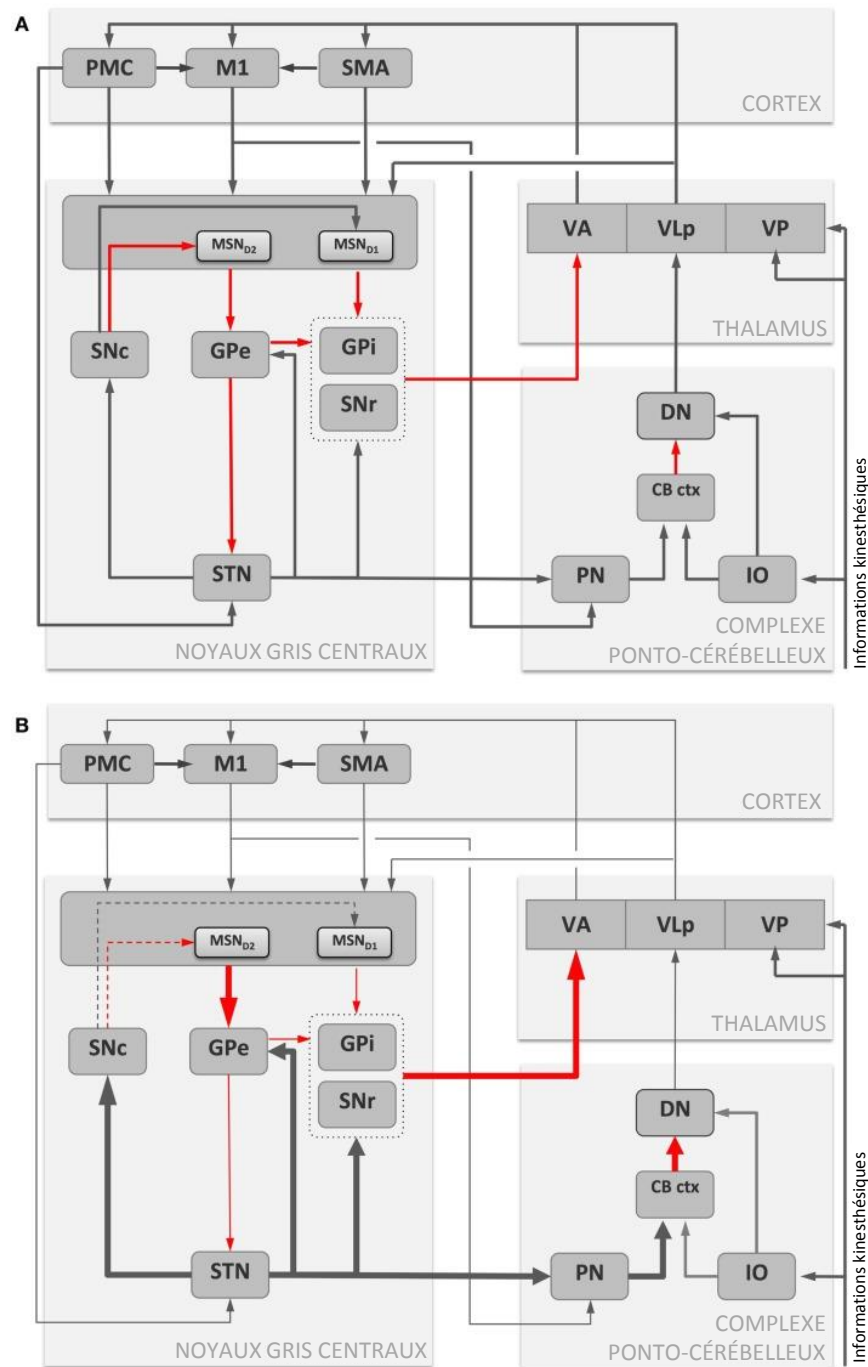


FIGURE 1.6 – Boucles cortico-thalamo-sous-cortico-ponto-cérébello-thalamo-corticales dans (A) un cadre normal et (B) dans le cas de la maladie de Parkinson (adaptée de Kishore et al., 2014).

CB ctx : Cortex cérébelleux; DN : Noyau denté; GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; IO : Olive inférieure; M1 : Cortex moteur primaire; MSN : Neurones épineux de taille moyenne; PMC : Cortex prémoteur; PN : Noyau pontin; SMA : Aire motrice supplémentaire; SNc : Substance noire pars compacta; SNr : Substance noire pars reticula; STN : Noyau subthalamique; VA : Noyau ventro-antérieur du thalamus; VLp : Noyau ventro-latéral du thalamus; VP : Noyau ventro-postérieur du thalamus.

Ces modèles sont particulièrement performants puisqu'ils permettent de rendre compte d'une large part de la symptomatologie associée à la MP. Concernant les effets des principaux traitements, la Lévodopa agit au niveau du putamen, favorisant l'action de la voie directe et inhibant la voie indirecte. La SCP joue quant à elle un rôle équivalent à une lésion. De fait, léser le NST, le GPi ou le Vim permet de maximiser les sorties motrices.

Cependant, ces modèles de boucles ne rendent pas parfaitement compte des effets des traitements, et tout particulièrement de la SCP, donnant lieu au « *paradoxe de la neurochirurgie* » (Marsden & Obeso, 1994). En effet, en suivant ces modèles, la SCP devrait entraîner une hyperkinésie. À ce paradoxe, deux hypothèses peuvent être proposées (pour revue, cf. Devos *et al.*, 2005). La première est anatomique et suggère que les noyaux sous-corticaux aient des territoires fonctionnels distincts, ce qui pourrait aussi rendre compte de bénéfices cliniques et d'effets secondaires différents selon la position des électrodes de stimulation (*e.g.* Castrioto *et al.*, 2014). La seconde est davantage physiologique et suppose que la SCP ne va pas avoir un effet simplement inhibiteur, mais qu'elle aurait tendance à réduire la transmission de patterns d'activations anormaux de la part des noyaux ciblés (*e.g.* Brown *et al.*, 2001).

Toutefois, et comme indiqué précédemment, la MP impacte d'autres systèmes non dopaminergiques. Ceci explique que les traitements pharmacologiques et neurochirurgicaux actuels ne répondent pas à l'intégralité de la symptomatologie associée à la MP.

1.4.3 Apports de la neuro-imagerie

Les travaux réalisés par Braak et son équipe postulent ainsi pour une MP intégrant une physiopathologie diffuse, touchant les voies motrices, mais également d'autres systèmes (Braak *et al.*, 2003). Dès lors, de nombreuses études ont été réalisées chez l'humain pour déterminer, *in vivo*, quelles étaient les lésions cérébrales observables. Pour ce faire, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode de choix. Elle permet d'étudier avec une précision spatiale intéressante et temporelle satisfaisante (dans le cas de l'IRM fonctionnelle) les lésions induites par la MP. De plus, cette méthode d'imagerie peut être réalisée via plusieurs acquisitions, anatomique, fonctionnelle et par tenseur de diffusion, apportant des informations différentes sur la physiopathologie associée à la MP.

1.4.3.1 IRM anatomique

Les récentes avancées relatives aux traitements statistiques des données issues de la neuro-imagerie ont permis l'extraction d'informations supplémentaires de ces clichés. Ainsi, la *Voxel Based Morphometry (VBM)* permet d'observer de fins changements volumétriques au niveau des aires cérébrales désirées, donnant lieu à l'observation d'éventuelles atrophies corticales. Cette approche est en plein essor depuis le début des années 2000. Pour l'heure, trois méta-analyses ont permis d'identifier plus précisément les apports du *VBM* dans la MP. Il semblerait que les gyri frontal inférieur et temporal supérieur soient atteints, tout comme l'insula et les aires pariétales (Pan *et al.*, 2012; Shao *et al.*, 2014; F. Yu *et al.*, 2015; cf. Figure 1.7).

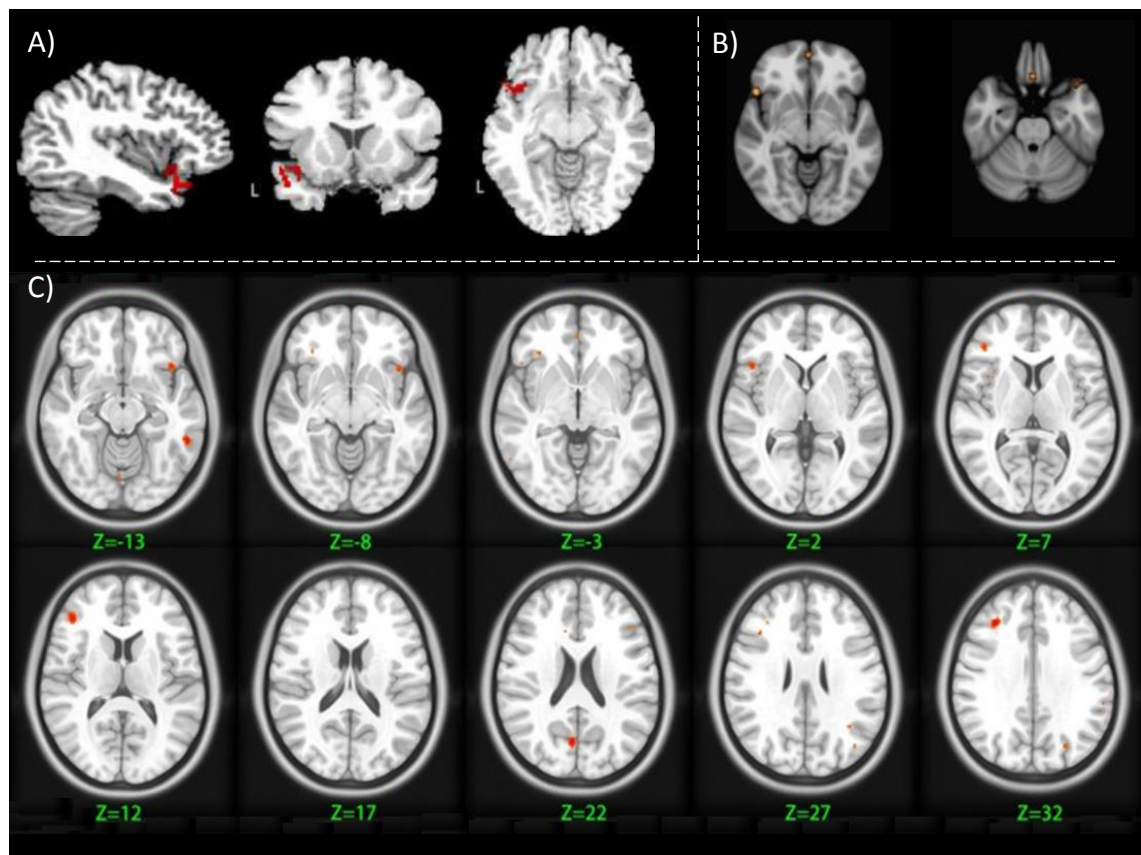


FIGURE 1.7 – Résultats des méta-analyses en *Voxel Based Morphometry* pour (A) Pan *et al.*, 2012 (gyri frontal inférieur et temporal supérieur et insula), (B) F. Yu *et al.*, 2015 (gyri frontal inférieur et temporal supérieur) et (C) Shao *et al.*, 2014 (gyri frontal médian et inférieur, précentral, temporal médian, précuneus et lobule pariétal supérieur).

L'IRM anatomique est aussi employée pour l'aide au diagnostic différentiel (e.g. pour l'atrophie multi-systématisée : Chen *et al.*, 2014; Planetta *et al.*, 2015; Tir *et al.*, 2009; e.g. pour la paralysie supra-nucléaire progressive : Cordato *et al.*, 2005; Salvatore *et al.*, 2014) et pour discriminer des patients atteints de la MP selon leur symptomatologie (e.g. pour la latéralité des symptômes moteurs : E.-Y. Lee *et al.*, 2015; les troubles du sommeil : Salsone *et al.*, 2014; le *freezing* de la marche : Rubino *et al.*, 2014; les dyskinésies : Cerasa *et al.*, 2013; les troubles de l'odorat : J.E. Lee *et al.*, 2014; l'impulsivité : Biundo *et al.*, 2015; les hallucinations visuelles : Pagonabarraga *et al.*, 2014; la dépression : Kostić *et al.*, 2010; le MP-MCI : Agosta *et al.*, 2014; Biundo *et al.*, 2013; Mak *et al.*, 2015; Noh *et al.*, 2014; Segura *et al.*, 2014; et même avec un *subjective cognitive impairment* : Hong *et al.*, 2012).

De fait, la *VBM* s'avère performante tant pour distinguer des patients atteints de la MP de sujets sains, que pour observer des liens entre une symptomatologie spécifique et certaines atteintes corticales.

1.4.3.2 IRM fonctionnelle

Il existe de nombreuses méthodes permettant d'étudier des atteintes neuro-fonctionnelles. Nous ne présenterons ici que les altérations fonctionnelles liées à une tâche de *resting state*. Cette dernière consiste à demander au patient de ne rien faire lors de l'acquisition, et ainsi à se concentrer uniquement sur lui-même. Elle permet de mettre en évidence plusieurs réseaux non dirigés par une tâche. L'intérêt est porté à des activations à fréquences basses (en dessous de 0.1 Hz; Fox & Raichle, 2007), caractéristiques des réseaux observables au repos.

Le *default mode network* (*DMN* pour réseau par défaut) est aujourd'hui l'un des réseaux les plus étudiés (Raichle *et al.*, 2001; Shulman *et al.*, 1997). Ce dernier correspondrait à l'activité intrinsèque du cerveau, et a pour caractéristique de se désactiver lorsque les individus réalisent une tâche. Il comprend de manière bilatérale, le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur (considéré comme le nœud central du *DMN*; Greicius *et al.*, 2003) et le cortex pariétal latéral. Le *DMN* peut être mis en exergue de deux manières : en procédant au contraste entre une tâche de repos et une tâche dirigée par un objectif ou en ne réalisant qu'une tâche de repos et en analysant le décours temporel des activations cérébrales (connectivité fonctionnelle). Ce réseau est connu pour être impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives (Andrews-Hanna *et al.*, 2007; Onoda *et al.*, 2012; L. Wang *et al.*, 2010). Plus précisément, deux hypothèses accompagnent ce réseau,

il pourrait être impliqué dans des mécanismes cognitifs orientés sur soi-même, ou bien avoir un rôle de contrôle de l'environnement, préparant l'individu à réagir lors d'événements spécifiques (pour revue, *cf. Mevel et al., 2010*). De plus, le *DMN* a déjà fait l'objet d'indicateur pathologique dans la maladie d'Alzheimer. Il semblerait en effet que son altération soit liée à une augmentation de la présence de β -amyloïde et de protéine Tau précédant le diagnostic de maladie d'Alzheimer (L. Wang *et al.*, 2013).

Dans le cas de la MP, de nombreuses études ont cherché à identifier les modifications induites sur le *DMN*. Certaines ont remarqué que les patients ne présentant pas de troubles cognitifs avaient un profil plus actif de ce réseau (Gorges *et al.*, 2015; Madhyastha *et al.*, 2015). À l'inverse, il semblerait que lorsque des troubles cognitifs sont observables (*MCI*), les patients présentent un profil hypo-actif du *DMN* (Gorges *et al.*, 2015; *cf. Figure 1.8*). Ces résultats peuvent s'expliquer comme étant la manifestation de mécanismes compensatoires présents en début de maladie et permettant de maintenir le niveau des performances cognitives. Lorsque ces mécanismes ne sont plus suffisants et que des troubles cognitifs commencent à être cliniquement décelables, le *DMN* présenterait un profil hypo-actif.

Récemment, une revue de littérature a suggéré que le *DMN* dans la MP serait en partie coordonné par l'activité du striatum, qu'il serait moins actif à mesure que la maladie progresse, et que l'accroissement de son activité pourrait être lié à des hallucinations visuelles (Mohan *et al.*, 2016). Outre ces conclusions, la consommation de Lévodopa aurait tendance à normaliser l'activité du *DMN*. Par conséquent, l'imagerie fonctionnelle de repos, et plus particulièrement l'analyse de ce réseau pourrait servir de marqueur de progression de la MP.

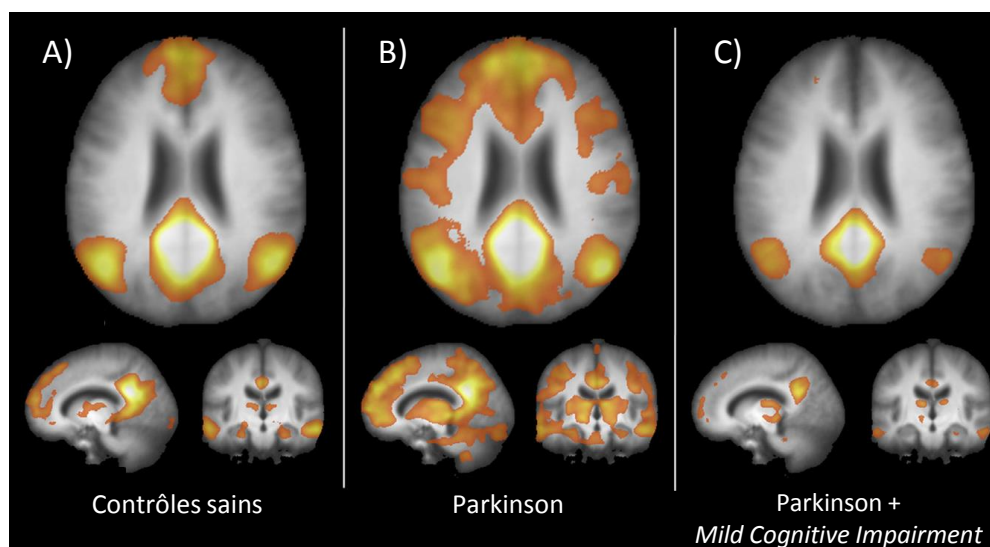


FIGURE 1.8 – Représentation du Default Mode Network chez (A) des sujets contrôles sains, (B) des patients atteints de la maladie de Parkinson sans trouble cognitif et (C) avec Mild Cognitive Impairment (adaptée de Gorges *et al.*, 2015).

1.4.3.3 IRM de diffusion (Article 1)

L'imagerie par tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging [DTI]*) est une troisième méthode d'acquisition en IRM. Elle permet d'étudier les trajectoires et orientations des fibres blanches (Conturo *et al.*, 1999; Mori *et al.*, 1999) en se basant sur l'analyse des mouvements aléatoires des protons d'hydrogène (Stieltjes *et al.*, 2012) en particulier dans et entre les fibres cérébrales (Le Bihan, 2003). Deux indicateurs principaux sont utilisés : la diffusivité moyenne (MD pour *mean diffusivity*) et la fraction d'anisotropie (FA pour *fractional anisotropy*; Basser & Pierpaoli, 1996). La MD fait référence à la diffusion des molécules d'eau dans les tissus, la FA caractérise quant à elle le degré d'orientation des molécules d'eau dans une direction préférentielle. Une diminution de la FA est une indication pouvant signifier qu'il y a des dommages dans l'organisation des tissus (Schulte *et al.*, 2005). En revanche, une augmentation de la MD signifie qu'il y a un élargissement de l'espace extracellulaire, suggérant une dégénérescence des tissus (Syková, 2004). Plus concrètement, le *DTI* permettrait de mesurer la démyélinisation des fibres (Song *et al.*, 2002), même si des modifications de FA et de MD peuvent être expliquées par d'autres changements cellulaires ne signifiant pas une altération de la matière blanche (Alba-Ferrara & de Erausquin, 2013; Jeurissen *et al.*, 2013). Cette méthode d'imagerie est précise puisqu'elle montre une importante corrélation avec des résultats issus de dissections post-mortem, suggérant une forte vraisemblance des résultats obtenus *in vivo* (Lawes *et al.*, 2008).

Au même titre que la *VBM*, le *DTI* devient progressivement un outil diagnostique et tout particulièrement différentiel entre la *MP* et les syndromes parkinsoniens (pour revue : Cochrane & Ebmeier, 2013 ; Meijer *et al.*, 2013 ; Seppi & Poewe, 2010). D'autres revues se sont basées exclusivement sur la *SNC* (Cochrane & Ebmeier, 2013 ; Schwarz *et al.*, 2013) ou sur l'ensemble du cerveau (Atkinson-Clement *et al.*, 2017a). Ainsi, les patients atteints de la *MP* semblent présenter des lésions observables en *DTI* au niveau de la *SNC*, du putamen, du pallidum, du corps calleux, des capsules interne et externe, ainsi que des cortex temporal et cingulaire et des régions olfactives (Atkinson-Clement *et al.*, 2017a). De plus, deux territoires montrent des résultats contradictoires (hausse de *FA* et diminution de *MD* en comparaison aux sujets contrôles sains) : le noyau caudé et les fibres corticospinales. Ces deux derniers résultats sont délicats à interpréter, il pourrait s'agir autant d'un processus dégénératif spécifique que d'un mécanisme de réorganisation compensatoire (*cf.* Figure 1.9).

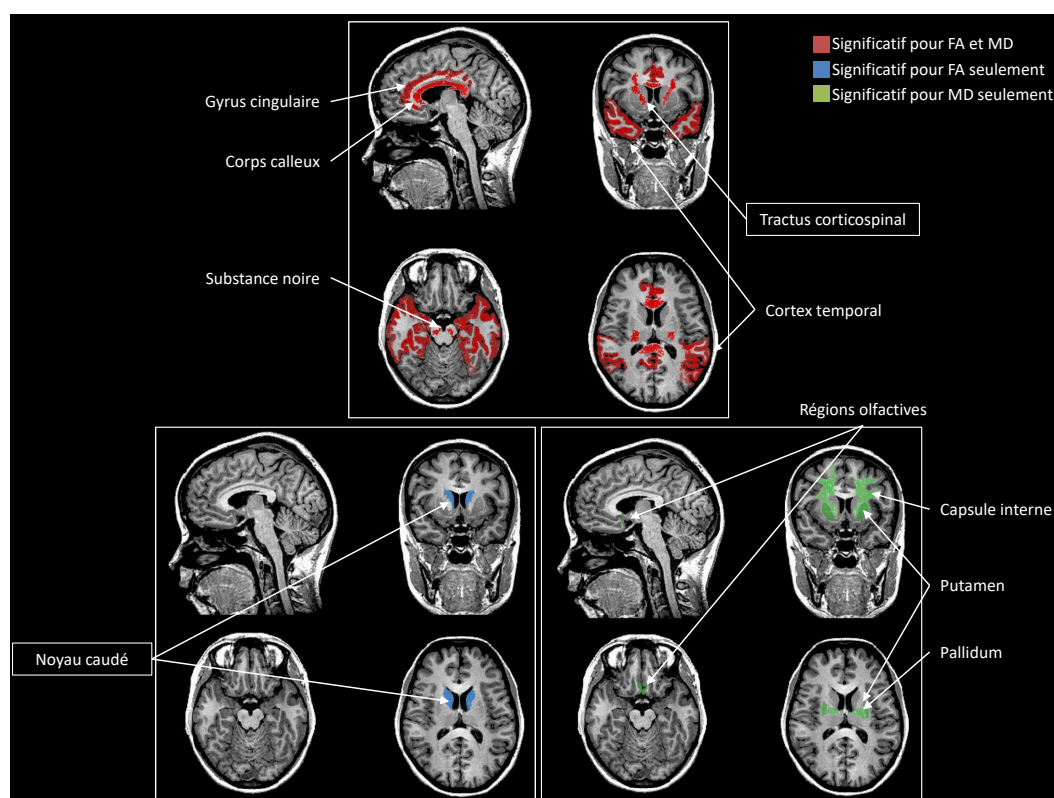


FIGURE 1.9 – Représentation des régions présentant en *DTI* des différences entre patients atteints de la maladie de Parkinson et sujets contrôles sains selon l'indicateur (*FA* ; *MD* ; adaptée de Atkinson-Clement *et al.*, 2017a).

Notons que le noyau caudé et les fibres corticospinales présentent des résultats opposés dans le sens où nous rapportons une diminution de *MD* et une augmentation de *FA* en comparaison aux sujets contrôles sains. *FA* : Fraction d'anisotropie ; *MD* : Diffusivité moyenne.

Toutefois, cette méthode apporte une précision et une rigueur variable selon les régions étudiées. C'est en particulier le cas pour les territoires corticaux au sein desquels les fibres blanches suivent des trajectoires plus hétérogènes (Jones, 2008 ; Mori & Zhang, 2006). Outre ce constat, il est également important de considérer l'état médicamenteux des patients, notamment lors de la prise de Lévodopa. Ce traitement a montré un impact sur l'acquisition d'images anatomiques (*VBM*), pour le volume de la SNc (Salgado-Pineda *et al.*, 2006) de par son interaction avec le fer (Campbell & Hasinoff, 1991). Cet effet aurait tendance à induire en erreur les logiciels statistiques, qui classeraient de manière erronée des voxels en substance blanche ou grise (Salgado-Pineda *et al.*, 2006). Cet effet est susceptible d'exister pareillement pour les données issues du *DTI* (Atkinson-Clement *et al.*, 2017a).

Le *DTI* est donc une troisième approche intéressante, permettant cette fois d'étudier la connectivité anatomique. Ces trois acquisitions (IRM anatomique, fonctionnelle et de diffusion) nous renseignent sur la physiopathologie de la MP et son évolution.

En résumé

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative invalidante comprenant de nombreuses atteintes motrices, cognitives, psycho-comportementales, végétatives ou encore secondaires aux traitements. Les principales approches médicales ont une approche symptomatique et concernent en premier lieu la pharmacologie (e.g. Lévodopa), puis la neurochirurgie fonctionnelle (stimulation cérébrale profonde).

Toutefois, une part de la symptomatologie parkinsonienne ne répond pas efficacement aux approches médicales, les symptômes axiaux, suggérant une physiopathologie spécifique.

Enfin, la physiopathologie associée à la maladie bénéficie de modèles précis, et fait l'objet de nombreuses recherches, en particulier du vivant du patient. Dans ce contexte, l'imagerie par résonance magnétique est un outil de choix, permettant d'explorer les atteintes induites par la maladie en termes de modifications (lésions ou réorganisations) corticales, de matière blanche et de connectivité fonctionnelle.

1.5 Article 1 - Atkinson-Clement *et al.*, 2017a, *NeuroImage : Clinical*

Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's disease : review and meta-analysis

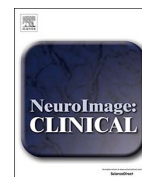
Cyril Atkinson-Clement, Serge Pinto, Alexandre Eusebio, Olivier Coulon

NeuroImage : Clinical



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage: Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynicl

Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis

Cyril Atkinson-Clement^{a,*}, Serge Pinto^{a,b}, Alexandre Eusebio^{c,d}, Olivier Coulon^{b,d,e}^a Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France^b Brain and Language Research Institute, Aix Marseille Univ, Aix-en-Provence, France^c Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Marseille, France^d Aix Marseille Univ, CNRS, INT, Inst Neurosci Timone, Marseille France^e Aix Marseille Univ, CNRS, LISIS lab, UMR 7296, Marseille, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Neuroimaging
Diffusion tensor imaging
Idiopathic Parkinson's disease
Fractional anisotropy
Mean diffusivity

ABSTRACT

Background: Neuroimaging studies help us better understand the pathophysiology and symptoms of Parkinson's disease (PD). In several of these studies, diffusion tensor imaging (DTI) was used to investigate structural changes in cerebral tissue. Although data have been provided as regards to specific brain areas, a whole brain meta-analysis is still missing.

Methods: We compiled 39 studies in this meta-analysis: 14 used fractional anisotropy (FA), 1 used mean diffusivity (MD), and 24 used both indicators. These studies comprised 1855 individuals, 1087 with PD and 768 healthy controls. Regions of interest were classified anatomically (subcortical structures; white matter; cortical areas; cerebellum). Our statistical analysis considered the disease effect size (D_{ES}) as the main variable; the heterogeneity index (I^2) and Pearson's correlations between the D_{ES} and co-variables (demographic, clinical and MRI parameters) were also calculated.

Results: Our results showed that FA- D_{ES} and MD- D_{ES} were able to distinguish between patients and healthy controls. Significant differences, indicating degenerations, were observed within the substantia nigra, the corpus callosum, and the cingulate and temporal cortices. Moreover, some findings (particularly in the corticospinal tract) suggested opposite brain changes associated with PD. In addition, our results demonstrated that MD- D_{ES} was particularly sensitive to clinical and MRI parameters, such as the number of DTI directions and the echo time within white matter.

Conclusions: Despite some limitations, DTI appears as a sensitive method to study PD pathophysiology and severity. The association of DTI with other MRI methods should also be considered and could benefit the study of brain degenerations in PD.

1. Introduction

Motor signs and symptoms of Parkinson's disease (PD) are a result of the degeneration of large parts of the substantia nigra (SN). PD also involves the degeneration of multiple neurotransmitter systems (e.g. noradrenaline, serotonin, acetylcholine (Halliday et al., 2014)), which are connected to non-motor disorders that can affect cognitive (Yarnall et al., 2013; for a review, see Kudlicka et al., 2011) and neuropsychiatric domains, such as cognitive impairment (leading to dementia in most patients), depression, anhedonia, and apathy (for a review, see Kaji and Hirata, 2011). It is currently thought that the pre-symptomatic stages of PD are mostly associated with subcortical and sympathetic nervous system degenerations (Hawkes et al., 2010). Cortical lesions appear in later stages of the disease (Goedert et al., 2013).

1.1. Magnetic Resonance Imaging in PD

As regards our knowledge of PD pathophysiology, recent neuroimaging methods make it possible to investigate anatomy and impact of brain alterations, on the basis of functional, structural and diffusion data acquisitions, three complementary techniques to assess brain changes related to neurodegenerative diseases like PD. Resting-state functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can be used to study brain connectivity and the alterations of functional networks. A recent review of the literature provided interesting insights into the functional alterations in PD (Prodoehl et al., 2014): mainly, PD induces functional dysfunctions particularly in the sensorimotor, visual and basal ganglia networks. It is reasonable to argue that fMRI data depends on several parameters, such as the dopaminergic medication state (e.g., Tessitore et al., 2012; Krajcovicova et al., 2012) or the fMRI acquisition

* Corresponding author at: Laboratoire Parole et Langage (LPL), UMR 7309 - CNRS, Aix-Marseille Université, 5, avenue Pasteur, 13100 Aix-en-Provence, France.
E-mail address: cyril.atkinson-clement@lpl-aix.fr (C. Atkinson-Clement).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.011>

Received 29 March 2017; Received in revised form 13 July 2017; Accepted 14 July 2017

Available online 15 July 2017

2213-1582/ © 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

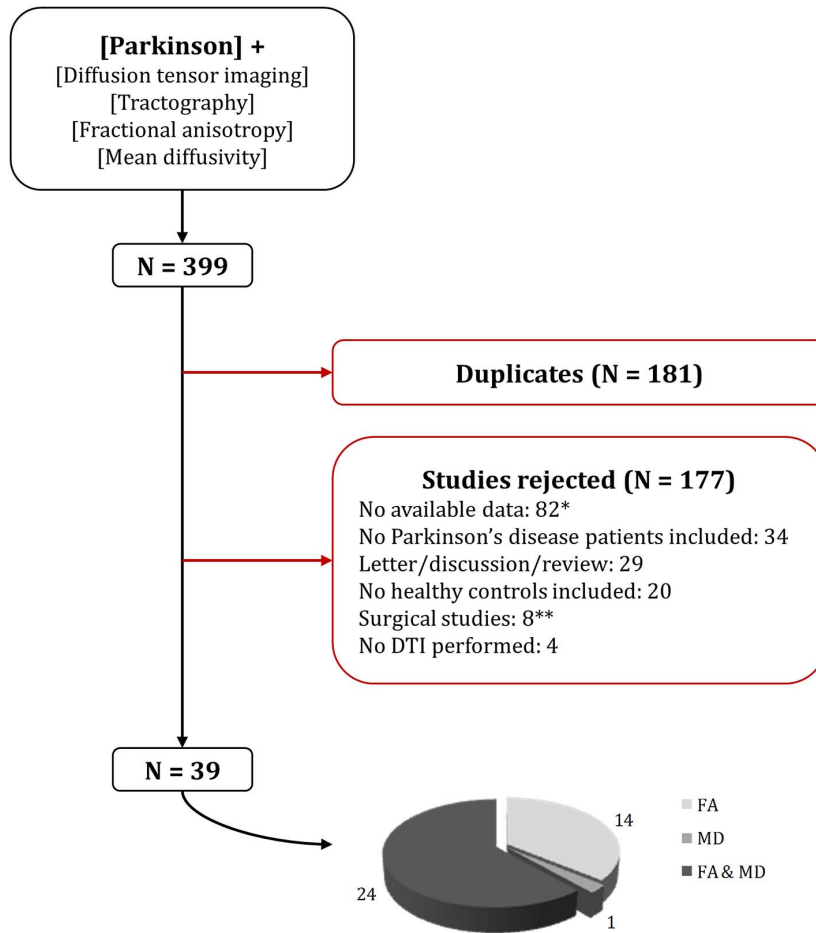


Fig. 1. Study selection for the meta-analysis.

*No data available: for these studies, the means and standard deviations of FA and MD, for healthy controls and PD patients, were not directly available in the articles.
**Surgical studies: these articles involved PD patients with brain lesions.

parameters (e.g. Prodoehl et al., 2014). Concerning anatomical MRI, voxel-based morphometry (VBM) can be used to study the volume of gray matter (Ashburner and Friston, 2000). Recent VBM meta-analyses demonstrated a cortical atrophy in PD patients in the left inferior frontal gyrus, superior temporal gyrus, insula and parietal areas (for a review, see Pan et al., 2012; Shao et al., 2014; Yu et al., 2015), but also in the left-sided parahippocampal gyrus, insula and superior temporal gyrus in younger patients, as well as a correlation between disease duration and motor impairment and gray matter reduction in the left inferior frontal gyrus (Pan et al., 2012). While fMRI allows the study of functional connectivity by assessing neuronal (dys)functioning related to PD, structural MRI adds information regarding anatomical changes, and particularly cortical lesions that are also involved in the disease progression. Functional and structural MRI data contribute to a substantial, but still partial, understanding of PD pathophysiology. In order to enhance this knowledge, DTI allows the study of white fiber integrity, which is also impacted by the neurodegenerative processes.

1.2. Diffusion tensor imaging to understand PD pathophysiology

DTI is an approach used to estimate changes in white matter integrity, which makes it possible to study the structure of cerebral tissue, such as the trajectories in white matter bundles and the orientation of fibers (Conturo et al., 1999; Mori et al., 1999). It is based on the measurement of “the random motion of water molecules in fluid water” (Stieltjes et al., 2012), particularly suited to neural fibers (Le Bihan, 2003). Two crucial measures that can be used are the mean diffusivity

(MD) and the fractional anisotropy (FA) (Basser and Pierpaoli, 1996). MD refers to the diffusion of water molecules in organic tissues. Increased MD can be problematic since it indicates that the tissues do not retain water molecules, possibly because of an enlargement of the extracellular space, suggesting degeneration of the tissue (Syková, 2004). FA characterizes the orientation distribution of the random movement of water molecules. Anisotropy refers to a non-uniform diffusion of water molecules in tissues. The closer to 1 the FA value is, the more anisotropic this diffusion is. Conversely, for an FA value close to 0, the movement of water molecules would be isotropic, suggesting damaged tissue when measured in white matter (Schulte et al., 2005). In other words, FA and MD make it possible to measure demyelination as a sign of white matter alteration (Song et al., 2002); while this is generally accepted, changes in FA or MD values can be explained by other cellular changes unrelated to white-matter integrity, or by crossing fibers (Alba-Ferrara and de Erausquin, 2013; Jeurissen et al., 2013). FA and MD have been used as markers of structural damage in some pathologies (e.g. for a review of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Sexton et al., 2011; epilepsy: Otte et al., 2012; depression: Wen et al., 2014; amyotrophic lateral sclerosis: Foerster et al., 2013). DTI can also be used to study structural changes induced by training (Sagi et al., 2012; Engvig et al., 2012) and has been hypothesized to reveal compensatory reorganization of specific areas in certain pathologies for human (Yu et al., 2016) and animal models (Ding et al., 2008). DTI holds promise for contribution to the differential diagnosis between PD and atypical Parkinsonian syndromes (for reviews, see Cochrane and Ebmeier, 2013; Meijer et al., 2013; Seppi and Poewe, 2010). Since the

early 2000s, the number of comparative studies between PD individuals and healthy controls has been growing.

Concerning PD, previous reviews and meta-analyses focused on the differential diagnosis between PD and atypical Parkinsonian syndromes (see [Cochrane and Ebmeier, 2013](#); [Meijer et al., 2013](#); [Seppi and Poewe, 2010](#)) and the comparisons between PD patients and healthy controls in the SN ([Schwarz et al., 2013](#)). This focus on the SN represents so far the main consensual information related to DTI exploration of PD neurodegenerative processes. Actually, despite recent literature reviews on DTI ([Hall et al., 2016](#)) and fMRI resting state ([Prodoehl et al., 2014](#)), and unlike for VBM (e.g., [Pan et al., 2012](#)), a whole-brain meta-analysis for DTI in PD was not available so far. Considering PD neurodegeneration of both cortical and sub-cortical structures is of particular interest since it would contribute to understand PD pathophysiology from a more global perspective. Our objective in this article is to provide this missing meta-analysis in order to further reinforce knowledge on PD pathophysiology, to address the heterogeneities in the literature, and identify convergence of findings.

2. Methods

2.1. Literature search

To identify the articles for our literature review, we searched for publications on the Medline®/PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), without any temporal restriction. To run our search, the keyword ‘Parkinson’ was associated with the following terms: ‘diffusion tensor imaging’, ‘tractography’, ‘fractional anisotropy’ and ‘mean diffusivity’. After excluding duplicates ($n = 181$) and inappropriate articles ($n = 177$), we retained for analysis 39 relevant studies published between 2006 and 2016, reporting original research (editorials, letters to editors, discussions and reviews were excluded) with exploitable data ([Fig. 1](#)). In total, data from 1855 individuals were considered in this review: 1087 PD patients and 768 healthy individuals. Among the 39 articles, we retained 38 studies for the FA analysis and 25 for the analysis of MD. We considered only the studies reporting the FA and/or the MD, since other indicators (such as axial and radial diffusivity) were less reported in the literature and that the number of data was insufficient to perform a meta-analysis. Tractography studies have not been included in our analysis: although tractography is increasingly being used to map fiber pathways relevant to PD ([Pujol et al., 2017](#)), it is quite complicated in terms of methodology and its accuracy is still debated ([Thomas et al., 2014](#)).

2.2. Main variables

Among the 39 articles selected, we extracted the values (means and standard deviations) of FA and/or MD directly available and for each region specified in the selected publications. From these data, we considered two levels of classification of brain regions. The first one, so-called “anatomical level”, referred to the specific regions reported in the selected publications (e.g. SN; caudate nucleus; olfactory regions). The second one corresponded to the “clustering level” that we generated by gathering together the anatomical regions of the first level: 4 clusters were then identified, namely cortical, subcortical, white fiber, and cerebellum.

The quantitative statistical meta-analysis was performed using the OpenMeta[Analyst] software (MetaAnalyst, Tufts Medical Center ([Wallace et al., 2012](#))). This software is a visual front-end for the R package (www.r-project.org; Metafor; [Viechtbauer, 2010](#)). We used this software with default parameters for comparing two participant groups (PD individuals vs. healthy controls). As the main variables for our meta-analysis, results from the different studies were considered on the basis of the disease effect size (D_{ES}) to account for inter-study heterogeneity (e.g., demographic, clinical, and technical information). In this context, the D_{ES} corresponds to a standardized effect size, Z-scored,

which considers the difference in standard deviations between PD patients and healthy controls, both for FA ($FA-D_{ES}$) and MD ($MD-D_{ES}$). The D_{ES} score was calculated using the Hedges' g corresponding to the following calculation:

$$D_{ES} = \frac{\text{Mean PD} - \text{Mean HC}}{S^*}$$

where S^* represents the pooled standard deviation of the two groups. In addition, as implemented within the software OpenMeta[Analyst], the D_{ES} scores were corrected for a slight positive bias within the function ([Hedges and Olkin, 1985](#); [Viechtbauer, 2010](#)).

Following this calculation, fiber degradation in PD is expected to be associated with negative $FA-D_{ES}$ scores and positive $MD-D_{ES}$ scores; conversely, positive $FA-D_{ES}$ scores and negative $MD-D_{ES}$ scores should refer to brain reorganization. Calculations were based on a random effect model using DerSimonian and Laird's method, for which the effects are supposed to vary between studies ([Borenstein et al., 2009](#)). The statistical significance level for $FA-D_{ES}$ and $MD-D_{ES}$ was set at $p < 0.05$ in our analyses.

2.3. Co-variables

For our analyses, we were also interested in participant demographic and clinical characteristics, if available, such as the gender and age of all individuals, as well as the disease duration of PD patients ([Table 1A](#)). We did not consider the motor scores of the UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale ([Fahn et al., 1987](#)) - because they were not available for all studies, and because the medication state of the PD patients varied across studies (18 studies with patients under medication, 8 without medication, and 12 without this information). We also considered MRI acquisition parameters (field strength [T]; voxel size [mm^3]; number of directions for the DTI; echo time [TE]; repetition time [TR]; Bihan factor [b]; [Table 1B](#)) as co-variables.

2.4. Statistical analyses

Heterogeneity in a meta-analysis refers to the variation in outcomes between studies. The usual measure of heterogeneity is Cochran's Q, which is calculated as the weighted sum of squared differences between individual study effects and the pooled effect across studies. Cochran's Q test provides a p-value, with low p-values highlighting the presence of heterogeneity between studies without any size estimate. To improve the interpretation of our analyses, we also calculated the heterogeneity index (I^2). This measure can be interpreted as the proportion of total variability explained by heterogeneity and refers to the percentage of variation across studies ([Higgins et al., 2003](#)). I^2 can be calculated from Q statistic ($100\% \times [Q - \text{degrees of freedom}] / Q$) and does not depend on the number of studies included in the meta-analysis. Thus, I^2 highlights the inconsistency across studies and ranges from 0% (i.e. no heterogeneity) to 100% (i.e. the highest heterogeneity). Heterogeneity can be considered as low ($0 < I^2 < 30\%$), moderate ($30 < I^2 < 60\%$), substantial ($50 < I^2 < 90\%$) or considerable ($75 < I^2 < 100\%$). The statistical significance level for I^2 was set at $p < 0.05$ in our analyses.

We used three different R packages in order to conduct Pearson's correlations (Rcmdr package) to analyse the relationship between the main variables ($FA-D_{ES}$ and $MD-D_{ES}$) and several co-variables that are detailed above; graphical representations were performed using Hmisc and Corplot R packages. In a second step, we have performed a Holm's correction for multiple correlation. The statistical significance level for the correlations was set at $p < 0.05$. $FA-D_{ES}$ and $MD-D_{ES}$ were reported according to four anatomical regions: 1) subcortical nuclei; 2) white matter; 3) cortical areas; and 4) cerebellar regions. Thus, the $FA-D_{ES}$ and $MD-D_{ES}$ were generated by compiling together each value, from each study, of all regions included in the 4 brain territories that we pre-defined.

Table 1A
Demographic and clinical information of studies involved in meta-analysis.

N	Study	Group	Participants	Gender (F/M)	Mean age ± SD (years)	Mean UPDRS-III ± SD [on/off L-Dopa]	Mean disease duration ± SD (years)
1	Blain et al. (2006)	PD	12	6/6	65.1 ± 7.3	22.2 ± 9.9 [on]	6.9 ± 2
		HC	12	7/5	63.4 ± 6.3	-	-
2	Matsui et al. (2006)	PD	26	23/3	71.2 ± 9.2	31.4 ± 17.6 [on]	8.7 ± 5.5
		PD - sleepiness	11	8/3	72.2 ± 7.2	42.2 ± 11.2 [on]	9.6 ± 5
		HC	10	7/3	72.4 ± 6.4	-	-
3	Matsui et al. (2007)	PD	26	22/4	70 ± 8.6	30.1 ± 14.4 [on]	8.3 ± 5.6
		PDD	11	9/2	75 ± 7.7	45.3 ± 17 [on]	10.5 ± 4.3
		HC	10	na	70.7 ± 17.4	-	-
4	Ito et al. (2008)	PD	29	na	67 ± 9	na [na]	4.8 ± 3.3
		HC	19	na	73 ± 5	-	-
5	Gattellaro et al. (2009)	PD	10	5/5	63.8 ± 15.7	14.2 ± 6.5 [on]	3.4 ± 2.9
		HC	10	5/5	58.1 ± 8	-	-
6	Boelmans et al. (2010)	PD	14	7/7	57.9 ± 7.7	19.5 ± 7.2 [na]	2.9 ± 1.56
		HC	14	8/6	58.6 ± 10.6	-	-
7	Menke et al. (2010)	PD	10	3/7	63.7 ± 6.7	na [on]	na
		HC	10	3/7	64.4 ± 9.9	-	-
8	Peran et al. (2010)	PD	30	10/20	61.9 ± 11.1	12 ± 5.9 [on]	4.5 ± 2.5
		HC	22	11/11	57.4 ± 9.7	-	-
9	Wiltshire et al. (2010)	PD	29	12/17	70.8 ± 4.6	16.8 ± 7.6 [na]	na
		PDD	6	1/5	71.4 ± 4.2	19.5 ± 8.5 [na]	na
		HC	15	7/8	70.7 ± 4	-	-
10	Rolheiser et al. (2011)	PD	14	6/8	56 ± 4.8	na [on]	2.5 ± 1.76
		HC	14	6/8	55.2 ± 6.2	-	-
11	Carlesimo et al. (2012)	PD	25	7/18	65 ± 8.4	18.6 ± 8.7 [on]	4.4 ± 4
		HC	25	7/18	65 ± 8.9	-	-
12	Du et al. (2012)	PD - early	15	8/7	60.2 ± 10.1	17.1 ± 9.4 [off]	0.5 ± 0.5
		PD - mild	14	6/8	59.2 ± 6	21.6 ± 11 [off]	3.3 ± 1.1
		PD - later	12	3/9	63.4 ± 7.9	34.6 ± 20.3 [off]	10.4 ± 4.3
		HC	28	15/13	59.8 ± 7	-	-
13	Kamagata et al. (2012)	PD	15	6/9	69.8 ± 5.9	19 ± 12 [on]	5.88 ± 4.8
		PDD	15	7/8	71.3 ± 5.6	27.1 ± 9.9 [on]	11.58 ± 8.04
		HC	15	9/6	69.5 ± 6.9	-	-
14	Prakash et al. (2012)	PD	11	7/4	60.4 ± 9.3	23.5 ± 9.5 [off]	5.7 ± 4.2
		HC	12	6/6	60.8 ± 8.5	-	-
15	Surdhar et al. (2012)	PD	6	1/5	68.59 ± 2	11.83 ± 2.5 [na]	na
		PD - depression	6	1/5	70.95 ± 2.9	16.67 ± 11.6 [na]	na
		HC	6	1/5	70.69 ± 2.4	-	na
16	Zhan et al. (2012)	PD	12	0/12	67.4 ± 8	26.3 ± 12.2 [off]	na
		HC	20	0/20	67.2 ± 8	-	na
17	Deng et al. (2013)	PD	24	14/10	62.1 ± 8.6	30.2 ± 12.2 [na]	4.7 ± 3.4
		PD - MCI	30	15/15	65.1 ± 11.8	42.4 ± 14 [na]	5.1 ± 2.9
		PDD	10	5/5	69 ± 9.7	56 ± 15.3 [na]	6.8 ± 6.86
		HC	21	10/11	60.1 ± 13.6	-	-
18	Kamagata et al. (2013a)	PD	17	8/9	65 ± 9.3	na [on]	6.7 ± 4.6
		HC	15	5/10	64 ± 12.7	-	-
19	Kamagata et al. (2013b)	PD	20	12/8	71.6 ± 4.3	na [on]	7.8 ± 4.45
		PDD	20	10/10	71.7 ± 5.3	na [on]	12.2 ± 7.58
20	Ota et al. (2013)	PD	21	11/10	72.7 ± 3.3	-	-
		HC	21	10/11	62.3 ± 5.6	na [na]	6.8 ± 4.1
21	Prodoehl et al. (2013)	PD	15	2/13	62.7 ± 7.7	30 ± 8.9 [off]	10.5 ± 7.3
		HC	17	7/10	62.9 ± 9	-	-
22	Scherfler et al. (2013)	PD	16	10/6	68.1 ± 6.1	20 ± 10.3 [off]	3.7 ± 3.7
		HC	14	8/6	67.3 ± 3.7	-	-
23	Schwarz et al. (2013)	PD	32	16/16	64.8 ± 11.8	26.1 ± 13.9 [on]	na
		HC	27	16/11	59.9 ± 10.5	-	-
24	Baudrexel et al. (2014)	PD	13	5/8	66.8 ± 8	41 ± 11.1 [na]	6.4 ± 6)
		HC	6	1/5	65.3 ± 10.8	-	-
25	Chan et al. (2014)	PD	21	4/17	72 ± 4.8	na [on]	na
		PD - gait disorder	25	7/18	73.3 ± 6.2	na [on]	na
		HC	19	3/16	71.5 ± 5	-	-
26	Kamagata et al. (2014)	PD	12	6/6	65.4 ± 10	na [on]	7.1 ± 4.5
		HC	10	5/5	67.6 ± 10.1	-	-
27	Menke et al. (2014)	PD	20	9/11	60 ± 11	24.9 ± 10 [on]	1.8 ± 0.8
		HC	20	9/11	60 ± 8	-	-
28	Jiang et al. (2015)	PD	31	15/16	69.4 ± 8	na [na]	na
		HC	34	16/18	69.3 ± 8	-	-
29	Mormina et al. (2015)	PD	16	8/8	62.2 ± 8.6	21 [na]	11.1 ± 4.5
		HC	16	9/7	60.1 ± 7.2	-	-
30	Skidmore et al. (2015)	PD	20	3/17	64 ± 9	34 ± 14 [na]	na
		HC	22	8/14	61 ± 13	-	-

(continued on next page)

Table 1A (continued)

N	Study	Group	Participants	Gender (F/M)	Mean age ± SD (years)	Mean UPDRS-III ± SD [on/off L-Dopa]	Mean disease duration ± SD (years)
31	Vercruyse et al. (2015)	PD	15	4/11	67.6 ± 5.6	32.5 ± 9.1 [on]	7.6 ± 5.3
		PD - FOG	11	3/8	68.6 ± 8.7	36.6 ± 18.3 [on]	9.5 ± 3.7
32	Zhang et al. (2015a)	HC	15	4/11	68.1 ± 6.5	–	–
		PD	50	18/32	59.7 ± 9.2	21.9 ± 7.8 [na]	na
33	Zhang et al. (2015b)	HC	27	6/21	56.8 ± 10.7	–	–
		PD	72	46/26	66.8 ± 5.4	14.9 ± 3.9 [off]	1.1 ± 0.6
34	Kamagata et al. (2016)	HC	72	44/28	66.1 ± 6.8	–	–
		PD	58	26/32	68.8 ± 7.5	18 ± 8.5 [on]	7.4 ± 4.4
35	Lee et al. (2016)	HC	36	18/18	70.8 ± 8.4	–	–
		PD	14	9/5	66.1 ± 6.1	20.3 ± 7.8 [na]	7.3 ± 3.7
36	Lim et al. (2016)	PD - VH	10	3/7	69.2 ± 5.2	22.9 ± 5.1 [na]	7.2 ± 3.7
		HC	15	8/7	68.5 ± 6.6	–	–
37	Loane et al. (2016)	PD	14	6/8	69.7 ± 7.2	22.4 ± 10.6 [na]	4.4 ± 3.7
		PD - RBD	24	12/12	69.8 ± 6.4	12.4 ± 2.5 [na]	6.2 ± 2.9
38	Nagae et al. (2016)	HC	25	12/13	68.5 ± 6.6	–	–
		PD - early	18	6/12	56.8 ± 6.8	26.2 ± 9.2 [off]	3.9 ± 2.2
39	Price et al. (2016)	PD - mild	18	6/12	58.3 ± 6.8	34.6 ± 12.5 [off]	5.5 ± 2.2
		HC	14	4/10	56.3 ± 6.4	–	–
38	Nagae et al. (2016)	PD	21	9/12	61.1 ± 7.7	31.4 ± 10 [off]	5.5 ± 3.4
		HC	20	9/11	61.1 ± 9	–	–
39	Price et al. (2016)	PD	40	8/32	67.8 ± 5.4	17.6 ± 10.7 [on]	7.5 ± 5.1
		HC	40	7/33	68.2 ± 4.6	–	–
1087 PD			Min-Max	475/584	56-75	11.83-56	0.5-12.2
768C				321/418	55.2-73		

N: study; y: years; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (III: motor scale); PD: Parkinson's disease; HC: healthy control; PDD: Parkinson's disease with dementia; Dep: depression; MCI: mild cognitive impairment; FOG: freezing of gait; VH: visual hallucination; RBD: Rapid Eye Movement sleep behavior disorders; [on]/[off]: with/out dopaminergic treatment; na: not available.

We do not discuss the data when FA- D_{ES} and MD- D_{ES} were reported by only one study, or when D_{ES} was significant only for FA or MD and significantly heterogeneous (I^2).

2.5. Subset analysis of medication effects on SN

We performed a specific analysis on the effect of dopaminergic state on FA- D_{ES} and MD- D_{ES} for SN. Some studies suggested that dopaminergic state can influence the results of functional (e.g., Tessitore et al., 2012; Krajcovicova et al., 2012) and anatomical (Salgado-Pineda et al., 2006) MRI acquisition. However, “the effects of medication on DTI are not known” (Prodoehl et al., 2013). It is conceivable that medication states played a role and contributed to the results of the DTI analyses. To test this hypothesis on the data involved in our study, we ran an additional meta-analysis that considered only the SN, and that separated off- and on-medication data for FA- D_{ES} and MD- D_{ES} .

3. Results

3.1. Demographic and clinical characteristics

Demographic and clinical information available in the studies selected are summarized in Table 1A. The gender distribution was highly heterogeneous for both PD patients (women proportion = 0.43, ranging from 0 to 0.88 across studies; 95% confidence interval = 0.36–0.49; $I^2 = 79.9\%$; $p < 0.001$) and healthy controls (women proportion = 0.42, ranging from 0 to 0.7; 95% confidence interval = 0.34–0.49; $I^2 = 81\%$; $p < 0.001$). When comparing PD patients with healthy controls, the numbers of men and women were similar across studies (odds ratio = 0.96; 95% confidence interval = 0.79–1.16; $I^2 = 0\%$; $p = ns$). The mean age was similarly heterogeneous for PD patients (range = 56–75 years; mean = 66.19; 95% confidence interval = 64.97–67.42; $I^2 = 89\%$; $p < 0.001$) and for healthy controls (range = 55–73 years; mean = 64.87; 95% confidence interval = 63.25–66.50; $I^2 = 91\%$; $p < 0.001$). The comparison between PD patients and controls was neither significant ($p = ns$) nor heterogeneous ($I^2 = 0\%$; $p = ns$). The disease duration displayed

high heterogeneity for PD patients (range = 0.5–12.2 years; mean = 6.08; 95% confidence interval = 5.32–6.85; $I^2 = 96.9\%$; $p < 0.001$).

3.2. MRI acquisition parameters

MRI acquisition parameters available in the studies selected are summarized in Table 1B. The parameters were highly variable, and some heterogeneity was observed for the voxel size (range: from $0.86 \times 0.86 \times 3$ to $3.4 \times 3.4 \times 3$ mm³), the number of directions (range: from 6 to 75 directions), and the field strength (range: from 1.5 to 4 T). Moreover, the b factor values (range = 800–2800), the echo time (range = 55–116) and the repetition time (range = 900–17,300) were also highly heterogeneous.

3.3. Disease effect size (D_{ES})

At the clustering level (Table 2), significant differences in FA- D_{ES} and MD- D_{ES} were found between PD patients and healthy controls in subcortical and cortical areas. In white matter, this was also the case for FA- D_{ES} only, and no significant differences were found in the cerebellum. MD- D_{ES} was highly heterogeneous in all significant clusters except in cortical areas ($I^2 = 34.5\%$).

At the anatomical level (Table 2), five regions demonstrated significant differences between PD patients and healthy controls for both FA- D_{ES} and MD- D_{ES} . Four of these regions showed a decrease of FA- D_{ES} and an increase of MD- D_{ES} : the SN, the corpus callosum, the cingulate and the temporal cortices. The remaining region, localised in the corticospinal tract, showed an opposite change, that is increased FA- D_{ES} and decreased MD- D_{ES} . All regions were heterogeneous for the FA- D_{ES} , but only the corpus callosum was heterogeneous for the MD- D_{ES} ($I^2 = 52.1\%$). A single region with a significant difference between PD patients and healthy controls was found for FA- D_{ES} only, in the caudate nucleus (increased FA- D_{ES}). For the MD- D_{ES} only, 4 areas (the putamen, the pallidum, the internal and external capsules, and the olfactory cortex) displayed significant differences between PD patients and controls (Fig. 2). None of these regions was associated with any significant

Table 1B
 Technical data of studies involved in meta-analysis.

N	Study	Total participants	Field strength (T)	b value	TE	TR	Acquisition voxel size (mm ³)	Number of directions	FA	MD
1	Blain et al. (2006)	24	1.5	1300	107	4000	1.875 × 1.875 × 2.5	60	✓	✓
2	Matsui et al. (2006)	47	1.5	1000	96.2	8000	1.875 × 1.875 × 4	6	✓	
3	Matsui et al. (2007)	47	1.5	1000	96.2	8000	1.875 × 1.875 × 4	6	✓	
4	Ito et al. (2008)	48	1.5	1000	96.4	13,000	2.03 × 1.625 × 5	ns	✓	
5	Gattellaro et al. (2009)	20	1.5	1000	79	4200	1.875 × 1.875 × 2.5	12	✓	✓
6	Boelmans et al. (2010)	28	1.5	1000	70	10,000	2.1875 × 2.1875 × 3	12	✓	✓
7	Menke et al. (2010)	20	3	1000	94	9300	2 × 2 × 2	60	✓	✓
8	Peran et al. (2010)	52	3	1000	89	8500	1.8 × 1.8 × 1.8	30	✓	✓
9	Wiltshire et al. (2010)	50	1.5	1000	88	5600	0.86 × 0.86 × 3	6	✓	✓
10	Rolheiser et al. (2011)	28	1.5	900	72	12,000	2.03 × 2.03 × 3	31	✓	✓
11	Carlesimo et al. (2012)	50	3	1000	89	8500	1.8 × 1.8 × 1.8	30		✓
12	Du et al. (2012)	69	3	1000	82	8300	2 × 2 × 2	42	✓	
13	Kamagata et al. (2012)	45	3	1000	70	5443	2 × 2 × 3	32	✓	✓
14	Prakash et al. (2012)	23	3	800	60	4500	0.9 × 0.9 × 3	12	✓	
15	Surdhar et al. (2012)	18	1.5	1000	88	5600	1.7 × 1.7 × 3	6	✓	✓
16	Zhan et al. (2012)	32	4	1000	77	6000	2 × 2 × 3	6	✓	✓
17	Deng et al. (2013)	85	3	1000	87.9	12,000	3.4 × 3.4 × 3	16	✓	
18	Kamagata et al. (2013a)	32	3	2000	70	7041	3 × 3 × 3	20	✓	✓
19	Kamagata et al. (2013b)	60	3	1000	70	5443	1.75 × 1.75 × 3	32	✓	✓
20	Ota et al. (2013)	42	1.5	1000	106	11,200	2.5 × 2.5 × 2.5	64	✓	
21	Prodoehl et al. (2013)	32	3	1000	82	4500	1.33 × 2 × 4	8	✓	✓
22	Scherfler et al. (2013)	30	1.5	1000	94	6000	1.8 × 1.8 × 3	6	✓	✓
23	Schwarz et al. (2013)	59	3	1000	60	7415	1 × 1 × 2	32	✓	✓
24	Baudrexel et al. (2014)	19	3	1000	95	9300	2 × 2 × 2	60	✓	✓
25	Chan et al. (2014)	65	3	1000	86	8200	1.875 × 1.875 × 2	30	✓	
26	Kamagata et al. (2014)	22	3	2000	70	7041	3 × 3 × 3	20	✓	✓
27	Menke et al. (2014)	40	3	1000	94	9300	2 × 2 × 2	60	✓	✓
28	Jiang et al. (2015)	65	3	1000	87.6	8500	1.846 × 1.875 × 5	30	✓	
29	Mormina et al. (2015)	32	3	1000	87	6919	2 × 2 × 2.5	60	✓	
30	Skidmore et al. (2015)	42	3	1000	55	11,304	2 × 2 × 2	32	✓	
31	Vercruysse et al. (2015)	41	3	2800	116	8700	2.5 × 2.5 × 2.5	75	✓	✓
32	Zhang et al. (2015a)	77	3	1000	88	900	2 × 2 × 2	64	✓	
33	Zhang et al. (2015b)	144	3	1000	76.4	6000	1.875 × 1.875 × 5	25	✓	
34	Kamagata et al. (2016)	94	3	2000	80	4000	0.982 × 0.982 × 5	32	✓	✓
35	Lee et al. (2016)	39	3	800	66	6598.2	1.964 × 1.964 × 2	ns	✓	✓
36	Lim et al. (2016)	63	3	800	66	6598.2	2 × 2 × 2	ns	✓	✓
37	Loane et al. (2016)	50	3	1000	88	9300	1.875 × 1.875 × 1.9	64	✓	✓
38	Nagae et al. (2016)	41	3	1000	92	16,000	2.031 × 2.031 × 2	32	✓	✓
39	Price et al. (2016)	80	3	1000	81	17,300	1 × 1 × 1	70	✓	
	N = 1855	Min	1.5	800	55	900	0.86 × 0.86 × 3	6	38	25
		Max	4	2800	116	17,300	3.4 × 3.4 × 3	75		

heterogeneity of D_{ES} .

3.4. Correlations between the main variables (FA- D_{ES} and MD- D_{ES}) and the clinical, demographic and MRI parameter co-variables

Demographic and clinical variables displayed correlations with the MD- D_{ES} of our meta-analysis (Fig. 3): The results in white matter was influenced by a gender effect ($R = 0.93$; $p = 0.002$), as well as the disease duration ($R = -0.73$; $p = 0.03$).

MRI parameters were also highly correlated with D_{ES} (Fig. 3). FA- D_{ES} was correlated with the field strength in cerebellum ($R = -0.83$; $p = 0.043$). For MD- D_{ES} , the number of DTI directions and the TE were correlated in white matter (respectively: $R = -0.92$, $p = 0.007$; $R = -0.91$, $p = 0.003$) and cortical areas (respectively: $R = -0.95$, $p = 0.0008$; $R = -0.82$, $p = 0.04$). In addition, MD- D_{ES} was correlated, in white matter, with the field strength ($R = -0.88$; $p = 0.007$) and the TR ($R = -0.81$; $p = 0.03$).

3.5. FA- D_{ES} and MD- D_{ES} in SN are influenced by dopaminergic state

FA- D_{ES} and MD- D_{ES} in SN, either off- or on-medication, were statistically significant ($p < 0.001$; see Fig. 4). When comparing the two states, we did not observe any difference between off- and on-medication states for MD- D_{ES} (Off: MD- $D_{ES} = 0.635$; On: MD- $D_{ES} = 0.65$), but a difference was found for FA- D_{ES} (Off: FA- $D_{ES} = -0.737$; On: FA- $D_{ES} = -0.519$). Significant heterogeneity was found only for off-

medication FA- D_{ES} ($I^2 = 67\%$; $p < 0.001$). I^2 was low for both dopaminergic states in MD- D_{ES} ($I^2 < 30\%$) and moderate for FA in on-medication ($30\% < I^2 < 60\%$).

4. Discussion

4.1. Summary of the findings

Our meta-analysis demonstrated that DTI was able to address structural differences between PD individuals and healthy controls, particularly in five cerebral regions sensitive to both FA and MD: the SN, the corpus callosum, the cingulate and temporal cortices, and the corticospinal tract. This latter region, contrary to the others, was associated with increased FA- D_{ES} and decreased MD- D_{ES} , suggesting possible brain reorganization. Five brain areas were highlighted by only one of the two indicators, either FA- D_{ES} or MD- D_{ES} : the putamen, the pallidum, the internal and external capsules, and the olfactory cortex, which showed tissue lesions in PD patients compared with controls. This was not the case for the caudate nucleus, for which FA- D_{ES} suggested a specific reorganization of this nucleus. Therefore, we observe an effect of the medication state in SN for FA- D_{ES} , but not for MD- D_{ES} . Regarding the correlation results, FA- D_{ES} was less dependent on co-variables than MD- D_{ES} , particularly for white matter. In the following, since cerebellar areas did not show any difference in FA- D_{ES} or MD- D_{ES} between individuals with PD and healthy controls, we discuss our results regarding the remaining 3 pre-defined anatomical regions:

Table 2
Disease effect size (D_{ES}) and heterogeneity index (I^2) for FA and MD according to the subcortical, white matter, cortical and cerebellar regions.

	FA				MD			
	N ^{studies}	N ^{data}	D_{ES} (p-value)	I^2 (p-value)	N ^{studies}	N ^{data}	D_{ES} (p-value)	I^2 (p-value)
Cluster 1 - subcortical	20	72	-0.245**	82.6%***	15	49	0.381**	63.1%***
Substantia nigra	16	30	-0.706***	75.9%***	10	16	0.635**	23.5%
Putamen	10	16	0.273	85.2%***	7	11	0.338**	0%
Thalamus	5	10	-0.320	80.9%***	5	11	0.260	64.6%**
Caudate nucleus	4	7	0.406**	0%	4	6	-0.159	91.1%***
Pallidum	3	4	-0.270	53%	3	4	0.533**	0%
Pedunculopontine nucleus	1	4	0.029	0%				
Red nucleus	1	1	0.332 ^(NA)	NA ^(NA)	1	1	0.780 ^(NA)	NA ^(NA)
Cluster 2 - white matter	17	104	-0.148*	71.6%***	12	106	0.041	42.3%***
Corpus callosum	8	46	-0.188**	31.1%*	5	32	0.262*	52.1%***
Corticospinal tract	4	17	0.531*	89.8%***	3	48	-0.156**	4.9%
Fasciculus longitudinal	3	9	-0.028	50.8%*	1	1	0.751 ^(NA)	NA ^(NA)
Capsules	2	6	-0.631	84.4%***	2	6	0.311*	0%
Cingulum	2	3	-0.362	61.8%	2	3	0.316	20.9%
Pons	2	3	0.419	56.2%	1	1	0.041 ^(NA)	NA ^(NA)
Corona radiata	2	3	0.011	0%	2	3	0.221	68.1%*
Optic tract	1	8	-0.659***	26.8%	1	8	-0.03	74.4%***
Fasciculus uncinata	1	4	-0.164	0%	1	4	0.070	0%
Fornix	1	2	-2.169**	74.7%*				
Centrum semiovale	1	2	0.052	0%				
Nigrostriatal tract	1	1	-0.297 ^(NA)	NA ^(NA)				
Cluster 3 - cortical	10	89	-0.740**	75.7%***	6	18	0.418**	34.5%
Frontal	7	22	-0.774***	79.7%***	2	8	0.179	55%*
Cingulate	4	25	-0.486***	66.5%***	1	4	0.509**	1.1%
Parietal	5	15	-0.648**	47.8%*	1	2	0.500	0%
Temporal	5	14	-1.196**	83.8%***	1	2	0.605**	0%
Occipital	3	12	-0.694**	78.5%***				
Olfactory	1	1	-2.699 ^(NA)	NA ^(NA)	2	2	0.848**	0%
Cluster 4 - cerebellum	5	17	-0.246	80.4%***	3	5	0.128	39.6%
Cerebellar peduncle	5	10	-0.094	77.2%***	1	2	0.324	0%
Cerebellum	2	7	-0.468	84.4%***	2	3	0.026	65.2%
All	38	282	-0.363***	78.3%***	25	182	0.182**	54%***

D_{ES} : disease effect size; FA: fractional anisotropy; MD: mean diffusivity; I^2 : heterogeneity index; N^{data}: number of data included; N^{studies}: number of different studies included. NA: insufficient number of data to perform statistical analysis.

Regions that have a significant effect size for FA or MD are highlighted in bold.

* p < 0.05.

** p < 0.01.

*** p < 0.001.

subcortical nuclei (SN, putamen, pallidum and caudate nucleus), cortical areas (cingulate, temporal, olfactory) and white matter (corpus callosum and corticospinal tract). We do not discuss the data when FA- D_{ES} and MD- D_{ES} were reported by only one study, or when D_{ES} was significant only for FA or MD and significantly heterogeneous. Finally, we consider the information about clinical and MRI parameters as potential limitations of our analyses in order to further interpret our findings.

4.2. Pathophysiological and clinical implications of our findings

4.2.1. Subcortical nuclei

Changes in FA and/or MD in the SN due to PD is a controversial issue: no differences for both FA and MD, as well as an increase in FA, were reported (Menke et al., 2010; Wang et al., 2011), while other studies reported decreases in FA in the SN (Chan et al., 2007; Chan et al., 2014; Du et al., 2011, 2012; Jiang et al., 2015; Peran et al., 2010; Prakash et al., 2012; Prodoehl et al., 2013; Rolheiser et al., 2011; Vaillancourt et al., 2009; Yoshikawa et al., 2004; Ota et al., 2013; Youn et al., 2015; Zhan et al., 2012; Zhang et al., 2015a) and/or increases in MD (Du et al., 2014; Kamagata et al., 2016; Loane et al., 2016; Nagae et al., 2016; Scherfler et al., 2013; Schwarz et al., 2013). Moreover, correlations between PD severity and FA were found both significant (Chan et al., 2007; Zhan et al., 2012) and not significant (Du et al., 2011). It has also been shown that FA would be able to distinguish healthy subjects from de novo PD individuals, especially in the caudal region of the SN (Vaillancourt et al., 2009). Thus, DTI in the SN should

help to distinguish PD patients from healthy controls, and possibly to detect individuals susceptible to developing PD: in fact, FA was found sensitive enough to distinguish healthy controls from controls who have been exposed to chemicals for about 20 years, and identified as a population at risk of developing PD (Du et al., 2014). Our results do not allow concluding to a possible ability of DTI to track PD progression. Nevertheless, previous studies reported that DTI (with FA, MD, radial and axial diffusivity) is able to track progression of the SN longitudinally in PD (Loane et al., 2016; Ofori et al., 2015; Zhang et al., 2016). Moreover, the DTI changes in SN seem to be linked with bradykinesia, cognitive status (Ofori et al., 2015) and dopaminergic deficit (Zhang et al., 2016). First, the patient movement depending on the dopaminergic state during scanning (e.g., tremor when “off” or dyskinesia when “on”) could be an argument in favour of image acquisition deterioration. It is also conceivable that medication states induced a neuroimaging artefact in the form of an increase in gray matter volume in the midbrain (substantia nigra, tegmental ventral area and subthalamic nucleus) previously reported with VBM (Salgado-Pineda et al., 2006), but not with DTI (Chung et al., 2017). In fact, levodopa could have intrinsic magnetic properties that could induce a variation in signal intensity and lead to a misclassification of voxels as part of gray or white matter. The interaction of dopaminergic treatments with iron (chelation or binding) could also partly explain this effect (Campbell and Hasinoff, 1991). Previous meta-analyses did not take this effect into account (Cochrane and Ebmeier, 2013; Schwarz et al., 2013), and future studies should pay attention to medication states, particularly for the investigation in the SN, as a precaution principle.

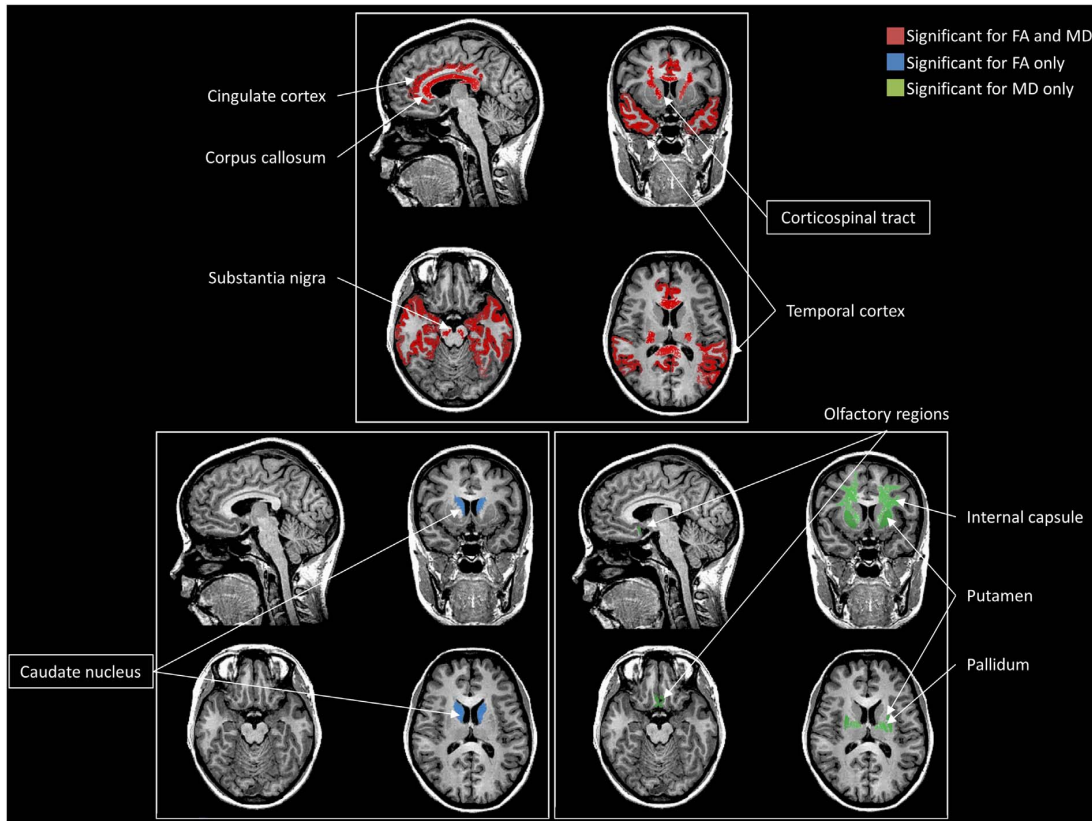


Fig. 2. Brain areas identified following the meta-analysis and associated with significant differences between PD patients and healthy controls for FA- D_{ES} and MD- D_{ES} , performed together or separately. The framed results correspond to an opposite pattern of results (i.e. FA- D_{ES} increase and MD- D_{ES} decrease for the corticospinal tract; FA- D_{ES} increase for the caudate nucleus).

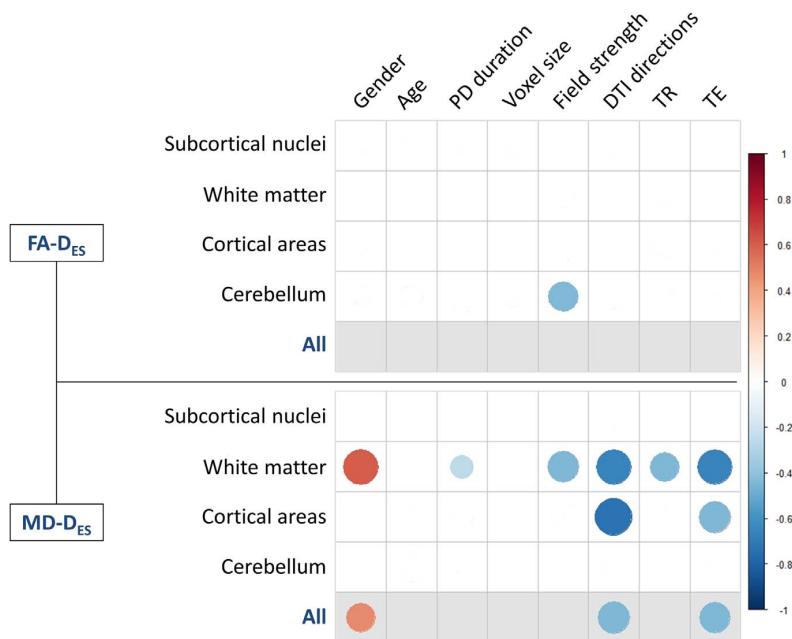


Fig. 3. Significant positive (red) and negative (blue) correlations between the main variables (FA- D_{ES} and MD- D_{ES}) and the selected co-variables, according to the pre-defined anatomical clusters.

How to read this figure? For example: in cortical areas, there is a positive correlation between the FA- D_{ES} and the voxel size used for the MRI acquisition of the DTI and in white matter, there is a negative correlation between the MD- D_{ES} and the age of the participants. The larger the dot, the stronger the correlation. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

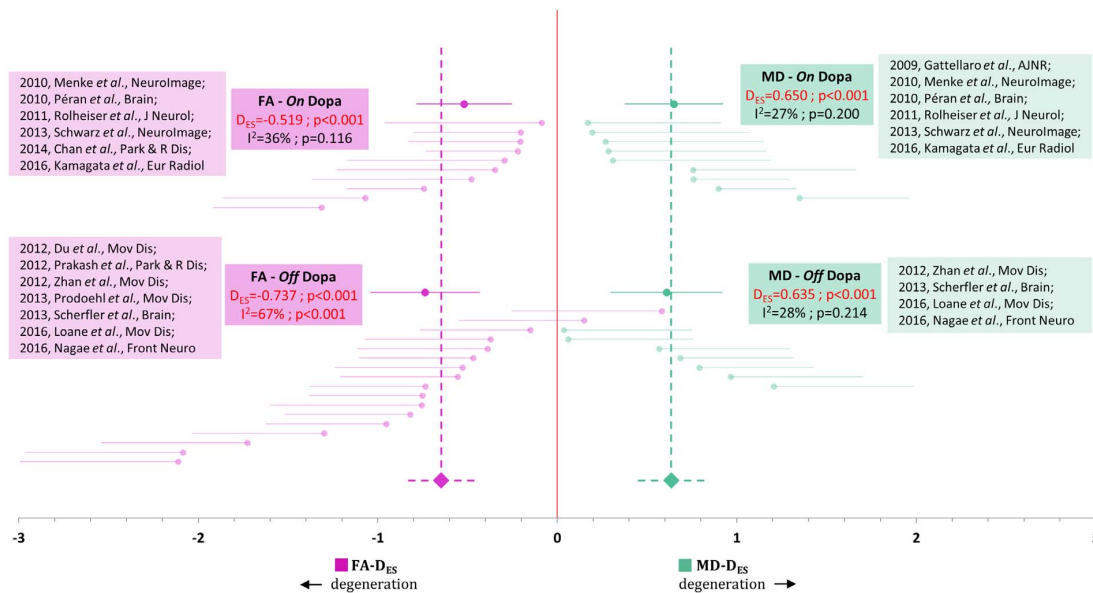


Fig. 4. FA- D_{ES} (in pink) and MD- D_{ES} (in green) in the Substantia Nigra of PD patients with (On) and without (Off) medication. Each dot corresponds to the Z-scored D_{ES} calculated from the data provided by the selected studies. The more FA dots there are on the left, the smaller the FA is for PD patients compared with healthy controls. D_{ES} : disease effect size (Z-scored); FA: fractional anisotropy; MD: Mean diffusivity.

Regarding the putamen and the pallidum, our analysis showed a significant increase in MD- D_{ES} , as already demonstrated (Menke et al., 2014; Nagae et al., 2016) and supporting the idea of a degeneration of the pallidum in PD patients compared with controls (Rajput et al., 2009). This result is still a matter of debate since previous DTI studies also failed to detect such differences in the putamen (Gattellaro et al., 2009; Peran et al., 2010; Loane et al., 2016; Nagae et al., 2016) and the pallidum (Gattellaro et al., 2009), even suggesting that the pallidum can be spared in PD (Gattellaro et al., 2009). DTI of the putamen and pallidum does not seem particularly discriminating and using other DTI indexes (e.g., orientation dispersion index, longitudinal diffusivity) could be helpful to provide significant differences in these subcortical regions (Kamagata et al., 2016; Prodoehl et al., 2013).

The caudate nucleus was associated with significantly increased FA- D_{ES} for PD patients compared with healthy controls, but with no change in MD- D_{ES} (Gattellaro et al., 2009; Jiang et al., 2015; Loane et al., 2016; Nagae et al., 2016; Prodoehl et al., 2013). This increase would reveal a selective neurodegeneration, reflecting much likely some gliosis (Budde et al., 2011) as already reported in Parkinsonian syndromes (Planetta et al., 2016). One can also imagine an alternative interpretation that would lead to consider a potential compensatory reorganization previously reported using functional connectivity (Hou et al., 2016). However, some studies also reported degeneration of the caudate nucleus using VBM (Reetz et al., 2009; Watanabe et al., 2013; Zhang et al., 2014; Ellfolk et al., 2013; Herman et al., 2014; Kostic et al., 2012; O'Callaghan et al., 2014) or DTI (e.g., Menke et al., 2009; Wang et al., 2011; Rossi et al., 2014). These latter studies were not included in our meta-analysis, since they did not fulfil the inclusion criteria: DTI investigation of the caudate nucleus requires further studies in order to draw robust conclusions on this point. Post-mortem observations could be an option to objectify possible reorganization of this nucleus.

4.2.2. Cortical areas

In general, our meta-analysis showed that the D_{ES} in cortical regions were highly heterogeneous for FA. More specifically, the D_{ES} of the temporal and cingulate cortices displayed a significant increase in MD and a significant decrease in FA. While PD patients without cognitive decline present no FA changes in temporal regions when compared with

healthy controls (Price et al., 2016), temporal cortex degeneration has been associated with cognitive status decline (Deng et al., 2013; Carlesimo et al., 2012). Using a classification analysis, superior temporal regions have been shown to be discriminant between healthy controls and PD (Ota et al., 2013). Similarly, cingulate cortex changes were correlated to cognitive performance (Kamagata et al., 2012; Zheng et al., 2014) and can help to discriminate PD patients with dementia from healthy controls (Deng et al., 2013; Matsui et al., 2007). All these findings taken together suggest that the cognitive status of PD patients is principally associated with perceptible damage in the temporal and cingulate cortices.

For the olfactory cortex, our meta-analysis showed a significant increase in MD in individuals with PD compared with healthy controls. In accordance with the Braak model of temporal degeneration in PD, considering the olfactory cortex as an early degenerative structure (Hawkes et al., 2007), two studies included in our analysis aimed at testing the possibility of the structural changes in the olfactory tract identified by DTI as a biomarker for PD diagnosis (Rolheiser et al., 2011; Scherfler et al., 2013). In fact, they reported FA and MD changes between PD patients and healthy controls, and a correlation between olfactory performance test and motor scores (Rolheiser et al., 2011; Scherfler et al., 2013). However, these studies did not involve any de novo PD patients. Another study, using DTI and statistical modelling, recently suggested that olfactory regions were particularly efficient at distinguishing de novo drug-naïve PD patients from healthy controls (Nigro et al., 2016). It is too early to conclude about the sensitivity and specificity of DTI in olfactory regions as a biomarker of PD, but the results of our meta-analysis suggest that it could be used by clinicians as an additional measure.

4.2.3. White matter

MD- D_{ES} in white matter was highly correlated with demographic and clinical data, as well as with MRI parameters. Our analyses displayed significant changes in FA- D_{ES} (decrease) and MD- D_{ES} (increase) in the corpus callosum. It has been shown that the deterioration of the corpus callosum genu is linked to PD dementia (Kamagata et al., 2013b), as well as executive and attention dysfunctions (Zheng et al., 2014). DTI of the corpus callosum (in the body and the splenium) can

help differentiating PD patients according to their cognitive status (normal, mild cognitive impairment, or dementia; Deng et al., 2013); for this purpose, MD demonstrated to be more accurate than FA (Wiltshire et al., 2010). In addition, structural alteration of the corpus callosum, shown using DTI, seems to be involved in predominant gait disorders (Chan et al., 2014) and impulse control disorders (Yoo et al., 2015). Other studies did not observe any change in FA and MD, and did not report any correlations with clinical assessments (Boelmans et al., 2010; Ito et al., 2008). The corpus callosum is probably injured in PD, possibly in advanced stages of PD (Hawkes et al., 2007).

We also observed a significant FA- D_{ES} increase and a MD- D_{ES} decrease in the corticospinal tract, suggesting a reorganization of these fibers that can be interpreted as either a compensatory mechanism as a “response to [the] decreased input from the thalamus and striatum”, or a selective neurodegeneration where increase of FA should be the “consequence of altered pallido-thalamic activity” (Mole et al., 2016). The increase in FA possibly reflects an increase in axonal density in some pathways, as the result of axonal sprouting (Arkadir et al., 2014). This is in line with other previous studies using DTI (Gattellaro et al., 2009; Kamagata et al., 2012; Deng et al., 2013; Nilsson et al., 2007). Regarding the internal and external capsules, a significant increase in MD- D_{ES} was barely observed in our analysis, as previously observed (Zhan et al., 2012). A correlation between the increase in MD in the internal capsule and the increase in the UPDRS motor score (Vercruyse et al., 2015), as well as between FA, MD and gait difficulty (Lenfeldt et al., 2016), was also reported. Altogether, these findings suggest that degenerations of the internal and external capsules are possible additional markers of PD.

4.3. Methodological considerations

Several limitations of our meta-analysis have to be acknowledged, mainly based on the characteristics of the anatomical structures and the technical DTI acquisition parameters. Consequently, and more specifically, the correlations we found should be interpreted with caution. To a certain extent, they suggested some sensitivity of FA and MD (in several territories) to other factors, such as demographics, clinical data and MRI parameters. But it is difficult to draw any robust conclusion regarding causality relationships between factors. Nevertheless, these factors should be considered in future research in order to control as much as possible influences on DTI acquisition.

4.3.1. From an anatomical perspective

DTI results depend on the nature of the structures studied. DTI is particularly dedicated to the exploration of deep white matter (where inter-individual variability is restricted), while for the gray matter and cortico-spinal fluid, the evaluation is more uncertain (Jones, 2008). Areas with a low FA score (below 0.2) should be interpreted with caution (generally, these areas are located in the cortex; Marengo et al., 2006), “because axon and dendrite orientations are not normally aligned [...] in human cortex” (Mori and Zhang, 2006).

4.3.2. From a technical perspective

Many studies aimed at determining the best criteria to limit artefacts in DTI acquisition (Gallichan et al., 2010). Tournier et al. (2011) defined a spatial resolution yielding acceptable artefact reduction: $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, and Viallon et al. (2015) considered that a high spatial resolution should be fixed at 1 mm^3 (particularly for crossing-fiber regions; Oouchi et al., 2007). Moreover, it is recommended to use a 3 T MRI to reduce the noise (for all tissues), despite a possible increase in spatial distortions (Alexander et al., 2006). Jones et al. (2013) recommended to use at least 30 diffusion directions, in order “to obtain robust estimates of tensor-derived properties”; Ni et al. (2006) only observed differences of FA between 6, 21 and 31 directions for regions with low anisotropy (Ni et al., 2006). As much as possible, the use of parallel image acquisitions (for example, with generalized auto-

calibrating partially parallel acquisition; Griswold et al., 2002) seems to be recommended. Moreover, the software algorithms used to calculate DTI parameters could introduce variability, but each software presents its own strengths and weaknesses (Liu et al., 2015). It is also possible to use other MR acquisition schemes, for example diffusion spectrum imaging, to enhance DTI acquisition. This method, with longer acquisition duration than DTI (from 15 to 60 min), makes it possible to measure fiber crossing (Hagmann et al., 2006). Studies using VBM are quite numerous, and very informative as well; in order to ensure an exhaustive and non-invasive study of pathophysiology of PD, combining DTI and VBM analyses represents a very good option that should be considered when studying PD cortical degeneration.

5. Conclusion

Our meta-analysis aimed at providing a quantitative evaluation of structural brain changes associated with PD. We showed that DTI is particularly relevant for subcortical areas (lesions in the SN, the putamen and the pallidum, and a possible reorganization or a selective neurodegeneration in the caudate nucleus). It is also informative for cortical areas and white matter. DTI evaluation of structural lesions remains difficult, due to the variability in PD pathophysiology and MRI acquisition parameters (e.g. artefacts and nature of the region of interest). However, our meta-analysis and literature review contributes to significantly increasing our knowledge of PD pathophysiology. It also addresses the interesting possibility of follow-up of the disease severity and associated brain structural modulations using in vivo imaging. From our review and meta-analysis, we can summarize the following points: DTI in olfactory regions could participate to the diagnosis of PD; FA and MD in SN are good indicators to identify PD patients, but also for PD progression; The corpus callosum degenerates in PD, but with a high variability; its integrity is correlated to specific symptoms (e.g., impulse disorders, gait); The caudate nucleus and cortico-spinal tract show an increase in FA and decrease in MD but further studies are required to conclude about the nature of these variations and their possible link with a degenerative process; As a precaution, PD patients should be assessed while not under medication; DTI in structures with non-uniform white fibers organization should be avoided, such as in cortical regions. Despite some limitations, DTI appears as a sensitive method to study PD pathophysiology and severity. The association of DTI with other MRI methods (VBM; generalized autocalibrating partially parallel acquisition; Diffusion Spectrum Imaging) should be considered to study brain alterations in PD.

Financial disclosure & competing interests

C Atkinson-Clement received a PhD grant funded by the PACA Regional Council and Orthomalin. This study was supported by the French government, through the French National Agency for Research (project number ANR-13-ISH2-01), as well as the ‘Brain and Language Research Institute’ (BLRI) Labex framework (ANR-11-LABX-0036) and the ‘Investments of the Future’ A*Midex project (ANR-11-IDEX-0001-02). The authors declare no competing interests. The authors would like to thank Mrs. Sadat and Ms. Mignard for their helpful revision of the English of the article.

References

- Alba-Ferrara, L.M., de Erausquin, G.A., 2013. What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Front. Integr. Neurosci.* 7. <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00009>.
- Alexander, A.L., Lee, J.E., Wu, Y.-C., Field, A.S., 2006. Comparison of diffusion tensor imaging measurements at 3.0 T versus 1.5 T with and without parallel imaging. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 16 (2), 299–309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2006.02.006>. (xi).
- Arkadir, D., Bergman, H., Fahn, S., 2014. Redundant dopaminergic activity may enable compensatory axonal sprouting in Parkinson disease. *Neurology* 82 (12), 1093–1098. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000243>.

- Lee, J.Y., Yoon, E.J., Lee, W.W., Kim, Y.K., Lee, J.Y., Jeon, B., 2016. Lateral geniculate atrophy in Parkinson's with visual hallucination: a trans-synaptic degeneration? *Mov. Disord.* 31 (4), 547–554. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26533>.
- Lenfeldt, N., Holmlund, H., Larsson, A., Birgander, R., Forsgren, L., 2016. Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 134 (3), 210–218. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12532>.
- Lim, J.S., Shin, S.A., Lee, J.Y., Nam, H., Lee, J.Y., Kim, Y.K., 2016. Neural substrates of rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 23, 31–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2015.11.027>.
- Liu, B., Zhu, T., Zhong, J., 2015. Comparison of quality control software tools for diffusion tensor imaging. *Magn. Reson. Imaging* 33 (3), 276–285. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2014.10.011>.
- Loane, C., Politis, M., Kefalopoulou, Z., Valle-Guzman, N., Paul, G., Widner, H., ... Piccini, P., 2016. Aberrant nigral diffusion in Parkinson's disease: a longitudinal diffusion tensor imaging study: abnormal diffusion in PD. *Mov. Disord.* 31 (7), 1020–1026. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26606>.
- Marenco, S., Rawlings, R., Rohde, G.K., Barnett, A.S., Honea, R.A., Pierpaoli, C., Weinberger, D.R., 2006. Regional distribution of measurement error in diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res.* 147 (1), 69–78.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T., Udaka, F., 2006. Disruptions of the fornix fiber in parkinsonian patients with excessive daytime sleepiness. *Parkinsonism Relat. Disord.* 12 (5), 319–322. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2006.01.007>.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Kubori, T., Udaka, F., 2007. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurol. Scand.* 116 (3), 177–181. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00838.x>.
- Meijer, F.J.A., Bloem, B.R., Mahlknecht, P., Seppi, K., Goraj, B., 2013. Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *J. Neurol. Sci.* 332 (1–2), 21–29.
- Menke, R.A., Scholz, J., Miller, K.L., Deoni, S., Jbabdi, S., Matthews, P.M., Zarei, M., 2009. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *NeuroImage* 47 (2), 435–441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.017>.
- Menke, R.A., Jbabdi, S., Miller, K.L., Matthews, P.M., Zarei, M., 2010. Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *NeuroImage* 52 (4), 1175–1180. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.086>.
- Menke, R.A.L., Szewczyk-Krolikowski, K., Jbabdi, S., Jenkinson, M., Talbot, K., Mackay, C.E., Hu, M., 2014. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease: grey matter morphometry in early PD. *Hum. Brain Mapp.* 35 (4), 1681–1690. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22282>.
- Mole, J.P., Subramanian, L., Bracht, T., Morris, H., Metzler-Baddeley, C., Linden, D.E.J., 2016. Increased fractional anisotropy in the motor tracts of Parkinson's disease suggests compensatory neuroplasticity or selective neurodegeneration. *Eur. Radiol.* <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-4178-1>.
- Mori, S., Zhang, J., 2006. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51 (5), 527–539.
- Mori, S., Crain, B.J., Chacko, V.P., van Zijl, P.C., 1999. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 45 (2), 265–269.
- Mormina, E., Arrigo, A., Calamoneri, A., Granata, F., Quartarone, A., Ghilardi, M.F., Inglesse, M., Di Rocco, A., Milardi, D., Anastasi, G.P., Gaeta, M., 2015. Diffusion tensor imaging parameters' changes of cerebellar hemispheres in Parkinson's disease. *NeuroRadiology* 57 (3), 327–334. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-014-1473-5>.
- Nagai, L.M., Honce, J.M., Tanabe, J., Shelton, E., Sillau, S.H., Berman, B.D., 2016. Microstructural changes within the basal ganglia differ between Parkinson disease subtypes. *Front. Neuroanat.* 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fnana.2016.00017>.
- Ni, H., Kavcic, V., Zhu, T., Ekholm, S., Zhong, J., 2006. Effects of number of diffusion gradient directions on derived diffusion tensor imaging indices in human brain. *Am. J. Neuroradiol.* 27 (8), 1776–1781.
- Nigro, S., Riccelli, R., Passamonti, L., Arabia, G., Morelli, M., Nisticò, R., ... Quattrone, A., 2016. Characterizing structural neural networks in de novo Parkinson disease patients using diffusion tensor imaging: altered structural brain network in drug-naïve PD. *Hum. Brain Mapp.* <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23324>.
- Nilsson, C., Markenroth Bloch, K., Brockstedt, S., Lätt, J., Widner, H., Larsson, E.-M., 2007. Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders – a pilot study. *NeuroRadiology* 49 (2), 111–119. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-006-0165-1>.
- O'Callaghan, C., Shine, J.M., Lewis, S.J.G., Hornberger, M., 2014. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: fronto-striatal atrophy contributions. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (8), 867–872. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2014.04.027>.
- Ofori, E., Pasternak, O., Planetta, P.J., Li, H., Burciu, R.G., Snyder, A.F., ... Vaillancourt, D.E., 2015. Longitudinal changes in free-water within the substantia nigra of Parkinson's disease. *Brain* 138 (3), 2322–2331. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv136>.
- Ouchi, H., Yamada, K., Sakai, K., Kizu, O., Kubota, T., Ito, H., Nishimura, T., 2007. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers. *Am. J. Neuroradiol.* 28 (6), 1102–1106. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A0488>.
- Ota, M., Nakata, Y., Ito, K., Kamiya, K., Ogawa, M., Murata, M., ... Sato, N., 2013. Differential diagnosis tool for parkinsonian syndrome using multiple structural brain measures. *Comput. Math. Methods Med.* 2013, 1–10. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/571289>.
- Otte, W.M., van Eijnden, P., Sander, J.W., Duncan, J.S., Dijkhuizen, R.M., Braun, K.P.J., 2012. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging: white matter changes in TLE. *Epilepsia* 53 (4), 659–667. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03426.x>.
- Pan, P.L., Song, W., Shang, H.F., 2012. Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 19 (2), 199–206.
- Peran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... Sabatini, U., 2010. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain* 133 (11), 3423–3433. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq212>.
- Planetta, P.J., Ofori, E., Pasternak, O., Burciu, R.G., Shukla, P., DeSimone, J.C., ... Vaillancourt, D.E., 2016. Free-water imaging in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Brain* 139 (2), 495–508. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv361>.
- Prakash, B.D., Sitoh, Y.-Y., Tan, L.C.S., Au, W.L., 2012. Asymmetrical diffusion tensor imaging indices of the rostral substantia nigra in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 (9), 1029–1033. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.05.021>.
- Price, C.C., Tanner, J., Nguyen, P.T., Schwab, N.A., Mitchell, S., Slonena, E., ... Bowers, D., 2016. Gray and white matter contributions to cognitive frontostriatal deficits in non-demented Parkinson's disease. *PLoS One* 11 (1), e0147332. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147332>.
- Prodoehl, J., Li, H., Planetta, P.J., Goetz, C.G., Shannon, K.M., Tangonan, R., ... Vaillancourt, D.E., 2013. Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, atypical parkinsonism, and essential tremor: imaging in parkinsonism and essential tremor. *Mov. Disord.* 28 (13), 1816–1822. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25491>.
- Prodoehl, J., Burciu, R.G., Vaillancourt, D.E., 2014. Resting state functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 14 (6). <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-014-0448-6>.
- Pujol, S., Cabeen, R., Sébille, S.B., Yelnik, J., François, C., Fernandez Vidal, S., ... Bardinet, E., 2017. In vivo exploration of the connectivity between the subthalamic nucleus and the globus pallidus in the human brain using multi-fiber tractography. *Neuroanat.* 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fnana.2016.00119>.
- Rajput, A.H., Voll, A., Rajput, M.L., Robinson, C.A., Rajput, A., 2009. Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study. *Neurology* 73 (3), 206–212. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ae7af1>.
- Reetz, K., Gaser, C., Klein, C., Hagenah, J., Büchel, C., Gottschalk, S., ... Binkofski, F., 2009. Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24 (1), 99–103. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22333>.
- Rolheiser, T.M., Fulton, H.G., Good, K.P., Fisk, J.D., McKelvey, J.R., Scherfler, C., ... Robertson, H.A., 2011. Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early-stage Parkinson's disease. *J. Neurol.* 258 (7), 1254–1260. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-5915-2>.
- Rossi, M.E., Ruottinen, H., Saunamäki, T., Elovaara, I., Dastidar, P., 2014. Imaging brain iron and diffusion patterns. *Acad. Radiol.* 21 (1), 64–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2013.09.018>.
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., Assaf, Y., 2012. Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron* 73 (6), 1195–1203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.025>.
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Falcon, C., Blin, O., 2006. Brain T1 intensity changes after levodopa administration in healthy subjects: a voxel-based morphometry study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 62 (5), 546–551.
- Scherfler, C., Esterhammer, R., Nocker, M., Mahlknecht, P., Stockner, H., Warwitz, B., ... Seppi, K., 2013. Correlation of dopaminergic terminal dysfunction and microstructural abnormalities of the basal ganglia and the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 136 (10), 3028–3037. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt234>.
- Schulte, T., Sullivan, E.V., Müller-Oehring, E.M., Adalsteinsson, E., Pfefferbaum, A., 2005. Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex* 15 (9), 1384–1392.
- Schwarz, S.T., Abaei, M., Gontu, V., Morgan, P.S., Bajaj, N., Auer, D.P., 2013. Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: a region-of-interest and voxel-based study at 3T and systematic review with meta-analysis. *NeuroImage Clin.* 3, 481–488.
- Seppi, K., Poewe, W., 2010. Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 20 (1), 29–55.
- Sexton, C.E., Kalu, U.G., Filippini, N., Mackay, C.E., Ebmeier, K.P., 2011. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 32 (12), 2322.e5–2322.e18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019>.
- Shao, N., Yang, J., Li, J., Shang, H.-F., 2014. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 63.
- Skidmore, F.M., Spetsieris, P.G., Anthony, T., Cutter, G.R., von Deneen, K.M., Liu, Y., White, K.D., Heilman, K.M., Myers, J., Standaert, D.G., Lahti, A.C., Eidelberg, D., Ulug, A.M., 2015. A full-brain, bootstrapped analysis of diffusion tensor imaging robustly differentiates Parkinson disease from healthy controls. *Neuroinform* 13 (1), 7–18. <http://dx.doi.org/10.1007/s12021-014-9222-9>.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M.J., Chang, C., Russell, J., Cross, A.H., 2002. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage* 17 (3), 1429–1436.
- Stieltjes, B., Brunner, R.M., Fritzsche, K.H., Laun, F.B., 2012. Diffusion Tensor Imaging. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Surdhar, I., Gee, M., Bouchard, T., Coupland, N., Malykhin, N., Camicioli, R., 2012. Parkinsonism Relat. Disord. 18 (7), 809–813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreidis.2012.03.008>.
- Syková, E., 2004. Extrasynaptic volume transmission and diffusion parameters of the extracellular space. *Neuroscience* 129 (4), 861–876.
- Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A., ... Tedeschi, G., 2012. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology* 79 (23), 2226–2232. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827689d6>.

- Thomas, C., Ye, F.Q., Irfanoglu, M.O., Modi, P., Saleem, K.S., Leopold, D.A., Pierpaoli, C., 2014. Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111 (46), 16574–16579. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1405672111>.
- Tournier, J.-D., Mori, S., Leemans, A., 2011. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn. Reson. Med.* 65 (6), 1532–1556. <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.22924>.
- Vaillancourt, D.E., Spraker, M.B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D.M., Zhou, X.J., ... Little, D.M., 2009. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology* 72 (16), 1378–1384. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000340982.01727.6e>.
- Vercruyse, S., Leunissen, L., Vervoort, G., Vandenberghe, W., Swinnen, S., Nieuwboer, A., 2015. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease: FOG-related white matter changes. *Mov. Disord.* 30 (4), 567–576. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26130>.
- Viallon, M., Cuvinciu, V., Delattre, B., Merlini, L., Barnaure-Nachbar, I., Toso-Patel, S., ... Haller, S., 2015. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology* 57 (5), 441–467. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-015-1500-1>.
- Viechtbauer, W., 2010. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J. Stat. Softw.* 36 (3), 1–48.
- Wallace, B.C., Dahabreh, I.J., Trikalinos, T.A., Lau, J., Trow, P., Schmid, C.H., 2012. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J. Stat. Softw.* 49, 1–15.
- Wang, J.J., Lin, W.Y., Lu, C.S., Weng, Y.H., Ng, S.H., Wang, C.H., ... Wai, Y.Y., 2011. Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging. *Radiology* 261 (1), 210–217. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11102277>.
- Watanabe, H., Senda, J., Kato, S., Ito, M., Atsuta, N., Hara, K., ... Sobue, G., 2013. Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination: VBM IN PD-VH. *Mov. Disord.* 28 (12), 1732–1736. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25641>.
- Wen, M.C., Steffens, D.C., Chen, M.K., Zainal, N.H., 2014. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis: meta-analysis in late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 29 (12), 1173–1184. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4129>.
- Wiltshire, K., Concha, L., Gee, M., Bouchard, T., Beaulieu, C., Camicioli, R., 2010. Corpus callosum and cingulum tractography in Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 37 (5), 595–600.
- Yarnall, A.J., Rochester, L., Burn, D.J., 2013. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing* 42 (5), 567–576.
- Yoo, H.B., Lee, J.Y., Lee, J.S., Kang, H., Kim, Y.K., Song, I.C., ... Jeon, B.S., 2015. Whole-brain diffusion-tensor changes in parkinsonian patients with impulse control disorders. *J. Clin. Neurol.* 11 (1), 42. <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2015.11.1.42>.
- Yoshikawa, K., Nakata, Y., Yamada, K., Nakagawa, M., 2004. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75 (3), 481–484.
- Youn, J., Lee, J.M., Kwon, H., Kim, J.S., Son, T.O., Cho, J.W., 2015. Alterations of mean diffusivity of pedunculopontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Parkinsonism Relat. Disord.* 21 (1), 12–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.10.003>.
- Yu, F., Barron, D.S., Tantiwongkosi, B., Fox, P., 2015. Patterns of gray matter atrophy in atypical parkinsonism syndromes: a VBM meta-analysis. *Brain Behav.* 5 (6), e00329.
- Yu, Z., Tao, L., Qian, Z., Wu, J., Liu, H., Yu, Y., ... Sun, J., 2016. Altered brain anatomical networks and disturbed connection density in brain tumor patients revealed by diffusion tensor tractography. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 11 (11), 2007–2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s11548-015-1330-y>.
- Zhan, W., Kang, G.A., Glass, G.A., Zhang, Y., Shirley, C., Millin, R., ... Schuff, N., 2012. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Mov. Disord.* 27 (1), 90–97.
- Zhang, Y., Zhang, J., Xu, J., Wu, X., Zhang, Y., Feng, H., ... Jiang, T., 2014. Cortical gyrification reductions and subcortical atrophy in Parkinson's disease: cortical and subcortical abnormalities in PD. *Mov. Disord.* 29 (1), 122–126.
- Zhang, G., Zhang, Y., Zhang, C., Wang, Y., Ma, G., Nie, K., ... Wang, L., 2015a. Diffusion kurtosis imaging of substantia nigra is a sensitive method for early diagnosis and disease evaluation in Parkinson's disease. *Park. Dis.* 2015, 1–5.
- Zhang, Y., Wu, I.W., Buckley, S., Coffey, C.S., Foster, E., Mendick, S., Seibyl, J., Schuff, N., 2015b. Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30 (9), 1229–1236. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26251>.
- Zhang, Y., Wu, I.-W., Tosun, D., Foster, E., Schuff, N., the Parkinson's Progression Markers Initiative, 2016. Progression of regional microstructural degeneration in Parkinson's disease: a multicenter diffusion tensor imaging study. *PLoS One* 11 (10), e0165540. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165540>.
- Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S.Y., Pouratian, N., 2014. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease: DTI measures of cognitive impairment in PD. *Hum. Brain Mapp.* 35 (4), 1325–1333.

Chapitre 2

La dysarthrie dans la maladie de Parkinson



Johnny Cash

(Photographie de Leigh Wiener, 1990)

Le terme de dysarthrie est générique. Il peut être utilisé pour plusieurs pathologies et par conséquent comprendre différentes manifestations. La dysarthrie se définit comme étant :

“[...] a collective name for a group of neurologic speech disorders resulting from abnormalities in the strength, speed, range, steadiness, tone, or accuracy of movements required for control of the respiratory, phonatory, resonatory, articulatory, and prosodic aspects of speech production. The responsible pathophysiologic disturbances are due to central or peripheral nervous system abnormalities and most often reflect weakness; spasticity; incoordination; involuntary movements; or excessive, reduced, or variable muscle tone.” (Duffy, 2005).

La dysarthrie est donc la résultante d'altérations du système nerveux central ou périphérique engendrant un déficit de l'exécution de la parole. Il est important de ne pas la confondre avec l'aphasie qui est un trouble du langage et l'apraxie de la parole qui correspond à un déficit de programmation qui peut être indépendant d'altérations langagières ou motrices. Selon un travail réalisé par l'équipe de la Mayo Clinic (Duffy, 2005), elle représenterait 53% des troubles de la communication. La classification de Darley et de ses collaborateurs (1969a, 1969b, 1975) et les ajouts de Duffy (2005) décrit sept types de dysarthries : hypokinétique et hyperkinétique pour une lésion ou un dysfonctionnement au niveau des noyaux gris centraux, ataxique pour le cervelet, spastique et *UUMN (Unilateral Upon Motor Neuron)* correspondent respectivement à une lésion des motoneurons supérieurs bilatéralement et unilatéralement, flasque pour les motoneurons inférieurs et mixte lorsque les atteintes sont multiples, à quoi il faut rajouter une huitième catégorie correspondant à la dysarthrie d'étiologies indéterminées (*cf.* Figure 2.1).

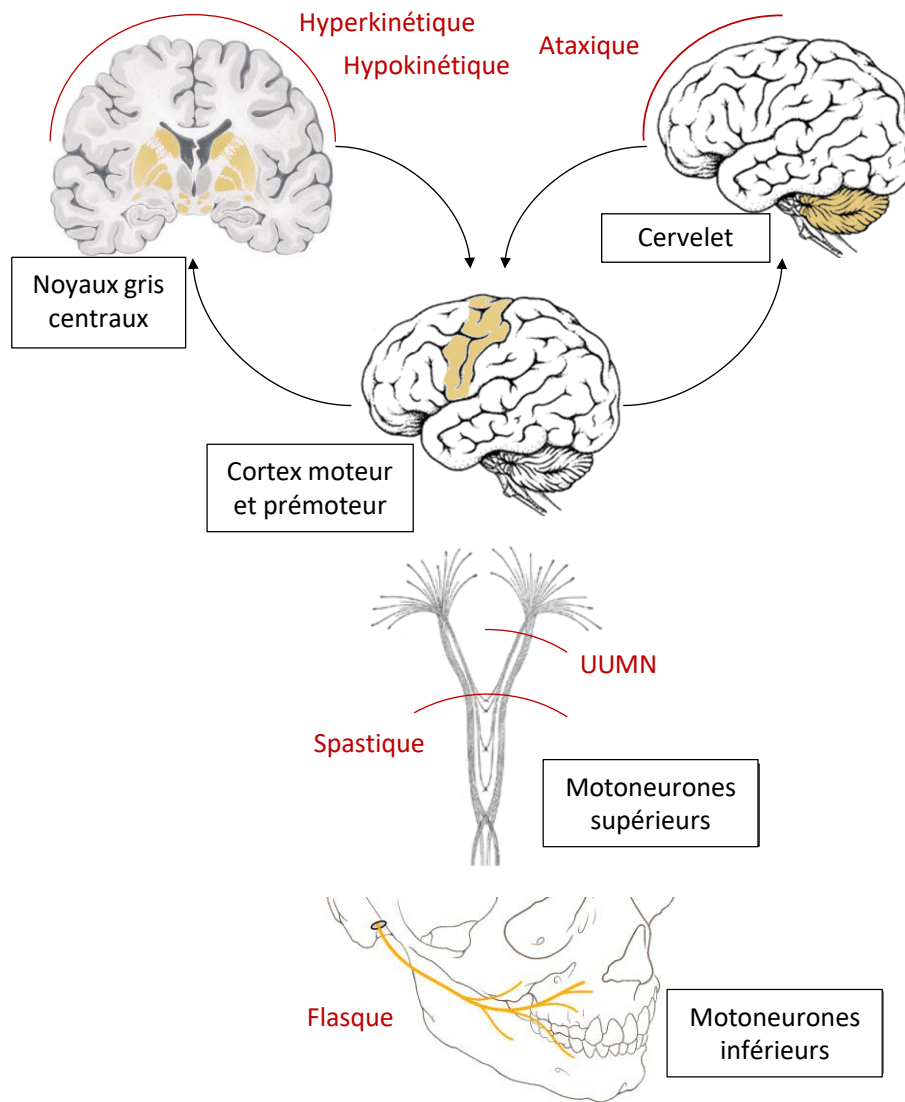


FIGURE 2.1 – Schématisation des différentes dysarthries selon le site de la lésion cérébrale.
UUMN : Unilateral upon motor neuron.

2.1 Classification des dysarthries

Si les dysarthries sont bien connues, leur description reste plus délicate. Plusieurs catégories de critères peuvent être utilisées, soit perceptifs, soit instrumentaux (acoustiques ou physiologiques).

De nombreuses approches ont eu recours à des critères perceptifs au travers d'évaluations de paramètres phonatoires, prosodiques, respiratoires ou articulatoires. Ces approches perceptives sont couramment employées puisqu'elles permettent une évaluation rapide et sans matériel spécifique. Toutefois, leur précision diagnostique ne semble pas optimale (66% selon Castillo Guerra & Lovey, 2003). Dès lors, les approches instrumentales permettent d'apporter des éléments supplémentaires pour décrire les dysarthries. Ces dernières peuvent se faire par des mesures acoustiques (*e.g.* intensité vocale, indicateurs prosodiques), ou physiologiques (*e.g.* laryngoscopie, mesures aérodynamiques ou encore par imagerie cérébrale). Ces méthodes instrumentales permettent de mieux définir les contours des dysarthries et de leurs atteintes (études acoustiques) ainsi que leur physiopathologie (imagerie cérébrale par exemple).

Concernant la classification des dysarthries, la plus employée reste celle réalisée par Darley et ses collaborateurs à partir d'éléments perceptifs (Darley *et al.*, 1969a, 1969b, 1975). Elle a permis de générer six classes de dysarthries accompagnées d'hypothèses physiopathologiques. L'analyse perceptive a été réalisée à partir de 38 critères (*cf.* Table 2.1) répartis en huit clusters (*cf.* Figure 2.2). À l'aide des données fournies par la Mayo Clinic, il est également possible d'estimer la représentation de chacune des dysarthries (Duffy, 2005). Les plus fréquentes seraient les dysarthries mixte (33%) et hyperkinétique (24%), tandis que les autres dysarthries représenteraient entre 11% (hypokinétique et ataxique), 10% (flasque) et 9% (spastique) des dysarthries.

TABLE 2.1 – Critères perceptifs employés par Darley et collaborateurs (1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

Hauteur	Voix rauque	Débit
Rupture de hauteur	Voix humide	Phrases courtes
Monotonie	Voix soufflée (continue)	Augmentation du débit (segment)
Tremblement vocal	Voix soufflée (intermittent)	Augmentation du débit (global)
	Voix forcée	Diminution de l'accentuation
Mono-intensité	Arrêts vocaux	Débit variable
Variation excessive d'intensité	Hypernasalité	Allongement des pauses
Décroissance d'intensité	Hyponasalité	Silences inappropriés
Instabilité de l'intensité	Émission nasale	Accélération paroxystiques
Intensité		Accentuation excessive
	Inspiration-expiration forcées	
Intelligibilité	Inspiration audible	Imprécision des consonnes
Bizarrité	Bruit en fin d'expiration	Allongement des phonèmes
		Répétition des phonèmes
		Dégradations articulaires
		Distorsion des voyelles

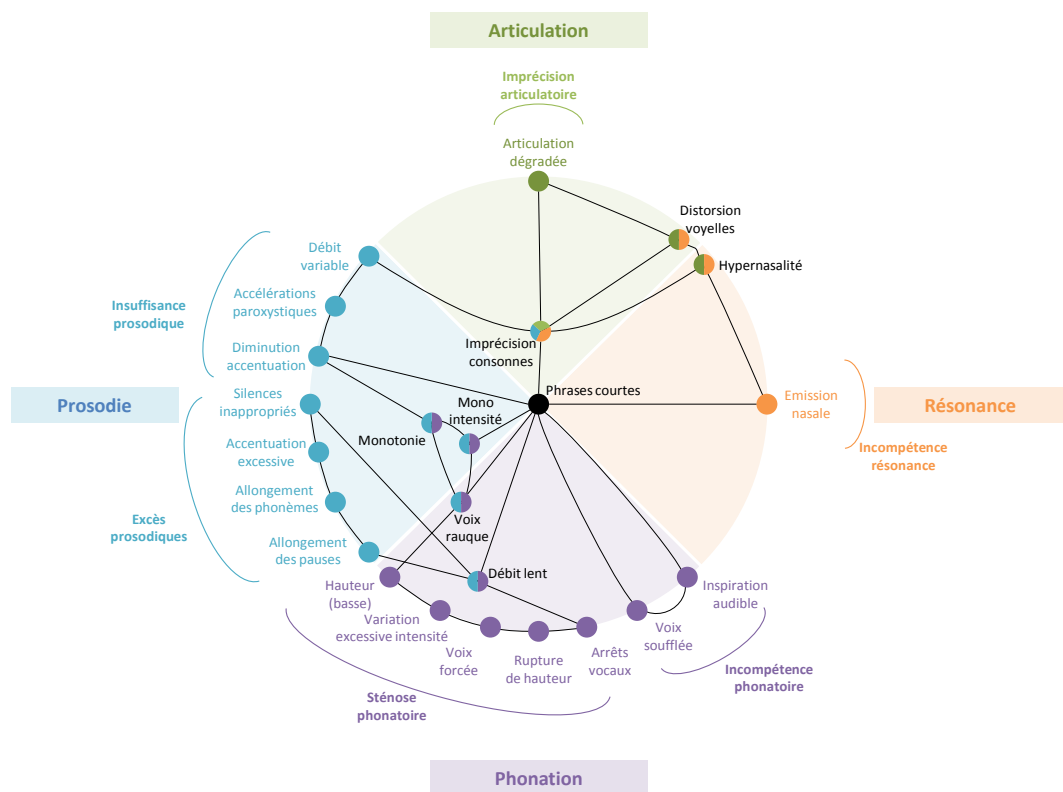


FIGURE 2.2 – Représentation des clusters de Darley et collaborateurs (1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.1 La dysarthrie hyperkinétique

La dysarthrie hyperkinétique comprend deux sous-catégories. Elle concerne des pathologies se manifestant par la production de mouvements anormaux et involontaires, pouvant être rapides (par exemple dans le cas de la chorée de Huntington) ou lents (dans le cas des dystonies). Ainsi, la dysarthrie hyperkinétique est souvent la résultante de lésions sous-corticales. Darley et collaborateurs proposent deux modèles de la dysarthrie hyperkinétique : liée à une chorée ou à une dystonie (Darley *et al.*, 1969a, 1969b, 1975). La première se caractérise principalement par une insuffisance et un excès prosodique, une incompétence de résonance et une imprécision articulaire (*cf.* Figure 2.3). La seconde se manifeste également par une insuffisance et un excès prosodique, associés à une sténose phonatoire et une imprécision articulaire (*cf.* Figure 2.4).

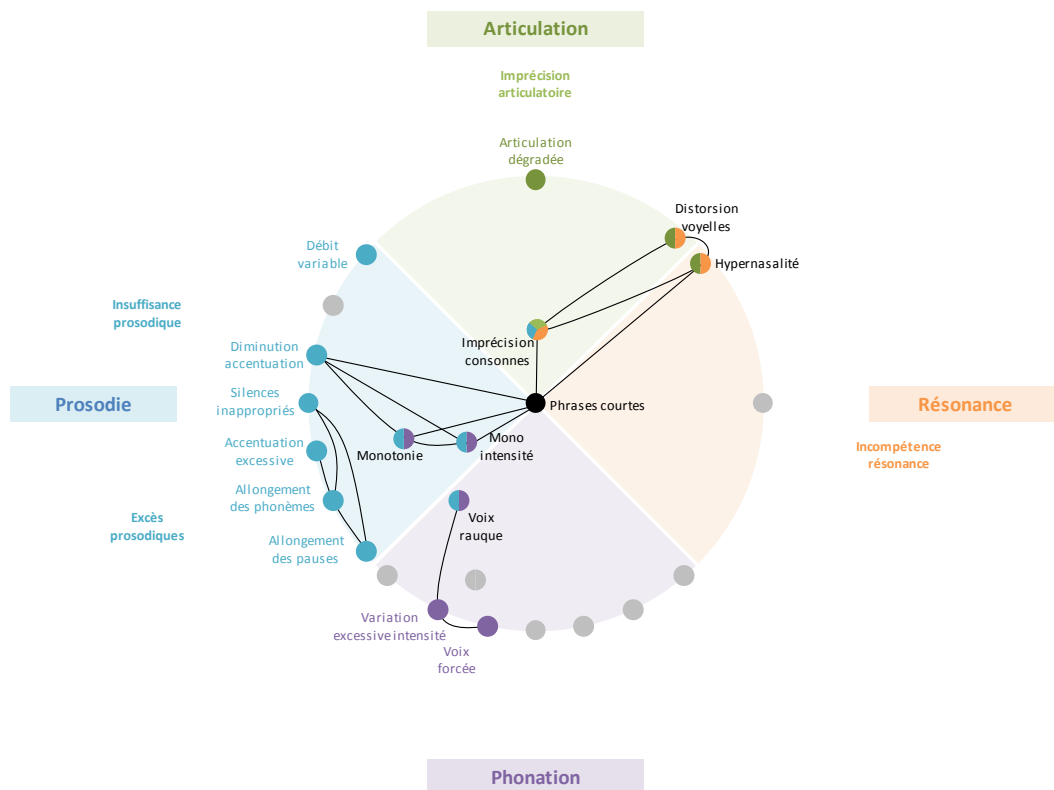


FIGURE 2.3 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie hyperkinétique liée à une chorée de Huntington (Darley *et al.*, 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

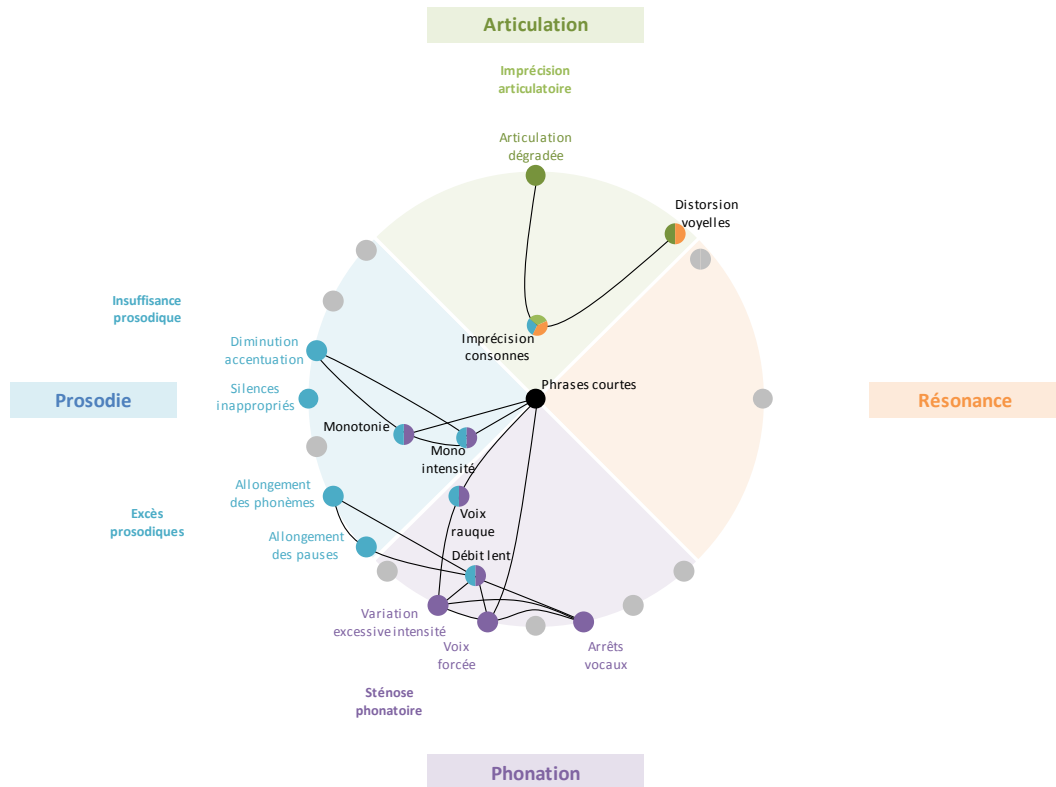


FIGURE 2.4 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie hyperkinétique liée à une dystonie (Darley et al., 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.2 La dysarthrie ataxique

La dysarthrie ataxique résulte d'une lésion cérébelleuse. Elle se traduit en premier lieu par une forte irrégularité du rythme de parole, une insuffisance et un excès prosodique, une insuffisance phonatoire et une imprécision articuloire. Il s'agit dans 44% des cas d'atteintes dégénératives, essentiellement liées à des ataxies cérébelleuses. Toutefois, d'autres pathologies impliquant des lésions cérébrales non restreintes au cervelet peuvent engendrer une dysarthrie de type ataxique. C'est le cas en particulier pour les atrophies multi-systématisées, la paralysie supranucléaire progressive ou la démence cortico-basale (Duffy, 2005). Il s'agirait ici de déficits intervenants tant dans la programmation de l'acte moteur de parole que dans son exécution (Spencer & Slocumb, 2007 ; cf. Figure 2.5).

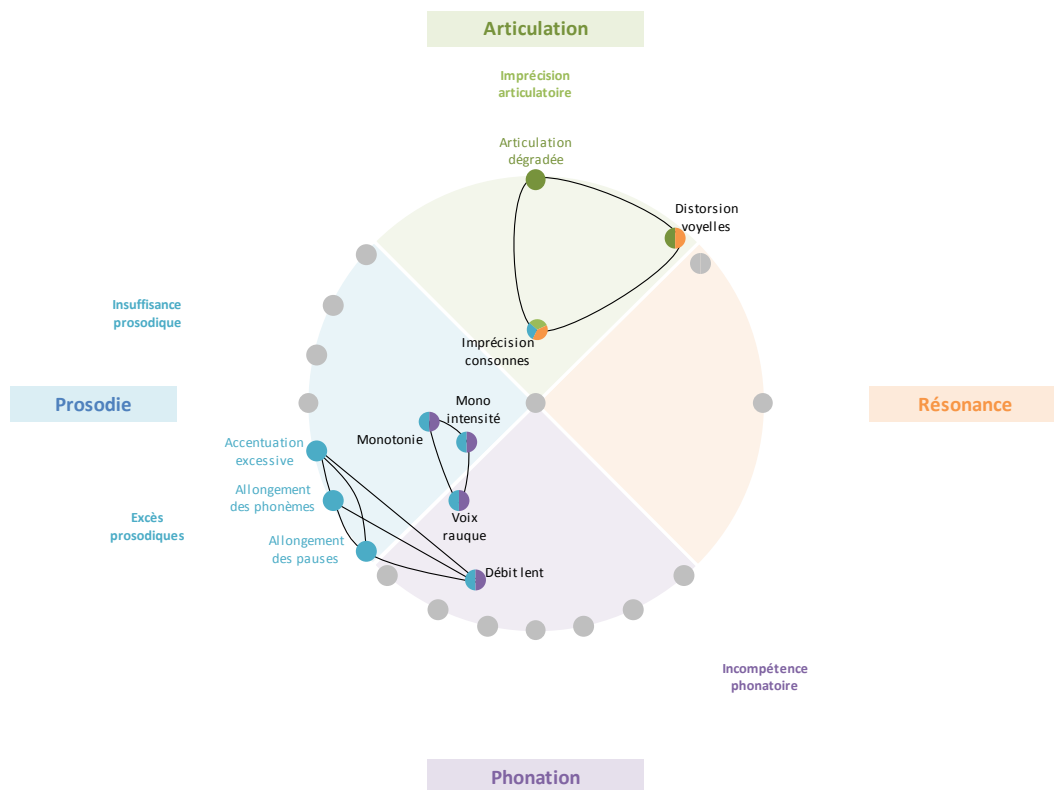


FIGURE 2.5 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie ataxique (Darley et al., 1969a, 1969b, 1975 ; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.3 La dysarthrie spastique

La dysarthrie spastique est associée à un syndrome pseudo-bulbaire, soit une lésion des fibres motrices cortico-bulbaires de manière bilatérale, d'origine dégénérative dans 60% des cas (Duffy, 2005). Ce syndrome entraîne une voix nasonnée et des difficultés à produire de manière fluide des mouvements oro-faciaux. La dysarthrie qui en résulte affecte majoritairement la prosodie (insuffisance et excès), la phonation (sténose), et engendre une insuffisance de résonance et d'articulation (*cf.* Figure 2.6). Cette dysarthrie peut être liée à une sclérose en plaques, une sclérose latérale amyotrophique ou une paralysie supranucléaire progressive par exemple, bien que ces pathologies soient plus fréquemment associées à une dysarthrie mixte.

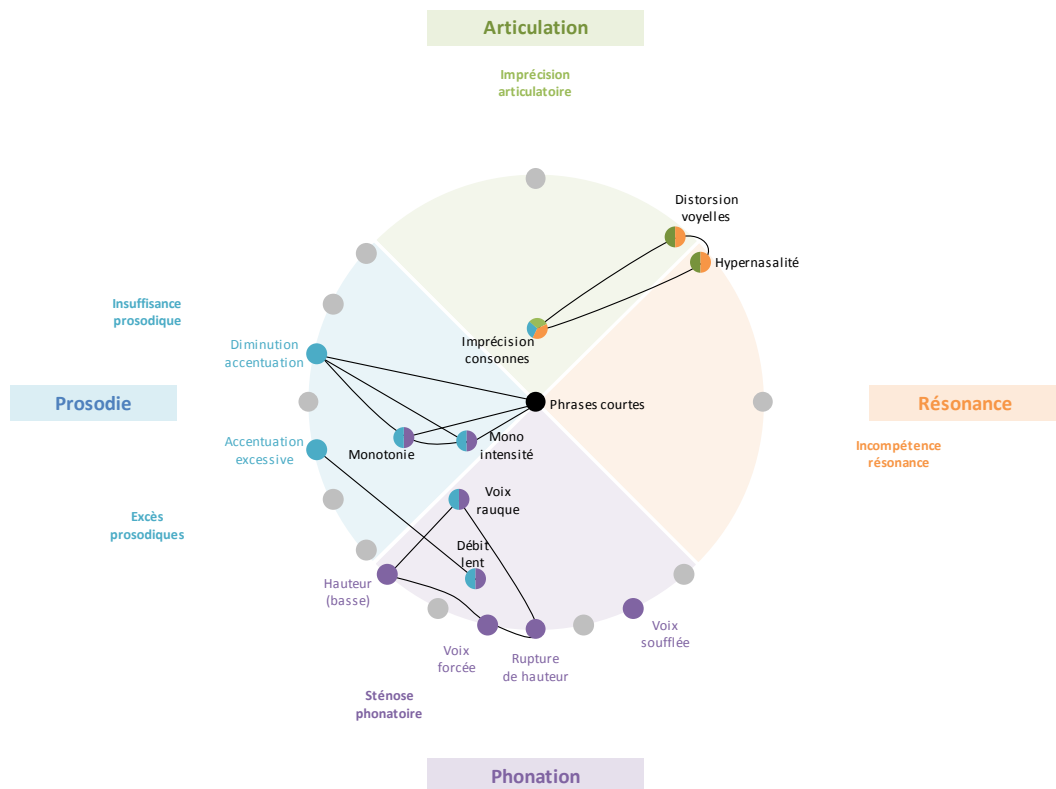


FIGURE 2.6 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie spastique (Darley et al., 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.4 La dysarthrie flasque

La dysarthrie flasque résulte d'une atteinte d'un ou plusieurs des muscles impliqués dans la production de parole, directement ou par une atteinte des nerfs crâniens ou rachidiens (nerfs V [trijumeau], VII [facial], X [pneumogastrique], XII [grand hypoglosse]). Elle peut ainsi être liée à une myasthénie, une myopathie, une dystrophie ou plus largement un syndrome bulbaire. La dysarthrie flasque engendre une insuffisance phonatoire et prosodique, ainsi qu'une incapacité de résonance et de la phonation (*cf.* Figure 2.7).

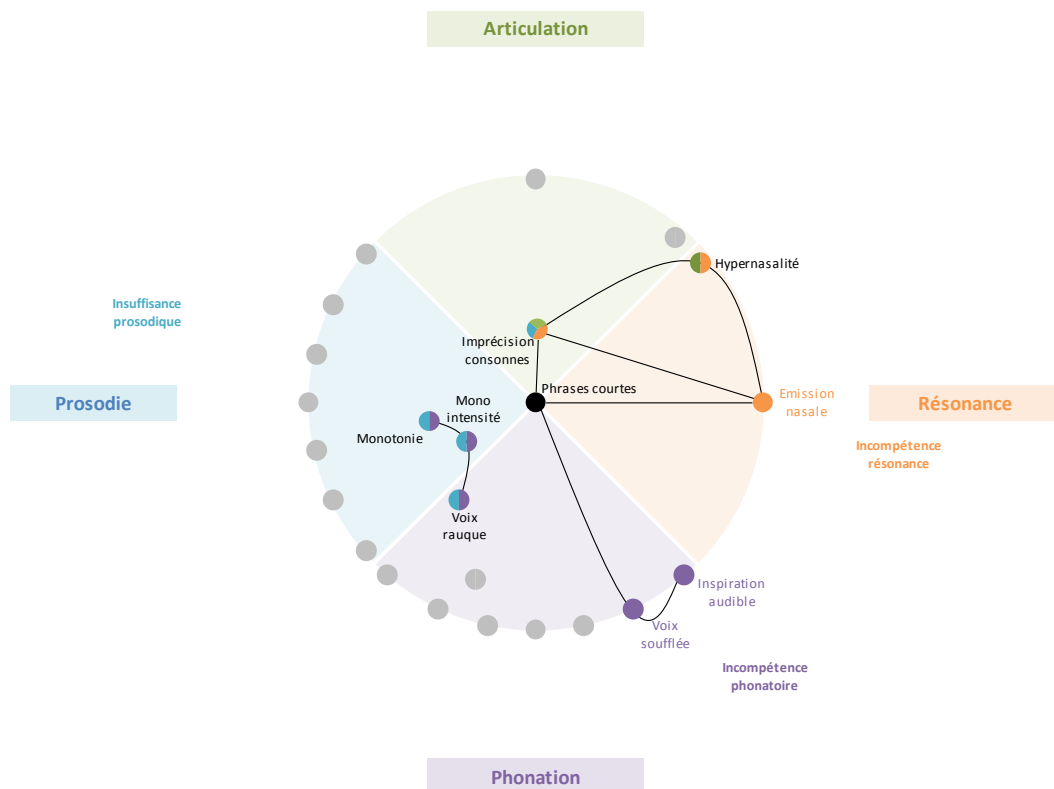


FIGURE 2.7 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie flasque (Darley et al., 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.5 La dysarthrie mixte

La dysarthrie mixte correspond à une association de lésions du système nerveux central pouvant donner lieu à des phénotypes variés. Il s'agit majoritairement de patients souffrant d'une sclérose latérale amyotrophique, même si d'autres pathologies peuvent être associées à une dysarthrie mixte (e.g. sclérose en plaques, syndromes parkinsoniens atypiques). Cette dysarthrie se manifeste par une atteinte de la quasi-totalité des clusters réalisés par Darley et son équipe (insuffisance et excès prosodiques, incompétence et sténose phonatoire, incompétence de résonance et d'articulation ; cf. Figure 2.8).

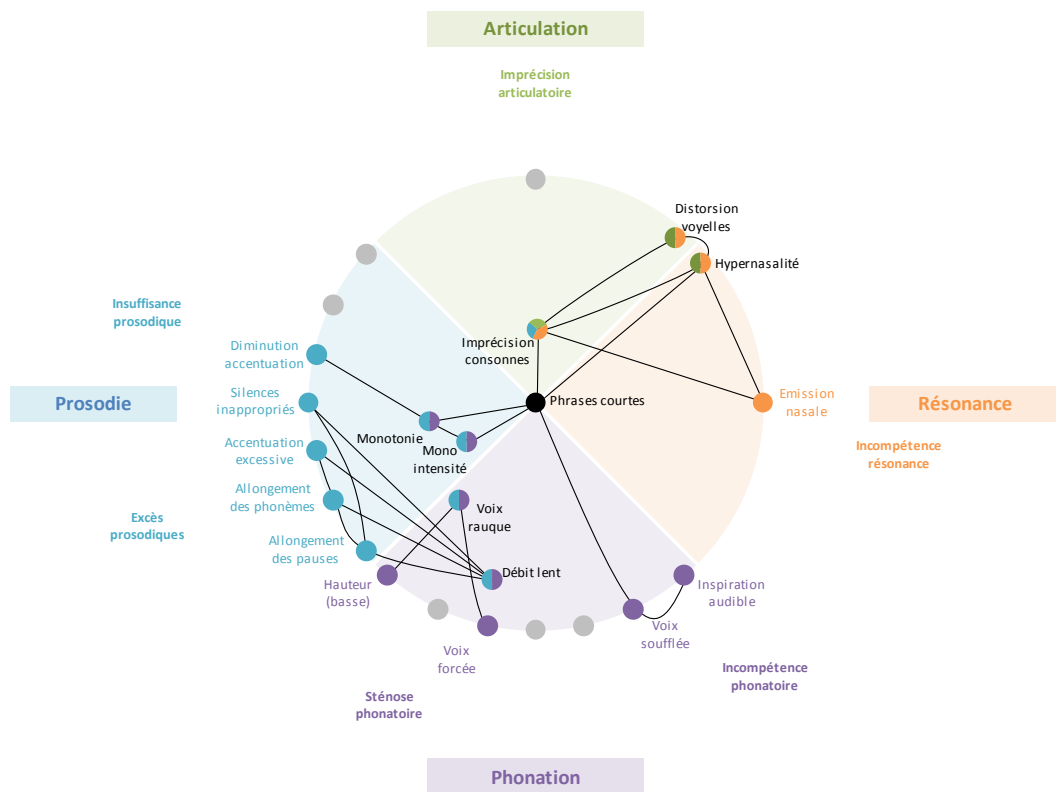


FIGURE 2.8 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie mixte (Darley et al., 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.1.6 La dysarthrie liée à une lésion du motoneurone supérieur

En 2005, l'équipe de la Mayo Clinic propose d'ajouter une catégorie de dysarthrie à la classification effectuée par Darley et collaborateurs : la dysarthrie liée à une lésion du motoneurone supérieur unilatéralement (*UUMN* ; Duffy, 2005). Sur 86 patients présentant cette dysarthrie, 92% seraient d'origine vasculaire, et seulement 3% des cas résulteraient d'une atteinte traumatique ou démyélinisante (Sclérose en plaques ; Duffy, 2005). Une lésion du motoneurone supérieur pourrait toucher tant les réseaux directs pyramidaux que les réseaux indirects extrapyramidaux. Ainsi, Duffy répertorie plusieurs sites lésionnels induisant ce type de dysarthrie, liée principalement à une atteinte de la capsule interne (34% des patients), impactant des aires corticales (majoritairement le lobe frontal) et sous-corticales (27% des cas), les aires péri-capsulaires (11%), cortico-frontales (7%), cortico-fronto-sous-corticales (7%), péri-capsulaires sous-corticales et corticales (7% ; Duffy, 2005).

La dysarthrie de type *UUMN* se manifeste essentiellement par des déficits articulatoires (98%, particulièrement une imprécision des consonnes [95%]), une altération de la vitesse des mouvements articulatoires (91%, plus lents [72%]), de la phonation (57%, avec une dureté de la voix [39%]), de la prosodie (23%) et de la résonance (14%).

2.2 La dysarthrie parkinsonienne

La dysarthrie dans la maladie de Parkinson est dite « *hypokinétique* ». Ce terme fait référence à une réduction des mouvements articulatoires, ainsi qu'à une diminution de la modulation prosodique. Perceptivement, la voix peut être décrite comme faible (hypophonie) et monotone (dysprosodie).

La MP représente le cas prototypique de la dysarthrie hypokinétique. D'après certaines études d'ordre épidémiologique, il semblerait que 70% (Hartelius & Svensson, 1994), 80% (Miller *et al.*, 2011) voire 90% (Logemann *et al.*, 1978) des patients présentent une dysarthrie, bien que les hommes le signalent davantage (Shin *et al.*, 2016).

Toutefois, ce symptôme n'est pas considéré comme majeur (Rascol, 1998) et a donc tendance à être signalé tardivement, en moyenne sept années après le diagnostic (Müller *et al.*, 2001). La production de parole semble pourtant être altérée dès le début de la maladie, et pourrait même précéder le diagnostic de cinq ans selon une étude de cas (Harel *et al.*, 2004), et de 9.8 ans pour une analyse de régression (Postuma *et al.*, 2012). Ces résultats suggèrent que la dysarthrie serait un des premiers symptômes de la maladie.

Plus en détail, la dysarthrie se manifesterait d'abord par une altération de la voix, alors que les difficultés articulatoires émergeraient à partir de la cinquième année après le diagnostic (Chevrié-Muller, 1998). Il a été rapporté que pour une population de patients diagnostiqués depuis 1.26 ans en moyenne, 74% présenteraient une altération de la voix et 15% une perte significative d'intelligibilité (Moreau *et al.*, 2016). Pour une population de patients avec une maladie depuis moins de trois ans, 60% présenteraient une dysprosodie, 39% des difficultés articulatoires et 26% une dysphonie (les trois composantes pouvant se manifester conjointement; Rusz *et al.*, 2011). Plus encore, certaines analyses acoustiques pourraient correctement départager un groupe de patients d'un groupe de sujets sains en dehors de toute altération perceptive de la parole, pour une population diagnostiquée depuis moins de trois années (Rusz *et al.*, 2013). Par ailleurs, il semble qu'en seulement 12 mois la parole montre une dégradation évaluée tant au niveau perceptif (voix, articulation, prosodie, fluence et intelligibilité) qu'acoustique, et cela pour tous les stades d'évolution de la maladie (Skodda *et al.*, 2013).

D'autre part, la dysarthrie pourrait être un marqueur intéressant de l'évolution des symptômes axiaux, ces derniers n'étant pas entièrement liés au stade d'évolution de la maladie (Skodda *et al.*, 2012). Dans la même optique, la dysarthrie serait le symptôme axial qui entretient les liens

les plus forts avec le déficit des fonctions cognitives (Gago *et al.*, 2009). Les patients ayant les altérations de la parole les plus importantes semblent être aussi ceux qui développent les troubles cognitifs les plus marqués.

Ainsi, la dysarthrie se manifeste précocement et chez une large part de patients. Elle peut altérer la voix, la prosodie et l'articulation, tout en montrant une évolution relativement rapide (*cf.* Figure 2.9).

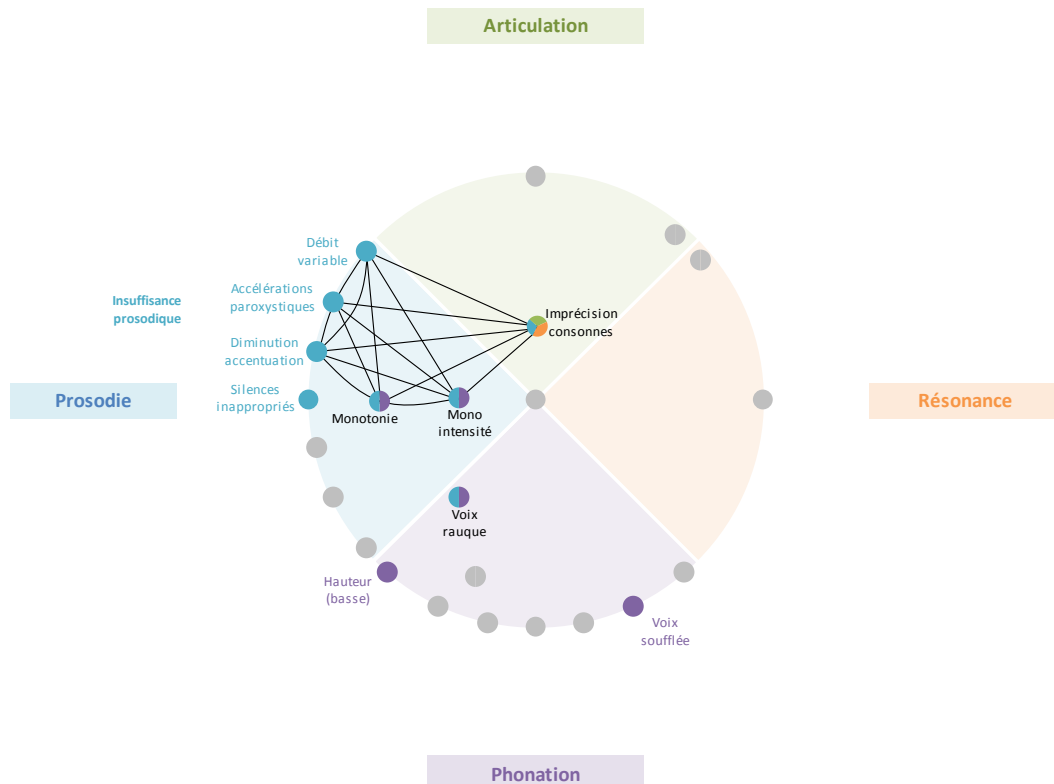


FIGURE 2.9 – Représentation des clusters impliqués dans la dysarthrie hypokinétique (Darley *et al.*, 1969a, 1969b, 1975; adaptée de Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

2.2.1 La voix

Dans la MP, la voix est décrite comme rauque, soufflée, faible et est donc dite « *dysphonique* » (Miller, 2012). Il s'agit d'anomalies du fonctionnement laryngé venant impacter l'intensité vocale, la hauteur et le timbre.

L'intensité vocale est modérément réduite, conduisant à une voix basse, moins audible. Cette diminution est de l'ordre de 2 à 4 dB (pour une mesure réalisée à 30cm), ce qui équivaut à une perte

de 40% du volume vocal (C. Fox & Ramig, 1997a). Bien que la dysarthrie puisse débuter précocement, cette hypophonie reste peu perceptible en début de maladie et des tâches de phonation ne seraient pas suffisamment précises pour la détecter (Rusz *et al.*, 2013).

La hauteur est quant à elle plus variable. Elle serait directement impactée par les effets d'âge, de sexe, de durée d'évolution de la maladie et dépendante des traitements antiparkinsoniens (Viallet & Teston, 2007). Ainsi, il est considéré que la hauteur serait globalement diminuée en l'absence de traitements (hypokinésie hypodopaminergique) ou à l'inverse augmentée sous leurs effets (hyperkinésie ; Viallet & Teston, 2007).

Enfin, le timbre est soit soufflé soit éraillé. Il peut aussi donner lieu à une voix tremblée suite à des dysfonctionnements au niveau des cordes vocales ou du tractus vocal sous-glottique (Jiang, Lin, *et al.*, 1999 ; Robert & Spezza, 2007 ; Yüçetürk *et al.*, 2002).

2.2.2 La prosodie

Au même titre que les mouvements perdent en amplitude dans la MP, la parole se manifeste par une nette insuffisance prosodique. Le terme « *dysprosodie* » est alors employé. Il s'agirait de la manifestation la plus déviante dans le cadre de la dysarthrie associée à la MP (Darley *et al.*, 1975). Elle se caractérise par des monotonies de hauteur et d'intensité, ainsi que par des altérations du rythme. Certaines études suggèrent que les indicateurs prosodiques pourraient être les premiers affectés par la MP (Rusz *et al.*, 2011).

Les détériorations de hauteur et d'intensité réduisent ainsi les modulations de la fréquence fondamentale de la parole et donc la mélodie, ce qui est fréquemment constaté dans les études perceptives (*cf.* Figure 2.10).

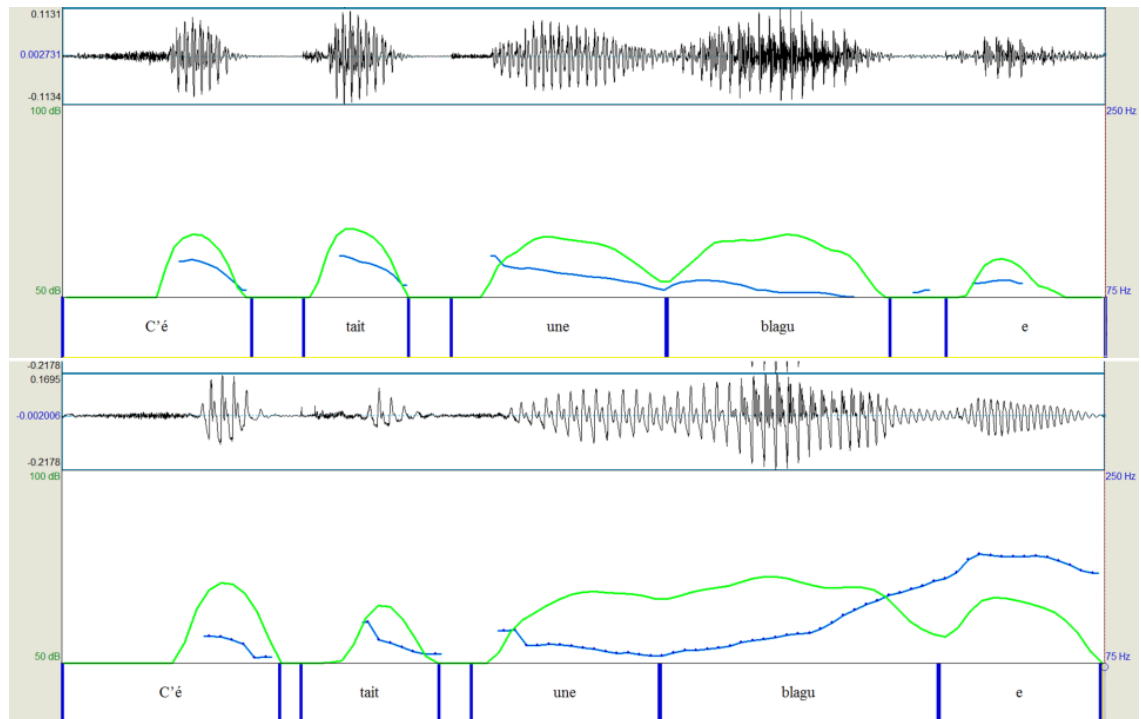


FIGURE 2.10 – Interface du logiciel Praat concernant en haut la lecture d'une phrase par un patient présentant une dysarthrie hypokinétique (maladie de Parkinson) et en bas la même phrase par un sujet sain (homme).

Les phrases annotées sont celles rapportées par un jury naïf extérieur. Les courbes vertes représentent l'intensité vocale, les courbes bleues la fréquence fondamentale (Données non publiées issues de Atkinson-Clement *et al.*, en révision).

Le rythme est quant à lui altéré au travers du débit (pauses plus longues), d'une festination de la parole (précipitation articulatoire), de palilalies (répétitions compulsives de phrases), d'un pseudo-bégaiement (blocages aléatoires dans une phrase) et de dysfluences (omissions, faux départs et répétitions; Montfrais-Pfauwadel, 2007). Ces altérations du rythme sont relativement détaillées dans la littérature scientifique. Les dysfluences représenteraient une composante importante de la dysarthrie, corrélées au *freezing* de la marche, autre symptôme axial associé au rythme (Ricciardi *et al.*, 2016). Dans le même sens, un lien a été observé entre les festinations orale et de la marche (Moreau *et al.*, 2007). Ces résultats supposent qu'il existerait une physiopathologie commune entre les signes axiaux, modulés par des facteurs rythmiques. C'est dans ce cadre que Cantiniaux et collaborateurs ont proposé un modèle de la régulation rythmique de la marche et de la parole dans lequel il existerait un générateur rythmique, le noyau pédonculo-pontin pour la marche, et une structure non identifiée pour la parole (Cantiniaux *et al.*, 2010).

Généralement, la dysprosodie a tendance à évoluer relativement vite. Pour des patients atteints de la MP depuis six ans en moyenne et évalués deux fois (à intervalle de deux ans en moyenne), des dégradations d'indicateurs prosodiques ont été signalées (Skodda *et al.*, 2009). Si les hommes montrent une diminution de leur vitesse de production (nombre de syllabes par seconde), les femmes présentent une réduction de leur fréquence fondamentale et un aplatissement de leur modulation prosodique (Skodda *et al.*, 2009).

2.2.3 L'articulation

La dysarthrie hypokinétique se caractérise également par des troubles articulatoires. Ces derniers vont altérer la production des consonnes, en particulier occlusives (avec blocage complet d'air puis relâchement brusque : [p] / [t] / [k] / [b] / [d] / [g]; Robert & Spezza, 2007), mais également des voyelles qui ont tendance à se dédifférencier. Récemment, il a été indiqué dans une large revue de la littérature que l'imprécision des consonnes serait le paramètre le plus discriminant entre des patients en début de maladie et des individus sains (Brabenec *et al.*, 2017).

Plus globalement, les difficultés articulatoires se manifestent par une perte de précision, une diminution de l'amplitude, de la vitesse et de la force des mouvements, ainsi que par une voix peu contrôlée et tremblante (Duffy, 2005).

Une hypernasalité a aussi été rapportée chez les patients atteints de la MP. Elle se caractérise tant par des difficultés d'articulation que de résonance. Les données épidémiologiques restent toutefois hétérogènes puisqu'il est estimé que 10% (Logemann *et al.*, 1978), 30% (Chenery *et al.*, 1988) et 65% (Novotný *et al.*, 2016) des patients présenteraient ce symptôme.

2.3 Traitements et dysarthrie parkinsonienne

Concernant les effets des traitements sur la dysarthrie parkinsonienne, nous prenons le parti ici de présenter exclusivement les effets des deux approches majeures : la pharmacologie (principalement la Lévodopa) et la stimulation cérébrale profonde (en particulier du NST). L'approche orthophonique sera quant à elle détaillée au cours du chapitre 7.

2.3.1 Pharmacologie et dysarthrie

Les effets de la Lévodopa ne sont pas, dans l'ensemble, satisfaisants concernant la dysarthrie. Bien que globalement efficace en début de maladie, son efficacité est rapidement réduite lorsque les symptômes axiaux progressent.

La Lévodopa apporte des résultats variables sur la parole des patients. Certaines études rapportent des améliorations perceptives (Wolfe *et al.*, 1975) ou laryngées à l'aide de données instrumentales (paramètres phonatoires [Goberman *et al.*, 2002], électroglottographiques [Jiang *et al.*, 1999], électromyographiques [Gallena *et al.*, 2001], mouvements d'air de la cage thoracique et de l'abdomen [Vercueil *et al.*, 1999], pression des lèvres [Cahill *et al.*, 1998], mouvements de la mâchoire [Svensson *et al.*, 1993]) ou d'analyses perceptives (mouvements des lèvres [Pawlukowska *et al.*, 2015]).

Ces résultats ne sont pas toujours confirmés. Il semblerait que la Lévodopa n'influence pas la durée de soutenance d'une voyelle (Poluha *et al.*, 1998) ni la ventilation observée au moyen d'enregistrements électroglottographiques (Jiang *et al.*, 1999).

D'autres études observent quant à elles des dégradations perceptives (Benke *et al.*, 2000 ; Goberman & Blomgren, 2003), infra-laryngées (par l'analyse des mouvements de la cage thoracique et de l'abdomen [Vercueil *et al.*, 1999]) et supra-laryngées (par la mesure de la force des lèvres et de la langue [De Letter *et al.*, 2003 ; Gentil *et al.*, 1999]).

Récemment, une étude longitudinale a recruté des patients peu après le diagnostic et avant l'introduction de la médication, puis a de nouveau évalué ces patients 1.6 ans puis 4.5 ans plus tard (Rusz *et al.*, 2016). Il a été observé, sur 15 patients, que deux présentaient une amélioration globale de leur parole, cinq restaient stables et huit déclinaient. Sur le plan acoustique, il s'avère que neuf des 15 patients ont été améliorés par l'introduction des traitements, un n'a pas évolué, et cinq se sont dégradés. Ainsi, cette étude conclut que l'introduction des traitements serait bénéfique

concernant la dysarthrie, du moins pendant les premières années après le diagnostic. Ce résultat est cohérent puisque les effets moteurs secondaires (dyskinésies) à ces traitements nécessitent davantage de temps pour se manifester.

Une revue de la littérature réalisée en 2004 par Pinto et collaborateurs montre l'hétérogénéité des effets de la Lévodopa sur l'intelligibilité, au niveau laryngé et supra-laryngé, et conclut que la Lévodopa entraîne une amélioration des composantes motrices liées à la production de parole, mais non de l'intelligibilité (Pinto *et al.*, 2004). Ces résultats s'expliquent par un défaut de coordination des muscles permettant la production de parole. Plus récemment, une revue de littérature sur le même sujet arrive également à la conclusion que les traitements pharmacologiques n'apportent pas d'effets bénéfiques sur la dysarthrie dans la MP (Brabenec *et al.*, 2017).

2.3.2 Neurochirurgie et dysarthrie

De nombreuses études se sont intéressées aux effets induits par la stimulation subthalamique sur la dysarthrie parkinsonienne. Quatre revues de littérature ont pu être réalisées pour déterminer les effets de la stimulation subthalamique sur la parole au travers de plusieurs indicateurs (Aldridge *et al.*, 2016 ; Brabenec *et al.*, 2017 ; Pinto, Ozsancak, *et al.*, 2004 ; Skodda, 2012).

Sur le plan perceptif, quelques études rapportent une amélioration de l'intelligibilité (Limousin *et al.*, 1998) tandis que d'autres mentionnent une dégradation (Krack *et al.*, 2003 ; Moretti *et al.*, 2003). Une étude de cas réalisée en 2005 (Pinto *et al.*, 2005) a observé que trois patients sur quatre avaient connu une altération de leur intelligibilité à la suite d'une opération de stimulation subthalamique. Ce résultat était justifié par une augmentation des dyskinésies, une stimulation involontaire des fibres cortico-bulbaires, et un placement trop caudal de l'électrode de stimulation. Dans le même sens, la revue de littérature d'Aldridge et collaborateurs (Aldridge *et al.*, 2016) référence trois études sur quatre pré- post-stimulation montrant une dégradation de l'intelligibilité (Aviles-Olmos *et al.*, 2014 ; Tripoliti *et al.*, 2011 ; Tripoliti *et al.*, 2014). Basés sur la perception des patients, Frost et collaborateurs rapportent qu'ils jugent leur propre voix détériorée après opération de stimulation cérébrale profonde (Frost *et al.*, 2010). De même, Wertheimer et son équipe ont observé qu'après opération, les patients ont tendance à trouver leur voix plus altérée et ainsi à moins communiquer (Wertheimer *et al.*, 2014).

D'autres études se sont quant à elles focalisées sur le contrôle moteur de la parole par le biais de mesures électrophysiologiques et acoustiques. Certaines rapportent des améliorations concernant la force musculaire des lèvres et de la langue (Gentil *et al.*, 1999; Pinto *et al.*, 2003), également observées par des analyses acoustiques (Gentil *et al.*, 2001; Tanaka *et al.*, 2016). Toutefois, une part de la littérature remarque une dégradation de la parole par des analyses acoustiques (Santens *et al.*, 2003). Il semblerait que les paramètres liés à l'articulation soient améliorés par la stimulation subthalamique, ce qui n'est pas le cas pour les paramètres concernant la voix et la respiration (Tanaka *et al.*, 2016).

Sur le plan neurophysiologique, il semblerait que la stimulation du NST gauche puisse exacerber la dysarthrie, même si l'intelligibilité est surtout dégradée lorsque la stimulation a lieu à haute fréquence (supérieure à 3.5 volts et 130Hz; Aldridge *et al.*, 2016). En effet, la fréquence de la stimulation est un facteur primordial. Une faible fréquence de stimulation (60Hz) a tendance à améliorer davantage certains paramètres de parole qu'une haute fréquence (130Hz) comme la pression intra-orale, la force expiratoire, l'intensité vocale, le temps maximal de phonation ou encore le degré d'atteinte sur le plan perceptif (Moreau *et al.*, 2011). Du moins, une stimulation à 130Hz n'améliore aucun paramètre qui n'est également amélioré à 60Hz. Toutefois, les indicateurs prosodiques répondent de manière différente à la stimulation en fonction du genre du patient. Pour les hommes, la fréquence fondamentale (F0) augmente à 60Hz et diminue à 130Hz, tandis que pour les femmes, elle augmente à 60Hz et est inchangée à 130Hz. Notons que dans aucun des cas elle ne se rapproche de celle des sujets sains (Moreau *et al.*, 2011).

Une étude particulièrement intéressante a été réalisée par Tripoliti et collaborateurs, considérant la position des électrodes de stimulation (Tripoliti *et al.*, 2011). Bien que les patients aient quasi systématiquement une dégradation de leur intelligibilité après opération de stimulation subthalamique (de -15% une année après l'opération), il semble qu'une position centrale ait tendance à moins dégrader la parole qu'une position médiale. À gauche, une position supérieure pourrait engendrer une amélioration légère de la parole alors qu'une position postérieure latérale la dégraderait fortement. À droite, la position de l'électrode ne révélerait pas d'effets spécifiques au niveau de la parole (*cf.* Figure 2.11).

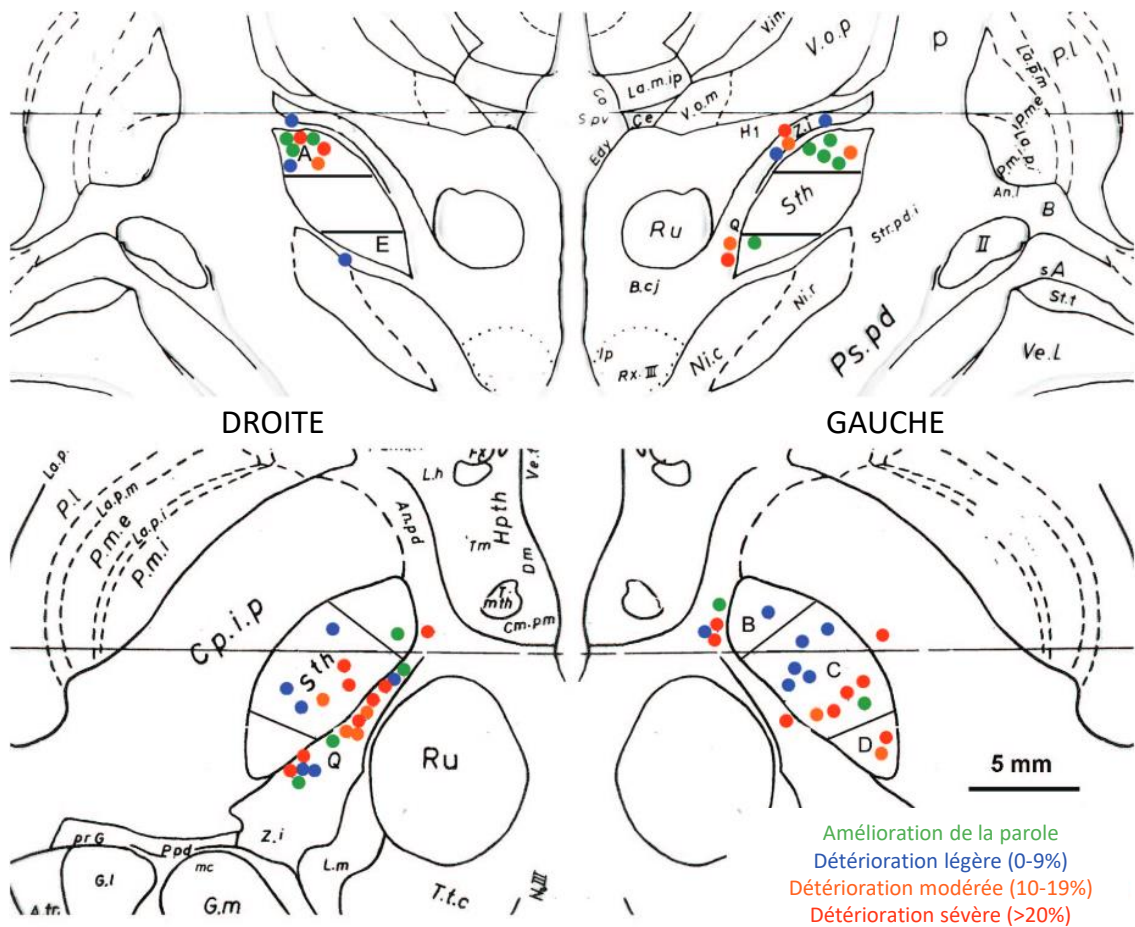


FIGURE 2.11 – Positions des électrodes de stimulation en fonction de leurs effets sur l’intelligibilité de la parole : améliorée (vert), légèrement (bleu), modérément (orange) ou sévèrement dégradée (rouge) par la stimulation subthalamique (adaptée de Tripoliti *et al.*, 2011).

Similairement, une étude a comparé des patients atteints de la MP, ayant un profil akinéto-rigide ou trembleur en considérant la position de l’électrode ainsi que des données acquises en tractographie (Fenoy *et al.*, 2016). Il a été remarqué que lorsque l’électrode de stimulation était en position médiale, elle induisait plus fréquemment une stimulation du faisceau dentato-rubrique, justifiant la dégradation de la parole. Plus encore, les patients akinéto-rigides semblent plus impactés par cette stimulation que les patients trembleurs. Ce résultat est expliqué au travers d’une physiopathologie plus avancée pour les patients akinéto-rigides, impliquant une altération de connectivité entre les régions sous-corticales et frontales. Ceci pourrait rendre compte de difficultés cognitives pouvant interférer avec la production de parole.

Enfin, une troisième étude réalisée par Tsuboi et collaborateurs a permis de déterminer cinq groupes de patients selon leur parole et la position des électrodes de stimulation (Tsuboi *et al.*,

2015b; cf. Figure 2.12). Le premier groupe, composé de 17 patients, a présenté une parole plutôt conservée. Le second a quant à lui montré une voix bégayée, potentiellement causée par une altération des voies sous-cortico-thalamo-corticales (Alm, 2004). Le troisième groupe s'exprimait par une voix soufflée, dysphonique, correspondant à une difficulté de coordination au niveau des muscles laryngés. Le quatrième était caractérisé par une voix forcée, s'expliquant par une rigidité importante des muscles laryngés (Boone *et al.*, 2014), qui peut rendre compte d'une stimulation involontaire des fibres cortico-bulbaires et cortico-spinales (Tommasi *et al.*, 2008). Enfin, le dernier groupe avait quant à lui une dysarthrie de type spastique s'expliquant principalement par une diffusion du courant en direction des fibres cortico-bulbaires (Pinto *et al.*, 2005). Malgré ces résultats, il semblerait que la position de l'électrode ne permette pas de rendre correctement compte de ces profils (Tsuboi *et al.*, 2015b). Toutefois, une position latérale serait plus susceptible de stimuler les fibres cortico-bulbaires et une position plutôt médiale pourrait stimuler les fibres cérébello-thalamiques, ce qui peut engendrer une détérioration de la voix (Åström *et al.*, 2010). Récemment, une étude a montré que la stimulation de la *Zona Incerta* (proche du NST) avait tendance à induire une dégradation modérée de l'intelligibilité (Sandström *et al.*, 2015). Cette dernière pourrait être causée par des difficultés en termes d'occlusion glottale (77% des patients stimulés contre 48% des patients non stimulés), d'hyper-adduction des cordes vocales (73% des patients stimulés et 44% des patients non stimulés), d'hyper-compression antéro-postérieure des cordes vocales (50% des patients stimulés et 20% des patients non stimulés) et d'une asymétrie des mouvements glottaux (50% des patients stimulés et 16% des patients non stimulés) en particulier lorsque les électrodes sont en position latérale (Tsuboi *et al.*, 2015a).

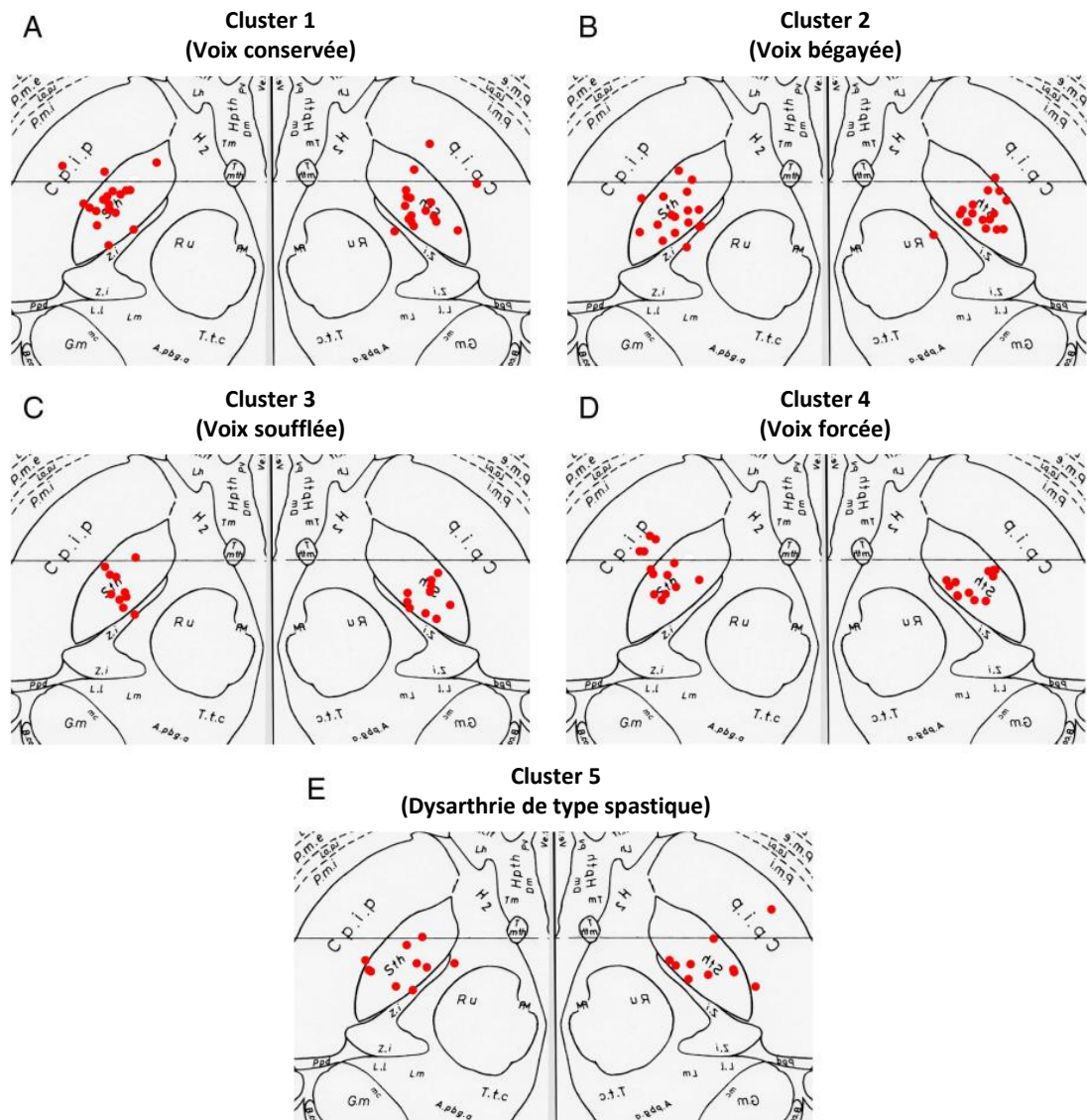


FIGURE 2.12 – Positions des électrodes de stimulation selon cinq groupes de manifestations de la parole après stimulation subthalamique (adaptée de Tsuboi et al., 2015b).

En somme, la stimulation subthalamique peut induire une dégradation de la parole lorsqu'elle stimule des régions extérieures comme les fibres cortico-bulbaires (électrode positionnée dans la partie latérale du NST), les voies cérébello-thalamiques (électrode positionnée dans la partie médiale du NST), cortico-spinales ou bien la *Zona Incerta*. Plus encore, les paramètres de stimulation semblent déterminants puisqu'une récente étude comparant SCP conventionnelle à une SCP adaptée (paramètres de stimulation adaptés en fonction de l'activité neuronale enregistrée de manière dynamique dans le NST) a montré que cette dernière n'engendrait pas de perte significative d'intelligibilité (Little et al., 2016).

Compte tenu du fait que la motricité impliquée dans la production de parole est améliorée par la stimulation subthalamique et la Lévodopa, mais que l'intelligibilité en est dégradée, nous admettons que la parole est dépendante de circuits neuronaux différents des circuits dopaminergiques. Cette dégradation de l'intelligibilité peut être due à une difficulté de coordination motrice, ou à une altération des réseaux neuronaux moteurs impliqués dans la production de la parole.

Toutefois, bien que la Lévodopa et la stimulation subthalamique aient des rôles propres sur la production de parole, un effet de synergie peut être observé. Pour exemple, il a été vu qu'en condition pré-opératoire la médication semble altérer l'articulation, alors qu'en condition post-opératoire, l'articulation est dégradée en condition sans médication et améliorée en condition avec médication (Martel Sauvageau *et al.*, 2015). Plus encore, il semblerait que pour des patients implantés, la Lévodopa n'ait aucun effet lorsque la stimulation est arrêtée, mais lorsqu'elle est active, la parole serait meilleure en l'absence de Lévodopa (Pinto *et al.*, 2014). Également, la Lévodopa associée à une double stimulation subthalamique et du noyau pédonculopontin peut induire une synergie qui va dégrader davantage la production de parole (Pinto *et al.*, 2014). Ainsi, stimulation subthalamique et Lévodopa semblent avoir des effets propres ainsi qu'un effet de synergie variable sur la production de parole.

En résumé

Se manifestant habituellement par une dysprosodie, une dysphonie et des difficultés articulaires, la dysarthrie est un symptôme fréquent de la maladie de Parkinson. Cependant, si les traitements pharmacologiques et neurochirurgicaux peuvent améliorer les composantes motrices de la parole, leur coordination ne l'est pas, ne permettant pas de gains d'intelligibilité significatifs.

Par conséquent, la dysarthrie semble être un symptôme dépendant au moins en partie de circuits non-dopaminergiques. Plus encore, certaines données de la littérature suggèrent qu'elle pourrait entretenir des liens avec d'autres signes axiaux telles les fonctions cognitives, bien que ce point reste à explorer.

Chapitre **3**

Problématiques

La recherche sur la dysarthrie dans la MP représente un défi tant clinique que fondamental. D'une part, les données épidémiologiques signalent qu'une large part des patients en souffrent (70% à 90%). D'autre part, les traitements de référence (pharmacologie et neurochirurgie) n'apportent pas de résultats convaincants. Nous pouvons ainsi formuler une première problématique :

Quelle est la physiopathologie de la dysarthrie et en quoi cette dernière se distingue-t-elle de celle observable pour des actes moteurs qui répondent correctement aux principaux traitements médicamenteux et neurochirurgicaux ?

Plus encore, si la dysarthrie fait l'objet de nombreuses descriptions cliniques, ses manifestations restent encore à investiguer pour mieux en comprendre les composantes. Bien qu'elle soit considérée comme un symptôme moteur, les relations qu'elle entretient avec les symptômes axiaux (cognition en particulier) nous permettent d'envisager que des facteurs non-moteurs sont susceptibles de l'influencer :

En quoi la dysarthrie, symptôme moteur, peut-elle être influencée par des facteurs non moteurs et plus particulièrement cognitifs ? Un coût cognitif ajouté à une tâche de production de parole peut-il en dégrader l'intelligibilité ?

La dysarthrie est un trouble de la production de parole, le principal outil de communication. Il est par conséquent indispensable de considérer la parole sous son aspect fonctionnel et d'investiguer les impacts sociaux de la dysarthrie :

Dans quelle mesure la dysarthrie peut-elle être vectrice de difficultés sociales ? Ces impacts sont-ils influencés par la nature du trouble de parole ainsi que le contexte linguistique dans lequel elle s'inscrit ?

Enfin, si les prises en charge pharmacologiques et neurochirurgicales n'apportent pas d'effets clairs, univoques et bénéfiques sur la dysarthrie, il est important d'axer les recherches sur les prises en charge comportementales comme l'orthophonie :

L'orthophonie peut-elle apporter des résultats positifs quant à la prise en charge de la dysarthrie ? Quelles sont les méthodes existantes, et quels sont leurs effets sur les différentes composantes de la dysarthrie ?

Ces questionnements peuvent être regroupés sous une problématique unique :

Quels sont les corrélats physiologiques, cognitifs et fonctionnels de la dysarthrie ?

Ces questionnements ont fait l'objet d'études spécifiques que le présent manuscrit articule en quatre axes correspondant aux quatre séries de problématiques posées.

Dans un premier temps, notre objectif visera à identifier la physiopathologie de la dysarthrie dans la maladie de Parkinson en la comparant à d'autres symptômes répondant plus efficacement aux différents traitements.

Le second axe cherchera à déterminer les possibles liens entre la dysarthrie, symptôme moteur, et l'altération cognitive présente dans la maladie et partiellement influencée par la pharmacologie et la neurochirurgie.

Dans un troisième temps, nos recherches viseront à mieux comprendre les répercussions fonctionnelles que la dysarthrie peut engendrer, selon la nature du trouble de parole (inter-dysarthries) et son contexte de production (inter-linguistiques).

Enfin, le quatrième et dernier axe sera exclusivement réservé aux thérapies comportementales envisageables dans le cadre de la dysarthrie hypokinétique.

Pour conclure, un dernier chapitre permettra de synthétiser les apports des recherches menées et les nouveaux questionnements soulevés.

Dans un souci de lisibilité, nous avons pris ici le parti de structurer le manuscrit en quatre axes de recherches impliquant tous un à deux projets de recherche (*cf.* Table 3.1). Six projets de recherche sont intégrés dans ce document et seront brièvement détaillés au cours des parties suivantes. Chacune des méthodologies est brièvement décrite dans les parties concernées, le détail de ces dernières étant explicité au sein des publications scientifiques disponibles en fin de chapitres.

TABLE 3.1 – *Organisation des axes de recherche et des différents projets intégrés dans le présent manuscrit.*

Axe 1 : Neuro-imagerie et comparaison axio-segmentaire	
Projet SPALMIC	Effets de la stimulation subthalamique sur les réseaux neuronaux impliqués dans la motricité segmentaire, la production de parole et une tâche combinée.
Axe 2 : Aspects non-moteurs de la dysarthrie	
Projet StimDoMain	Effets de la stimulation subthalamique et de la Lévodopa sur une tâche de prise de décision nécessitant un effort moteur de la main.
Projet StimDoParole	Effets de la stimulation subthalamique et de la Lévodopa sur une tâche de prise de décision nécessitant un effort moteur de la parole.
Axe 3 : Répercussions fonctionnelles de la dysarthrie	
Projet DIP	Comparaison des répercussions fonctionnelles de différentes dysarthries.
Projet FralusoPark	Comparaison de la dysarthrie hypokinétique chez des patients francophones et lusophones.
Axe 4 : Rééducations de la dysarthrie	
Revue Orthophonie	Comparaison des effets des rééducations orthophoniques sur l'intensité vocale et des variables de prosodie dans le cadre de la dysarthrie hypokinétique.

En résumé

Le présent manuscrit s'articule autour de quatre axes de recherches incluant six études et portant sur la physiopathologie de la dysarthrie (projet SPALMIC), ses composantes non-motrices (projets StimDoMain et StimDoParole), ses répercussions fonctionnelles (projets DIP et FralusoPark) et ses prises en charge orthophoniques (méta-analyse). Cette approche transversale inclut plusieurs niveaux de lecture de la dysarthrie, tant fondamentaux que cliniques.

Plus encore, il s'agit d'études pluridisciplinaires qui ont intégré de nombreux centres hospitaliers pour le recrutement des participants, à l'hôpital de la Timone à Marseille (Projets StimDoMain et StimDoParole), de la Conception à Marseille (Projet DIP), du centre hospitalier d'Aix-en-Provence (Projet FralusoPark), du centre hospitalier régional universitaire de Lille (Projet DIP), du centre hospitalier universitaire de Grenoble (Projet SPALMIC), de l'hôpital neurologique de Lyon (Projet SPALMIC) ou encore du Campus Neurologico Senior à Torres Vedras au Portugal (Projet FralusoPark).

Chapitre **4**

Axe 1 : Neuro-imagerie et comparaison
axio-segmentaire



Salvador Dali

(Photographie de Willy Rizzo, 1950)

La production de parole nécessite une coordination complexe de nombreux muscles laryngés, supra- et infra-laryngés. Appuyées par des données de neuro-imagerie, de nombreuses études ont eu pour objectif de représenter l'architecture neuronale de la parole, dans un cadre normal ou pathologique, mais aussi en faisant varier le niveau de complexité cognitivo-linguistique. Le parti a été pris ici de ne présenter qu'une part des modèles, en intégrant ceux qui nous semblaient pertinents dans notre contexte car centrés sur la parole, et en excluant ceux qui visaient particulièrement à rendre compte de mécanismes langagiers de haut niveau. Cette décision a été prise dans la mesure où la dysarthrie est par définition la résultante de dysfonctionnements moteurs, relevant d'un défaut de coordination des muscles impliqués dans la parole. Dans un second temps, nous présenterons les données issues d'études en neuro-imagerie et portant sur des tâches de production de parole à faible coût cognitivo-linguistique réalisées par des patients atteints de la MP. Concernant les effets des traitements, nous avons considéré les approches les plus employées pour la pharmacologie et la neurochirurgie : la Lévodopa et la stimulation sub-thalamique.

4.1 Modèles de la production de parole

L'étude de la production normale comme pathologique de la parole a été largement investiguée par la Neuropsycholinguistique. Cette discipline vise à identifier les réseaux neuronaux impliqués dans la production (et la réception) de messages verbaux. Ainsi, plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour rendre compte de ces mécanismes. Toutefois, aucun d'entre eux ne fait actuellement consensus. Certains de ces modèles visent à modéliser une large part des fonctions engagées dans la production et la perception de parole, d'autres ont quant à eux ciblé certaines structures neuro-anatomiques pour en définir les implications spécifiques. Il est intéressant de remarquer que de nombreux modèles n'avaient, dans un premier temps, pas intégré les structures sous-corticales pourtant impliquées dans la régulation des comportements moteurs. Ainsi, d'une certaine manière, les modèles mettent fréquemment en opposition les aspects de perception et d'action investis dans la parole.

4.1.1 (Gradient Order) Directions Into Velocities of Articulators

Concernant les modèles de production de la parole sans restriction neuro-anatomique, *DIVA* (*Directions Into Velocities of Articulators*) est sans doute l'un des plus détaillés dans la littérature (Guenther, 1994; Guenther & Hickok, 2015; cf. Figure 4.1). Il a été généré à partir de connaissances ultérieures sur les mécanismes psychophysiques impliqués dans la parole, tant dans son acquisition chez l'enfant que dans sa production. Il comprend deux sous-systèmes : *feedforward* et *feedback*.

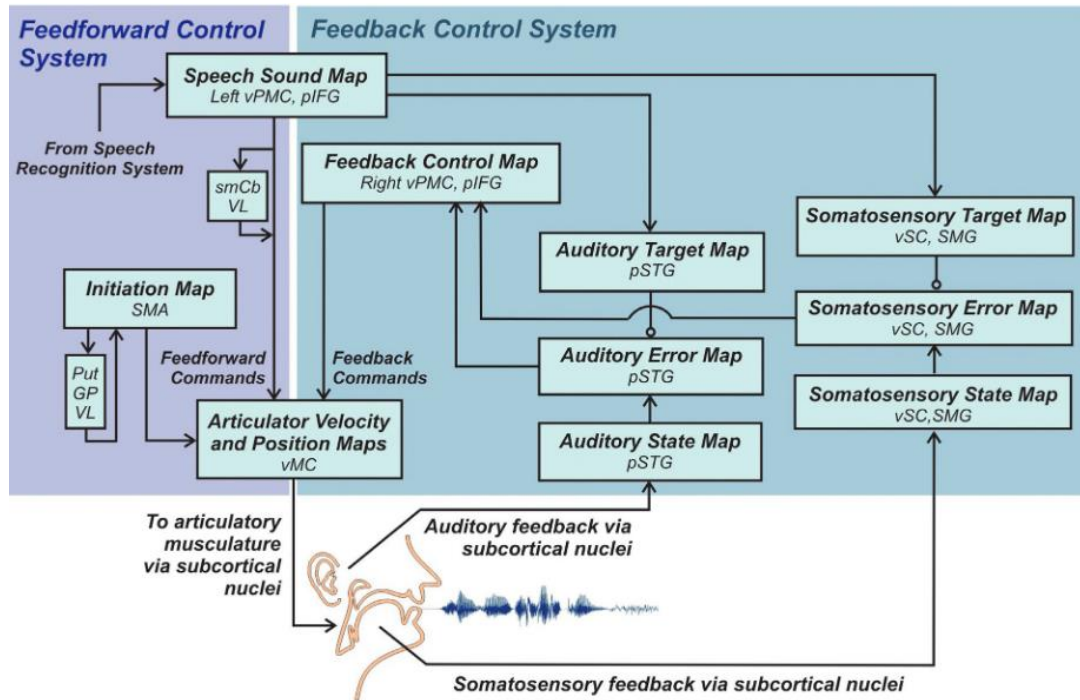


FIGURE 4.1 – Modèle DIVA de production de parole (Guenther & Hickok, 2015).

GP : Globus pallidus ; pIFG : Gyrus frontal inférieur postérieur ; pSTG : Gyrus temporal supérieur postérieur ; Put : Putamen ; SMA : Aire motrice supplémentaire ; smCb : Cervelet médian supérieur ; SMG : Gyrus supra-marginal ; VL : Noyau ventro-latéral du thalamus ; vMC : Cortex moteur ventral ; vPMC : Cortex prémoteur ventral ; vSC : Cortex somatosensoriel ventral.

Le premier est un système de *feedforward* (anticipation, ou *top-down*) qui se compose de deux sous-parties. La première est destinée à la réalisation motrice de la parole (aires motrices primaires ; régions sous-corticales). La seconde génère une copie d'efférence correspondant à une copie de la production attendue (cervelet).

Le second est un système de *feedback* (retour perceptif, ou *bottom-up*). Il intègre les retours perceptifs auditifs (aires auditives primaires) et somatosensoriels (régions pariétales) qui seront comparés à la copie d'efférence (cervelet). Cette comparaison permet d'identifier la distance entre ce qui devait être produit et ce qui a été effectivement produit. Cet aspect vaut au modèle *DIVA* d'être un modèle d'apprentissage par essais-erreurs.

Le modèle *DIVA* a par la suite été enrichi en intégrant tant des aspects phonologiques et des systèmes de planification de l'action, générant le modèle *GODIVA* (*Gradient Order DIVA*; Bohland *et al.*, 2010 ; cf. Figure 4.2). D'après cette extension, les aspects phonologiques seraient pris en charge par des structures frontales inférieures, auxquelles il faut ajouter une boucle sous-corticale de préparation (noyau caudé) et d'exécution (putamen) de l'action.

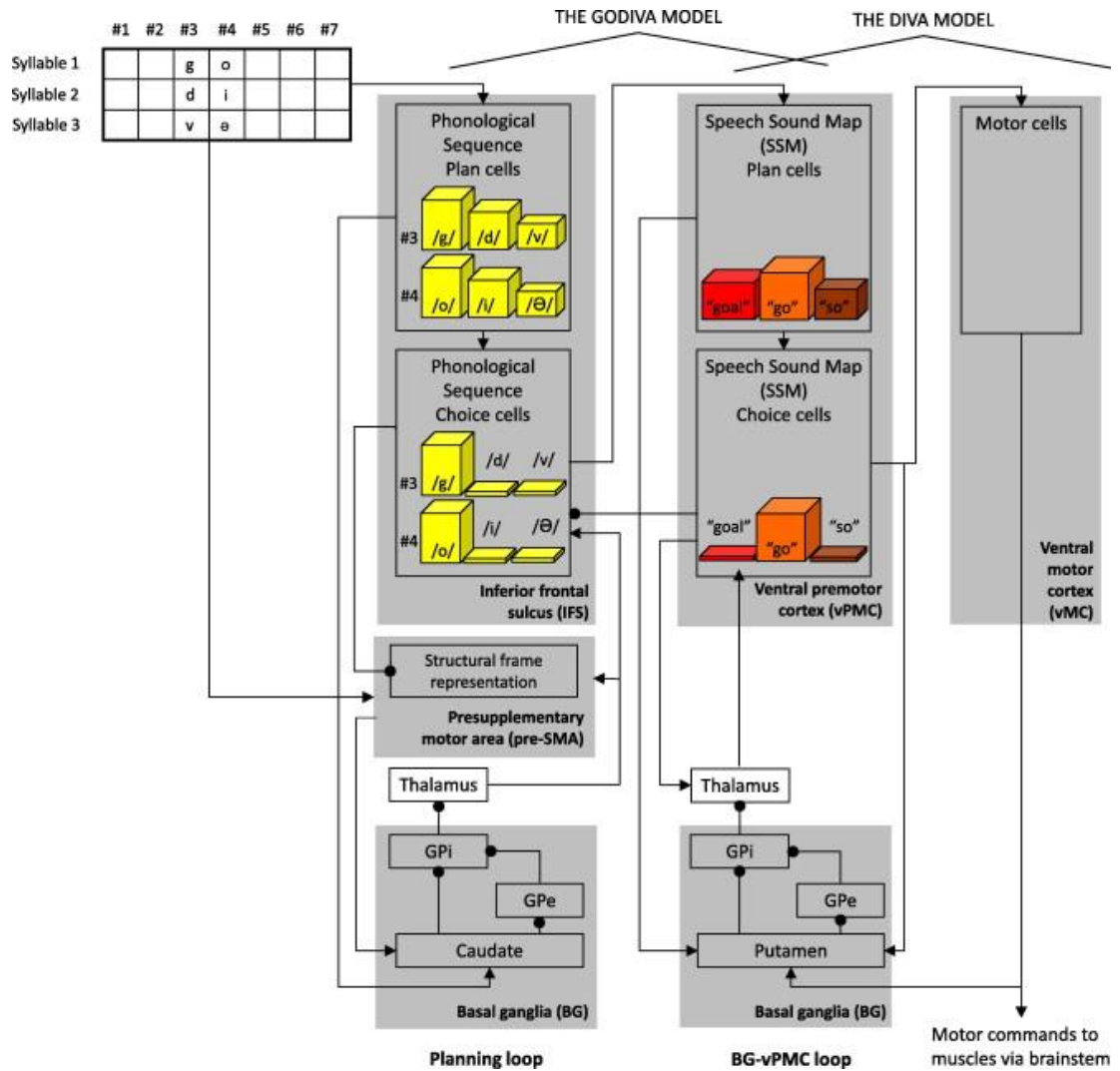


FIGURE 4.2 – Implémentation des modèles GODIVA et DIVA de production de parole selon Civier et al., 2013.

GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne.

Le modèle (GO)DIVA rend compte de l'interaction entre production et perception de la parole. Il inclut des composants neurobiologiques comprenant les réseaux moteurs, somatosensoriels, auditivo-perceptifs et de copie d'efférence, mais également de perception et production phonologique.

Ces modèles ont donné lieu à de nombreuses études lésionnelles. Il s'agissait d'en léser une partie spécifique pour simuler un effet pathologique : une surdose en dopamine pour mimer une dysfluente ; une lésion des fibres corticostriatales pour empêcher la réalisation de la copie d'efférence et engendrer une voix bégayée (Civier et al., 2013); altérer les réseaux de *feedforward* pour simuler un cas d'apraxie de la parole (Terband et al., 2009).

En somme, le modèle (*GO*)*DIVA* permet de mettre à l'épreuve des hypothèses lésionnelles. Ainsi, dégrader ou empêcher une région spécifique de ce modèle de s'exprimer représente un moyen de mieux comprendre la physiopathologie de troubles spécifiques de la parole.

4.1.2 Vocal Tract ACTions

Le modèle *ACT*, pour *vocal tract ACTions* est un modèle neuro-computationnel récent qui complète le modèle (*GO*)*DIVA* (Kröger *et al.*, 2009). Sa logique est similaire puisqu'il intègre également des réseaux de production et de perception de la parole. Néanmoins, il y insère des précisions concernant des composantes plus cognitives, faisant appel aux modèles de représentations phonémiques. Ainsi, il comprend des structures reliées aux connaissances des règles linguistiques et lexicales, en faisant un modèle plus riche intégrant des fonctions de plus haut niveau dans la production de parole (*cf.* Figure 4.3).

De fait, le modèle *ACT* comprend quatre sous-parties : 1) une représentation phonémique basée sur les connaissances linguistiques et lexicales ainsi que les retours perceptifs connus; 2) un réseau moteur permettant d'initier l'action, intégrant les régions sous-corticales et cortico-motrices; 3) des boucles de *feedforward* générant des attentes sur l'action qui va être exécutée (copie d'efférence); 4) des voies de *feedback* auditivo-perceptive et somatosensoriel qui seront comparés aux copies d'efférences et qui renforceront les connaissances linguistiques et lexicales pour permettre au système d'apprendre.

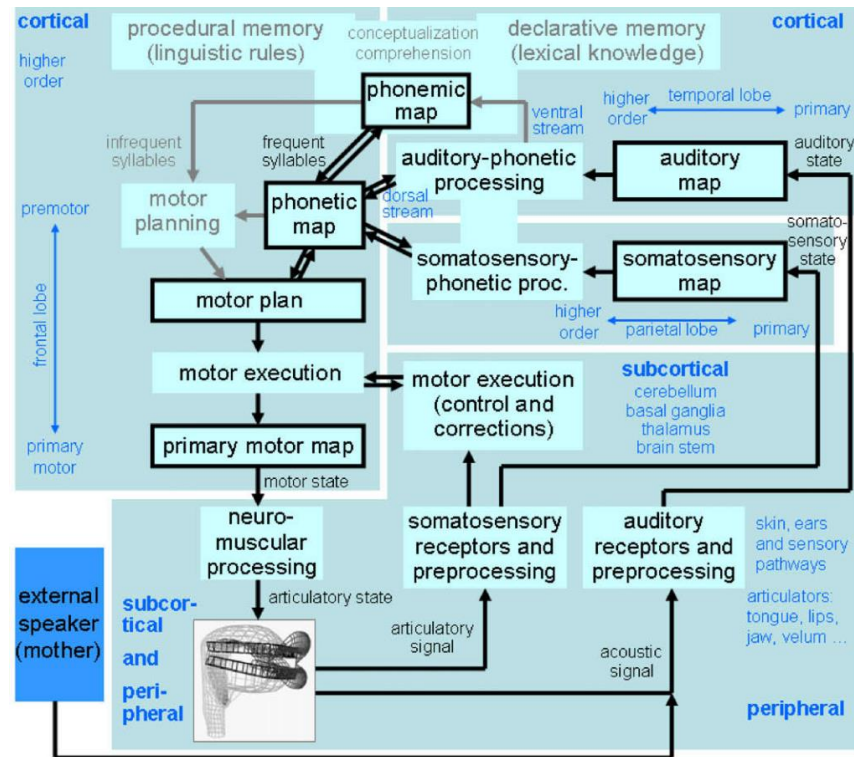


FIGURE 4.3 – Modèle vocal tract ACTIONS de production et perception de la parole (Kröger et al., 2009).

4.1.3 Modèle neuronal de la vocalisation

Basée sur deux méta-analyses réalisées en neuro-imagerie, une étude canadienne a eu pour objectif de déterminer un modèle neuronal de la vocalisation (Brown et al., 2009). La proposition de ces auteurs identifie deux réseaux de la production de parole (cf. Figure 4.4) :

Le premier, dit « *primaire* » est centré sur la phonation et intègre les aires motrices (primaire, prémotrice et aire motrice supplémentaire), temporale supérieure postérieure ainsi que le cervelet. Le second correspond quant à lui aux aspects articulatoires de la parole. Il comprend (en plus des régions citées dans le premier réseau) les aires temporales antérieures, le lobule VIII du cervelet, le cortex cingulaire (dans sa partie motrice), des régions frontales, insulaires antérieures, le putamen et la partie ventrale du thalamus.

Ainsi, il est possible de retrouver les régions motrices et sous-corticales impliquées dans la réalisation de l'action motrice, le cervelet dans son rôle moteur et préparatoire et les régions temporales probablement impliquées dans le retour perceptif.

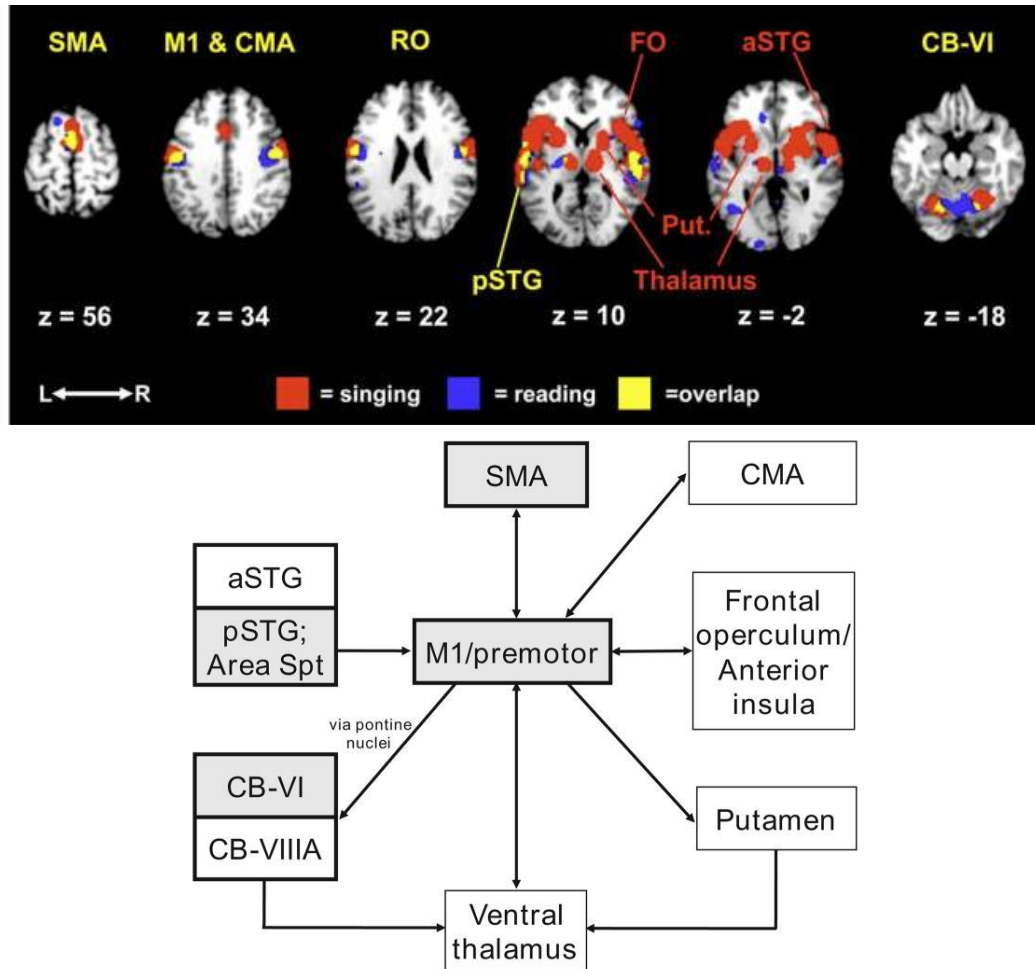


FIGURE 4.4 – Modèle neuronal de la vocalisation (Brown et al., 2009).

aSTG : Partie antérieure du gyrus temporal supérieur; CB : Cervelet; CMA, Cortex cingulaire moteur; FO : Opercule frontal; M1 : Cortex prémoteur; pSTG : Partie postérieure du gyrus temporal supérieur; Put : Putamen; RO : Opercule rolandique; SMA : Aire motrice supplémentaire; Spt : Partie dorsale de la scissure de Sylvius au niveau de la jonction pariéto-temporale.

Que ce soit les modèles *DIVA*, *GODIVA*, *ACT* ou le modèle de vocalisation, ils intègrent systématiquement les régions sous-corticales et motrices dans la réalisation de l'action, les aires sensorielles comme voies de *feedback* et le cervelet comme évaluateur de la copie d'efférence. Toutefois, certains auteurs ont proposé un rôle plus approfondi du cervelet dans la production de parole qu'il nous semble intéressant de développer.

4.1.4 Noyaux gris centraux & cervelet

Les travaux menés par Hermann Ackermann et collaborateurs ont accordé une place importante au cervelet. Ils suggèrent en effet qu'il pourrait exister deux boucles de régulation des aires motrices : cortico-sous-corticale et cortico-cérébelleuse (e.g. Ackermann, 2008 ; pour le détail de leur modèle, cf. Ackermann *et al.*, 2014).

Plus précisément, ils ont proposé que le cervelet soit doublement impliqué dans la production de parole (Riecker *et al.*, 2005). Sa partie supérieure serait impliquée dans une boucle motrice préparatoire, tandis que sa partie inférieure serait davantage concernée par une boucle d'exécution motrice (cf. Figure 4.5). Son rôle préparatoire rendrait compte de composantes plus cognitives du cervelet. Ce modèle est d'autant plus intéressant qu'il est cohérent avec des troubles de parole observés chez des patients souffrant de lésions cérébelleuses (pour revue : Ackermann *et al.*, 2007), autant que pour des cas de dysarthries liées à des syndromes parkinsoniens atypiques (Müller *et al.*, 2001). Plus récemment encore, certaines études ont postulé un rôle plus cognitivo-langagier au cervelet. Il a été proposé par exemple qu'il soit impliqué dans la production du discours, ou plutôt dans la programmation (en termes de mémoire de travail) de la partie n+1 du discours (Runqvist *et al.*, 2016).

Pour l'heure, le cervelet est considéré comme étant impliqué dans la production de parole, mais également dans des aspects cognitifs variés. Toutefois, son implication dans la production de parole est toujours débattue, ce qui en fait une « énigme » quant à son rôle exact (Mariën *et al.*, 2013).

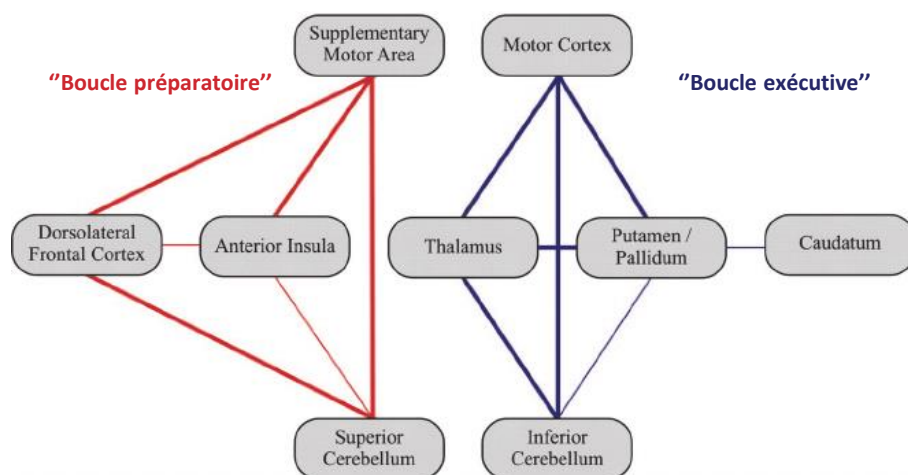


FIGURE 4.5 – Boucles préparatoire et exécutive impliquées dans la production de parole (adaptée de Riecker *et al.*, 2005).

En somme, la production de parole impliquerait des régions frontales (choix et planification de l'action), sous-corticales (régulation motrice), cérébelleuses (préparation et exécution de l'acte moteur ainsi que retours perceptifs et processus cognitivo-langagiers), temporales (retours perceptifs auditifs) et pariétales (retours perceptifs somatosensoriels). La production de parole est par conséquent un acte complexe, impliquant de nombreuses fonctions soutenues par une quantité importante de structures cérébrales (pour revue, *cf.* Price, 2012). Ces modèles neuropsycholinguistiques permettent de mieux comprendre tant la production de parole, que ses dysfonctionnements. Par conséquent, ils apportent une certaine richesse aux interprétations issues de données neurologiques portant sur des cas d'altération de la parole, telle la dysarthrie.

4.2 Données de neuro-imagerie dans la maladie de Parkinson

Il est ici intéressant de confronter les modèles de production de parole à des études portant sur des cas des dysfonctionnements de cette dernière. D'une part pour évaluer certains modèles, d'autre part pour mieux comprendre une physiopathologie spécifique. Le cas de la MP, mais également de ses traitements s'avère ici pertinent.

Il existe une multitude d'approches pour étudier la physiopathologie de la dysarthrie dans la MP. Certaines recherches (dans lesquelles nous nous intégrons) ont eu pour objectif de comparer la production de parole à une production motrice segmentaire. La parole correspond à la motricité axiale qui, nous l'indiquions précédemment, ne répond pas de manière satisfaisante aux principaux traitements pharmacologiques et neurochirurgicaux. À l'inverse, la motricité segmentaire relève des symptômes distaux pour lesquels ces mêmes traitements sont efficaces. Cette approche comparative a pour avantage de mettre en évidence ces deux actions relevant de deux réseaux partiellement distincts.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le projet SPALMIC, constitué de trois sous-projets. Le premier visant à identifier les effets de la MP sur les réseaux neuronaux de la production de parole, de la motricité segmentaire, et d'une tâche combinant ces deux actions (Pinto *et al.*, 2011). La seconde étude avait pour objectif de déterminer les effets de la Lévodopa sur ces mêmes réseaux (Maillet *et al.*, 2012). Et enfin, la troisième étude visait à objectiver les effets de la stimulation subthalamique sur ces réseaux (Atkinson-Clement *et al.*, 2017b).

Au cours de ce projet, la même tâche expérimentale a été employée pour les trois études (*cf.* Figure 4.6). Cette dernière peut être décomposée en quatre blocs : 1) Une tâche de repos durant laquelle les participants ne devaient réaliser aucune action spécifique ; 2) Une tâche de motricité segmentaire au cours de laquelle les participants devaient orienter un *joystick* dans une des quatre directions possibles (droite, gauche, haut, bas) de manière aléatoire ; 3) Une tâche de production de parole où il était demandé aux participants de prononcer une des quatre directions (droite, gauche, haut, bas) ; 4) Une tâche combinant motricité segmentaire et production de parole, où les participants devaient indiquer verbalement la direction choisie et envoyer le *joystick* dans la même direction.

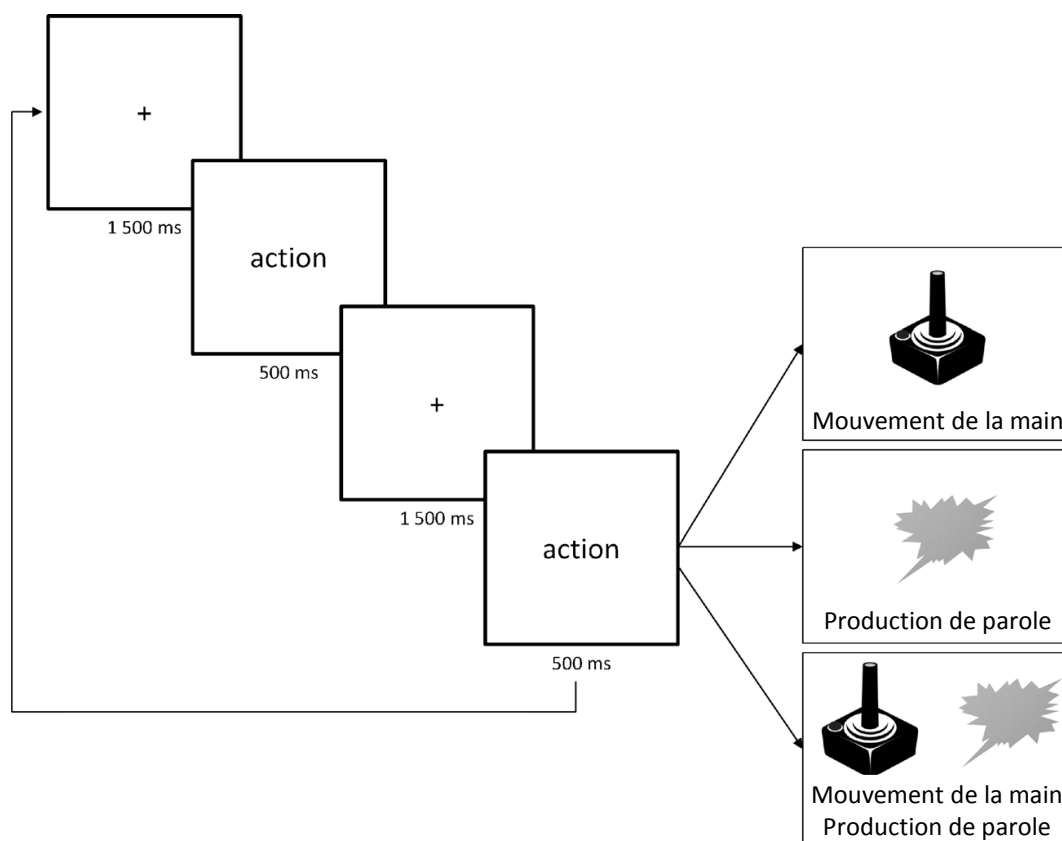


FIGURE 4.6 – Paradigme expérimental employé pour les trois études du projet SPALMIC (adaptée de Atkinson-Clement et al., 2017b).

Lors de la présentation du mot "action", il était demandé aux participants d'effectuer un mouvement de la main dans la direction de leur choix, d'indiquer verbalement une direction, ou de réaliser simultanément ces deux actions.

Ce paradigme expérimental permettait d'identifier les réseaux neuronaux spécifiques à la motricité segmentaire, à la production de parole, ainsi que lors d'une tâche combinant ces deux actions. Le choix d'une tâche combinée visait à éviter de surajouter un coût cognitif comme cela aurait pu être le cas pour une double tâche. Notons que les deux premières études (respectivement : participants contrôles sains comparés à des patients atteints de la MP sans aucun traitement, puis patients atteints de la MP évalués une fois sans et une fois sous Lévodopa) ont été réalisées en IRM fonctionnelle tandis que la troisième a été réalisée en TEP- H_2O^{15} (Tomographie par Émission de Positons ; patients atteints de la MP évalués une fois avec stimulation subthalamique inactive, puis une seconde avec stimulation active).

4.2.1 Les effets de la maladie

À notre connaissance, l'étude publiée par Pinto et collaborateurs en 2004 est la première à avoir proposé un modèle neuronal de la production de parole dans la MP (Pinto, Ozsancak, *et al.*, 2004). À l'aide de données de neuro-imagerie, ils remarquent trois résultats majeurs : le cortex moteur primaire orofacial est hypo-actif; le cervelet également; l'aire motrice supplémentaire et le cortex préfrontal dorsolatéral sont hyperactifs (*cf.* Figure 4.7).

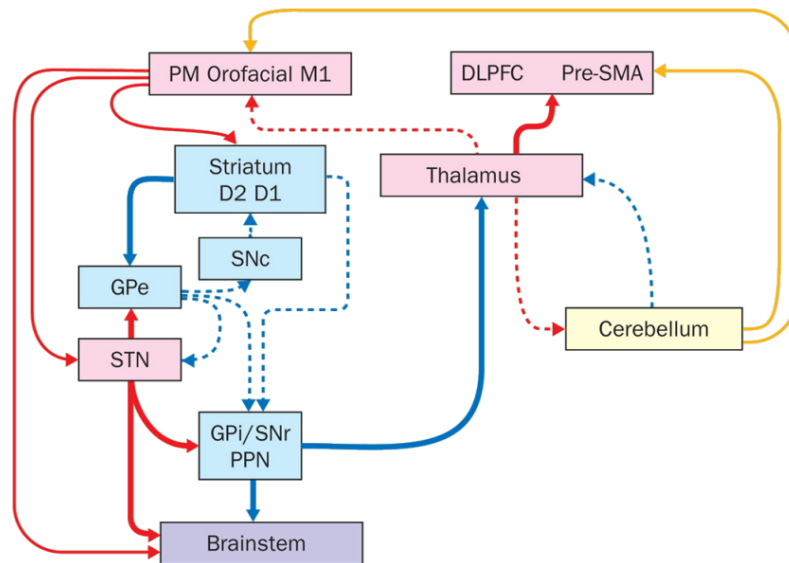


FIGURE 4.7 – Modèle de production de parole dans la maladie de Parkinson (Pinto, Ozsancak, *et al.*, 2004).

Les flèches en tirets représentent les hypo-activations par rapport à des sujets contrôles sains, les flèches épaisses les hyper-activations. Les flèches rouges représentent les projections excitatrices, en bleu les projections inhibitrices et en jaune les projections cérébelleuses. DLPFC : Cortex dorsolatéral préfrontal; GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; M1 : Cortex moteur primaire; PM : Cortex prémoteur; PPN : Noyau pédonculopontin; Pre-SMA : Aire prémotrice supplémentaire; SNc : Substance noire pars compacta; SNr : Substance noire pars reticula; STN : Noyau subthalamique.

Ces résultats peuvent s'interpréter par la déplétion dopaminergique qui induit un dysfonctionnement dans le recrutement des aires motrices (primaires ainsi que cérébelleuses), nécessitant une hyper-activation de l'aire motrice supplémentaire ainsi que du cortex dorsolatéral préfrontal (effets compensatoires).

Ce modèle peut aussi être interprété à la lumière de ceux présentés précédemment : les régions frontales participent au choix et à la planification de l'action (notons que le cortex dorsolatéral préfrontal est impliqué ici et ne l'est pas chez les sujets sains); les régions sous-corticales sont

représentées et montrent des altérations dues à la déplétion dopaminergique, ce qui va altérer la planification et l'exécution de l'action ; le cervelet participe aussi à la maladie et présente une hypo-activité pouvant rendre compte de difficultés à émettre la copie d'efférence et à produire la parole. Ainsi, l'hypo-activité du cortex moteur primaire, et plus largement l'altération de la boucle cortico-sous-corticale motrice et du cervelet (boucle cortico-sous-cortico-cérébello-corticale) expliquent une part de la physiopathologie de la dysarthrie. Notons que l'hyper-activité des régions frontales et préfrontales joue probablement un rôle compensatoire.

Ultérieurement, la première étude du projet SPALMIC a étudié la différence entre motricité segmentaire et production de parole chez des sujets contrôles et des patients atteints de la MP lors des trois tâches citées précédemment (Pinto *et al.*, 2011). Les patients ont été évalués en l'absence de tout traitement antiparkinsonien. Trois catégories de résultats ont pu être observées (*cf.* Figure 4.8) :

- 1) Lors d'une tâche de mouvement de la main, les patients montrent des profils d'activités proches des sujets contrôles. Toutefois, une diminution des activations est rapportée pour les régions motrices et prémotrices, ainsi que pour les structures sous-corticales.
- 2) Pour la production de parole, les patients présentent une hypo-activité du cortex moteur primaire, du cervelet (cohérent avec le modèle des boucles cérébelleuses présentées précédemment) ainsi que du cortex préfrontal dorsolatéral.
- 3) Pour la tâche combinée, les sujets contrôles montrent des profils d'activations additifs (les réseaux isolés observés précédemment s'additionnent), tandis que les patients ont des profils qui s'apparentent plus à ceux de la motricité segmentaire seule.

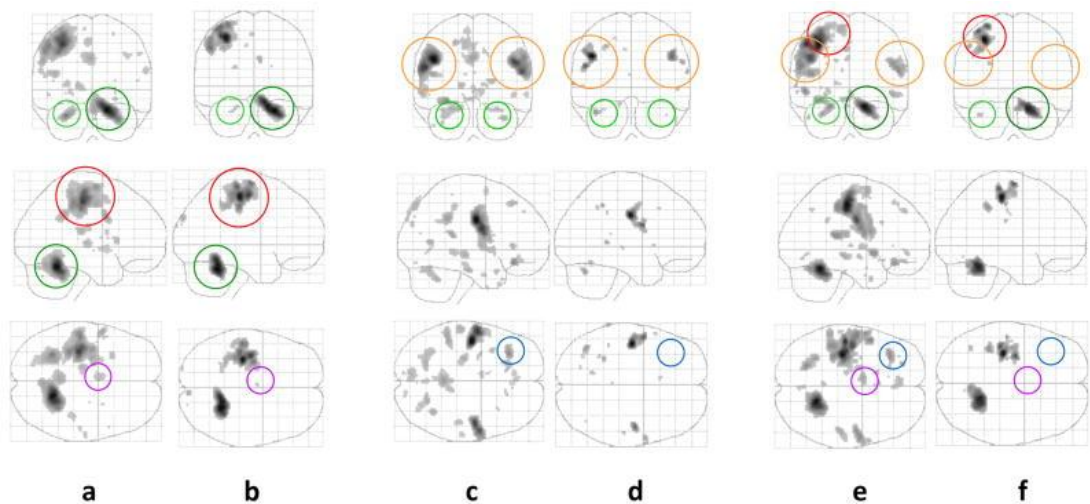


FIGURE 4.8 – Résultats pour (a; b) une tâche de mouvements segmentaires, (c; d) de production de parole et (e; f) d'une tâche combinée comparant (a; c; e) des sujets contrôles sains à (b; d; f) des patients atteints de la maladie de Parkinson (Pinto *et al.*, 2011).

Ces résultats sont cohérents avec la littérature scientifique, bien que la littérature reste parcellaire quant aux données en neuro-imagerie fonctionnelle sur la production de parole chez des patients sans aucun traitement. Une précédente étude de Pinto et collaborateurs a remarqué, pour une tâche de répétition de phrase et d'articulation silencieuse, que les patients présentaient une hypo-activité du cervelet et du cortex moteur primaire, une hyper-activité de l'aire motrice supplémentaire, ainsi qu'une activité supplémentaire du cortex prémoteur et de l'insula (Pinto, Thobois, *et al.*, 2004). À l'inverse, Sachin et collaborateurs n'ont quant à eux observé qu'une activité supplémentaire au niveau temporal pour une tâche de phonation (Sachin *et al.*, 2008). Récemment, une étude de Arnold et collaborateurs a permis de distinguer les réseaux impliqués dans les aspects cognitifs (lecture silencieuse) et moteurs (lecture) de la production de parole chez des patients atteints de la MP (Arnold *et al.*, 2014). Ces auteurs ont remarqué que, lors de la lecture silencieuse, les patients sans traitement avaient une hypo-activité du noyau caudé et du cortex dorsolatéral préfrontal ainsi qu'une hyper-activité au niveau du putamen. À l'inverse, lors de la tâche de lecture parlée, seule une hypo-activité était observable au niveau du noyau caudé, accompagnée d'une hyper-activité du putamen, du gyrus frontal inférieur et du cortex dorsolatéral préfrontal. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux présentés précédemment. La déplétion dopaminergique est bien observable au travers des activations du noyau caudé et du putamen. Toutefois, l'implication des régions préfrontales semble pouvoir avoir un rôle compensatoire, bien que dépendant de la tâche employée. Plus encore, une étude basée sur le modèle neuronal

de vocalisation de Brown (Brown *et al.*, 2009), et réalisée en imagerie de repos a observé chez des patients atteints de la MP une diminution de connectivité entre des régions sous-corticales (thalamus et putamen) et temporales supérieures (New *et al.*, 2015). Concernant ces résultats, les auteurs ont interprété que la perte de connectivité avec les régions temporales pouvait être le reflet de difficultés à percevoir des erreurs de prononciation et seraient donc en lien avec le *feedback* perceptif.

Cette première étude du projet SPALMIC nous indique que lors d'une tâche de production de parole, les patients présenteraient des difficultés à recruter les régions préfrontales (sélection et planification de l'action), motrices primaires et cérébelleuses (exécution). Toutefois, ces difficultés de recrutement pourraient être en partie dépendantes de la tâche réalisée. Plus encore, il existerait chez les sujets sains une capacité à recruter deux réseaux neuronaux différents de manière simultanée, ce qui serait compromis dans le cadre de la MP en l'absence de traitement. De fait, lors de la production de parole, les réseaux tant moteurs que cognitivo-langagiers semblent défaillants.

4.2.2 Les effets de la Lévodopa

La seconde étude du projet SPALMIC visait à identifier le rôle de la Lévodopa chez des patients atteints de la MP pour des tâches de motricité segmentaire, production de parole et d'une tâche combinée (Maillet *et al.*, 2012). Les mêmes patients ont été évalués une fois en l'absence de traitement, l'autre sous une forte dose de Lévodopa (120% de la dose matinale habituelle). Les résultats peuvent être segmentés selon la tâche employée (*cf.* Figure 4.9) :

1) Pour la tâche de motricité segmentaire, la Lévodopa a induit une diminution globale des activations comparativement à la même tâche sans traitement. De manière significative, la Lévodopa ne laisse apparaître que des activités au niveau cingulaire postérieur et du cortex pariétal inférieur gauche.

2) La tâche de production de parole montre des patterns d'activations équivalents avec et sans traitement, comprenant les aires motrices primaires et prémotrices, le cervelet, les régions somatosensorielles, le gyrus supramarginal et le cortex cingulaire antérieur. Aucune différence significative n'est observée entre les deux états de traitement, mais il semblerait que la condition

Off Lévodopa engendre un recrutement plus étendu des cortex prémoteur et cingulaire antérieur ainsi que du cervelet.

3) Pour la tâche combinée, la boucle cortico-cérébelleuse semble active en *On* et en *Off* médication, tandis que la Lévodopa va permettre une restauration partielle des activités cortico-sous-corticales (cortex prémoteur et aires somatosensorielles).

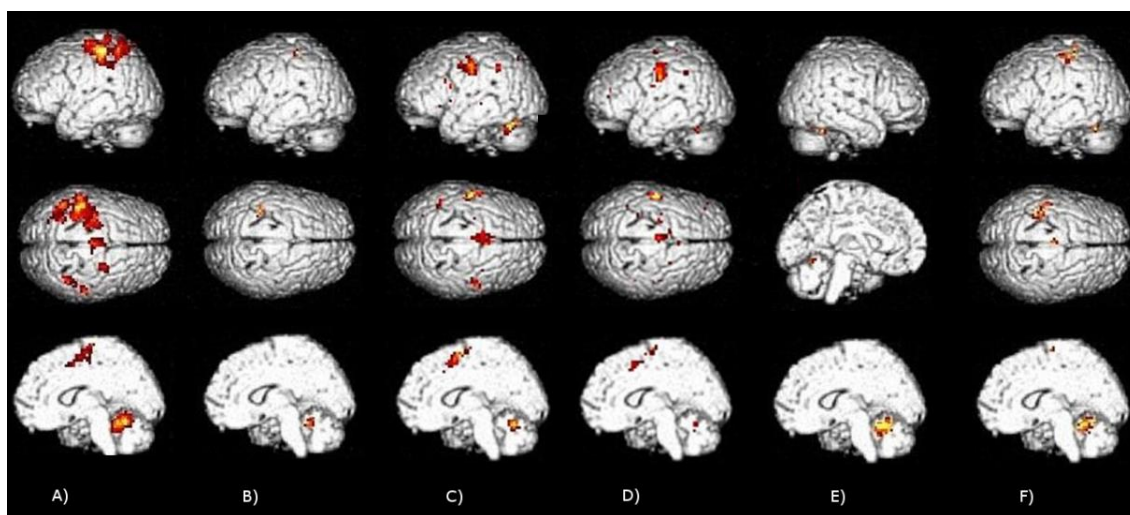


FIGURE 4.9 – Résultats pour une tâche (A; B) de mouvements segmentaires, (C; D) de production de parole et (E; F) d'une tâche combinée pour des patients atteints de la maladie de Parkinson (A; C; E) sans traitement et (B; D; F) sous Lévodopa (adaptée de Maillet *et al.*, 2012).

De fait, et de manière cohérente avec les résultats cliniques observés, la Lévodopa ne montre pas d'effet significatif sur les réseaux neuronaux impliqués dans la production de parole. La seule tendance observable porte sur une diminution de l'activité des aires prémotrices, cingulaires antérieures et cérébelleuses, s'expliquant par une moindre nécessité à recruter des réseaux compensatoires compte tenu de la restauration dopaminergique sous-corticale. Ce résultat rend bien compte du caractère non (exclusivement) dopaminergique de la production de parole.

Ces conclusions corroborent avec la littérature. L'étude réalisée par Arnold et collaborateurs a observé des résultats similaires à ceux du projet SPALMIC (Arnold *et al.*, 2014). D'une part, lors d'une tâche de lecture silencieuse, les patients avec traitement se différencient des patients sans traitement uniquement par une différence d'activation du putamen (déplétion dopaminergique). D'autre part, pour ce qui est de la tâche de lecture verbale, les patients sans traitement (comparativement aux patients avec) présentent des hyper-activations au niveau du putamen, du gyrus frontal inférieur et du cortex dorsolatéral préfrontal. Notons que ces activations ne sont pas nor-

malisées lorsque les patients sont sous Lévodopa. En effet, les régions préfrontales dorsolatérales sont toujours hypo-actives en comparaison aux sujets contrôles. Dans le même sens, une seconde étude réalisée par Elfmaková et collaborateurs a observé que la Lévodopa n'influçait pas les variables de production de parole (prosodie ici; Elfmaková *et al.*, 2016). Plus encore, à l'aide d'une tâche de *resting state*, ils observent que la Lévodopa va influencer la connectivité entre le noyau caudé et le cortex préfrontal dorsolatéral (impliqués dans les réseaux associatif et limbique), ainsi qu'entre le cortex moteur primaire orofacial et l'aire motrice supplémentaire (impliqués dans l'initiation et la production de parole).

Au vu des données présentées ici, nous pouvons considérer que la Lévodopa n'a pas d'effet significatif sur la production de parole. Seul un rétablissement des activations sous-corticales dopaminergiques est observable. La Lévodopa ne va pas engendrer un recrutement normalisé des boucles cortico-sous-corticales (non motrices) et cortico-sous-cortico-cérébello-corticales ni des régions compensatoires frontales.

4.2.3 Les effets de la stimulation subthalamique (Article 2)

La troisième et dernière étude du projet SPALMIC portait sur les effets de la stimulation subthalamique sur ces réseaux neuronaux de la production de parole et de la motricité segmentaire (Atkinson-Clement *et al.*, 2017b). Les mêmes patients que pour l'étude précédente ont été recrutés (Maillet *et al.*, 2012). Celle-ci a été réalisée en employant une méthode d'imagerie différente, la TEP-H₂O¹⁵ car les patients étaient porteurs de matériel implanté (électrodes de stimulation).

Les patients inclus dans ce protocole étaient au nombre de 11 et avaient été diagnostiqués d'une MP depuis environ 10 ans en moyenne. De plus, ils avaient subi une opération de SCP des NST bilatéralement depuis moins d'une année. L'ensemble des données démographiques, cliniques et de paramètres de stimulation est disponible dans la Figure 4.10 ci-après.

Patients	Sexe	Âge	Durée de maladie (a)	Durée STN-DBS (m)	STN-DBS paramètres (gauche)			STN-DBS paramètres (droite)					
					V	Hz	µs	Contacts	V	Hz	µs	Contacts	
1	H	54	13	12	3.2	130	60	2	3.2	130	60	6	
2	H	62	7	12	3.4	130	60	1	3.5	130	60	6	
3	H	68	6	8	3	130	60	2	3	130	60	6	
4	H	52	13	7	3.5	160	60	3	3.2	160	60	6	
5	H	56	9	10	3	130	60	2	3.1	130	60	6	
6	H	58	9	7	3.5	130	60	6	3.5	130	60	2	
7	H	51	9	7	3	130	60	NA	2.7	130	60	NA	
8	H	69	15	9	2	130	60	5	2.2	130	60	1	
9	F	65	15	6	3.2	130	60	2 & 3	1.7	130	60	6 & 7	
10	H	57	8	6	2.9	130	60	2	2	130	60	7	
11	F	64	12	7	2.6	130	60	2	2.8	130	60	6	
Moyenne ± SD			59.6 ± 6.3	10.5 ± 3.2							8.3 ± 2.2		

FIGURE 4.10 – Détails des données démographiques, cliniques et des paramètres de stimulation pour les patients atteints de la maladie de Parkinson ayant participé au projet SPALMIC (adaptée de Atkinson-Clement et al., 2017b).

a : Années; F : Femmes; H : Hommes; m : Mois; NA : Données non disponibles; SD : Écart-type; STN-DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

Les résultats obtenus au cours de cette étude ont permis de montrer que (cf. Figures 4.11 et 4.12) :

- 1) L'activation de la stimulation subthalamique engendrait une augmentation des activations fronto-pariétales et cingulaires antérieures pour les mouvements segmentaires, montrant une restauration des circuits cortico-sous-corticaux ;
- 2) Concernant la production de parole, aucune activation n'est observable en *Off* stimulation, alors qu'en *On* une unique activité significative est observée au niveau du cortex cingulaire antérieur (exécution de la parole). Il est intéressant de remarquer que la parole n'engendre pas le recrutement du cervelet, laissant supposer que la boucle compensatoire cortico-cérébelleuse ne serait pas nécessaire.
- 3) À l'inverse, lors de la réalisation de la double tâche, les patients sous stimulation ont tendance à recruter le réseau compensatoire cortico-cérébelleux.

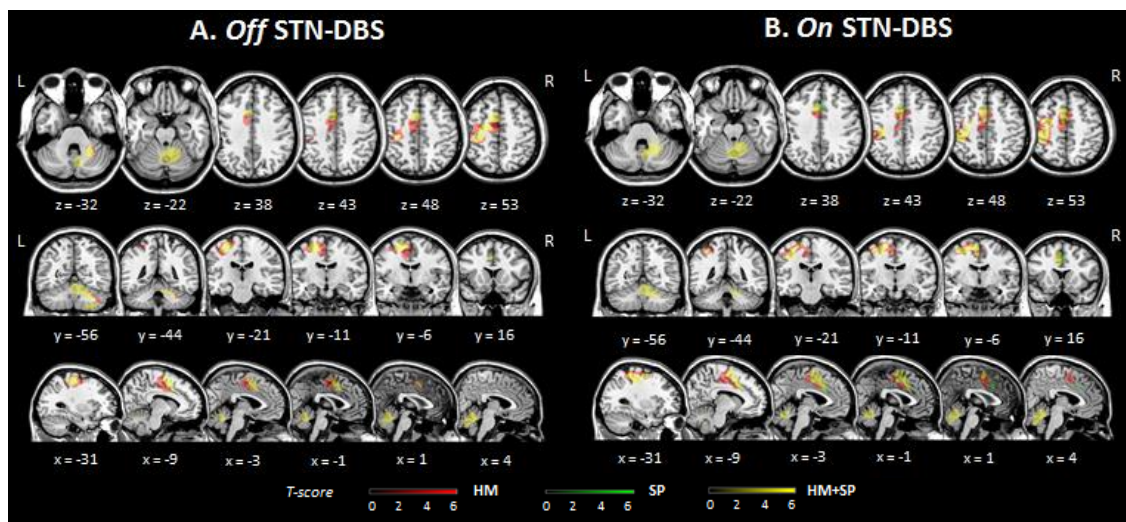


FIGURE 4.11 – Résultats pour une tâche de mouvements segmentaires (rouge), de production de parole (vert) et d'une tâche combinée (jaune) pour des patients atteints de la maladie de Parkinson (A) avec stimulation subthalamique inactive et (B) active (adaptée de Atkinson-Clement et al., 2017b).

HM : Mouvements de la main; HM+SP : Mouvements de la main et production de parole; *Off* : Stimulation inactive; *On* : Stimulation active; SP : Production de parole; STN-DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

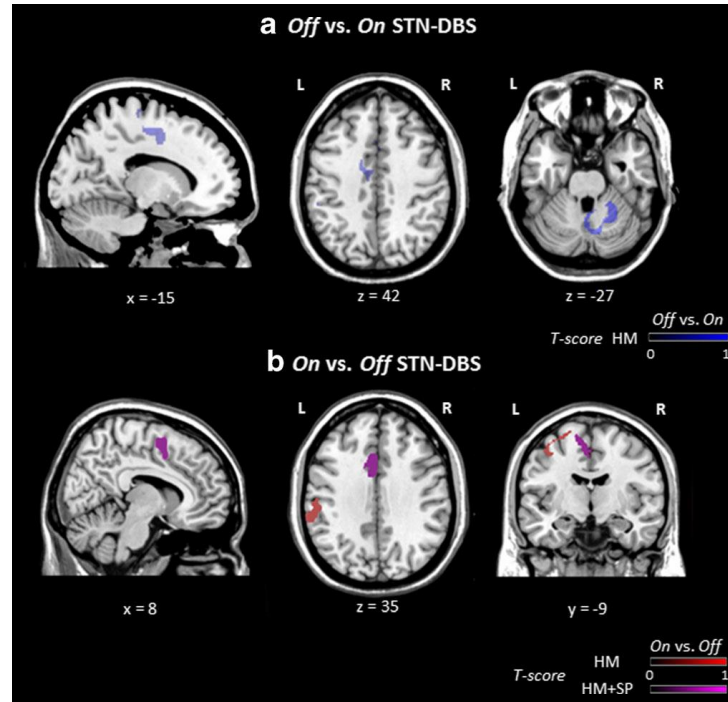


FIGURE 4.12 – Contrastes entre les conditions *Off* et *On* (haut) et *On* et *Off* (bas) stimulation subthalamique pour les tâches de mouvements segmentaires (bleu en haut, rouge en bas), et la tâche combinée (violet; Atkinson-Clement et al., 2017b).

Notons qu'aucun contraste n'est significatif pour la tâche de production de parole. HM : Mouvements de la main; HM+SP : Mouvements de la main et production de parole; *Off* : Stimulation inactive; *On* : Stimulation active; STN-DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

Ces données corroborent avec la littérature existante. Pour exemple, Pinto et collaborateurs n'ont observé que peu d'effets de la stimulation subthalamique sur la production de parole en neuro-imagerie : augmentation de l'activité du gyrus frontal inférieur et réduction de l'activité de l'aire motrice supplémentaire (Pinto, Thobois, et al., 2004).

Nos résultats confortent le fait que la stimulation subthalamique induit un recrutement des territoires impliqués dans la production de parole (cortex cingulaire antérieur) et non des régions compensatoires (cortex dorsolatéral préfrontal et cervelet). À l'inverse, lorsque la production de parole est réalisée de manière simultanée avec une autre tâche motrice (mouvements segmentaires dans notre cas), les régions cérébelleuses sont nécessaires. Ces données sont appuyées par les résultats comportementaux obtenus lors de notre étude. D'une part, la stimulation subthalamique engendre une amélioration significative de l'intelligibilité montrant que l'activation cingulaire permettrait d'améliorer la production de parole. Toutefois, lors de la réalisation de la

tâche combinée, l'intelligibilité va être dégradée tant en *On* qu'en *Off* stimulation. D'autre part, les temps de réaction sont allongés lors de la tâche combinée, mais uniquement en l'absence de stimulation (*cf.* Figure 4.13). Ces résultats montrent la nécessité de recruter les circuits cortico-sous-cortico-cérébello-corticaux lors de la réalisation de la tâche combinée par les patients. De plus, les résultats obtenus pour la réalisation de la tâche combinée nous laissent penser qu'elle aurait un coût cognitif qui ne serait pas (ou dans une moindre mesure) présent lors de la réalisation de ces tâches par des sujets contrôles sains. Pour renforcer cette hypothèse, un récent travail suggère que le caractère rythmique de la production de parole implique le recrutement d'un réseau subthalamo-préfrontal, montrant l'implication des réseaux associatifs dans la production de parole (Wojtecki *et al.*, 2016).

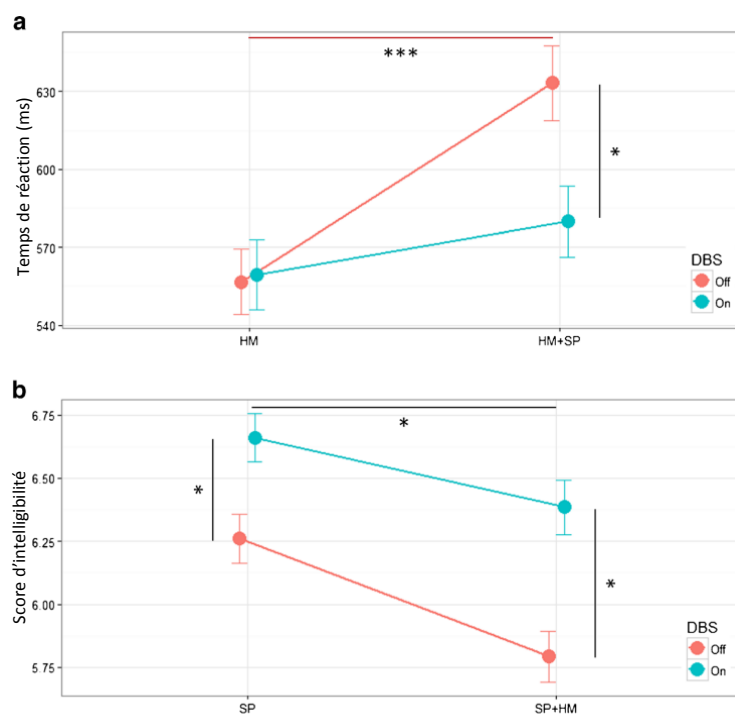


FIGURE 4.13 – Résultats comportementaux pour la condition avec stimulation subthalamique (rouge) inactive et (bleu) active pour les tâches isolées de mouvement de la main (HM) et de production de parole (SP) ainsi que la tâche combinée (HM+SP) pour (a) les temps de réaction et (b) le score d'intelligibilité (adaptée de Atkinson-Clement *et al.*, 2017b).

DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique; HM : Mouvements de la main; HM+SP : Mouvements de la main et production de parole; Off : Stimulation inactive; On : Stimulation active; SP : Production de parole; * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$.

4.3 Modèle de la production de parole dans la maladie de Parkinson

Concernant la physiopathologie de la dysarthrie, les trois études issues du projet SPALMIC permettent de mieux comprendre les effets induits tant par la maladie que par les traitements médicamenteux et neurochirurgicaux. La figure ci-dessous schématise les résultats des études pour la tâche de production de parole seule (cf. Figure 4.14).

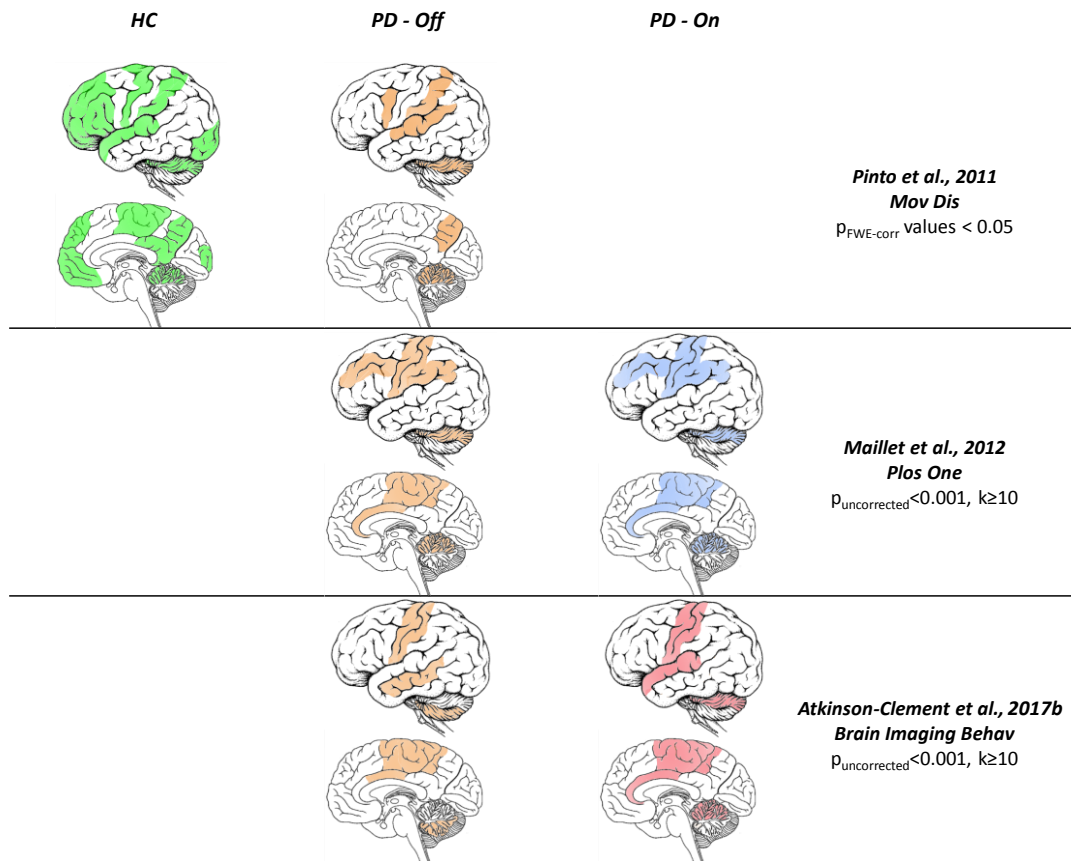


FIGURE 4.14 – Schématisation des résultats obtenus pour la tâche de production de parole pour (en haut) l'étude comparant sujets contrôles (vert) à des patients sans traitement (orange), ainsi que (milieu) celle comparant patients sans (orange) et avec Lévodopa (bleu), et (bas) l'étude comparant sans (orange) et avec (rouge) stimulation subthalamique.

Notons que pour l'étude de Atkinson-Clement et al., 2017b les résultats présentés ici n'ont pas été publiés (différence de seuils de significativité). HC : Sujets contrôles sains; k : Taille minimale des clusters (exprimée en nombre de voxels); Off : Sans traitement; On : Avec traitement; PD : Patients atteints de la maladie de Parkinson.

En nous basant sur les modèles présentés en introduction de ce chapitre, nous pouvons observer une activité récurrente des aires motrices (réalisation de l'action), cérébelleuses (copie d'efférence, préparation et exécution de l'action), somatosensorielles et auditives (retours perceptifs).

Inversement, il est intéressant de noter que seuls les patients, et dans toutes les conditions de traitements, présentent une activité cérébrale significative au niveau du cortex cingulaire médian et antérieur. Ceci pourrait s'expliquer par un coût cognitif lié à la tâche, non envisagé, et non observé chez les sujets contrôles sains. En effet, le cortex cingulaire antérieur est connu pour être impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives comme les processus attentionnels (Polito *et al.*, 2012), l'initiation d'une réponse, les processus de prise de décision, d'inhibition ou encore d'empathie (Zgaljardic *et al.*, 2003, 2006). Conformément à ce que nous indiquions précédemment, il est possible de supposer que la production de parole dans la MP (indépendamment de tout traitement) engendre un coût cognitif qui n'est pas, ou pas autant observable dans un cadre normal. À l'aide des modèles présentés pour un cadre normal (en particulier *DIVA*, *GODIVA*, *ACT*) et pathologique spécifique à la MP (Pinto, Ozsancak, *et al.*, 2004), nous pouvons proposer un modèle enrichi de production de parole spécifique à la MP en y intégrant les structures jouant potentiellement un rôle compensatoire (*cf.* Figure 4.15). Ce modèle intègre les boucles sous-corticales (réalisation du mouvement), le cervelet (copie d'efférence), les aires sensorielles primaires (retours perceptifs), et des régions frontales (planification et exécution du mouvement). Nous postulons ici l'hypothèse que certaines régions peuvent avoir un rôle compensatoire dans le cadre de la MP : 1) le gyrus frontal inférieur, le cortex dorsolatéral préfrontal et le cortex cingulaire antérieur pour faire face à un coût cognitif majoré dans la MP ; 2) le cervelet qui permettrait de compenser partiellement les dysfonctionnements liés aux boucles sous-corticales ; 3) les aires somatosensorielles qui renforceraient l'action des aires motrices primaires. Bien entendu, il s'agit ici d'hypothèses qu'il serait intéressant d'investiguer.

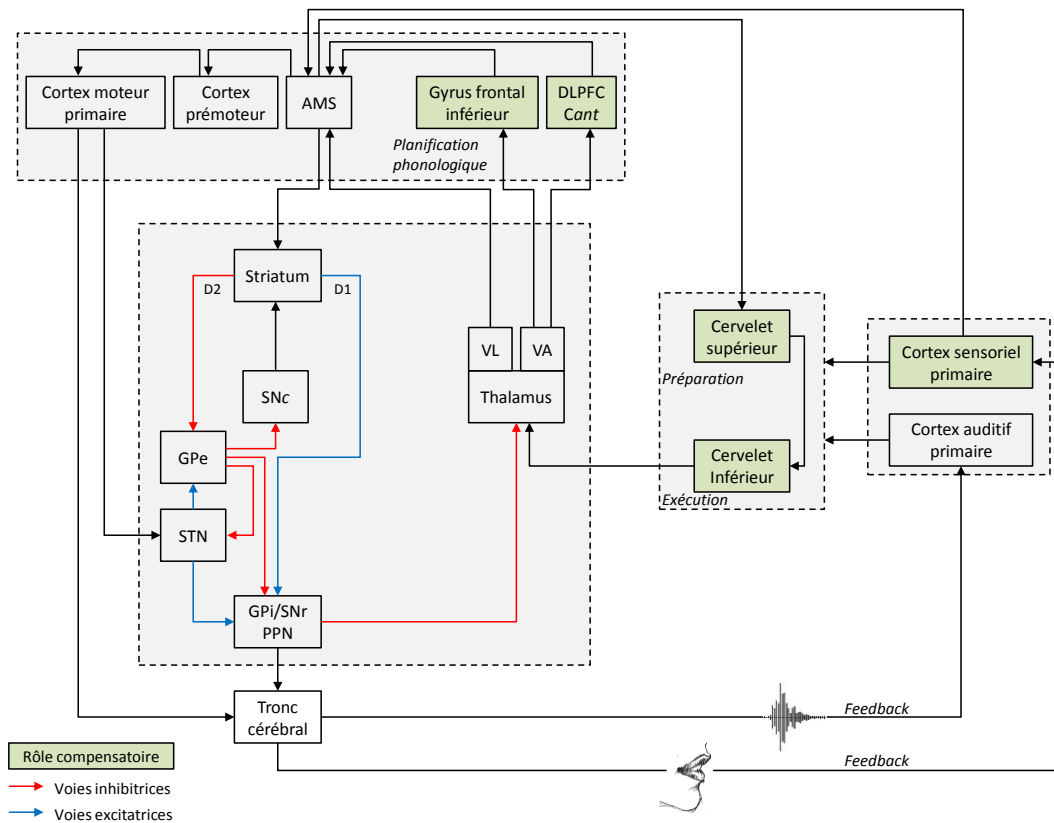


FIGURE 4.15 – Modèle de production de parole comprenant les boucles cortico-sous-corticales ainsi que les principales régions susceptibles de jouer un rôle compensatoire.

AMS : Aire motrice supplémentaire; Cant : Cortex cingulaire antérieur; DLPFC : Cortex dorsolatéral pré-frontal; GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; PPN : Noyau pédonculo-pontin; SNc : Substance noire pars compacta; SNr : Substance noire pars reticula; STN : Noyau subthalamique; VA : Noyau ventro-antérieur du thalamus; VL : Noyau ventro-latéral du thalamus.

La physiologie de la production de parole est donc atypique dans la MP. Il est envisageable que ces différences soient en partie dues à des influences cognitives non sollicitées dans un cadre normal. Cette hypothèse semble cohérente dans la mesure où la production de parole peut être dégradée lors de l'ajout de tâches motrices ou cognitives. En tout état de cause, la Lévodopa comme la stimulation subthalamique ne permettent pas de restaurer les réseaux neuronaux à la base de la production de parole dans le cadre de la MP.

En résumé

Les substrats neuronaux impliqués dans la production de parole et la motricité segmentaire diffèrent entre des patients atteints de la MP et des personnes saines. Un profil additif entre ces deux réseaux est rapporté lors d'une tâche combinée réalisée par des sujets sains, mais ce caractère additif est perdu chez les patients sans traitement au profit des réseaux spécifiques à la motricité segmentaire.

Alors que la Lévodopa va influencer les réseaux neuronaux inhérents à la motricité segmentaire, elle n'a aucun effet sur la production de parole. Ceci est cohérent avec la littérature qui décrit dans l'ensemble un bénéfice nul de la Lévodopa sur la production de parole.

Quant à la stimulation subthalamique, elle semble restaurer le fonctionnement des boucles cortico-sous-corticales lors d'une tâche de production de parole, mais non durant une tâche combinée qui nécessite le recrutement de systèmes compensatoires cérébelleux et cingulaire antérieur.

Enfin, les résultats comportementaux et de neuro-imagerie suggèrent qu'une tâche de production de parole associée à une tâche de motricité segmentaire pourrait avoir un coût cognitif chez les patients qui n'est pas observé chez des sujets sains.

En conclusion, nous proposons un modèle de production de parole spécifique à la maladie de Parkinson qui postule un rôle compensatoire de certaines régions cérébrales et un possible coût cognitif associé à la production de parole.

4.4 Article 2 - Atkinson-Clement *et al.*, 2017b, *Brain Imaging & Behavior*

Subthalamic nucleus stimulation effects on single and combined task performance in Parkinson's disease patients : a PET study

Cyril Atkinson-Clement, Audrey Maillet, Didier LeBars, Franck Lavenne, Jérôme Redouté, Alexandre Krainik, Pierre Pollak, Stéphane Thobois, Serge Pinto

Brain Imaging and Behavior



ORIGINAL RESEARCH

Subthalamic nucleus stimulation effects on single and combined task performance in Parkinson's disease patients: a PET study

Cyril Atkinson-Clement¹ · Audrey Maillet² · Didier LeBars³ · Franck Lavenne³ · Jérôme Redouté³ · Alexandre Krainik^{4,5} · Pierre Pollak^{4,6} · Stéphane Thobois^{2,3,7} · Serge Pinto¹

Published online: 4 October 2016
© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) represents one of the most efficacious treatments for Parkinson's disease, along with L-dopa therapy. The objective of the present work was to identify the cerebral networks associated with hand movement and speech production tasks performed alone and simultaneously, as well as the effects of STN-DBS on these profiles. Clinical, behavioral, and neuroimaging (oxygen 15-labeled water and Positron Emission Tomography) investigations were used to study single and combined performances of unilateral hand movements and speech production in 11 unmedicated individuals with PD, both *off* and *on* STN-DBS. Specifically, a flexible factorial design with the tasks (hand movement, speech production, combined task) and the STN-DBS conditions (*off*, *on*) as main factors was chosen for brain activation statistical analysis, using a Family-Wise Error corrected *p*-value at the cluster level of at least 10 contiguous voxels. Increased activation of fronto-parietal and cingulate areas was observed under

STN-DBS for hand movement in single and combined tasks, respectively, reflecting a partial restoration of cortico-subcortical connections. The lack of results for speech production for both *off* and *on* STN-DBS could illustrate its relatively poor response to the treatment. STN-DBS tended to restore the additive function capacity that can be achieved when performing the combined task. We confirmed with original neuroimaging data that speech is much less responsive to STN-DBS than any other motor function and we concluded that speech outcomes following STN-DBS can be different from those observed pre-operatively following L-dopa administration.

Keywords Deep brain stimulation · Hand movement · Neuroimaging · Parkinson's disease · Speech · Subthalamic nucleus

Background

Dual-task paradigms are commonly used to assess motor deficits in Parkinson's disease (PD). They are of particular interest for the evaluation of axial signs such as gait (Altmann et al. 2015; Peterson et al. 2015; Rochester et al. 2008; Strouwen et al. 2014) and speech (Bunton and Keintz 2008; Dromey et al. 2010; Ho et al. 2002; LaPointe et al. 2010) impairments. In a previous study, we specifically designed a combined task - including both speech production and right hand appendicular movement - that did not elicit a classical dual-tasking paradigm (i.e., it did not involve strictly independent tasks), and thus potentially no cognitive conflict in response selection between hand movement (HM) and speech production (SP) tasks (Pinto et al. 2011). This combined task was also not considered as a co-verbal gesture, as it was consciously self-generated by the participants. This was an advantage for

Cyril Atkinson-Clement and Audrey Maillet contributed equally to the study

✉ Serge Pinto
serge.pinto@lpl-aix.fr

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France

² Centre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229, Université Lyon 1 / CNRS, Lyon, France

³ CERMEP, Bron, France

⁴ Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Grenoble, France

⁵ Grenoble Institut des Neurosciences, U836 INSERM / Université Joseph Fourier / CEA / CHU, Grenoble, France

⁶ Hôpitaux Universitaires, Genève, Switzerland

⁷ Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Lyon, France

assessing the neural correlates of simultaneous tasks without cognitive overload, which is usually a confounding factor in dual-task paradigms.

Hence, we hypothesized that subjects would not face any conflict, but rather facilitation, in response selection during the performance of the combined (HM + SP) task. Indeed, in controls, the brain activations associated with the combined task were the sum of the activations elicited by each task performed separately (Pinto et al. 2011). However, this was not the case in unmedicated individuals with PD: *off* L-dopa, the cerebral activation profile was restricted to the right cerebellum, likely associated to HM, therefore confirming the difficulty in performing two movements simultaneously in PD (Maillet et al. 2012; Pinto et al. 2011). In line with other neuroimaging studies of dual-tasks, we suggested that patients displayed difficulty in performing the combined task because of restricted attentional resources, altered executive functions and diminished automatic performances (LaPointe et al. 2010; Rochester et al. 2008; Wu and Hallett 2008). Due to the additive nature of the two tasks, the combined task should be easier to generate, but the brain activations observed for PD patients suggested that capacity sharing interference could account for the preferentially good performance of one movement (i.e., HM) to the detriment of the other (i.e., SP). Moreover, this could reflect the patients' inability to intrinsically engage in the motor coordination necessary to perform a combined task (Pinto et al. 2011). We also reported that the SP cerebral pattern underwent little changes following L-dopa administration, whereas the HM one was sensitive to treatment. In patients under medication, the loss of capacity-sharing in the combined task was not overcome: the associated brain profile involved a larger pattern, including additional fronto-parietal activations, without reaching the sum of the areas activated separately during single tasks (Maillet et al. 2012). These findings did not support the idea that L-dopa could restore coordinated cortical/sub-cortical recruitments in combined tasks.

The patients enrolled in the present study underwent neurosurgery in order to benefit from chronic and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) to alleviate their motor symptoms. Therefore, we studied post-operative brain activations related to the same tasks used pre-surgically in the same PD patients (Maillet et al. 2012). We previously questioned both the role of the basal ganglia (BG) system in speech production and the modulation of task-dependent cerebral networks by pharmacological treatments (Maillet et al. 2012; Pinto et al. 2011). Here, we hypothesized that brain activation profiles for HM and SP tasks performed separately would both be positively modulated under STN-DBS, compared with the *off* condition. Regarding SP, such expectation was motivated by the paradigm used, focusing on the motor component of speech. However, we hypothesized that, due to the task sharing competence needed in the

combined task, STN-DBS would not enable summation of brain profiles. The aim of the present work was also to gain further understanding of the STN-DBS mechanisms of action, especially regarding the management of side-effects induced by the stimulation itself, which still remains to some extent a challenge for the clinician.

Methods

Patients

Twelve right-handed (Edinburgh handedness questionnaire >80 % [Oldfield 1971]) patients were recruited in the Neurological wards of Grenoble ($n = 6$) and Lyon ($n = 6$) University Hospitals. They had previously participated in the pre-operative fMRI experiment that assessed the effect of L-dopa on HM, SP and combined tasks (Maillet et al. 2012). Only 11 of those patients participated in this second phase of the study, the twelfth patient being excluded due to the development of a post-operative tremor (Thobois et al. 2005), incompatible with neuroimaging. Demographic characteristics of the patients and STN-DBS parameters are summarized in Table 1. All patients (1) fulfilled pre-operatively the UK Parkinson's disease Brain Bank Criteria (Gibb and Lees 1988) for the diagnosis of idiopathic PD, and (2) presented with predominant akinetic-rigid symptoms and (3) no cognitive alteration, confirmed by post-surgical follow-up. Unblinded evaluation of the patients' motor disabilities was performed before each PET session using the motor section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, part III [Fahn et al. 1987]). This study (project n° 06-CHUG-6) was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (World Medical Association General Assembly 2004), approved by the local Ethics Committee Review Board (Comité de Protection des Personnes [CPP], Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble [CHUG], France). The patients were included after providing written informed consent.

Experimental settings

The protocol included 3 motor tasks, previously detailed (Maillet et al. 2012; Pinto et al. 2011) as follows:

- Hand movement (HM) - a freely chosen sequence of movements performed with the right hand, moving a joystick (Current Designs, Philadelphia, USA) in 4 possible directions ("Up", for the forward direction; "Down", for the backward direction; "Right"; and "Left"), starting from and returning to the neutral position;

Table 1 Demographics of the Parkinson's disease patients and STN-DBS parameters

Patients	Sex	Age (years)	Disease duration (years)	STN-DBS duration (months)	STN-DBS parameters (left)				STN-DBS parameters (right)			
					V	Hz	µs	contacts	V	Hz	µs	contacts
1	M	54	13	12	3.2	130	60	2	3.2	130	60	6
2	M	62	7	12	3.4	130	60	1	3.5	130	60	6
3	M	68	6	8	3	130	60	2	3	130	60	6
4	M	52	13	7	3.5	160	60	3	3.2	160	60	6
5	M	56	9	10	3	130	60	2	3.1	130	60	6
6	M	58	9	7	3.5	130	60	6	3.5	130	60	2
7	M	51	9	7	3	130	60	missing	2.7	130	60	missing
8	M	69	15	9	2	130	60	5	2.2	130	60	1
9	F	65	15	6	3.2	130	60	2 & 3	1.7	130	60	6 & 7
10	M	57	8	6	2.9	130	60	2	2	130	60	7
11	F	64	12	7	2.6	130	60	2	2.8	130	60	6
Mean ± SD		59.6 ± 6.3	10.5 ± 3.2	8.3 ± 2.2								

contacts: locations of STN-DBS current delivery on the 4 possible contacts along the electrode (generator case positive, electrode contact negative); Hz: STN-DBS frequency, in hertz; F = female; M = male; µs: STN-DBS pulse width, in microseconds; *missing*: missing data; SD = standard deviation; STN-DBS = subthalamic nucleus deep brain stimulation; V: STN-DBS voltage, in volts

- Speech production (SP) - a freely chosen speech sequence, using 4 possible words (“Up”, “Down”, “Right” and “Left”);
- Combined task ([HM + SP]) - a freely chosen sequence of joystick movements performed with the right hand, together with the spoken description of the associated directions (up-forward, down-backward, right and left).

For both HM and SP, the motor processes yielded the selection and planning of the response among four possibilities (i.e., the four possible directions: left, right, up, down). Only the movement (moving a joystick to one direction for HM, pronouncing the direction for SP) differed between the two tasks, while the two movements were required simultaneously for the combined task. This particular version of an externally-paced task introduced an additional dimension as there was the choice among 4 possibilities: the patients were instructed to respond to each visual stimulus (i.e., the word “action”) presented every 2 s on a screen, for 500 ms; after each visual stimulus, a fixation cross was presented for 1500 ms to maintain attention (Fig. 1). They were asked to avoid pre-established movement sequences and were allowed to use the same direction and/or produce the same word several times in a row. Under resting condition (the word “rest” appeared repeatedly on the screen), patients were required to remain still, without making any movement or speaking. Before scanning, the patients were allowed a few training trials. The joystick used for the HM and HM + SP tasks was connected to a control case enabling a posteriori monitoring of performance, as well as the analysis of the movement response times (RTs). A head-worn microphone (AKG®, model

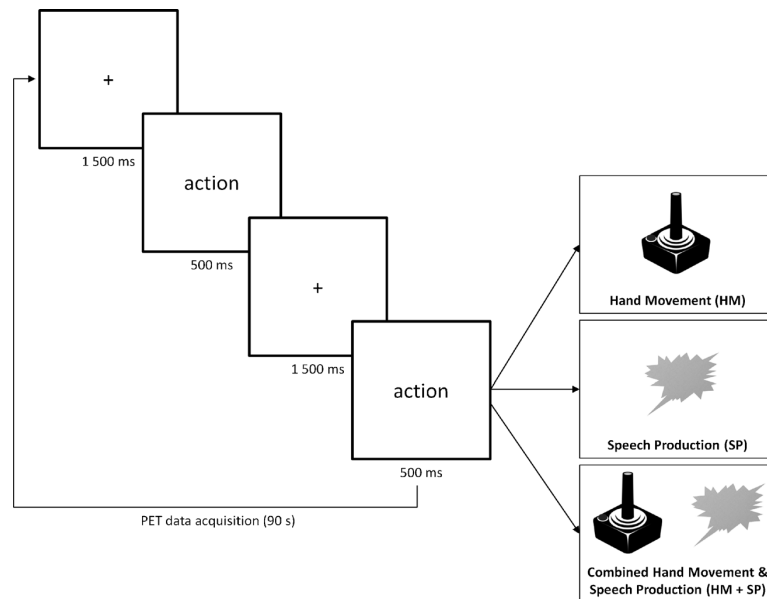
K440, Vienna, Austria) permitted the digital recording of speech (Phonedit-Signaix; <http://www.lpl-aix.fr/~lpldev/phonedit/>) during scanning. These audio recordings allowed for the monitoring of the SP performance and the perceptive analysis of speech intelligibility.

For the speech intelligibility assessment, the words produced by the patients were presented to a group of listeners ($n = 19$, 6 males; mean age ± SD = 26.9 ± 7.9 years; mean educational status ± SD = 10 ± 1.2 years after the 5th grade of French elementary school), composing an auditory jury who fulfilled the following criteria: they were all 1) French-native speakers, without history of auditory deficit; 2) unfamiliar with speech modifications in neurodegenerative disease; and 3) naïve of the purpose of the experiment. All listeners were blind as regards to the conditions under which the stimuli were recorded. The stimuli were randomly delivered via headphones and were listened to by all the jury. For each stimulus, they were instructed to evaluate how intelligible the word listened to was, using a digital Likert scale ranging from 1 (= unintelligible) to 10 (= perfectly intelligible). It is important to emphasize here that speech intelligibility was assessed from single words, only *on* and *off* STN-DBS (pre-operative data not acquired).

Clinical and behavioral statistical analyses

All statistical analyses were conducted with R software, version 2.15.1 (R Core Team 2013). The *off* and *on* STN-DBS UPDRS scores were compared (Kruskal-Wallis test, p -value <0.05 for statistical significance) to estimate the impact of the

Fig. 1 Experimental design of the study. PET data acquisition time was 90 s. Three motor conditions were applied (the word “action” appearing on the screen in front of the participants): single hand movement (HM), single speech production (SP) and combined hand movement and speech production (HM + SP). A fourth condition, i.e., a resting condition (the word “rest” appearing on the screen in front of the participants) was applied, no movement being required during the PET scanning



neuromodulation. Response times (RTs) for the HM and HM + SP tasks were recorded during PET acquisitions and processed offline. In agreement with our previous experiment (Maillet et al. 2012), RTs shorter than 150 ms or longer than 1500 ms were discarded from the analysis. RTs were compared using ANOVAs for multiple comparisons and Tukey's HSD (honest significant difference) post-hoc tests ($p < 0.05$ for statistical significance). Speech intelligibility scores were also analyzed with the non-parametric Kruskal-Wallis test and Wilcoxon signed rank sum test for multiple comparisons ($p < 0.05$).

PET scanning procedure & data collection

All patients were studied *off* medication after an overnight fast, i.e., at least 12 h of PD treatment withdrawal (Langston et al. 1992). They were scanned with STN-DBS switched *off* and *on*, during two consecutive PET sessions. The *off* STN-DBS session was undertaken 60 min after turning *off* the stimulator, a standardized delay allowing for the reappearance of most of the motor signs (Temperli et al. 2003). The stimulation conditions were in counterbalanced order between subjects.

Patients were positioned supine on the scanner bed, head maintained. Head position was controlled between scans using laser alignment together with reference points on the Reid's line. PET measurements were obtained at the CERMEP cyclotron center (Bron, France), on a Siemens CTI Exact HR+ tomograph (CTI/Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) operating in 3D mode with a nominal in-plane resolution of 4.1 mm full-width at half-maximum (FWHM), for 80 min. In total, 16 oxygen 15-labeled water scans ($[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$) were performed for each patient (the 4

tasks [HM, SP, HM + SP task, rest] being duplicated, leading to 8 scans performed in each of the two stimulation conditions, STN-DBS *off* and STN-DBS *on*). For each scan, the regional cerebral blood flow (rCBF) was estimated by recording the radioactivity distribution following a mean bolus injection of 333 MBq of $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$ over 10 s through an intravenous forearm catheter. Emission data were collected for 90 s for each measurement, starting 20 s after injection. The tasks started parallel to the frame acquisition (Fig. 1). A 10-min interval between scans allowed for adequate radioactivity decay. A tissular attenuation correction of 511 keV -radiation was measured using a 12-min 2D-transmission scan with ^{68}Ge rotating sources before emission data acquisition. A posteriori questioning of the patients ensured that the tasks had been performed according to the instructions.

PET data preprocessing

After scanning, emission images were reconstructed by a 3D filtered back-projection algorithm (Hanning filter; cut-off frequency, 0.5 cycles/pixel) with a zoom factor of 2 and corrections for tissue attenuation. Only the first 60 s of each scan - corresponding to the maximum of radioactivity - were retained. Reconstructed volumes were 63 slices with a 128×128 pixel-matrix, generating voxel size of $2 \times 2 \times 2$ mm, and displaying a transaxial resolution of 6.5 mm FWHM. Individual anatomical magnetic resonance imaging (MRI) acquired during the pre-operative functional MRI (fMRI) experiment (T1-weighted 3D MP-RAGE; see Maillet et al. [2012] for acquisition details) were used for preprocesses. Image analysis was performed in MATLAB® 2012 (Math Works, Natick, Massachusetts, USA) using

statistical parametric mapping software (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK [Friston et al. 1994]) as follows: (1) for each subject, all images were spatially realigned to the first volume acquired during each session (*off* and *on* STN-DBS) in order to correct for inter-scan head movements; a mean PET image was generated; (2) each mean image was co-registered to the corresponding anatomical MRI; and (3) individual MRI were segmented into different tissues (gray matter, white matter, cerebrospinal fluid) using the “new segment” SPM8 algorithm, allowing for the estimation of the image normalization parameters onto a standard stereotaxic space (Montreal Neurological Institute, MNI/ICBM152 [Ashburner and Friston 1997]); (4) the normalization parameters were applied to all images, to ensure their location in the same standardized space; (5) images were thereafter smoothed using an isotropic Gaussian Kernel filter (10 mm FWHM) to reduce the variance due to inter-individual anatomical variability and improve the signal/noise ratio in individual data. Global flow variations across subjects and scans were removed by proportionally scaling each image to reach an arbitrary level of 50 mL/100 mL/min.

PET statistical analysis & reported statistics

A multi-subject \times condition and covariates model was used to compare the brain specificities related to each motor task and examine the respective effects of PD and STN-DBS on the associated cerebral patterns. A flexible factorial design based on repeated measures ANOVAs with tasks (HM, SP, HM + SP) and STN-DBS conditions (*off*, *on*) as main factors was chosen for statistical analysis.

Main effects of tasks *off* or *on* STN-DBS - We first examined the rCBF increase associated with each task (HM, SP, HM + SP) compared with the resting state, under each STN-DBS condition, using the following contrasts [HM-rest]_{off}, [HM-rest]_{on}, [SP-rest]_{off}, [SP-rest]_{on}, [(HM + SP)-rest]_{off}, and [(HM + SP)-rest]_{on}.

Between-stimulation condition comparisons - Exclusive masks ($p < 0.001$) were used to highlight the brain regions specifically activated by each task by comparing the STN-DBS conditions. The [HM-rest]_{on} contrast masked exclusively by [HM-rest]_{off} contrast assessed the rCBF increase specifically associated with HM performed under STN-DBS compared with rest, excluding the areas activated by the task while the stimulator was *off*. Conversely, the reverse ([HM-rest]_{off} masked exclusively by [HM-rest]_{on}) revealed the specific rCBF changes linked with HM under the *off* STN-DBS condition compared with rest, excluding the *on* STN-DBS activations. Similar masks were used to analyze the brain specificities related to SP and HM + SP tasks under each STN-DBS condition (e.g., ([SP-rest]_{off} masked exclusively by [SP-rest]_{on}), [(HM + SP)-rest]_{off} masked exclusively by [(HM + SP)-rest]_{on}, etc.).

Between-task comparisons - Exclusive masks ($p < 0.001$) were also applied to examine the activation patterns specifically related to HM or SP during the combined task. [(HM + SP)-rest]_{off} masked exclusively by [SP-rest]_{off} highlighted the rCBF changes related to the HM task performed under the *off* STN-DBS condition, by removing all voxels that reached the default level of significance in the [SP-rest]_{off} contrast. The same exclusive masks were used to study brain specificities for the HM task under the *on* STN-DBS condition, as well as for SP *off* and *on* STN-DBS in comparison with the combined task.

Global changes in rCBF were covaried out for all voxels and comparisons across conditions were made using t statistics, with the linear contrasts defined above, and then converted into Z -scores. For all analyses (i.e., main effects, between-stimulation states and between-task comparisons), statistical maps were thresholded at a level of Family-Wise Error (FWE) corrected p -value ($p_{\text{FWE-corrected}} < 0.05$) at the cluster level, with an extent of at least 10 contiguous voxels. Only the brain areas which survived at a FWE-corrected p -value at the voxel-level were considered. Reported x , y , and z coordinates were identified in the MNI space. Anatomical locations of the activated clusters were determined using the SPM Anatomical Automatic Labeling toolbox (AAL [Tzourio-Mazoyer et al. 2002]) and a probabilistic brain atlas (Hammersmith atlas, n30r83 [Gousias et al. 2008; Hammers et al. 2003]).

Results

Clinical and behavioral data

At the time of the evaluation, i.e. post-operatively and *off*-medication, almost all UPDRS III motor scores (total score; akinesia, rigidity, and axial subscores) were significantly improved under STN-DBS (60 %, $p = 0.002$; 60 %, $p = 0.007$; 57 %, $p = 0.01$; 50 %, $p = 0.03$, respectively). The improvement of speech and of tremor was not statistically significant (26 %, $p = 0.26$; 74 %, $p = 0.113$) (Table 2). A qualitative comparison suggests that percentages of post-surgery improvements were similar, without reaching the same level, to pre-surgery scores (cf. Table 2, reporting data of Maillet et al. 2012).

Regarding RTs for HM, a significant effect of the task (single vs. combined) was found ($p = 0.0005$). Multiple *post-hoc* comparisons confirmed such effect under the *off* ($p = 0.0006$), but not the *on* ($p = 0.69$) STN-DBS condition. A trend ($p = 0.06$) was observed for the *on* vs. *off* STN-DBS comparison, confirmed by a *post-hoc* test for the combined task ($p = 0.028$), but not for the single task ($p = 0.99$): i.e., RTs were shorter for HM than for HM + SP, and this effect was not STN-DBS dependent (Fig. 2a).

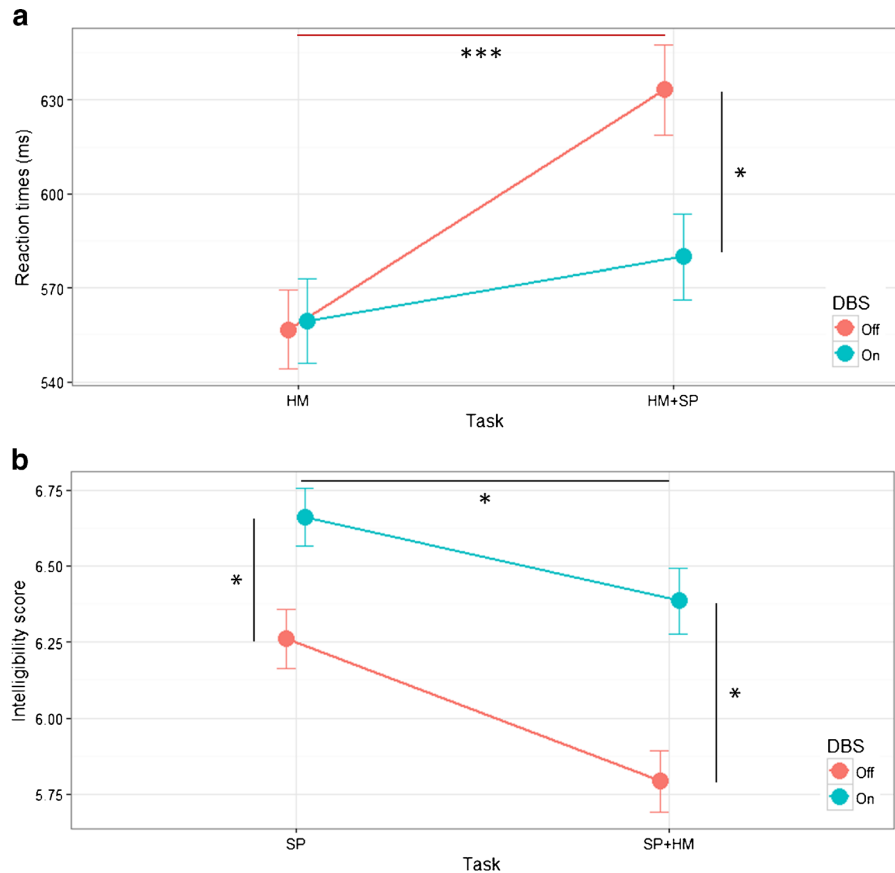
Table 2 Clinical data of the Parkinson's disease patients

Patients	Total UPDRS motor score, items 18–31, score /108		Speech, item 18, score /4		Tremor, items 20–21, score /28		Rigidity, item 22, score /20	
	Pre-op <i>on</i>	Post-op OFF	Pre-op <i>off</i>	Post-op <i>on</i>	Pre-op <i>off</i>	Post-op OFF	Pre-op <i>off</i>	Post-op ON
1	40	40	1	1	5	1	0	14
2	36	23	1	0	1	1	0	10
3	49	46	1	1	6	7	0	10
4	43	56	1	2	9	10	5	11
5	32	22	1	0	3	0	0	6
6	51	43	missing	2	6	1	missing	12
7	37	33	7	0	1	0	0	4
8	39	36	21	1	1	1	1	9
9	42	49	34	2	1	0	0	11
10	40	13	4	1	7	0	1	11
11	36	28	8	1	2	5	0	6
Mean ± SD	40.4 ± 5.6	35.4 ± 13.0	14 ± 11.0	0.7 ± 0.5	3.8 ± 2.9	0.4 ± 0.5	2.7 ± 3.5	9.4 ± 3.0
	-75 %	-60 %	-43 %	-26 %	-90 %	-74 %	-69 %	

Patients	Rigidity, item 22, score /20		Axial signs, items 18, 22 (neck), 27–30, score /24		Akinesia, items 23–26, score /32	
	Pre-op <i>on</i>	Post-op OFF	Pre-op <i>off</i>	Post-op <i>on</i>	Pre-op <i>off</i>	Post-op OFF
1	2	10	18	4	14	17
2	2	8	16	2	16	8
3	4	10	16	4	24	22
4	6	14	17	9	12	23
5	1	3	14	3	11	10
6	5	8	20	7	21	15
7	0	10	13	0	18	15
8	2	6	20	5	15	13
9	6	13	21	9	16	23
10	3	3	17	5	13	2
11	1	3	15	4	14	10
Mean ± SD	2.9 ± 2.1	8.0 ± 3.9	17 ± 2.6	4.7 ± 2.8	15.8 ± 3.9	14.5 ± 6.5
	-69 %	-57 %	-72 %	-50 %	-75 %	-60 %

missing missing data (assessment not performed), OFF off STN-DBS (and off medication), off off medication, on on medication, ON on STN-DBS (and off medication), Pre-op pre-operative data (from Mailliet et al. 2012), Post-op post-operative data, UPDRS Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Fahn et al. 1987), SD standard deviation
 Percentages represent the reduction of UPDRS scores from the off to on state, pre-operatively (i.e., the effect of medication) and from the OFF to ON state, post-operatively (i.e., the effect of STN-DBS)

Fig. 2 Reaction times for hand movements (a) and speech intelligibility (b) according to the STN-DBS condition (*off* vs. *on*) and the engaged task (single vs. combined). Reaction times for HM are displayed as means \pm SD, in ms. The speech intelligibility scores were calculated on the basis of a 10-point Likert scale (from 0 – unintelligible – to 10 – perfectly intelligible) and also presented as means \pm SD. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$



For speech intelligibility, significant effects were found according to the STN-DBS condition ($p < 0.001$) and to the task (single vs. combined) ($p < 0.001$). Most of the multiple *post-hoc* comparisons were significant ($p < 0.05$), and confirmed that patients were more intelligible under the *on* STN-DBS condition and during SP (Fig. 2b).

PET data

Main effects (Table 3, Fig. 3)

When HM was performed *off* STN-DBS, left-sided cortical activations appeared within the supplementary motor area (SMA), the precentral gyrus, and the ventral part of the Anterior Cingulate Cortex (vACC), while right-sided activations were mainly restricted to cerebellar areas (both in the vermis and in the hemisphere). Under stimulation, activations were primarily located within the left-sided SMA, pre- and post-central gyri, vACC, and inferior part of parietal lobule, as well as in the right cerebellar vermis. No SP-related activation was found under the *off* STN-DBS condition, whereas a sole activation restricted to the dorsal part of the ACC (dACC)

was disclosed under the *on* STN-DBS condition. Considering HM + SP *off* STN-DBS, left-sided activations were detected within the anterior portion of the SMA (pre-SMA) and the left precentral gyrus, as well as in the right cerebellar vermis. When the stimulator was turned *on*, HM + SP-related activations concerned the left-sided SMA, postcentral gyrus and dACC, as well as the right cerebellar vermis.

Between-stimulation condition comparisons (*off* vs. *on* & *on* vs. *off* STN-DBS; Table 4a, Fig. 4)

For HM, the *off* vs. *on* STN-DBS contrast mainly revealed activations within the left SMA and the right cerebellar hemisphere, consistent with the right HM lateralization. The opposite (*on* vs. *off*) contrast displayed left-sided activations within the postcentral gyrus and the inferior parietal lobule. For SP, no activations survived at this statistical threshold, whatever the contrast considered. For HM + SP, the *off* vs. *on* contrast did not reveal any activation. Only a left-sided activation within the dACC was displayed for the reverse (*on* vs. *off*) contrast.

Table 3 MNI coordinates for the main brain areas displaying increased rCBF during HM, SP, and HM + SP in the *off* or *on* STN-DBS conditions

Anatomical labels	BA	L/R	<i>Off</i> STN-DBS					<i>On</i> STN-DBS					
			x	y	z	Z-score	k	x	y	z	Z-score	k	
Hand Movement (HM) task													
Medial frontal gyrus (SMA)	6	L	-9	-13	52	5.77	336	-5	-4	54	5.52	806*	
Precentral gyrus	6	L	-29	-22	58	6.07	668	-24	-15	61	5.16	806*	
Postcentral gyrus	3	L						-30	-34	58	5.81	644	
Ventral part of anterior cingulate gyrus (vACC)	24	L	-8	-1	43	5.16	137	-6	5	45	5.32	806*	
Inferior part of parietal lobule	40	L						-47	-36	49	4.85	88	
Cerebellum (hemisphere)	ND	R	23	-52	-27	4.98	93						
Cerebellum (vermis)	ND	R	6	-57	-24	5.54	239	8	-60	-27	5.28	89	
Speech Production (SP) task													
Dorsal part of anterior cingulate gyrus (dACC)	32	L	No suprathreshold clusters						-6	11	46	4.79	26
Combined Hand Movement + Speech Production (HM + SP) task													
Medial frontal gyrus (pre-SMA)	6	L	-6	8	48	5.03	81						
Medial frontal gyrus (SMA)	6	L						-3	-3	54	4.70	23	
Precentral gyrus	6	L	-26	-16	61	4.99	89						
Postcentral gyrus	3	L						-33	-24	48	4.65	12	
Dorsal part of anterior cingulate gyrus (dACC)	32	L						-6	14	43	5.32	136	
Cerebellum (vermis)	ND	R	8	-57	-24	5.05	244	6	-58	-24	6.70	787	

The stereotaxic coordinates, reported in the MNI space, represent the peak voxel within a cluster that was present above the statistical threshold in the whole-brain analysis. Statistical maps were thresholded at a FWE-corrected *p*-value <0.05 and *k* > 10 contiguous voxels. Z-scores indicate the statistical value of the most significant voxel which survived at a FWE-corrected *p*-value at the peak-level in the whole-brain analysis

BA Brodmann' areas, *k* cluster size (number of voxels), *L* left, *L/R* brain laterality, *ND* no defined as Brodmann's Areas, *R* right, *x* medio-lateral, *y* rostro-caudal, *z* dorso-ventral coordinates according to the MNI space

* parts of the same cluster

Between-task comparisons (combined vs. single; Table 4b)

The contrast masking exclusively HM + SP with SP was intended to display the brain areas specifically involved in HM and potentially in the task combination processes. *Off* STN-DBS, activations within the left precentral gyrus and the right cerebellar vermis were observed. *On* STN-DBS, clusters were detected within the left-sided SMA and postcentral gyrus, as well as in the right cerebellar vermis. The contrast masking HM + SP with HM was also used, according to the same conceptual procedure, in order to display the brain areas involved in SP. *Off* STN-DBS, the contrast did not reveal any activation, whereas right cerebellar activations (within both the vermis and the hemisphere) were disclosed under STN-DBS.

Discussion

We previously hypothesized that brain activation profiles for HM and SP tasks performed separately would be positively modulated under the *on* STN-DBS compared with the *off* condition. In fact, an increased activation of fronto-parietal areas was observed under STN-DBS for HM, which reflected

partial restoration of cortico-sub-cortical connections during this task. However, that was not the case for SP, the lack of any change between the *off* and *on* STN-DBS states illustrating the relative poor response of SP to neurostimulation. Concerning the combined HM + SP task, we hypothesized that STN-DBS would not enable the summation of HM and SP brain activation profiles. Increased activation of cingulate areas was observed under STN-DBS for HM + SP, demonstrating that STN-DBS tended to restore the additive function capacity and again, partial restoration of cortico-sub-cortical connections. We will discuss below the neuroimaging results and the effects of STN-DBS on the different tasks, after reporting some limitations of our study and addressing some issues regarding clinical and behavioral findings.

Limitations of the study

Moderate clinical and behavioral changes in SP under STN-DBS were consistent with the fact that no brain area survived at stringent statistical thresholds (i.e., FWE-corrected threshold) for SP, both for the *off* vs. *on* and *on* vs. *off* STN-DBS comparisons. This was most likely due to the limited effect of STN-DBS on speech, but also probably linked to the restricted number of patients

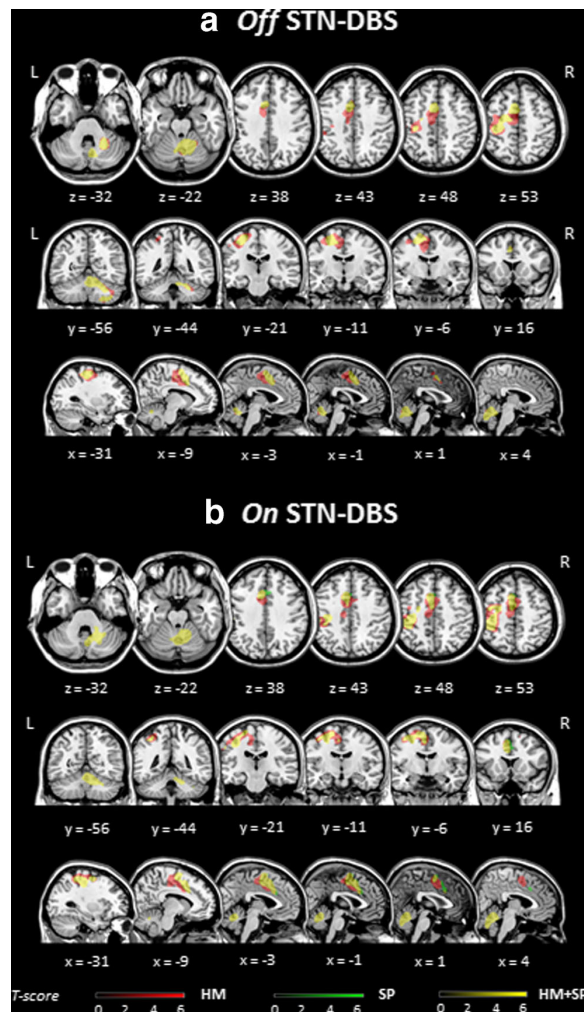


Fig. 3 Brain areas with rCBF increase induced by HM (red), SP (green) and HM + SP (yellow) tasks in PD patients with STN-DBS turned off (a) or on (b). Statistical t-maps were thresholded to an uncorrected p -value <0.001 for illustration purposes. No suprathreshold clusters were found for SP under the *off* STN-DBS condition. L = left; R = right; x = medio-lateral; y = rostro-caudal; z = dorso-ventral coordinates in the MNI space

enrolled in our study, as well as to the nature of the speech task performed. Also, although single word intelligibility evaluation is part of the routine clinical assessment of speech in PD (e.g., Enderby and Palmer 2008), it refers only partially to speech intelligibility per se: single word intelligibility is frequently not affected in Parkinsonian patients and speech intelligibility tends to break down in connected speech (also included in the Enderby and Palmer 2008). In our experiment, our speech intelligibility estimation provided some insights, but is not as reliable as proper speech evaluation, which can also provide a more reliable description of speech impairment severity.

Clinical and behavioral findings

For the PD patients involved in the present study, STN-DBS induced both clinical and behavioral improvements, as attested by the UPDRS ratings (i.e., global motor scores, and, to a lesser extent, speech subscores), RTs and speech intelligibility scores. In terms of response to treatments, STN-DBS enhanced lower post-operative UPDRS improvements, relative to those induced by pre-operative medication (cf. pre-operative data from Maillet et al. 2012, reported in Table 2). In our experiment, PD patients were *off* medication, which most likely explains the lower percentages of improvement observed in Table 2 for post-operative STN-DBS in comparison with pre-operative medication effects; however, daily-living optimal effects were obtained with STN-DBS combined with medical treatment. Behavioral findings were task-dependent; i.e., HM and SP were respectively faster and more intelligible when performed solely than combined. The improvement of the UPDRS speech subscore was not statistically significant. Degradation of speech intelligibility typically occurs after STN-DBS (Frost et al. 2010; Tripoliti et al. 2008; Tripoliti et al. 2011a, 2011b; Tripoliti et al. 2014). Our PD patients were studied within the first year following their surgery and the STN-DBS parameters did not reach settings inducing possible speech deficits. Nevertheless, both *off* and *on* STN-DBS scores were deteriorated in comparison with pre-operative scores.

Compensatory cortico-cerebellar activations in single tasks: active for HM, inactive for SP

For HM, *off* STN-DBS activations (i.e., the activations that increased under the *off* STN-DBS condition when compared with the *on* condition) mainly appeared in the left frontal (i.e., SMA, precentral gyrus) and ventral cingulate (vACC) areas, as well as in the right cerebellum. Such cortico-cerebellar recruitment, already well-described (Rascol et al. 1997; Thobois et al. 2000; Wu et al. 2011; Wu and Hallett 2005; Yu et al. 2007), was confirmed in the present study by the between-task comparisons, displaying the regions involved in HM by masking the HM + SP profile with the SP profile: *off* STN-DBS, activations were restricted to the left precentral gyrus and to the right cerebellum. These results are also consistent with our previous findings, obtained in patients *off* medication vs. controls, using the same experimental design (Pinto et al. 2011), therefore suggesting a possible compensatory role for these brain areas. Several neuroimaging studies also reported abnormal rCBF within the main cortical output areas of the BG, i.e., SMA, dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and anterior cingulate cortex (ACC) (Jahanshahi et al. 1995; Jenkins et al. 1992; Playford et al. 1992; Rascol et al. 1992) in untreated patients performing self-generated arm or hand movements; thus, these activations seem to be

Table 4 MNI coordinates for the main brain areas displaying increased rCBF (a) during between-state comparisons (i.e., by comparing HM, SP, and HM + SP contrasts in the *off* vs. *on* and *on* vs. *off* STN-DBS conditions) and (b) during between-task comparisons (i.e., by comparing HM + SP contrast with SP or HM contrasts, in the *off* and *on* STN-DBS conditions) after applying exclusive masks

a) Between stimulation-state comparisons

Anatomical labels	BA	L/R	<i>Off</i> vs. <i>on</i> STN-DBS					<i>On</i> vs. <i>off</i> STN-DBS					
			x	y	z	Z-score	k	x	y	z	Z-score	k	
Hand movement (HM) task													
Medial frontal gyrus (SMA)	6	L	-14	-10	54	5.30	27						
Postcentral gyrus	3	L						-33	-40	57	5.33	86	
Inferior parietal lobule	40	L						-47	-36	49	4.85	57	
Cerebellum (hemisphere)	ND	R	23	-52	-27	4.98	79						
Speech Production (SP) task													
No suprathreshold clusters													
Combined Hand Movement + Speech Production (HM + SP) task													
Dorsal part of anterior cingulate gyrus (dACC)	32	L	No suprathreshold clusters										
								-8	17	42	4.70	15	

b) Between-task comparisons

Anatomical labels	BA	L/R	<i>Off</i> STN-DBS					<i>On</i> STN-DBS					
			x	y	z	Z-score	k	x	y	z	Z-score	k	
Combined Hand Movement + Speech Production (HM + SP) task masked exclusively with Speech Production (SP) task													
Medial frontal gyrus (SMA)	6	L						-3	-3	54	4.70	23	
Precentral gyrus	6	L	-26	-16	61	4.99	89						
Postcentral gyrus	3	L						-33	-24	48	4.65	12	
Cerebellum (vermis)	ND	R	8	-57	-24	5.05	232	6	-58	-24	6.70	743	
Combined Hand Movement + Speech Production (HM + SP) task masked exclusively with Hand Movement (HM) task													
Cerebellum (vermis)	ND	M	No suprathreshold clusters										
Cerebellum (hemisphere)	ND	R						18	-51	-26	4.79	25	

The stereotaxic coordinates, reported in the MNI space, represent the peak voxel within a cluster that was present above the statistical threshold in the whole-brain analysis. Statistical maps were thresholded at a FWE-corrected *p*-value <0.05 and *k* > 10 contiguous voxels. Z-scores indicate the statistical value of the most significant voxel which survived at a FWE-corrected *p*-value at the peak-level in the whole-brain analysis

BA Brodmann's areas, *k* cluster size (number of voxels), *L* left, *L/M/R* brain laterality, *M* medial, *ND* no defined as Brodmann's Areas, *R* right, *x* medio-lateral, *y* rostro-caudal, *z* dorso-ventral coordinates according to the MNI space

dependent on the nature and the complexity of the task performed. Although the rostral part of the SMA often appears under-activated during HM, over-activation within its caudal part is frequently reported, along with increased activations in the premotor (PM), motor (M1), inferior parietal cortices, ACC and cerebellum, suggesting that these areas could overcome the cortico-BG-cortical motor circuitry dysfunction (Rascol et al. 1997; Sabatini et al. 2000; Samuel et al. 1997; Thobois et al. 2000). More particularly, SMA overactivation could be considered either as a pathophysiological marker for PD or a compensatory mechanism for self-generated movements (Bradberry et al. 2012; Fernández-Seara et al. 2015; Pinto et al. 2004; Yu et al. 2007).

For SP, such compensatory mechanism is not obvious: a global reduction in activation has been previously reported in PD patients compared with controls (Pinto et al. 2011). This reduction seems to be independent from dopaminergic administration (Maillet et al. 2012) but presumably sensitive to

STN-DBS (Pinto et al. 2004). In this study, we did not find any specific activations *off* STN-DBS when compared with *on* STN-DBS. Self-generated speech tasks in PD seem to be associated with an altered recruitment of the main motor regions underlying speech production (orofacial M1, cerebellum), as well as increased premotor and prefrontal involvement (especially within DLPFC, pre-SMA, superior PM cortex (Liotti et al. 2003; Narayana et al. 2010; Pinto et al. 2004; Pinto et al. 2011)). Since speech is highly dependent on both dopaminergic and non-dopaminergic pathways (Ackermann et al. 2014), it seems that PD speech is more dependent on a global reduction in brain activation patterns than on a specific cerebral reorganization. In fact, PD speech usually worsens as disease advances, suggesting the progression of the pathological processes to the non-dopaminergic brain circuitry (Agid et al. 1990; Braak et al. 1995; Halliday et al. 2011; Kosaka et al. 1988). Overall, this could partially explain the absence of suprathreshold brain activations during SP, *off* STN-DBS.

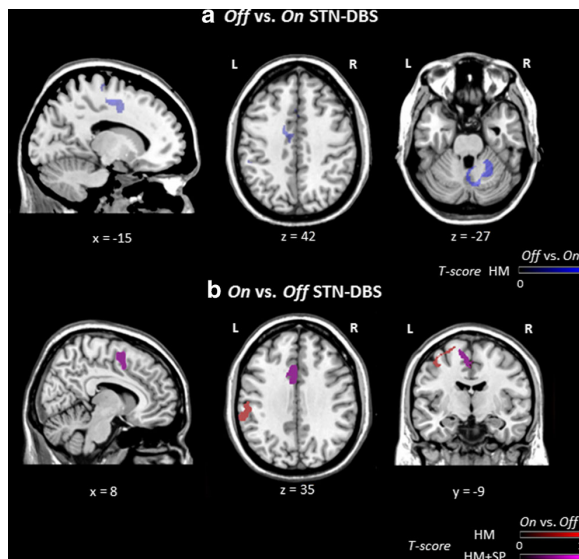


Fig. 4 Brain areas with increased rCBF during the *off vs. on* (HM, blue) and *on vs. off* (HM, red; HM + SP, purple) STN-DBS comparisons after applying exclusive masks. Statistical t-maps were thresholded to an uncorrected p-value <0.001 for illustration purposes. No suprathreshold clusters were found in all comparisons (*off vs. on* and *on vs. off*) for SP, as well as for the *off vs. on* comparison for HM + SP. L = left; R = right; x = medio-lateral; y = rostro-caudal; z = dorso-ventral coordinates in the MNI space

STN-DBS effects on single tasks: improvement of fronto-parietal activations and current diffusion towards cerebello-cortical fibers

Under STN-DBS, clinical and behavioral improvements were observed for HM (i.e., significant reduction of motor scores and shorter RTs), and to some extent for SP (relative reduction of UPDRS speech subscores and significant enhancement of speech intelligibility). PET results obtained for HM under STN-DBS were consistent with these improvements, showing increased activations in areas respectively involved in motor execution and planning (such as left-sided SMA and premotor cortex), as well as in those responsible for sensorimotor integration (such as left-sided parietal lobule and post-central gyrus), as already reported in previous neuroimaging studies (Aman et al. 2014; Wagle Shukla et al. 2013). Such cortical involvement was also confirmed by the *on vs. off* STN-DBS and the between-task comparisons, stressing the prominent role of the fronto-parietal network in appendicular motricity. Altogether, these results are consistent with the fact that STN-DBS is able to restore (even partially) cortico-subcortical functioning (Ceballos-Baumann et al. 1999; Knight et al. 2015; Paschali et al. 2013; Sestini et al. 2007). To some extent, the activation of the ventral part of the ACC, observed under STN-DBS, could also be connected with any motor and non-motor control default. Apart from its role in several autonomic functions, the ACC is also known to be involved in a wide

range of cognitive functions and attentional processes (Fawcett 2003; Grossman et al. 1992; Polito et al. 2012), such as response initiation, decision-making, inhibition, conflict monitoring, reward anticipation, empathy, impulse control and emotion (Zgaljardic et al. 2003; Zgaljardic et al. 2006). Moreover, the involvement of cerebellar areas (vermis and/or right hemisphere) was also emphasized by our PET findings under stimulation. Given that cerebellum is known to be part of the compensatory network whose involvement is normally reduced under stimulation, the previous result raises questions about the influence of STN-DBS on cortico-cerebellar interactions.

The contrast masking HM + SP with HM, under STN-DBS, revealed activations within the cerebellum, which could be linked to the over-activation of the cortico-cerebellar pathway induced by the STN-DBS itself (McIntyre et al. 2004) rather than to any compensatory mechanism per se, as previously suggested for HM. In fact, despite the absence of any significant cerebellar activation during SP under STN-DBS (Table 3), which could have explained current diffusion towards cerebello-thalamic fibres, we can argue that such infra-threshold activation (in the medial vermis and the right cerebellar hemisphere) was revealed by the contrast masking HM + SP with HM (Table 4). This current diffusion and the one towards the cortico-bulbar tract (Pinto et al. 2005) are actually possible explanations for the STN-DBS side-effect that could underlie speech degradation in moderate-to-advanced PD patients (Åström et al. 2010; Tripoliti et al. 2008; Tripoliti et al. 2011a, 2011b; Tsuboi et al. 2015). Similarly, following L-dopa administration, reduced SMA activation was reported, without any other significant change (Narayana et al. 2009; Narayana et al. 2010; Rektorova et al. 2007). Such assertion was consistent with the poor outcome of L-dopa treatment and the similarities between brain profiles observed *on* and *off* medication (Maillet et al. 2012). Also, it should be remembered that L-dopa treatment and STN-DBS, when administered together, may have some conflicting effects (Pinto et al. 2014).

In a recent resting-state PET study, common and specific responses to dopamine agonists and STN-DBS in PD patients were reported, suggesting that “both treatments produced common deactivations of the neocortical sensorimotor areas, including the supplementary motor area, precentral gyrus, and postcentral gyrus, and in subcortical structures, including the putamen and cerebellum” (Bradberry et al. 2012). The authors also described concomitant activations of the superior parietal lobule, the substantia nigra and the STN under STN-DBS, demonstrating that stimulation, unlike apomorphine administration, was able to increase activations in several (sub)cortical regions. While the increased activation of posterolateral cerebellum modulated by STN-DBS - but not by L-dopa - can be interpreted as an argument for partial restoration of BG-cerebellar connections (Bradberry et al. 2012), we also

suggest that such activation, as mentioned above, could result from a current spread from the targeted structure (the STN area) towards the nearby cerebello-thalamo-cortical pathway (Åström et al. 2010; Tripoliti et al. 2008).

Effects of STN-DBS on combined task performance: other implications of the frontal and cerebellar networks

We previously demonstrated that, when performed by healthy subjects, the combined task yielded the sum of brain activations displayed when HM and SP were performed separately (Pinto et al. 2011). This was not so for PD patients, whether *on* or *off* medication (Maillet et al. 2012). We interpreted this loss of capacity-sharing competence in combined movements, scarcely responsive to L-dopa, as the functional prioritization by the patient of HM to the detriment of SP. The combined task being easier to generate than a classical dual-task, the inability of patients to intrinsically engage in the motor coordination was also pointed out. Such observation was consistent with previous studies reporting on PD patients' inability to perform two tasks simultaneously, therefore exacerbating axial signs such as speech (Bunton and Keintz 2008; LaPointe et al. 2010) or gait ("*Stop walking when talking*" [Beauchet et al. 2009]) impairments, including the freezing of gait phenomenon (Peterson et al. 2015). This is of particular importance since dual-task interference might be linked with brainstem dysfunction, which seems to be unresponsive to STN-DBS (Peterson et al. 2015). In the present study, the sum of HM and SP brain activations was difficult to observe during HM + SP, either *off* or *on* STN-DBS. However, the activation of the dorsal part of the ACC *on* STN-DBS for SP, but not HM, was also part of the brain profile associated with HM + SP, suggesting that STN-DBS could induce, to some extent, some functional brain additivity.

Under stimulation, the between STN-DBS state (*on* vs. *off*) and the between-task (HM + SP vs. SP) comparisons revealed increased involvement of the dorsal part of the ACC and of the SMA and the postcentral gyrus, respectively. These activations could be interpreted as a consequence of partial restoration of cortical/sub-cortical function under stimulation, the SMA and the ACC being some of the BG network projection structures (Krack et al. 2010; Limousin et al. 1997). Besides, the pre-SMA, the cerebellum and the ACC have been shown to be involved in a so-called *sequence effect*, defined as progressive reduction in velocity and amplitude of repetitive movements. Thus, in the present study, the deficit of ACC activation in PD (Ianssek et al. 2006; Lee et al. 2014; Wu et al. 2011) could be presumably related to the altered combined task performance under the *off* STN-DBS condition. In fact, increased ACC activation has also been associated with the performance of bimanual movements when compared with unilateral movements (Wu et al. 2010), demonstrating its potential role in movement synchronization in dual-

tasking. In our experiment, the relatively increased activation within the ACC for the combined task under STN-DBS (i.e., for the *on* vs. *off* STN-DBS comparison) would be consistent with such assertion. Using an experimental random number generation paradigm, we had previously observed that the activation of the dorsal ACC was decreased under the *on* STN-DBS condition compared with the *off* condition (Thobois et al. 2007). We interpreted this latter result as a possible reduction in the coupling between the dorsal ACC and BG (Thobois et al. 2007). Such finding was highly dependent on the task involved, and consequently on the ACC recruitment in decision making. Recruitment and modulation of ACC was different in our experiment, consistent with the "*hold your horses*" model expectations (Frank 2006; Frank et al. 2007); PD patients could have used less the "*waiting strategy*" that should involve taking more time (bradykinesia) to analyze the nature of the task to be performed (Obeso et al. 2014). Should this interpretation be retained as a potential explanation for the rCBF modulations observed within the ACC, one would keep in mind that these changes may enhance the pro-active inhibition deficit in PD, leading to normalized response times and increased error rates during conflictual task performance (Boulinguez et al. 2008; Obeso et al. 2013); in our study, the combined task was not conflictual and did not involve any cognitive process in favor of this "*release your horses*" model (Ballanger et al. 2009; Boulinguez et al. 2009).

Conclusions

STN-DBS and dopaminergic therapy represent so far the most efficacious antiparkinsonian treatments, with the potential to act directly onto the basal ganglia-cortex pathways. The STN-DBS mechanisms of action, while being more clearly understood in study after study, remain to some extent a challenge for the clinician, especially regarding the management of side-effects induced by the stimulation itself. In the present study, we confirmed that performances of single motor tasks (HM and, albeit to lesser degree, SP) can be behaviorally improved by STN-DBS. Our neuroimaging results yielded important conclusions: 1/ the increased recruitment of fronto-parietal and cingulate areas under the *on* STN-DBS condition for HM and HM + SP, respectively, could reflect the partial restoration of cortex-BG connections; 2/ the absence of any significant brain activations for SP under both *off* and *on* STN-DBS conditions is consistent with its relatively poor response to the treatment; 3/ the increased cerebellar activation revealed under STN-DBS in the between-task comparison could be due to a current spread from the stimulation site to nearby cerebello-thalamo-cortical fibers. Unlike L-dopa, STN-DBS tends to restore the additive function capacity that can be achieved when performing a combined task such as HM + SP. These aspects

need to be taken into account when considering implanted patient management, since we confirmed in the present study, with neuroimaging data, that speech is much less responsive to STN-DBS than any other motor function and that outcomes following STN-DBS can be different from those observed pre-operatively following L-dopa administration.

Acknowledgments The authors wish to thank all the patients who participated in this study. They also wish to thank the PET/CERMEP team (Véronique Berthier, Jamila Lagha, Christian Tourvielle, Fabienne Vey, Christine Vighi, Luc Zimmer) for their helpful support. The authors also thank Ms. Mignard for revising the English of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Funding This study was supported financially by the French Health Ministry (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC 2005). The authors declared that no competing interests exist: the funders had no role in study design, data collection, analyses, decision to publish, or preparation of the manuscript. C. A.-C. wishes to thank the PACA Regional Council and Orthomalin© (Ph.D. grant scheme co-funders). A.M. also wishes to thank the Labex Cortex and the Fondation Neurodis for financial support.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Ackermann, H., Hage, S. R., & Ziegler, W. (2014). Brain mechanisms of acoustic communication in humans and nonhuman primates: An evolutionary perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 37(6), 529–546.
- Agid, Y., Graybiel, A. M., Ruberg, M., Hirsch, E., Blin, J., Dubois, B., & Javoy-Agid, F. (1990). The efficacy of levodopa treatment declines in the course of Parkinson's disease: do nondopaminergic lesions play a role? *Advances in Neurology*, 53, 83–100.
- Altmann, L. J. P., Stegemöller, E., Hazamy, A. A., Wilson, J. P., Okun, M. S., McFarland, N. R., et al. (2015). Unexpected Dual Task Benefits on Cycling in Parkinson Disease and Healthy Adults: A Neuro-Behavioral Model. *Plos One*, 10(5), e0125470.
- Aman, J. E., Abosch, A., Bebler, M., Lu, C.-H., & Konczak, J. (2014). Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves somatosensory function in Parkinson's disease: STN-DBS Improves Haptic Perception in PD. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(2), 221–228.
- Ashburner, J., & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning—a unified framework. *NeuroImage*, 6(3), 209–217.
- Åström, M., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Zrinzo, L. U., Martínez-Torres, I., Limousin, P., & Wårdell, K. (2010). Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 88(4), 224–233.
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., et al. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Annals of Neurology*, 66(6), 817–824.
- Beauchet, O., Annweiler, C., Dubost, V., Allali, G., Kressig, R. W., Bridenbaugh, S., et al. (2009). Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults? *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 16(7), 786–795.
- Boulinguez, P., Jaffard, M., Granjon, L., & Benraiss, A. (2008). Warning Signals Induce Automatic EMG Activations and Proactive Volitional Inhibition: Evidence From Analysis of Error Distribution in Simple RT. *Journal of Neurophysiology*, 99(3), 1572–1578.
- Boulinguez, P., Ballanger, B., Granjon, L., & Benraiss, A. (2009). The paradoxical effect of warning on reaction time: Demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 120(4), 730–737.
- Braak, H., Braak, E., Yilmazer, D., Schultz, C., de Vos, R. A., & Jansen, E. N. (1995). Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 46, 15–31.
- Bradberrry, T. J., Metman, L. V., Contreras-Vidal, J. L., van den Munckhof, P., Hosey, L. A., Thompson, J. L. W., et al. (2012). Common and unique responses to dopamine agonist therapy and deep brain stimulation in Parkinson's disease: an H2150 PET study. *Brain Stimulation*, 5(4), 605–615.
- Bunton, K., & Keintz, C. K. (2008). The use of a dual-task paradigm for assessing speech intelligibility in clients with Parkinson disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 16(3), 141–155.
- Ceballos-Baumann, A. O., Boecker, H., Bartenstein, P., von Falkenhayn, I., Riescher, H., Conrad, B., et al. (1999). A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Archives of Neurology*, 56(8), 997–1003.
- Dromey, C., Jarvis, E., Sondrup, S., Nissen, S., Foreman, K. B., & Dibble, L. E. (2010). Bidirectional interference between speech and postural stability in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 446–454.
- Enderby, P., Palmer, R. (2008). *Frenchay Dysarthria Assessment*. 2nd Edition. (FDA-2). Austin, Texas: Pro-ED.
- Fahn, S., Elton, R., & Members of the UPDRS Development Committee. (1987). Recent developments in Parkinson's Disease (Vol. 2). Florham Park: Macmillan Health Care Information. http://img.medscape.com/fullsize/701/816/58977_UPDRS.pdf. Accessed 18 September 2015
- Faw, B. (2003). Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: a tutorial review. *Consciousness and Cognition*, 12(1), 83–139.
- Fernández-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Castellanos, G., Irigoyen, J., Erro, E., & Pastor, M. A. (2015). Resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease assessed using arterial spin-labeled perfusion fMRI: ASL Functional Connectivity of the STN in PD. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1937–1950.
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society*, 19(8), 1120–1136.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5854), 1309–1312.

- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189–210.
- Frost, E., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Pring, T., & Limousin, P. (2010). Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 399–404.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 38(9), 1402–1406.
- Gousias, I. S., Rueckert, D., Heckemann, R. A., Dyet, L. E., Boardman, J. P., Edwards, A. D., & Hammers, A. (2008). Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *NeuroImage*, 40(2), 672–684.
- Grossman, M., Crino, P., Reivich, M., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (1992). Attention and sentence processing deficits in Parkinson's disease: the role of anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 2(6), 513–525.
- Halliday, G., Lees, A., & Stern, M. (2011). Milestones in Parkinson's disease—Clinical and pathologic features. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(6), 1015–1021.
- Hammers, A., Allom, R., Koeppe, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., et al. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 19(4), 224–247.
- Ho, A. K., Iansek, R., & Bradshaw, J. L. (2002). The effect of a concurrent task on Parkinsonian speech. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(1), 36–47.
- Iansek, R., Huxham, F., & McGinley, J. (2006). The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1419–1424.
- Jahanshahi, M., Jenkins, I. H., Brown, R. G., Marsden, C. D., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1995). Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain: A Journal of Neurology*, 118(Pt 4), 913–933.
- Jenkins, I. H., Fernandez, W., Playford, E. D., Lees, A. J., Frackowiak, R. S., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Annals of Neurology*, 32(6), 749–757.
- Knight, E. J., Testini, P., Min, H.-K., Gibson, W. S., Gorny, K. R., Favazza, C. P., et al. (2015). Motor and Nonmotor circuitry activation induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(6), 773–785.
- Kosaka, K., Tsuchiya, K., & Yoshimura, M. (1988). Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clinical Neuropathology*, 7(6), 299–305.
- Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2010). Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends in Neurosciences*, 33(10), 474–484.
- Langston, J. W., Widner, H., Goetz, C. G., Brooks, D., Fahn, S., Freeman, T., & Watts, R. (1992). Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 7(1), 2–13.
- LaPointe, L. L., Stierwalt, J. A. G., & Maitland, C. G. (2010). Talking while walking: Cognitive loading and injurious falls in Parkinson's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 455–459.
- Lee, E., Lee, J. E., Yoo, K., Hong, J. Y., Oh, J., Sunwoo, M. K., et al. (2014). Neural correlates of progressive reduction of bradykinesia in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(12), 1376–1381.
- Limousin, P., Greene, J., Pollak, P., Rothwell, J., Benabid, A. L., & Frackowiak, R. (1997). Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 42(3), 283–291.
- Liotti, M., Ramig, L. O., Vogel, D., New, P., Cook, C. I., Ingham, R. J., et al. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60(3), 432–440.
- Maillet, A., Krainik, A., Debû, B., Tropès, I., Lagrange, C., Thobois, S., et al. (2012). Levodopa effects on hand and speech movements in patients with Parkinson's disease: a fMRI study. *PLoS One*, 7(10), e46541.
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., & Vitek, J. L. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(1), 40–50.
- Narayana, S., Jaks, A., Robin, D. A., Poizner, H., Zhang, W., Franklin, C., et al. (2009). A noninvasive imaging approach to understanding speech changes following deep brain stimulation in Parkinson's disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 18(2), 146–161.
- Narayana, S., Fox, P. T., Zhang, W., Franklin, C., Robin, D. A., Vogel, D., & Ramig, L. O. (2010). Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Human Brain Mapping*, 31(2), 222–236.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.-C., Obeso, J. A., & Jahanshahi, M. (2013). Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 226(3), 451–462.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Speekenbrink, M., Luisa Bringas, M., Alvarez, M., et al. (2014). The subthalamic nucleus and inhibitory control: impact of subthalamotomy in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(5), 1470–1480.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Paschali, A., Constantoyannis, C., Angelatou, F., & Vassilakos, P. (2013). Perfusion brain SPECT in assessing motor improvement after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica*, 155(3), 497–505.
- Peterson, D. S., Fling, B. W., Mancini, M., Cohen, R. G., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2015). Dual-task interference and brain structural connectivity in people with Parkinson's disease who freeze. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 786–792.
- Pinto, S., Thobois, S., Costes, N., Le Bars, D., Benabid, A.-L., Broussolle, E., et al. (2004). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 3), 602–615.
- Pinto, S., Gentil, M., Krack, P., Sauleau, P., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(11), 1507–1515.
- Pinto, S., Mancini, L., Jahanshahi, M., Thornton, J. S., Tripoliti, E., Yousry, T. A., & Limousin, P. (2011). Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(12), 2212–2219.
- Pinto, S., Ferraye, M., Espesser, R., Fraix, V., Maillet, A., Guirchoum, J., et al. (2014). Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in

- Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(10), 2759–2772.
- Playford, E. D., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S., & Brooks, D. J. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, 32(2), 151–161.
- Polito, C., Berti, V., Ramat, S., Vanzi, E., De Cristofaro, M. T., Pellicano, G., et al. (2012). Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 206.e29–206.e39.
- R Core Team. (2013). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>.
- Rascol, O., Sabatini, U., Chollet, F., Celsis, P., Montastruc, J. L., Marc-Vergnes, J. P., & Rascol, A. (1992). Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Archives of Neurology*, 49(2), 144–148.
- Rascol, O., Sabatini, U., Fabre, N., Brefel, C., Loubinoux, I., Celsis, P., et al. (1997). The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain: A Journal of Neurology*, 120(Pt 1), 103–110.
- Rektorova, I., Barrett, J., Mikl, M., Rektor, I., & Paus, T. (2007). Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(14), 2043–2051.
- Rochester, L., Nieuwboer, A., Baker, K., Hetherington, V., Willems, A.-M., Kwakkel, G., et al. (2008). Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: which characteristics are important? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2312–2318.
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., et al. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, 123(Pt 2), 394–403.
- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 120(Pt 6), 963–976.
- Sestini, S., Pupi, A., Ammannati, F., Silvia, R., Sorbi, S., & Castagnoli, A. (2007). Are there adaptive changes in the human brain of patients with Parkinson's disease treated with long-term deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? A 4-year follow-up study with regional cerebral blood flow SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34(10), 1646–1657.
- Strouwen, C., Molenaar, E. A., Keus, S. H., Müinks, L., Munneke, M., Vandenberghe, W., et al. (2014). Protocol for a randomized comparison of integrated versus consecutive dual task practice in Parkinson's disease: the DUALITY trial. *BMC Neurology*, 14(1), 61.
- Temperli, P., Ghika, J., Villemure, J.-G., Burkhard, P. R., Bogousslavsky, J., & Vingerhoets, F. J. G. (2003). How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology*, 60(1), 78–81.
- Thobois, S., Dominey, P., Decety, J., Pollak, P., Gregoire, M. C., & Broussolle, E. (2000). Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients. *Neuroreport*, 11(4), 785–789.
- Thobois, S., Tisch, S., Xie-Brustolin, J., Mertens, P., Hariz, M. I., Benatru, I., et al. (2005). Can chronic subthalamic nucleus stimulation induce de novo tremor in Parkinson's disease? *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(8), 1066–1069.
- Thobois, S., Hotton, G. R., Pinto, S., Wilkinson, L., Limousin-Dowsey, P., Brooks, D. J., & Jahanshahi, M. (2007). STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(6), 1173–1184.
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Tisch, S., Frost, E., Borrell, E., et al. (2008). Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2377–2383.
- Tripoliti, E., Strong, L., Hickey, F., Foltynie, T., Zrinzo, L., Candelario, J., et al. (2011a). Treatment of dysarthria following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(13), 2434–2436.
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Frost, E., Pinto, S., Foltynie, T., et al. (2011b). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, 76(1), 80–86.
- Tripoliti, E., Limousin, P., Foltynie, T., Candelario, J., Aviles-Olmos, I., Hariz, M. I., & Zrinzo, L. (2014). Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease: Speech Intelligibility after STN-DBS. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 532–538.
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., et al. (2015). Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(8), 856–864.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289.
- Wagle Shukla, A., Moro, E., Gunraj, C., Lozano, A., Hodaic, M., Lang, A., & Chen, R. (2013). Long-term subthalamic nucleus stimulation improves sensorimotor integration and proprioception. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(9), 1020–1028.
- World Medical Association General Assembly. (2004). Declaration of Helsinki, Amendment. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. Accessed 18 September 2015
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2250–2259.
- Wu, T., & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(7), 760–766.
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Li, K., & Chan, P. (2010). Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(8), 2394–2409.
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Chen, Y., Li, K., & Chan, P. (2011). Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 55(1), 204–215.
- Yu, H., Sternad, D., Corcos, D. M., & Vaillancourt, D. E. (2007). Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 35(1), 222–233.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 16(4), 193–210.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127–1144.

Chapitre **5**

Axe 2 : Aspects non-moteurs de la dysarthrie



Robin Williams

(Photographie de Harry Borden, 1999)

La dysarthrie dans la MP est un symptôme moteur fréquemment associé à la déplétion dopaminergique induite par la maladie. Toutefois, sa progression au cours de la maladie, ses réponses aux traitements, ou encore ses corrélats neuronaux laissent suggérer qu'une vision exclusivement motrice de ce symptôme est insuffisante pour en rendre compte. C'est du moins un point de vue proposé par Shimon Sapir (Sapir, 2014) :

"Traditionally, hypokinetic dysarthria in idiopathic Parkinson's disease has been attributed to hypokinesia and/or bradykinesia secondary to muscle rigidity and dopamine deficiency. [...] This traditional view should be reconsidered for several reasons." (Sapir, 2014).

Cet auteur propose un certain nombre de facteurs moteurs, sensoriels ou encore d'ordre attentionnel susceptibles d'influencer la parole dans le cadre de la MP (Sapir, 2014).

"Hypokinetic dysarthria is viewed as a complex and variable phenomenon, associated with multiple behavioral and physiological factors such as scaling and maintaining movement amplitude and effort, preprogramming and initiation of movements, internal cueing, sensory and temporal processing, automaticity, emotive vocalization, and attention to action (vocal vigilance). Compensatory adjustments to these factors may complicate the speech symptomatology, as might nonmotor factors such as depression, aging, and cognitive-linguistic abnormalities." (Sapir, 2014).

En prenant appui sur cette proposition, mais également en considérant les possibles aspects cognitifs évoqués lors du précédent chapitre, nous investiguerons ici les facteurs d'ordre non-moteur pouvant impacter la parole dans la MP. De plus, nous chercherons à identifier les impacts des principaux traitements pharmacologiques et neurochirurgicaux sur cette possible relation entre dysarthrie et fonctions non-motrices.

5.1 Dysarthrie et cognition

5.1.1 Difficultés cognitives induites par la dysarthrie ?

La dysarthrie étant un trouble de la parole, elle induit nécessairement des difficultés à communiquer avec autrui (Miller *et al.*, 2006). Ce symptôme est donc susceptible de contribuer à l'isolement social des patients et à terme induire d'autres difficultés psycho-émotionnelles ou cognitives (Karlsen *et al.*, 2000).

Ainsi, la dysarthrie semble entretenir des liens avec des indicateurs de dépression dont il est connu qu'elle peut engendrer des troubles cognitifs variés (Miller *et al.*, 2008). Pour exemple, une récente étude a montré que les données issues de certains indicateurs prosodiques (en particulier un index de rythmicité) permettaient de prédire le risque qu'un patient atteint de la MP développe des troubles cognitifs avec une précision de plus de 73% (Rektorova *et al.*, 2016). De la même manière, la dysarthrie serait le symptôme axial le plus en lien avec les fonctions cognitives, en faisant un indicateur du risque de développer une démence (Gago *et al.*, 2009).

Enfin, une revue de littérature récemment publiée a visé à mettre en lumière les liens entre intelligibilité et cognition dans la MP (Barnish *et al.*, 2016). Elle conclut qu'il existe un lien entre la perte d'intelligibilité et une dégradation des fonctions cognitives, même si cet effet est de faible amplitude. Nous pouvons supposer que la progression de la maladie, et donc dans une certaine mesure de la perte d'intelligibilité, puisse altérer les interactions sociales des patients.

5.1.2 Composantes cognitives de la dysarthrie ?

Inversement, la littérature scientifique postule aussi que des facteurs cognitivo-attentionnels peuvent influencer la dysarthrie. Les troubles de la parole pourraient être dus en partie à des difficultés extra-motrices. Pour exemple, l'effet « *stop walking when talking* » illustre cette hypothèse (Beauchet *et al.*, 2009). Ici les patients présentent des difficultés à parler tout en marchant, ce qui va avoir pour conséquence de stopper la marche lors d'échanges. Dans cette idée, il a été observé que les patients ont plus de difficultés à maintenir leur posture lorsqu'ils réalisent une tâche de parole, et plus précisément lorsqu'ils produisent un monologue, considéré comme cognitivement plus coûteux (Holmes *et al.*, 2010). De même, une double tâche de production de parole semble dégrader tant la parole que la posture (Dromey *et al.*, 2010). Ainsi, l'ajout d'une

tâche motrice à une tâche de parole a déjà montré qu'elle avait tendance à dégrader l'intelligibilité (Bunton & Keintz, 2008). Cette difficulté à réaliser deux tâches simultanément pourrait être due à la complexité cognitivo-linguistique de la production de parole (LaPointe *et al.*, 2010) elle-même causée par un déficit des capacités attentionnelles (Ho *et al.*, 2002). Certains paradigmes ont également porté sur les possibles aspects cognitifs de la dysarthrie sans recourir à l'usage de double tâche. Ainsi, une tâche de lecture de texte à vitesse normale, lente et rapide a montré que, l'écart entre ces trois tâches était plus important chez des sujets sains que chez des sujets atteints de la MP, et était encore réduit chez des patients sans dysarthrie mais avec une démence (Lowit *et al.*, 2006). Dans cet article, les auteurs suggèrent que les « *cognitive skills had an impact on [...] speech performance* ». Ce résultat laisse présager que des facteurs cognitifs, ou du moins non-moteurs, puissent partiellement expliquer les performances observées lors d'une tâche de production de parole. Également, une revue de littérature a spécifiquement porté sur les relations que pouvaient entretenir symptômes moteurs et cognitifs dans la MP, et conclut, pour ce qui est de la parole, qu'elle ne peut réellement être dissociée des processus cognitifs (Moustafa *et al.*, 2016). Concernant la production du langage chez les patients atteints de la MP, une revue de littérature montre que les patients présentent des difficultés langagières qui se manifestent par une diminution du contenu informationnel, une altération de la structure grammaticale, une perte de fluence et une diminution de la complexité syntaxique (Altmann & Troche, 2011). Outre ces considérations, il semblerait que l'intégralité de ces difficultés soit exacerbée par la présence de déficits cognitifs.

Ces résultats sont appuyés par des données de neuro-imagerie qui suggèrent que l'augmentation du coût attentionnel induit par une double tâche pourrait se manifester par des augmentations de l'activité cérébelleuse (Wu & Hallett, 2008). De plus, cette hyper-activation cérébelleuse serait directement liée à la complexité de la tâche motrice réalisée (Wu & Hallett, 2008). Également, il semblerait que des sujets contrôles sains présentent, lors de la réalisation d'une tâche complexe, une connectivité fonctionnelle entre les régions préfrontales, prémotrices et l'aire motrice supplémentaire, ce qui n'est pas le cas chez des sujets atteints de la MP (Rowe *et al.*, 2002). Cette déconnexion partielle entre réseaux moteurs et cognitifs pourrait rendre compte de la difficulté à réaliser des actes moteurs différents de manière simultanée car ils nécessitent un coût cognitivo-attentionnel supplémentaire.

5.2 Efforts moteurs distal vs. axial

Nous l'indiquions précédemment, la comparaison entre motricités distale et axiale dans la MP est particulièrement intéressante, et cela pour trois raisons principales.

D'une part, car ces deux actes moteurs dépendent de réseaux neuronaux différents. C'est du moins ce que les données cliniques et de neuro-imagerie suggèrent compte tenu de la différence d'efficacité des traitements et de substrats neuronaux différents.

D'autre part, car la production de parole semble recruter des réseaux neuronaux davantage cognitifs que la motricité segmentaire. Réseaux qui ne sont pas observés chez les sujets contrôles.

Enfin, parce que la perception de l'effort est différente dans la MP lorsqu'il est réalisé de manière distale (avec la main) ou axiale (avec la langue ; Solomon & Robin, 2005). Il a en effet été observé qu'un effort de la main comme de la langue est jugé plus coûteux dans la MP que dans un cadre normal. Toutefois, un effort de la langue était jugé plus coûteux qu'un effort de la main par les patients, ce qui n'est pas le cas chez des sujets sains (Solomon & Robin, 2005). Il semble aussi que des sujets sains et des patients ne se différencient pas si l'on considère la force maximale exercée et la durée maximale de l'effort si ce dernier est réalisé avec la main (Solomon *et al.*, 2000). Inversement, ils se distinguent lorsque ces tâches sont réalisées avec la langue, et tout particulièrement pour la tâche d'endurance (Solomon *et al.*, 2000). La différence de perception, d'évaluation d'un effort semble être variablement influencée par la nature de l'effort pour des patients atteints de la MP et pour des individus sains.

Si la production de parole est un acte spécifique, distinguable des autres symptômes moteurs, que son évaluation par les patients s'avère singulière, alors les paradigmes de prise de décision basés sur l'évaluation d'un effort semblent être un moyen original et pertinent d'explorer certains aspects non-moteurs de la dysarthrie. Nous prenons le parti de nous centrer exclusivement sur les mécanismes décisionnels impliquant un effort moteur et une récompense. Ces processus d'attribution d'une valeur et d'un coût à une situation ont montré des effets comportementaux dans le cas de la MP. Plus encore, la dopamine est primordiale dans ces processus, tout comme le NST. Choisir les mécanismes décisionnels permettra de mieux comprendre le rôle des noyaux gris centraux, de la dopamine et de la SCP du NST lorsqu'il s'agit d'efforts moteurs impliquant la motricité distale (main) et axiale (parole).

5.3 Modèles de prise de décision

En ce qui concerne les patients atteints de la MP, l'étude des mécanismes de prise de décision est particulièrement informative. En effet, de nombreux patients présentent une altération de leurs processus décisionnels pouvant se manifester par des comportements impulsifs ou compulsifs. Ces derniers peuvent se manifester sous trois formes : 1) un dysfonctionnement du contrôle des impulsions (comportements répétitifs, non adaptés, désinhibés, sans considération pour les conséquences sur soi ou sur autrui), tels un jeu pathologique, des achats compulsifs ou une hypersexualité ; 2) un syndrome de dysrégulation dopaminergique (consommation compulsive des traitements dopaminergiques associés à la MP) ; 3) un comportement de *punding* (comportements compulsifs, répétitifs, sans objectif précis, engendrant fréquemment un isolement social et une irritabilité). De plus, ces comportements semblent être influencés en partie par les traitements associés à la MP. Pour exemples, les médicaments dopaminergiques majorent le risque de développer des comportements impulsifs ou compulsifs, tout particulièrement les agonistes dopaminergiques (Weintraub *et al.*, 2010). Concernant les effets de la stimulation subthalamique, ils sont toujours discutés dans la littérature scientifique. Ils pourraient tantôt réduire ces comportements (la SCP permet entre autres de réduire les doses de traitements médicamenteux ; *e.g.* Witjas *et al.*, 2005), tantôt les aggraver (*e.g.* Moum *et al.*, 2012), et parfois générer de nouveaux comportements impulsifs ou compulsifs (*e.g.* Hålbjerg *et al.*, 2009). Ainsi, les comportements impulsifs représentent une forme avancée de dysfonctionnement des mécanismes décisionnels. Ils sont fréquemment rapportés dans la littérature, d'autant plus que les traitements associés à la MP semblent y jouer un rôle important. De fait, comprendre et identifier ces mécanismes, et plus particulièrement ces dysfonctionnements représente un enjeu tant fondamental que clinique.

5.3.1 Modèles généraux

Plusieurs approches existent pour étudier les mécanismes décisionnels. De nombreux paradigmes ont été créés, évaluant la prise de décision au travers de tâches sous ambiguïté (probabilité de gain/perte non identifiable de manière directe), sous risques (prises de décision pouvant engendrer des bénéfices mais aussi des pertes), avec délai (récompenses variables selon le temps) ou encore dépendantes d'un effort (récompenses accordées après réalisation d'un effort ; pour revue, Ryterska *et al.*, 2014). En situation expérimentale, les mécanismes de prise de décision sont systématiquement dépendants de l'évaluation qui est faite des bénéfices et des coûts engendrés. Ce

système de balance permet par la suite d'orienter la décision. Ainsi, plusieurs modèles théoriques ont été proposés, celui produit par Rangel et collaborateurs semble faire consensus (Rangel *et al.*, 2008 ; *cf.* Figure 5.1).

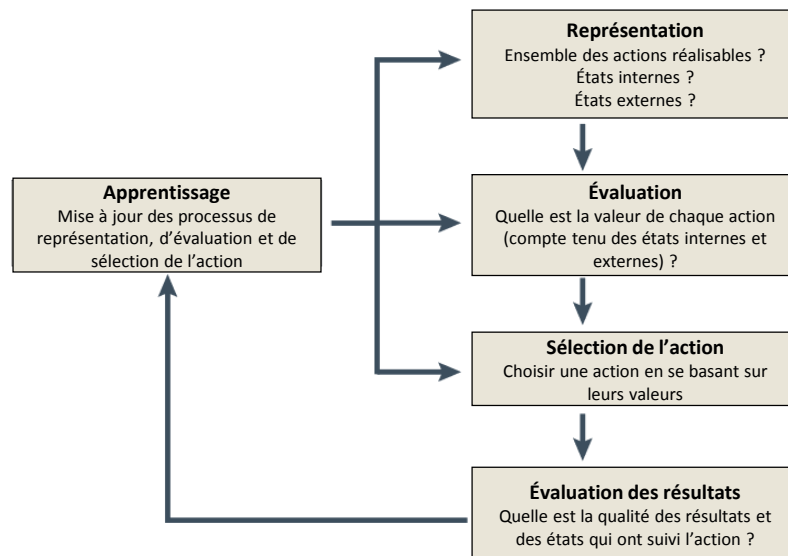


FIGURE 5.1 – Modèle de prise de décision impliquant la représentation d'une situation, l'évaluation des actions possibles, la sélection d'une action, l'évaluation des résultats obtenus puis une mise à jour des connaissances sur la situation (adaptée de Rangel *et al.*, 2008).

Selon ce modèle, une prise de décision impliquerait cinq processus. D'abord, la représentation de la situation et du problème. Dans un second temps, l'attribution de valeurs à chacune des actions possibles. Puis la sélection d'une des actions selon les valeurs attribuées. Ensuite, la désirabilité des résultats obtenus est mesurée. Enfin, la mise à jour des connaissances du problème est possible en intégrant le retour obtenu par la décision précédemment sélectionnée. Ce modèle bénéficie aussi de données en imagerie, permettant de l'adapter sur le plan neuro-fonctionnel. Il serait composé de trois sous-parties comprenant l'évaluation de la situation (cortex orbitofrontal), la sélection de l'action (cortex cingulaire antérieur) et l'attribution d'une valeur subjective à la récompense (noyaux gris centraux et amygdale ; Gleichgerrcht *et al.*, 2010 ; *cf.* Figure 5.2).

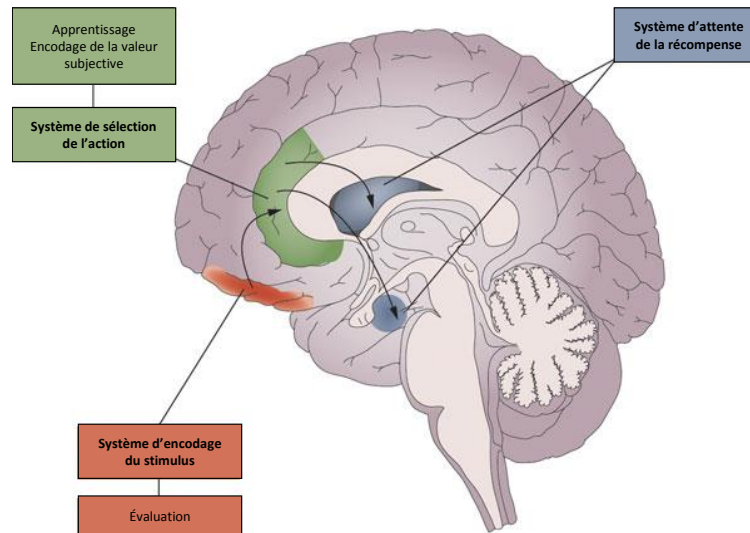


FIGURE 5.2 – *Modèle neuro-fonctionnel de prise de décision impliquant (rouge) l'évaluation d'une situation, (vert) la sélection d'une action après évaluation de ses composantes, et (bleu) un système de récompense attendue (adaptée de Gleichgerrcht et al., 2010).*

Vert : Cortex cingulaire antérieure; Rouge : Cortex orbitofrontal; Bleu : Noyaux gris centraux et amygdale.

Plus encore, de nombreuses études en imagerie ont permis de déterminer (dans une certaine mesure) les régions cérébrales et neuromédiateurs impliqués dans chacune des parties de ce modèle. Pour exemple une récente revue de littérature a fragmenté ce modèle en quatre sous-systèmes de prise de décision et y a intégré les données issues de la neuro-imagerie (Khani & Rainer, 2016; cf. Figure 5.3). Il est ainsi possible d'observer que ces mécanismes impliquent de nombreux neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, acétylcholine, norépinephrine) et aires cérébrales (sous-corticales, temporales, frontales, cingulaires et pariétales).

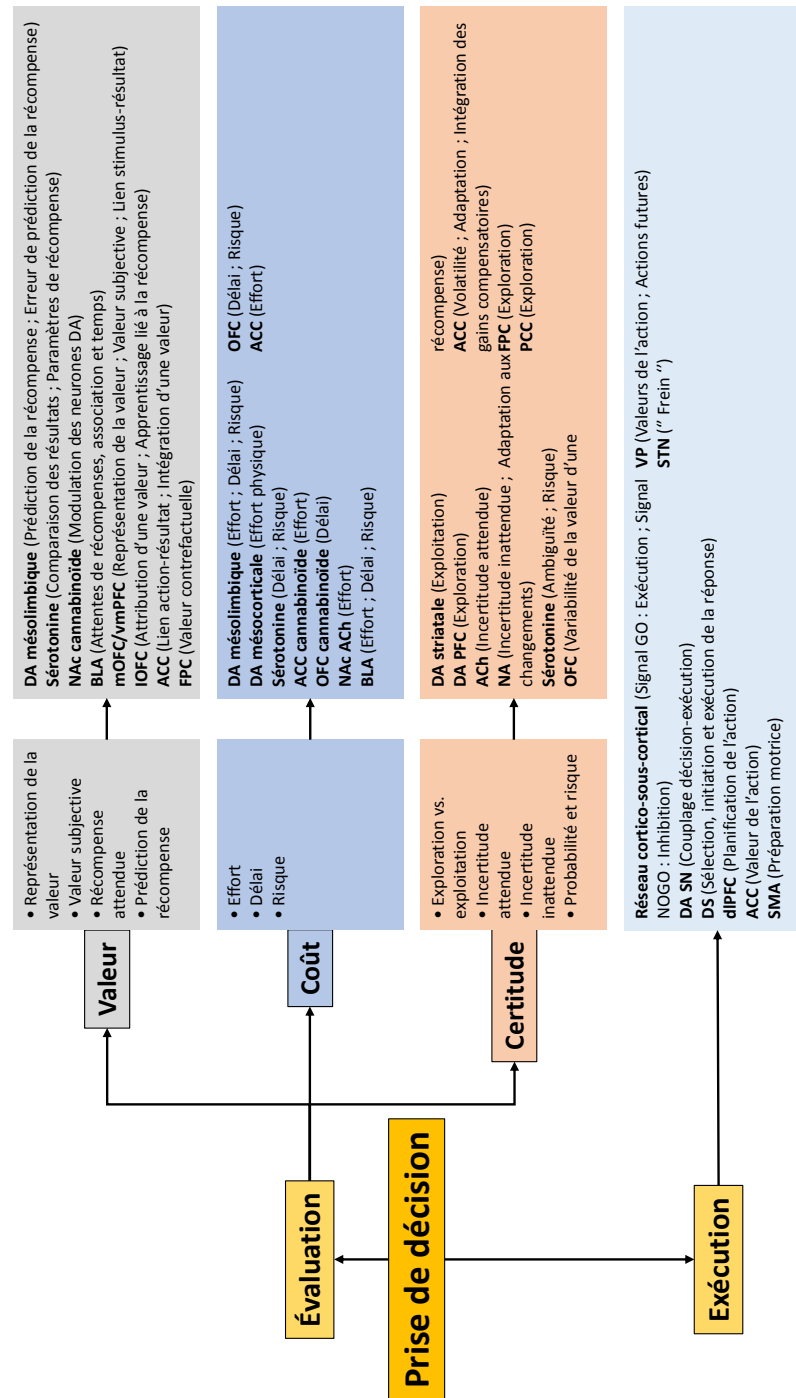


FIGURE 5.3 – Répartition des neuromédiateurs et aires cérébrales impliqués dans les différents mécanismes de prise de décision (adaptée de Khani & Rainer, 2016).

ACC : Cortex cingulaire antérieur; ACh : Acétylcholine; BLA : Complexe basolatéral de l'amygdale; DA : Dopamine; dIPFC : Cortex dorsolatéral préfrontal; DS : Striatum dorsal; FPC : Cortex frontopolaire; IOFC : Cortex orbitofrontal latéral; mOFC : Cortex orbitofrontal médian; NA : Noradrénaline; NAc : Noyau accumbens; OFC : Cortex orbitofrontal; PCC : Cortex pariétal postérieur; PFC : Cortex préfrontal; SMA : Aire motrice supplémentaire; SN : Substance noire; STN : Noyau subthalamique; vmPFC : Cortex préfrontal ventromédian; VP : Pallidum ventral.

Dans le cas de la MP, il est encore délicat de déterminer les parties de ce modèle qui sont affectées, s'il s'agit d'une part spécifique ou bien de l'ensemble (Ryterska *et al.*, 2014). Toutefois, certaines pistes sont envisagées. La déplétion dopaminergique entraînant fréquemment une apathie, les patients ont tendance à réaliser moins d'efforts que les sujets contrôles pour une même récompense (Schmidt *et al.*, 2007). Ces résultats sont cohérents puisqu'il a été observé que lorsque les territoires dopaminergiques limbiques étaient préservés, aucune différence de comportement n'était rapportée sur le plan motivationnel chez le singe (Jan *et al.*, 2003) comme chez l'humain (Kish *et al.*, 1988).

Ainsi, la déplétion dopaminergique influence les mécanismes de prise de décision en induisant des choix sous-optimaux chez les patients, probablement causés par un défaut d'attribution d'une valeur à une situation.

5.3.2 Prise de décision et efforts

Au cours des dernières années, un intérêt particulier a été accordé aux tâches nécessitant la réalisation d'efforts, variable ayant tendance à dévaloriser la valeur d'une récompense (Chong *et al.*, 2016). Ces paradigmes ont fait l'objet d'études en neuro-imagerie (chez une population saine) permettant d'identifier les réseaux neuronaux impliqués dans l'évaluation d'une récompense et d'un effort moteur (Bonnelle *et al.*, 2015; *cf.* Figure 5.4). Il est possible de remarquer que les noyaux gris centraux sont particulièrement impliqués dans les processus de prise de décision, et tout particulièrement lors de l'évaluation d'un effort.

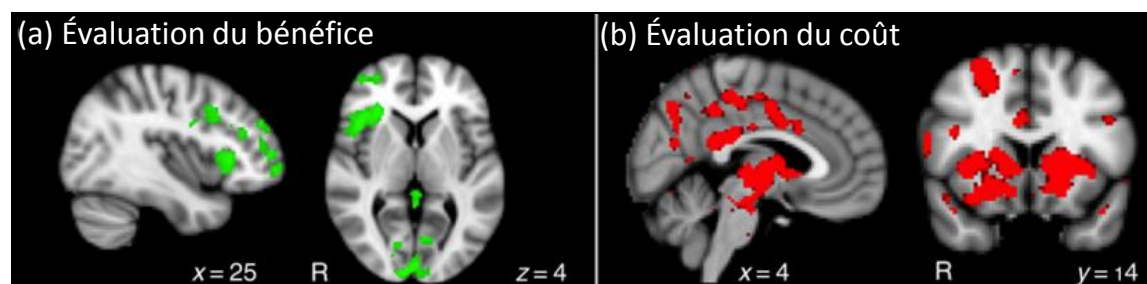


FIGURE 5.4 – Réseaux neuronaux spécifiquement recrutés lors (a) de l'évaluation d'une récompense et (b) d'un effort moteur (adaptée de Bonnelle *et al.*, 2015).

Vert : Pôle occipital, Gyrus postcentral, Pôle frontal, Cortex frontal inférieur et Partie antérieure de l'insula;
Rouge : Partie médiale de l'insula, Putamen, Noyau accumbens, Noyau caudé, Gyrus temporal inférieur, Gyrus précentral, Gyrus frontal inférieur et Gyrus cingulaire postérieur.

Les tâches de prise de décision basées sur un effort et une récompense sont donc un moyen d'investiguer les effets des traitements dans la MP, et tout particulièrement pour des actes recrutant les réseaux dopaminergiques (motricité de la main) ou non (production de parole). En effet, ces paradigmes nous permettraient de déterminer si une production de parole est jugée plus coûteuse qu'un effort segmentaire, mais également d'identifier dans quelle mesure l'introduction des traitements (Lévodopa et stimulation subthalamique) est susceptible d'influencer ces processus. Dès lors, le coût d'une production de parole évolue-t-il différemment du coût d'un effort segmentaire lorsque les patients sont sous traitements ?

5.4 Prise de décision et motricité segmentaire (Article 3)

5.4.1 Effets de la Lévodopa sur la prise de décision

La dopamine est sans doute la molécule incontournable pour étudier la neurobiologie de la prise de décision. Elle est certes impliquée dans la régulation des comportements moteurs, mais elle est aussi indispensable aux circuits de la récompense et du plaisir. Pour exemple, il est connu depuis Pavlov que l'association d'un stimulus à une récompense finit par entraîner des comportements d'anticipation. Par la suite, il a été montré que cette association entraînait une libération de dopamine précédant l'apparition de la récompense (Schultz, 1998). Ainsi, certains auteurs postulent que le degré de libération de dopamine suivant la présentation du stimulus et précédant la récompense pourrait être le reflet de la valeur de la récompense pour le sujet. La libération de dopamine serait donc un indicateur de la valeur qu'attribue un individu à une récompense (Stocco, 2012).

Concernant les prises de décision nécessitant un effort de la main et octroyant une récompense, la déplétion dopaminergique semble induire une diminution de la tendance à réaliser un effort. Inversement, l'administration de traitements dopaminergiques semble augmenter la tendance à le réaliser (Salamone & Correa, 2002; Salamone *et al.*, 2007). Par ailleurs, l'administration de *d*-amphétamine (dextroamphétamine) chez des sujets sains (jouant un rôle d'agoniste dopaminergique) aurait tendance à augmenter la réalisation d'efforts importants, et ce indépendamment de la récompense (Wardle *et al.*, 2011). À l'inverse, une autre étude a observé, chez des sujets sains, qu'une déplétion dopaminergique (mimée en faisant consommer certains acides aminés par les participants) avait tendance à diminuer la capacité à stopper une réponse impulsive (Ramdani *et al.*, 2015). Ces résultats témoignent donc bien que la dopamine est impliquée dans les processus de prise de décision, mais aussi qu'une hypo-dopaminergie et une hyper-dopaminergie peuvent conduire à des altérations des comportements motivés, pouvant mener à des comportements impulsifs.

En ce qui concerne les patients atteints de la MP, sans traitement, il a été observé qu'ils avaient tendance à moins réaliser un effort pour une même récompense que des sujets contrôles, mais que cette tendance était réduite à mesure que la récompense augmentait (Chong *et al.*, 2015). Lorsque ces mêmes patients étaient sous traitement dopaminergique, ils avaient tendance à moins accepter les efforts pour de faibles récompenses, mais à davantage les réaliser lorsqu'il s'agissait de récompenses plus importantes (Chong *et al.*, 2015). Par voie de conséquence, les traitements

dopaminergiques augmenteraient la tendance à accepter de réaliser un effort pour une même récompense, comparativement à une condition sans traitement (Zénon *et al.*, 2016). Au cours de ces dernières années, le degré de dilatation de la pupille a été considéré comme une mesure de la motivation, de l'attrait pour un élément de l'environnement. Par exemple, les patients atteints de la MP présentent une dilatation de la pupille moins importante que des participants sains lors de la présentation d'une récompense. Cette dilatation serait plus faible en l'absence de traitement dopaminergique, et partiellement liée au degré d'apathie, indépendamment des troubles moteurs (Muhammed *et al.*, 2016). Aussi, les patients avec une déplétion dopaminergique principalement à droite ont tendance à réaliser davantage un effort pour augmenter un gain que pour limiter une perte. À l'inverse, les patients avec déplétion gauche ont plus tendance à effectuer un effort pour limiter une perte que pour augmenter un gain. Enfin, ces deux groupes de patients répondent de manière opposée lorsqu'un traitement dopaminergique est introduit, ce qui va équilibrer leur tendance à réaliser un effort pour augmenter un gain et réduire une perte (Porat *et al.*, 2014).

Enfin, il paraît important de considérer que les traitements dopaminergiques employés dans la MP n'ont pas tous les mêmes effets sur les comportements motivés. Les agonistes dopaminergiques ont davantage tendance à induire des comportements impulsifs chez les patients que les traitements par Lévodopa. Une hypothèse a été formulée, suggérant que les agonistes dopaminergiques stimulaient davantage les récepteurs de type D3 que la Lévodopa (particulièrement impliqués dans les voies limbiques et donc les comportements impulsifs ; Seeman, 2015).

Ainsi, les traitements dopaminergiques induisent une augmentation de la tendance à accepter de réaliser un effort pour une même récompense. Alors que les patients en état d'hypo-dopaminergie semblent prendre des décisions sous-optimales (diminution de la valeur subjective d'une récompense donnée), les patients sous traitement ont quant à eux un comportement qui laisse penser que la valeur de la récompense est surévaluée. Ces résultats sont toutefois dépendants de la valeur absolue de la récompense, de la localisation hémisphérique de la déplétion dopaminergique et de la nature du traitement dopaminergique.

5.4.2 Noyau subthalamique et prise de décision

Il aura fallu attendre l'avènement de la SCP pour voir les premières études sur l'implication du NST dans les comportements motivés, d'abord chez le rat (Baunez *et al.*, 1995) puis chez l'humain (Jahanshahi *et al.*, 2000). Depuis, le NST fait l'objet de trois hypothèses majeures :

1) Il serait directement impliqué dans les mécanismes de prise de décision et aurait un rôle d'inhibiteur réactif (Frank, 2006; Frank *et al.*, 2007). Le NST permettrait l'intégration et le contrôle lors de l'exécution d'une réponse motrice. Il mettrait en suspens la réalisation de l'action pour permettre la sélection de la réponse comportementale la plus intéressante. Le NST jouerait alors un rôle de « NoGo » général. Dans ce modèle, il semblerait que le processus d'inhibition recrute également le cortex frontal inférieur, l'aire pré-motrice supplémentaire, et le striatum (*cf.* Figure 5.5.b).

2) D'un autre côté, le NST pourrait être un inhibiteur proactif. À l'inverse de la proposition précédente, il aurait un rôle d'inhibiteur constant, permettant de réguler les actions avant l'apparition d'un stimulus. Ici, il laisserait passer une commande motrice uniquement lorsque le stimulus aurait passé un certain seuil de pertinence (Ballanger *et al.*, 2009). Dans ce cadre, le processus d'inhibition recruterait davantage le putamen, le noyau caudé et le cortex dorsolatéral préfrontal (*cf.* Figure 5.5.a).

3) Enfin, une troisième hypothèse postule que le NST n'aurait pas uniquement un rôle d'inhibiteur mais serait directement impliqué dans l'attribution d'une valeur subjective (Rossi *et al.*, 2017; Zénon *et al.*, 2016). Ce serait lui, au même titre que la libération de dopamine dans le striatum, qui participerait à l'évaluation d'une situation.

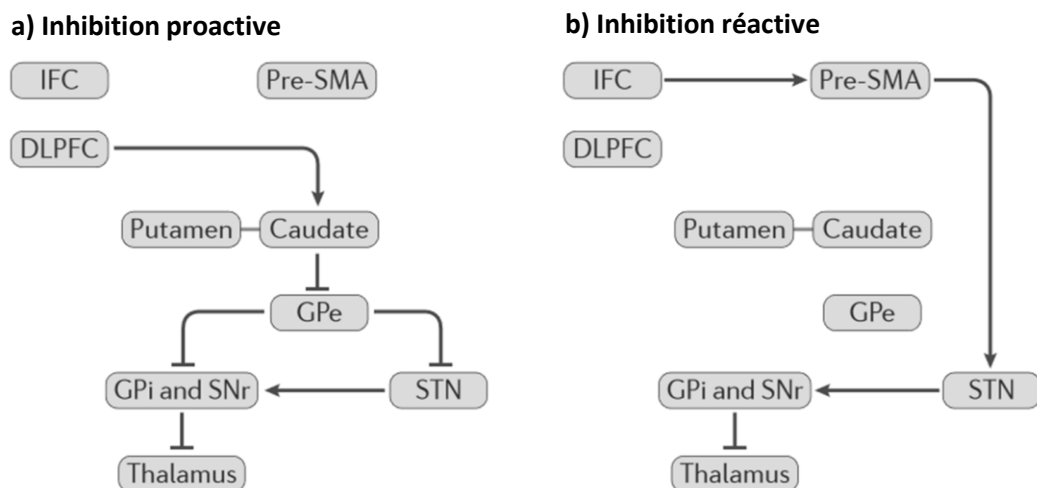


FIGURE 5.5 – Représentation schématique des modèles (a) d'inhibition proactive et (b) réactive (*adaptée de Jahanshahi et al.*, 2015).

DLPFC : Cortex dorsolatéral préfrontal; GPe : Globus pallidus externe; GPi : Globus pallidus interne; IFC : Cortex frontal inférieur; SMA : Aire motrice supplémentaire; SNr : Substance noire pars reticula; STN : Noyau subthalamique.

Le NST est considéré comme une structure clé des mécanismes de prise de décision. Ses ramifications avec des structures corticales laissent entendre qu'il serait impliqué dans l'évaluation de récompenses (cortex orbitofrontal ; Padoa-Schioppa & Cai, 2011) et d'efforts (cortex cingulaire antérieur, insula et aire motrice supplémentaire ; Crosson *et al.*, 2009 ; Zénon *et al.*, 2015). Plus encore, il est estimé que deux régions corticales sont particulièrement impliquées dans les processus de contrôle inhibiteur : le cortex frontal inférieur et l'aire motrice supplémentaire (Aron *et al.*, 2014 ; Spieser *et al.*, 2015). Ces deux régions sont également connues pour être directement reliées au NST par la boucle motrice hyperdirecte.

5.4.3 Synergie entre Lévodopa et stimulation subthalamique

Les patients sans traitement ont tendance à sous-évaluer la valeur d'une situation. Ceux sous traitement dopaminergique à la surévaluer. Mais aussi, le NST joue un rôle de régulateur, d'inhibiteur, d'évaluateur. Sa stimulation pourrait entraîner une dérégulation des processus d'attribution d'une valeur à un élément (dans le cas où la stimulation aurait un effet mimant une lésion), ou une normalisation des processus de prise de décision (dans le cas où la stimulation imposerait un pattern d'activations spécifiques). Certaines études laissent présager que la stimulation subthalamique pourrait influencer les effets induits par la Lévodopa. Par exemple, il a été observé chez le primate non humain que la position de l'électrode de stimulation pouvait influencer la libération de dopamine au niveau du noyau caudé et du putamen (Min *et al.*, 2016). Plus l'électrode serait en position latérale et plus la libération de dopamine dans ces deux structures serait importante. Pour ce qui est des données chez l'humain, elles restent relativement peu nombreuses. Pour exemple, il a été rapporté que l'effet de synergie entre Lévodopa et stimulation subthalamique pouvait être différent de l'effet des deux traitements pris séparément pour la production de parole (Pinto *et al.*, 2014) et la reconnaissance d'émotions faciales (Mermillod *et al.*, 2014).

Toutefois, l'interaction entre ces deux approches thérapeutiques n'a à notre connaissance fait l'objet que d'une étude concernant les mécanismes de prise de décision (Atkinson-Clement *et al.*, en préparation).

La présente section est pour une large part centrée sur notre projet StimDoMain (dont l'article n'est pas encore publié, mais est disponible à la fin de ce chapitre). Ce dernier visait à identifier

les effets de la MP, de la Lévodopa, de la stimulation subthalamique et de synergie entre ces deux traitements sur une tâche de prise de décision nécessitant un effort segmentaire et octroyant une récompense financière virtuelle. Il était demandé de juger si le rapport entre une récompense monétaire virtuelle (5c, 20c, 100c) et un effort moteur (12 niveaux) était intéressant ou non. Dans le cas où il l'était, les participants devaient réaliser un effort moteur (presser un dynamomètre à l'aide de la main dominante). Si ce n'était pas le cas, il était simplement demandé d'attendre l'item suivant (cf. Figure 5.6). Pour réussir l'essai, les participants devaient presser le dynamomètre de manière à remplir une jauge d'effort. La vitesse de remplissage de la jauge dépendait de la pression exercée par le participant. Également, les niveaux de difficulté étaient tous calibrés de manière spécifique à chaque participant. Avant chaque session, il était demandé de produire un effort maximal. Ce dernier représentait par la suite le niveau de difficulté maximal auquel les participants pouvaient être confrontés.

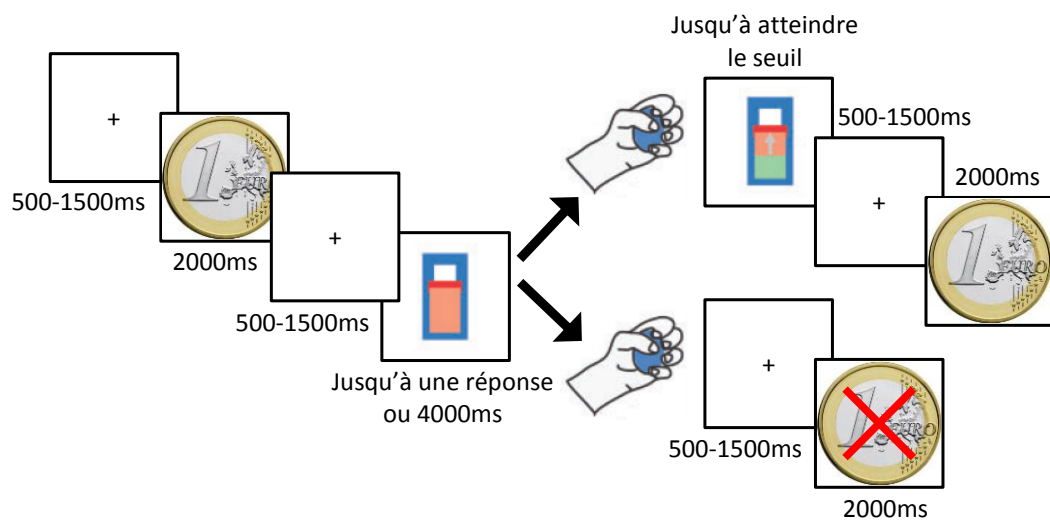


FIGURE 5.6 – Paradigme expérimental employé pour l'étude StimDoMain (adaptée de Zénon et al., 2016).

Les mêmes patients (n = 13) ont réalisé la tâche dans quatre conditions de traitement : aucun traitement, Lévodopa uniquement, stimulation subthalamique uniquement et avec l'association de la Lévodopa et de la stimulation subthalamique. De plus, un groupe de sujets contrôles sains (n = 13), appariés en genre et en âge a été recruté. Pour chaque condition, quatre blocs ont été réalisés par les patients, soumis à une règle de temps (8 minutes par bloc). Le détail des données cliniques et des paramètres de stimulation est présenté ci-dessous (Figure 5.7) ainsi que les résultats aux différentes évaluations (Figure 5.8).

Patients	Sexe	Durée de maladie (a)	Durée STN-DBS (m)	LED (mg)	Paramètres STN-DBS (gauche)				Paramètres STN-DBS (droite)			
					V	Hz	µs	contacts	V	Hz	µs	contacts
3	M	14	24	300	2.4	130	60	2	2.1	130	60	6
4	F	11	13	250	2.2	180	60	1	1.8	180	60	10
5	M	5	8	250	2.7	130	60	2	2.5	130	60	9
6	M	10	6	250	2.4	150	60	1	2.3	150	60	10
7	M	23	13	350	2.6	130	60	2	2.6	130	60	11
9	M	7	12	300	2.9	130	60	2	3.5	130	60	10
10	F	12	59	300	3.5	130	60	2	2	130	60	7
12	M	13	36	300	2.6	130	60	2	2.6	130	60	11
13	M	9	12	250	2.5	130	60	2	2.7	130	60	9
14	F	8	11	300	1.8	130	60	2	1.9	130	60	8
15	M	18	6	350	2.5	130	60	1	2.7	130	60	11
16	M	18	38	200	1.5	170	60	1	1.7	170	60	8
17	M	10	12	350	2.5	210	60	2	2.3	210	60	8
	M	12.1	19.2	288.5	2.47	144.6			2.36	144.6		
	± SD	± 5	± 15.9	± 46.3	± 0.48	± 26			± 0.48	± 26		

FIGURE 5.7 – Détails des données cliniques et des paramètres de stimulation pour les patients ayant participé au projet StimDoMain (adaptée de Atkinson-Clement et al., en préparation).

a : Années; *F* : Femmes; *LED* : Levodopa équivalent dose pendant l'étude; *m* : Mois; *M* : Hommes; *SD* : Écart-type; *STN-DBS* : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique.

	MP	HC	p-value
N (H/F)	13 (10/3)	13 (10/3)	-
Âge	56.4 ± 9.2	57.3 ± 8.9	0.93
UPDRS-I	1.2 ± 1.7	-	-
UPDRS-II (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	10.5 ± 4.6	-	-
On/On	4.2 ± 3.1	-	-
UPDRS-III (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	34.9 ± 11.1	-	-
On/Off	13.1 ± 8.6	-	-
Off/On	10 ± 4.8	-	-
On/On	5.4 ± 3.9	-	-
UPDRS-IV	4.4 ± 2.7	-	-
Schwab & England (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	75.4 ± 15.6	-	-
On/On	94.6 ± 6.6	-	-
Depression			
BDI	8.5 ± 5.1	3.1 ± 4	0.001
MADRS	3.2 ± 2.9	2.6 ± 3.9	0.28
Anxiété			
HAM-A	2.5 ± 2.6	3 ± 3.3	0.77
Apathie			
LARS	-31.1 ± 4.7	-28.6 ± 3.7	0.18
Impulsivité			
MIDI	0.6 ± 1.3	0.8 ± 1.5	1
Cognition			
MDRS	139 ± 3.7	142 ± 2.3	0.018
Fluences phonologiques	22.3 ± 5.8	26.1 ± 6.6	0.21
Fluences sémantiques	27.5 ± 7.2	32.6 ± 4.3	0.004
Trail Making Test (% difference B-A)	111 ± 74.1	88.1 ± 36.6	0.9
Qualité de vie			
PDQ-39	42.1 ± 20.2	-	-

FIGURE 5.8 – Détails des données démographiques, cliniques et des évaluations pour les patients et les participants sains ayant participé au projet StimDoMain (adaptée de Atkinson-Clement et al., en préparation).

BDI : Beck Depression Inventory; F : Femmes; H : Hommes; HAM-A : Hamilton Anxiety Scale; HC : Sujets contrôles sains; LARS : Lille Apathy Rating Scale; L-Dopa : Lévodopa; MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDRS : Mattis Dementia Rating Scale; MP : Patients atteints de la maladie de Parkinson; N : Nombre de participants; Off : Sans traitement; On : Avec traitement; p : Degré de significativité; PDQ-39 : Parkinson's Disease Questionnaire – 39; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale (I : Aspects non-moteurs de la vie quotidienne; II : Aspects moteurs de la vie quotidienne; III : Évaluation motrice; IV : Complications motrices).

Concernant nos résultats, et plus particulièrement les taux d'acceptation de nos participants, nous pouvons remarquer dans un premier temps qu'ils ne montrent aucun lien avec les scores obtenus lors de l'évaluation motrice (UPDRS-III – Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Ceci exclut que les comportements des patients soient dus à un gain moteur apporté par les traitements (cf. Figure 5.9).

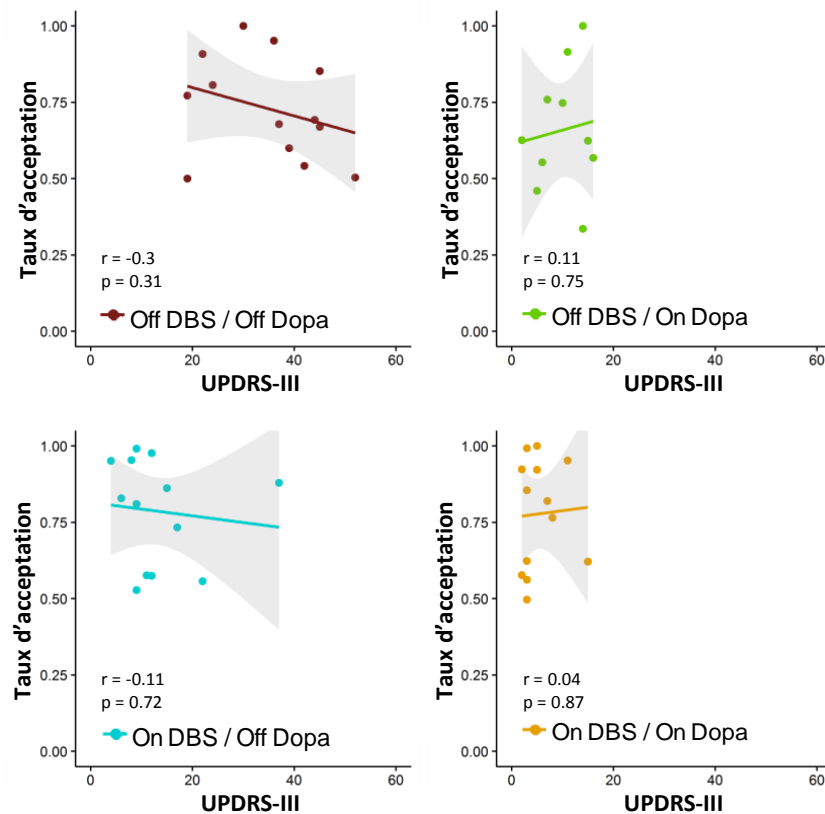


FIGURE 5.9 – Corrélations entre les taux d'acceptation et les résultats obtenus à la partie motrice de l'UPDRS selon les conditions de traitement (adaptée de Atkinson-Clement et al., en préparation).
 DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique; Dopa : Lévodopa; p : Degré de significativité; r : Degré de corrélation; UPDRS-III : Unified Parkinson's Disease Scale partie III.

Les résultats obtenus pour les taux d'acceptation selon le niveau d'effort et de récompense montrent des décisions variables en fonction de l'état de traitement des patients. Dans un premier temps, nous n'observons aucune différence entre les patients sans traitement et sous Lévodopa uniquement. Dans un second temps, nous n'observons aucune différence entre les participants contrôles et les patients sous stimulation subthalamique, que ce soit avec ou sans Lévodopa. Une différence est cependant observée entre ces deux associations de groupes. Ainsi, les patients sans traitement ou sous Lévodopa seule acceptent moins de réaliser un effort pour une même récompense que les participants contrôles et les patients sous stimulation subthalamique (cf. Figure 5.10.A).

Nous avons également considéré les temps de décision, qui ne diffèrent pas entre nos conditions à l'exception des patients sous Lévodopa pour lesquelles les temps de décisions sont significativement rallongés (cf. Figure 5.10.B).

Enfin, nous avons pris en compte le temps de pression, correspondant à la force exercée sur le

dynamomètre. Il a été remarqué que les patients sans traitement exerçaient une pression moindre que les sujets sains (revenant à un temps de pression plus important) et que ces mêmes patients sous stimulation (avec ou sans Lévodopa). Ces résultats sont probablement le reflet de difficultés motrices plus importantes en l'absence de traitement (*cf.* Figure 5.10.C).

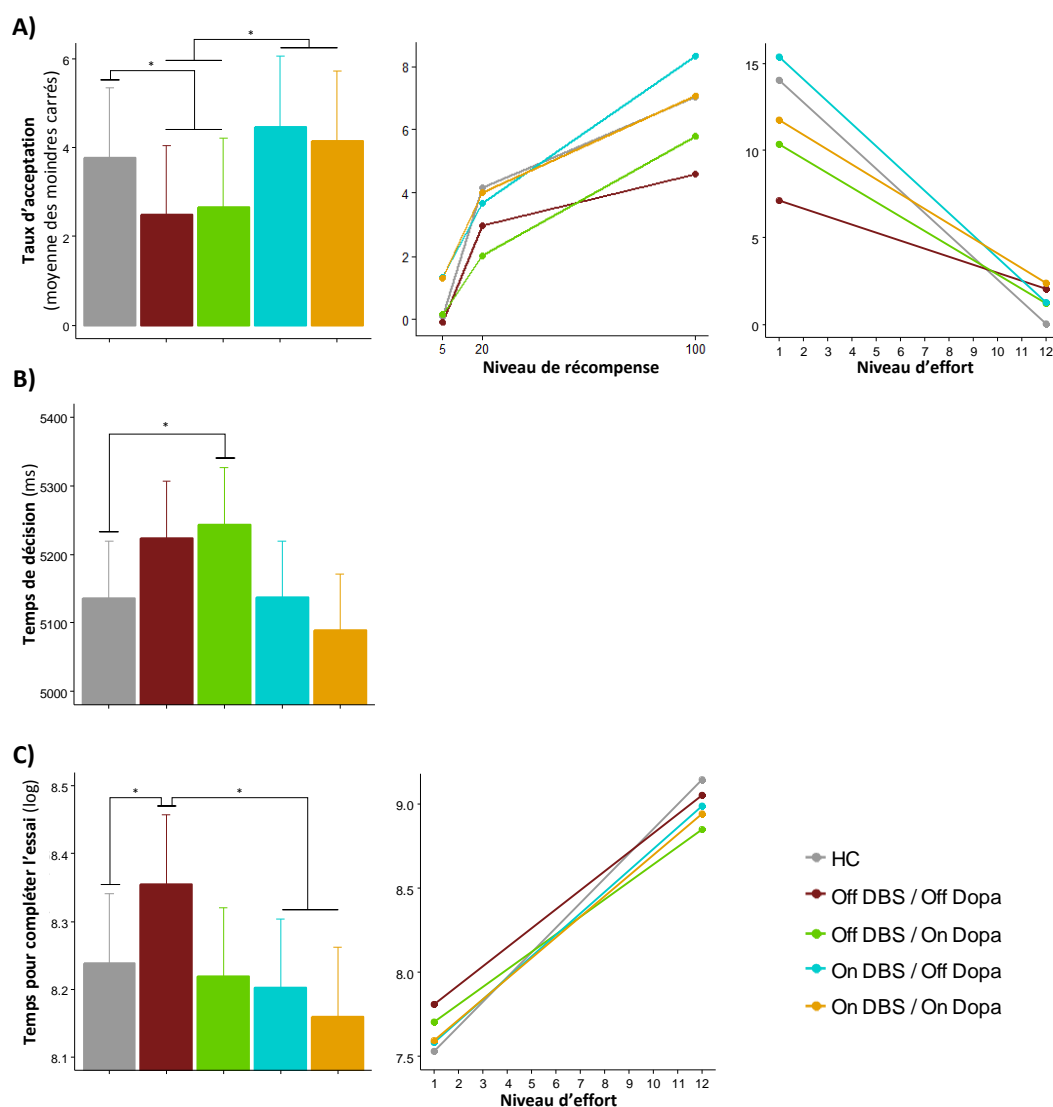


FIGURE 5.10 – A) Taux d'acceptation, B) temps d'acceptation et C) temps pour compléter l'essai (force exercée) selon les conditions de traitement. Seules les interactions significatives entre conditions sont représentées (adaptée de Atkinson-Clement et al., en préparation).

DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique; Dopa : Lévodopa; HC : Contrôles sains.

En somme, nous observons que les patients sans traitement présentent un taux d'acceptation et une pression exercée sur le dynamomètre plus faible que les participants contrôles sains. Les patients sans traitement et sous Lévodopa uniquement ne se distinguent pour aucune de nos va-

riables. Enfin, nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les patients sous stimulation subthalamique (avec et sans Lévodopa) et les participants contrôles sains. Ces résultats sont partiellement en accord avec la littérature.

Il semble donc qu'un état d'hypo-dopaminergie, caractérisé par un dysfonctionnement striatal, puisse induire une diminution de la motivation des patients à exercer un effort pour obtenir en retour une récompense (Chong *et al.*, 2015). Cette altération dopaminergique pourrait donner lieu à une modification des processus de prise de décision dans le sens où la valeur d'une récompense serait amoindrie, et le coût d'un effort majoré. Toutefois, cette interprétation est à nuancer puisque nous n'observons aucun effet induit par la Lévodopa. Ce résultat est relativement différent de ceux rapportés dans la littérature (très hétérogène sur ce sujet), mais peut s'expliquer. En effet, contrairement aux études disponibles dans la littérature, les patients ayant participé à notre étude ont subi une opération de stimulation subthalamique. Il est envisageable que la SCP ait des effets même lorsqu'elle est éteinte. Pour exemples, certaines études ont rapporté que la stimulation pouvait induire une réorganisation cérébrale, observée en *DTI* (van Hartevelt *et al.*, 2014) ainsi que lors d'enregistrements intra-cérébraux au niveau du noyau subthalamique (Trager *et al.*, 2016). Ceci pourrait ainsi affecter de manière durable les réseaux neuronaux impliqués dans les mécanismes de prise de décision, diminuer leur sensibilité à la Lévodopa, et cela même lorsque la stimulation est inactive. En somme, ce résultat suggère *a minima* une relation complexe entre dopamine et évaluation d'un coût et d'un bénéfice (Kurniawan *et al.*, 2011).

Concernant les effets de la stimulation subthalamique, ils semblent restaurer les processus décisionnels, ou du moins les rapprocher de ceux des participants sains. Certaines hypothèses récentes suggèrent que la SCP pourrait normaliser l'activité du NST en améliorant sa capacité à dissocier les signaux entrants et sortants (Chiken & Nambu, 2016). Cet effet de la stimulation permettrait par exemple une meilleure intégration des signaux en provenance du cortex orbitofrontal (impliqués dans les processus d'évaluation d'une récompense [Padoa-Schioppa & Cai, 2011]), du gyrus cingulaire antérieur, de l'insula et de l'aire motrice supplémentaire (impliqués dans l'évaluation d'un effort [Croxson *et al.*, 2009; Zénon *et al.*, 2015]). De plus, ceci est cohérent avec certaines études qui rapportent une amélioration des processus inhibiteurs chez l'humain après stimulation subthalamique (pour revue, *cf.* Jahanshahi, Obeso, Rothwell *et al.*, 2015), en particulier lorsque les électrodes de stimulation sont localisées dans la partie dorsale du noyau (correspondant à la partie motrice; van Wouwe *et al.*, 2017).

5.5 Prise de décision et motricité axiale

Cette section fait suite à l'acquisition de données préliminaires obtenues lors de la réalisation du projet StimDoParole. Pour l'heure, cette étude est toujours en cours de réalisation, l'intégralité des données n'a pas encore été recueillie. Le protocole expérimental employé est similaire à celui du projet StimDoMain. Nous avons néanmoins intégré deux efforts de natures différentes. Sur les quatre blocs réalisés dans chacune des conditions de traitements (aucun, Lévodopa, stimulation subthalamique, l'association des deux), deux étaient réalisés avec un effort de la main (presser un dynamomètre) et deux avec un effort vocal (produire la voyelle /a/ pendant une durée et avec une intensité suffisante pour atteindre l'effort demandé). De ce fait, pour éviter de rallonger le temps de passation, le nombre de niveaux d'efforts a été réduit à six, et le nombre de niveaux de récompenses maintenus à trois (5c, 20c, 100c). Comme lors de l'étude StimDoMain, les essais ont tous été calibrés de manière spécifique à chaque patient (cf. Figure 5.11). La majeure partie des données démographiques, cliniques, les paramètres de stimulation subthalamique et les résultats de certains auto-questionnaires sont disponibles au cours de cette section (cf. Table 5.1).

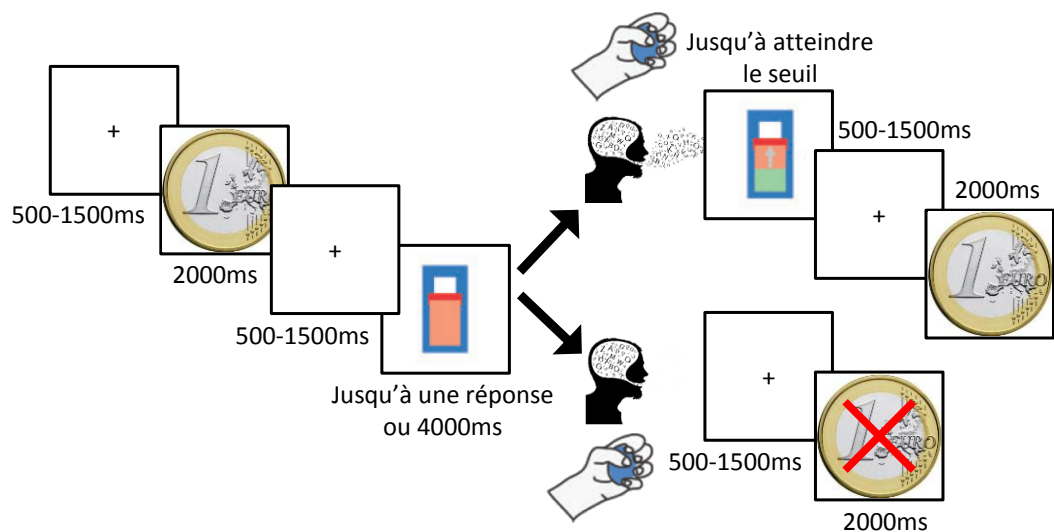


FIGURE 5.11 – Paradigme expérimental employé pour l'étude StimDoParole, intégrant un effort de la main et un effort vocal (Atkinson-Clement et al., étude en cours).

Comme nous avons pu le détailler, les mécanismes décisionnels nécessitant un effort moteur et octroyant une récompense sont influencés par la déplétion dopaminergique, les traitements dopaminergiques ainsi que la stimulation subthalamique. Toutefois, la majeure partie des études sur le sujet ont impliqué des efforts moteurs distaux (classiquement la motricité segmentaire)

largement améliorés tant par la dopathérapie que par la stimulation subthalamique. Qu'en est-il pour des efforts relevant de fonctions moins dépendantes des réseaux dopaminergiques comme la motricité axiale ?

À notre connaissance, il n'existe aucune étude intégrant conjointement l'analyse de la production de parole et des mécanismes décisionnels dans la MP. Une récente étude réalisée chez l'animal a cependant étudié la prise de décision à l'aide d'une tâche nécessitant un coût en termes d'attention visuo-spatiale (Hosking *et al.*, 2014). Il a été remarqué que lorsque des rats avaient des lésions au niveau de l'amygdale, ils mettaient plus de temps à décider s'ils allaient ou non réaliser l'effort. À l'inverse, une lésion au niveau du cortex cingulaire antérieur a montré des comportements plus impulsifs (diminution des temps de réaction), mais aussi une diminution de la propension à réaliser un effort cognitif. Cette étude arrive à la conclusion qu'il est important d'étudier les mécanismes de prise de décision en étendant les paradigmes à des tâches n'impliquant pas seulement des coûts moteurs. Une seconde étude, réalisée par la même équipe et chez le rat, a comparé une tâche de prise de décision impliquant soit un effort moteur, soit un effort cognitif, ainsi que les effets d'agonistes dopaminergiques (Hosking *et al.*, 2015). Ils ont pu observer que les traitements par agonistes entraînaient une diminution de la tendance à réaliser un effort moteur, mais non un effort cognitif. Ce résultat suggère que la dopamine est peu impliquée dans l'analyse d'une récompense si l'effort est d'ordre cognitif. De fait, il semblerait que les réseaux neuronaux sous-jacents à la prise de décision soient également dépendants de la nature de l'effort. Ce postulat est appuyé par une autre étude, portant sur des patients présentant une schizophrénie (Reddy *et al.*, 2015). L'emploi de plusieurs tâches de prise de décision (motrices et cognitives) a engendré des résultats différents, illustrant le fait que la nature de l'effort était un déterminant de la prise de décision.

Comme nous avons pu le voir pour un effort segmentaire lors de l'étude précédente, la Lévodopa n'a pas eu d'effets significatifs en comparaison à la condition sans traitement, alors que la stimulation subthalamique a eu tendance à normaliser les réponses des patients. À notre connaissance, notre étude est la seule à comparer une tâche de prise de décision pour un effort moteur axial et un distal. Cette dernière étant toujours en cours, les résultats présentés ci-après sont à considérer comme préliminaires puisqu'ils ne portent que sur cinq patients.

5.5.1 Effets des traitements et de la nature de l'effort

Dans un premier temps, nous avons cherché à déterminer s'il existait des différences de comportement selon la sortie motrice (main ou parole) et la condition de traitement (aucun, Lévodopa, stimulation subthalamique, les deux). Pour ce faire, nous avons utilisé des points d'indifférence. Il s'agissait de déterminer le niveau de difficulté (de 1 à 6) ou de récompense (5, 20 ou 100 centimes) à partir duquel il y avait une probabilité de 50% que, respectivement, les participants refusent ou acceptent de réaliser l'essai. Plus concrètement, ces points d'indifférence permettaient de savoir à partir de quel niveau de difficulté l'essai n'était plus accepté, puis à partir de quelle récompense l'essai était réalisé. La Figure 5.12 illustre ce propos en considérant la variable niveau d'effort.

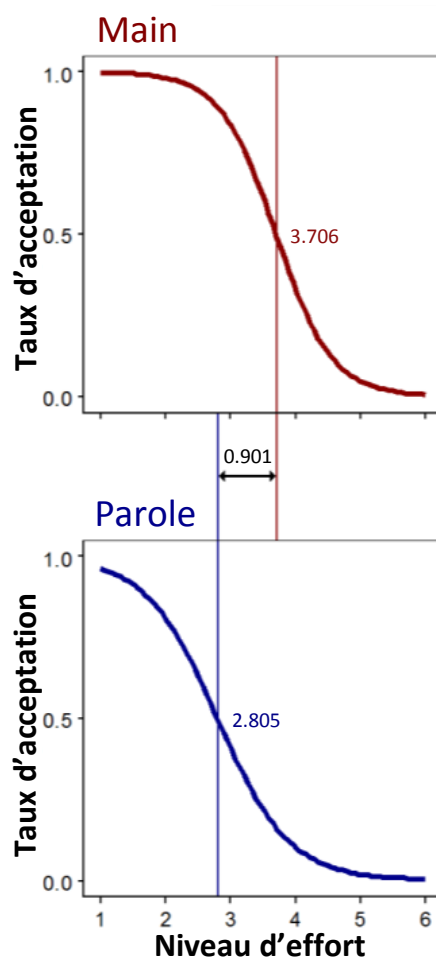


FIGURE 5.12 – Représentation des points d'indifférence pour un patient en condition d'effort moteur (haut) distal et (bas) axial (Atkinson-Clement et al., étude en cours).

Les valeurs indiquées correspondent au niveau de difficulté estimé à partir duquel le participant a plus de 50% de chances de refuser de réaliser l'essai.

À partir de ces points d'indifférence, nous avons calculé pour nos facteurs condition de traitement et nature de l'effort, selon la récompense ou l'effort, le point critique représentant une probabilité de 50%. Ainsi, nos résultats montrent que les patients sans traitement ont tendance à moins accepter de réaliser un effort lorsqu'il implique la parole que lorsqu'il implique la main. Cet effet est indépendant de la récompense mais concerne les niveaux d'efforts élevés uniquement. Pour la condition sous Lévodopa uniquement, aucune différence n'est observée entre la condition main et la condition parole. Il semblerait que pour la condition sous stimulation subthalamique seule, la production de parole soit plus coûteuse, en particulier pour des efforts importants, et des récompenses importantes. Enfin, la condition de synergie entre Lévodopa et stimulation du NST montre cette fois une tendance à davantage réaliser un effort vocal qu'un effort segmentaire, tout particulièrement pour de faibles récompenses (cf. Figure 5.13).

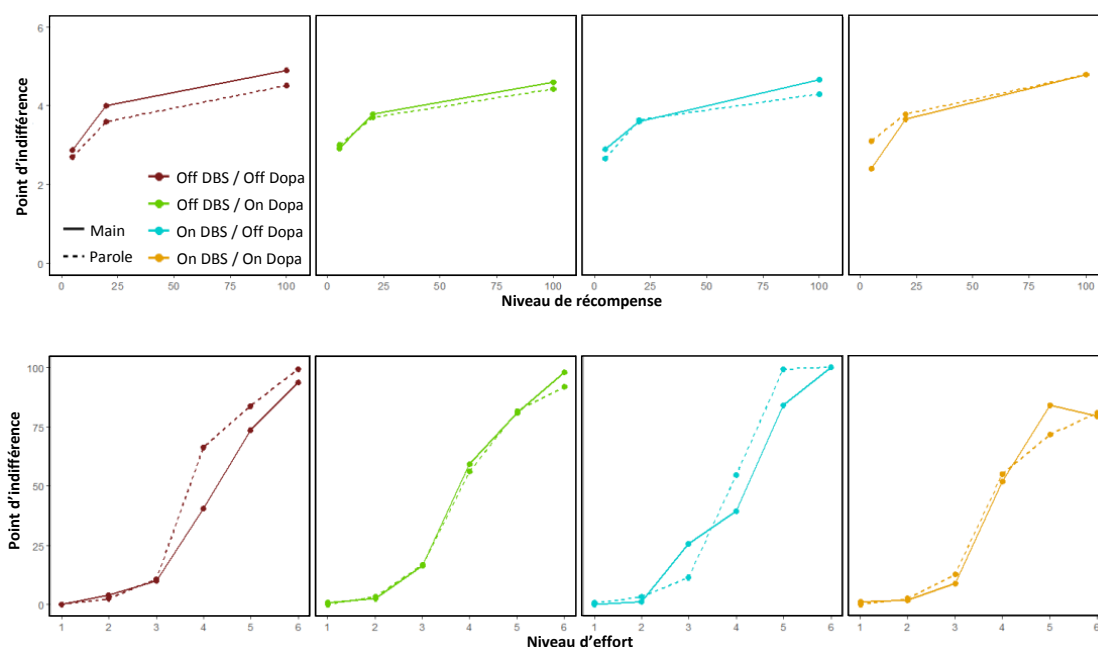


FIGURE 5.13 – Moyennes des points d'indifférence selon la condition de traitement, la sortie motrice, ainsi que le niveau (haut) de récompense et (bas) d'effort (Atkinson-Clement et al., étude en cours). DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique; Dopa : Lévodopa.

Dans un second temps, nous avons calculé pour chaque patient un score composite correspondant au point d'indifférence pour un effort moteur de la main moins celui de la parole. De fait, un score positif indique que la production de la parole est plus difficile qu'un effort de la main, à l'inverse, un score négatif indique qu'une production de parole est plus aisée. Nous pouvons observer que, quelle que soit la condition de traitement, les patients jugent qu'un effort impliquant la parole est plus coûteux qu'un effort de la main. De plus, cet effet semble plus important en

conditions sans traitement et avec stimulation subthalamique seule puisque quatre patients sur cinq acceptent nettement moins de réaliser un effort vocal qu'un effort de la main (cf. Figure 5.14).

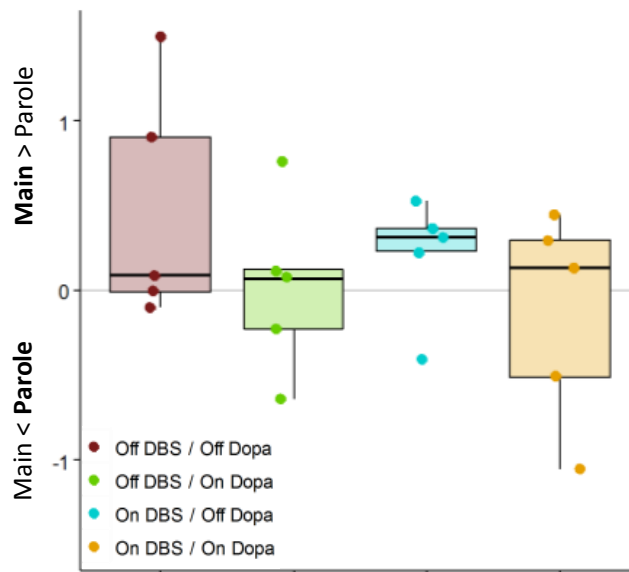


FIGURE 5.14 – Différences de points d'indifférence entre un effort vocal et un effort segmentaire selon la condition de traitement (Atkinson-Clement et al., étude en cours).

Un score positif suggère qu'un effort de la main est moins coûteux qu'un effort vocal. À l'inverse, un score négatif suggère qu'un effort vocal est moins coûteux qu'un effort segmentaire. DBS : Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique; Dopa : Lévodopa.

5.5.2 Des différences inter-individuelles

Comme le montrent les résultats précédents, il semble exister une importante disparité d'effets entre les patients. Ceci est cohérent avec la littérature présentée précédemment : les effets de la médication et de la stimulation subthalamique sont peu homogènes. De fait, nous avons réalisé une analyse plus qualitative, visant à identifier des facteurs susceptibles d'expliquer les réponses de nos participants. Le détail des données de chaque participant est disponible dans la Table 5.1 ci-dessous.

TABLE 5.1 – Données de la tâche de prise de décision, cliniques et d'auto-questionnaires par patients, ainsi que le degré de corrélation entre ces évaluations et la différence entre un effort moteur de la main et de la parole (Atkinson-Clement et al., étude en cours).

Patients	1	4	6	3	5	
Off Dopa / Off DBS *	-	-	+	+	+	
On Dopa / Off DBS *	-	-	+	+	+	
Off Dopa / On DBS *	-	+	+	+	+	
On Dopa / On DBS *	-	+	-	+	+	
Genre	F	M	M	M	M	R
Âge	65.5	45.6	62.3	56.7	75.3	.49
Durée de maladie (a)	14	8	17	31	13	.1
CH1 - Intensité	2.5	2.3	2.3	2	1.5	-.98
CH2 - Intensité	2.4	2.3	2	1.7	2	-.55
CH1/2 - Fréquence	130	150	160	130	130	-.31
LED	150	300	250	200	250	.39
UPDRS – I	3	0	0	1	4	.39
UPDRS – II – Off Dopa	8	14	12	8	19	.74
UPDRS – II – On Dopa	2	1	11	1	6	.11
UPDRS – III – Off/Off	21	44	37	16	34	.13
UPDRS – III – On DBS	7	17	14	5	17	.41
UPDRS – III – On/On	6	2	8	2	5	-.26
PDQ-39	44	14	66	58	30	-.24
VHI	29	5	3	35	77	.76
DIP	206	187	172	163	174	-.63
SPSRQ – Punition	28	32	29	47	38	.62
SPSRQ – Récompense	23	38	25	41	41	.8

* : Différences main moins parole, un score négatif suggère que l'effort vocal est moins coûteux, un score positif suggère qu'un effort segmentaire est moins coûteux; a : Années; CH1 : Électrode gauche; CH2 : Électrode droite; DBS : Stimulation subthalamique; DIP : Dysarthria Impact Profile; LED : Lévodopa équivalent dose au cours de l'étude; Off : Sans traitement; On : Avec traitement; PDQ-39 : Parkinson's Disease Questionnaire; R : Degré de corrélation entre le score composite représentant la différence d'acceptation entre un effort moteur de la main et un effort vocal, et la variable située sur la même ligne; SPSRQ : Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale (I : État mental, comportemental et thymique, II : Activités de la vie quotidienne; III : Examen moteur); VHI : Voice Handicap Index.

Les données montrent bien des effets variables des traitements selon les patients. Un seul patient considère la tâche de production de parole plus simple indépendamment de l'état de traitement. Un semble être plus en difficultés lorsque la stimulation est active. Un autre juge la production de parole plus facile seulement lors de la condition combinant Lévodopa et stimulation subthalamique. Enfin, les deux derniers jugent la tâche de production de parole plus difficile dans toutes les conditions de traitement.

À partir des données de chacun des individus et des degrés de corrélations, nous pouvons remarquer que certaines variables semblent pouvoir expliquer nos résultats. Notons que les corrélations ont été effectuées sur cinq patients et ne sont donc pas significatives. Seules les corrélations supérieures à 0.5 ont été considérées (0.5 à 0.7 : modérée ; supérieures à 0.7 : fortes). Les corrélations passant ces seuils sont représentées dans la Figure 5.15. Ainsi, il semblerait que l'intensité de stimulation soit impliquée, en particulier pour l'électrode gauche. Plus l'intensité est importante et plus les patients considèrent la tâche d'effort vocal comme étant moins coûteuse que la tâche de mouvements de la main. Cliniquement, nous remarquons que les patients qui considèrent la tâche vocale plus difficile sont aussi ceux qui expriment les difficultés de parole les plus importantes (corrélations avec le *VHI* [*Voice Handicap Index*] et le *DIP* [*Dysarthria Impact Profile*]) et ont le plus important handicap quant à leurs activités quotidiennes (*UPDRS – II*). Enfin, la difficulté de la tâche de production de parole semble être liée à des indicateurs d'impulsivité. Nous observons que le degré de sensibilité à une récompense et à une punition augmente à mesure que la difficulté de la tâche de production de parole augmente également. Le questionnaire *SPSRQ* (*The sensitivity to punishment and sensitivity to reward questionnaire*) utilisé ici n'est toutefois pas validé pour une population atteinte de la MP, mais a montré chez des individus sains des liens importants avec des échelles de désinhibition, de prise de risque, d'extraversion et d'impulsivité (Torrubia *et al.*, 2001).

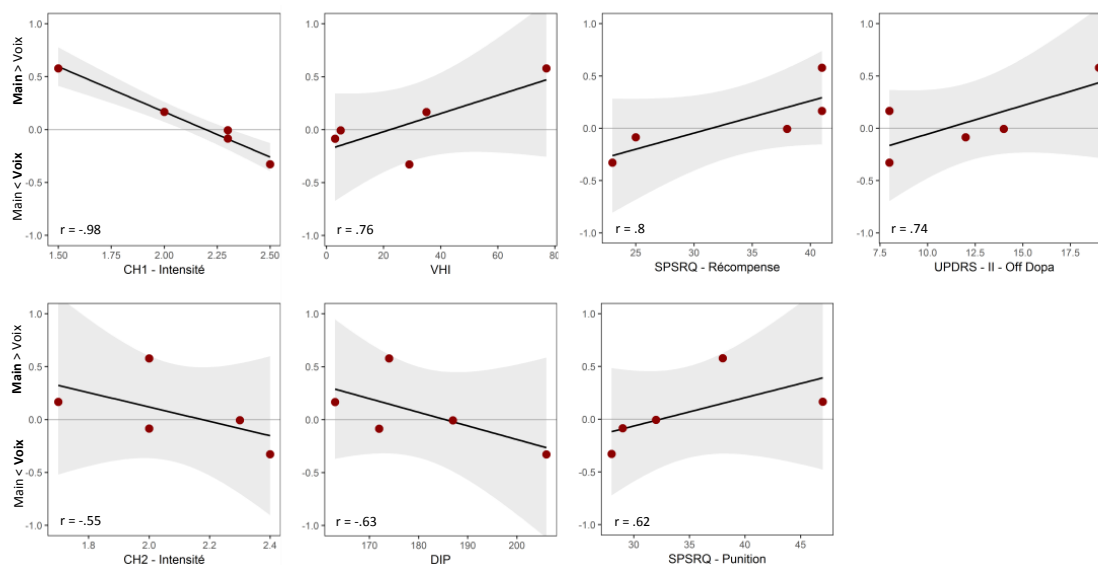


FIGURE 5.15 – Corrélations passant le seuil de $r=0.5$ entre le degré de difficulté de la tâche de parole en comparaison à la tâche d’effort segmentaire et des variables cliniques et d’auto-questionnaires (Atkinson-Clement *et al.*, étude en cours).

CH1 : Électrode gauche; CH2 : Électrode droite; DIP : Dysarthria Impact Profile; Dopa : Lévodopa; Off : Sans traitement; SPSRQ : Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire; UPDRS-II : Unified Parkinson’s Disease Rating Scale partie II; VHI : Voice Handicap Index.

5.5.3 Effort vocal et impulsivité

Bien que préliminaires, les résultats présentés laissent supposer qu’il pourrait exister un lien entre la production de parole et certains indicateurs de comportements que nous pourrions qualifier d’impulsifs. La corrélation observée entre le degré de difficulté à réaliser la tâche impliquant un effort vocal et le degré de sensibilité à une récompense et une punition le suggère. Ainsi, les circuits non dopaminergiques impliqués dans la production de parole pourraient être en partie partagés avec ceux de prise de décision. Nous pouvons formuler l’hypothèse que les régions frontales (gyrus frontal inférieur, cortex dorsolatéral préfrontal) et cingulaire antérieure soient impliquées de manière similaire chez les patients qui ont des difficultés de parole et chez ceux qui présentent des modifications de leurs mécanismes de prise de décision, pouvant conduire à des comportements impulsifs.

Pour exemple, le cortex frontal inférieur entretient des connexions directes avec le NST, observées en imagerie de diffusion (Aron *et al.*, 2007) et en connectivité fonctionnelle (Poldrack *et al.*, 2011). De plus, il est connu pour son implication dans la régulation des comportements motivés entre autres chez le sujet atteint de la MP au travers de l’hypothèse réactive du NST (pour revue :

Jahanshahi, Obeso, Rothwell, *et al.*, 2015). Également, il a été identifié comme étant impliqué dans les réseaux neuronaux de la production de parole (Hickok & Poeppel, 2004), et hyper-actif chez les patients atteints de la MP (indépendamment de l'état de traitement médicamenteux ; Arnold *et al.*, 2014). De plus, il semblerait en effet que la stimulation subthalamique entraîne une modification du fonctionnement du gyrus frontal inférieur, avec un hypo-métabolisme pour sa partie dorsale, et un hyper-métabolisme pour sa partie ventrale (Le Jeune *et al.*, 2010).

Quant au cortex dorsolatéral préfrontal, son rôle est également largement étudié dans la régulation des mécanismes décisionnels. Il semblerait par exemple qu'il exerce un rôle important dans le contrôle exécutif, en particulier lors de tâches basées sur des comportements motivés ou émotionnellement dépendants (Delgado *et al.*, 2008). Il serait impliqué dans les processus d'inhibition, principalement proactifs (pour revue : Jahanshahi, Obeso, Rothwell, *et al.*, 2015). Outre ces aspects, il semble projeter directement sur la partie médiale antérieure du NST (Voon *et al.*, 2017). Au même titre que le cortex frontal inférieur, le cortex dorsolatéral préfrontal a lui aussi montré des différences de fonctionnement entre des sujets sains et atteints de la MP lors de tâches de production de parole (Arnold *et al.*, 2014 ; Pinto, Thobois, *et al.*, 2004). Dans ce contexte, une stimulation du NST a par le passé été associée à un hypo-métabolisme du cortex dorsolatéral préfrontal, suggérant une modification du fonctionnement du réseau cortico-sous-cortical associatif (Haegelen *et al.*, 2010 ; Le Jeune *et al.*, 2010).

Enfin, le gyrus cingulaire antérieur semble être impliqué dans de nombreuses fonctions, dont la régulation des comportements motivés. Ainsi, il permettrait de faciliter l'exécution de réponses appropriées et inhiberait celles qui ne le sont pas (Paus *et al.*, 1993). Plus encore, le gyrus cingulaire antérieur serait directement impliqué dans l'évaluation d'un effort (Prevost *et al.*, 2010), qu'il soit d'ordre moteur (Croxson *et al.*, 2009) ou cognitif (Westbrook & Braver, 2016). Son rôle pourrait être déterminant dans l'évaluation du coût attribué à un effort moteur, en particulier pour un effort vocal. Ici encore, il semblerait que le gyrus cingulaire antérieur soit relié à la partie latérale antérieure dorsale du NST (Voon *et al.*, 2017). Enfin, lorsque les patients atteints de la MP bénéficient d'une stimulation subthalamique, il semblerait que cette dernière engendre un hypo-métabolisme au niveau du gyrus cingulaire antérieur, pouvant rendre compte des effets de la stimulation sur les comportements motivés (Le Jeune *et al.*, 2010), ainsi que sur la production de parole (Atkinson-Clement *et al.*, 2017b).

En ce qui concerne les effets de la stimulation subthalamique, nous suggérons qu'ils puissent être impliqués similairement tant sur les mécanismes décisionnels que sur la production de parole. Il apparaît que le rôle de la SCP sur les comportements impulsifs, ou du moins sur un défaut d'inhibition, soit en particulier expliqué par la position des électrodes de stimulation dans la partie associative-limbique du NST (partie antérieure latérale [cingulaire antérieur] et médiale [cortex dorsolatéral préfrontal]; Lalys *et al.*, 2013; Voon *et al.*, 2017). De même, certaines études suggèrent que la perte d'intelligibilité sous stimulation subthalamique est plus importante lorsque les électrodes sont en position latérale ou médiale, correspondant aux régions non-motrices du NST (Tripoliti *et al.*, 2011). Ainsi, nous pouvons suggérer que les mécanismes d'actions de la stimulation subthalamique sur la production de parole et les comportements impulsifs s'expliquent par une stimulation involontaire des boucles de régulation associatives et limbiques.

Au sein de notre modèle de production de parole (*cf.* Chapitre 4), nous accordions à ces trois régions un rôle compensatoire quant à la dysarthrie, en particulier impliquées dans la planification phonologique. Nous pouvons ici proposer plusieurs hypothèses liant la dysarthrie et certaines difficultés cognitives :

1) Il est possible que ces régions frontales soient altérées de manière concomitante chez les patients qui présentent des comportements impulsifs et chez ceux qui présentent une dysarthrie. Elles pourraient dans ce cas être atteintes directement, ou bien par le biais de connexions avec les circuits sous-corticaux et en particulier avec le NST. Ainsi, elles ne permettraient plus d'exercer un contrôle inhibiteur suffisant, ni de compenser la progression de la dysarthrie au moyen d'une planification phonologique effective. Cette hypothèse rendrait compte partiellement de l'évolution parallèle de difficultés cognitives et d'altérations de la parole que nous décrivions au début de ce chapitre.

2) Leur fonctionnement est dépendant de la charge cognitive associée à l'action à réaliser. Elles pourraient dans ce cas fonctionner normalement lors de tâches simples, mais ne seraient pas en mesure de jouer un rôle compensateur lors d'une tâche de production de parole si cette dernière est associée à un coût cognitif important. De fait, cette hypothèse évoque un coût cognitif associé à la production de parole dans la MP qui soit plus important que celui observable chez une population saine. Cette hypothèse permettrait quant à elle d'expliquer certaines altérations de la parole dépendantes de la tâche à réaliser, que nous décrivions également au début de ce chapitre (*e.g.* effet « *stop walking when talking* »).

En somme, le fonctionnement de ces régions frontales ne permettrait pas, d'une part de compenser partiellement les difficultés de production de parole, d'autre part d'exercer un contrôle inhibiteur suffisant. Nous postulons ici davantage pour une hypothèse cognitive, ou du moins cognitivo-attentionnelle, commune à la production de parole et aux mécanismes de prise de décision. De fait, la production de parole, et plus particulièrement la dysarthrie hypokinétique pourrait, dans une certaine mesure, être le fruit de dysfonctionnements non-moteurs, et plus précisément cognitivo-attentionnels.

En résumé

L'altération de la production de parole dans la maladie de Parkinson pourrait dans une certaine mesure être expliquée par des facteurs non-moteurs, évoluant conjointement mais pouvant aussi se majorer mutuellement.

Nos études portant sur les mécanismes de prise de décision ont montré des effets modérés de la Lévodopa et de la stimulation subthalamique. Toutefois, il semblerait que l'évaluation du coût d'un effort diffère selon sa nature : segmentaire ou vocal. Plus encore, cette évaluation semble liée à certains indicateurs en lien avec des comportements impulsifs.

C'est dans ce cadre que nous avons proposé deux hypothèses : 1) une altération conjointe de régions frontales chez les patients présentant une dysarthrie et des comportements impulsifs ; 2) une incapacité de ces mêmes régions à jouer un rôle compensateur lors d'une tâche de production de parole si cette dernière est associée à un coût cognitif trop important. Ainsi, elles joueraient d'une part un rôle compensateur important dans la production de parole, et seraient d'autre part largement indispensables aux processus de contrôle inhibiteur.

5.6 Article 3 - Atkinson-Clement *et al.*, draft

Decision making based on rewards and efforts : Effects of subthalamic nucleus high frequency stimulation and levodopa treatment in Parkinson's disease

Cyril Atkinson-Clement, Émilie Cavazzini, Alexandre Zénon, Tatiana Witjas, Frédérique Fluchère, Jean-Philippe Azulay, Christelle Baunez, Alexandre Eusebio

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

Decision making based on rewards and efforts: Effects of subthalamic nucleus high frequency stimulation and levodopa treatment in Parkinson's disease

Cyril Atkinson-Clement^{1,2}, Émilie Cavazzini¹, Alexandre Zénon^{3,4}, Tatiana Witjas^{2,5}, Frédérique Fluchère^{5,6}, Jean-Philippe Azulay^{2,5}, Christelle Baunez², Alexandre Eusebio^{2,5}

1 Laboratoire Parole et Langage, Aix-Marseille Université, CNRS, Aix-en-Provence, France.

2 Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, Aix-Marseille Université, CNRS, Marseille, France.

3 Institute of Neurosciences, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

4 Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, Université de Bordeaux, CNRS, Bordeaux, France.

5 APHM, CHU Timone, Department of Neurology and Movement Disorders, Marseille, France.

6 Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Aix-Marseille Université, CNRS, Marseille, France.

Corresponding author:

Cyril Atkinson-Clement, M.Sc.

Laboratoire Parole et Langage (LPL)

UMR 7309 - CNRS / Aix-Marseille Université

5 avenue Pasteur

13100 Aix-en-Provence, France



cyril.atkinson-clement@lpl-aix.fr

Keywords: Basal ganglia; Deep brain stimulation; Dopamine; Cost-benefit; Effort; Reward

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

Abstract

Background: It is now admitted that basal ganglia are involved in motivated behaviours. We have previously shown that the subthalamic nucleus (STN) activity is modulated in a task in which both reward and effort vary (Zénon, Duclos, et al., 2016). We have shown that STN activity can be predictive of acceptance at performing a cost/benefit task. The effect of a direct STN manipulation using high frequency deep brain stimulation (DBS) remained to be investigated in this task and compared to that of Levodopa.

Methods: We recruited 13 PD patients with STN-DBS and 13 healthy controls (HC). The experimental task involved to squeeze a dynamometer with a variable force to obtain a virtual variable reward under 4 conditions: without treatment, with Levodopa alone, with STN-DBS alone and with both. Statistical analyses consisted of generalised linear mixed models including the treatment condition, the reward value, the level of effort and their interactions. We analysed the acceptance rate, the decision time and the applied force on the dynamometer.

Results: First, we found that patients without treatment have a decreased acceptance rate and applied force comparatively to HC. Second, we observed that the same patients under Levodopa alone maintain their decreased acceptance rate with a rise of decision time in comparison to HC. Third, our results showed no difference between HC and patients under STN-DBS, with and without Levodopa.

Conclusion: Our findings suggest that Levodopa does not restore decision-making processes. In contrast, STN-DBS restores performance to the level of HC, inducing a normalisation of cost-benefit evaluation of net action value. We interpreted this last result as a better integration of input from orbitofrontal cortex (involved in reward valuation) and anterior cingulate, insula and supplementary motor area (involved in effort processing) under STN-DBS.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

1. Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder entailing several dopaminergic dysfunctions at the first step, conducting to motor impairments (resting tremor, akinesia and rigidity for the triad of cardinal motor symptoms [Marsden, 1994]), but also with cognitive and motivated dysfunctions. For example, PD is frequently associated with hypodopaminergic symptoms like depression, apathy or anhedonia (see Kaji & Hirata, 2011 for a review). Levodopa (the reference pharmacological treatment) and, in more advanced PD, high frequency deep brain stimulation (DBS; particularly in the subthalamic nucleus [STN]) are both very effective at reducing motor symptoms. However, it is now well admitted that both these treatments also impact motivated behaviours.

1.1. Levodopa and decision making

Dopamine is known for its implication in motor actions and motivated behaviours. For PD, Levodopa can induce a hyperdopaminergic state that can impact decision-making processes and in some instances, cause impulsive behaviours (Arduin et al., 2009; Garcia-Ruiz et al., 2014; Grosset et al., 2006; Poletti et al., 2013; Zhang et al., 2014). According to previous computational model for decision-making, hyperdopaminergic state could lead to a failure at processing cognitive valuation and integration (Frank, 2004). Experimental data suggest many implications of Levodopa: reduce the ability to stop an incorrect action (Fluchère et al., 2015); compute the expected value of an effort (Zénon, Devesse, & Olivier, 2016); decrease the value of a low reward and increase the value of high reward (Chong et al., 2015). Finally, dopamine treatment seems to increase the use of sub-optimal strategies during dynamic decision-making task (Osman et al., 2014).

1.2. Subthalamic nucleus and decision making

STN is a key structure of basal ganglia, involved in motor abilities regulation, but also in cognitive and emotional behaviours regulation. STN-DBS improves the motor symptomatology of PD, but could

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

lead to decision-making processes changes due to the many connections between STN and subcortical and cortical territories (e.g. frontal, insular, cingulate, parietal and temporal cortices; Lambert et al., 2012), related to STN functional sub-territories (Joel & Weiner, 1997). In the past, STN has been integrated in computational models to better understand its functions on decision-making (i.e. Bogacz & Gurney, 2007; Frank, 2006; Frank, Samanta, Moustafa, & Sherman, 2007) but the operating mode is still debated: it can slow down decision process to let the system choose the best answer and avoid impulsive choices (reactive hypothesis: Frank et al., 2007; proactive hypothesis: Ballanger et al., 2009; for revue: Jahanshahi, Obeso, Rothwell, & Obeso, 2015), or it is directly involved in the cost-benefit valuation of net action value (Lardeux, Pernaud, Paleressompouille, & Baunez, 2009; Zénon, Duclos, et al., 2016). Regarding studies based on rodent model, it was reported that STN (with lesions, DBS and recording) is involved in motivated behaviours, attention, control of inhibition and impulsive behaviours (for revues: Dawn M. Eagle & Baunez, 2010; Jahanshahi, Obeso, Baunez, Alegre, & Krack, 2015). Therefore, the effect of a direct STN manipulation by high frequency stimulation on decision-making processes remained to be investigated.

1.3. Synergy effect of Levodopa and subthalamic stimulation

The effect of synergy between both Levodopa and STN-DBS was insufficiently explored. To the best of our knowledge, no study assessed this possible effect on decision-making processes. Nevertheless, some studies report deleterious effects of association of both Levodopa and STN-DBS for speech production (Pinto et al., 2014) or facial emotion recognition (Martial et al., 2014).

STN playing a potential role in subjective value encoding (Zénon, Duclos, et al., 2016) and Levodopa increase the use of sub-optimal strategies (Osman et al., 2014), we can suggest that an association of these treatments can have a different impact than the effect of each taken separately. Inversely, these two treatments could have an additive effect. It has been shown that both Levodopa and STN-DBS can induce an additive synergic psychotropic effect (Funkiewiez et al., 2003).

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

1.4. Objectives

The aim of the present work was to determine the influence of STN-DBS, Levodopa and the association of both treatments on effort-based and reward-based decision-making, using the same paradigm that was used in a previous study (Zénon, Duclos, et al., 2016) and close to another study (Chong et al., 2015). On the one hand, this paradigm has shown that the STN is involved in the coding of a subjective value of reward and effort (Zénon, Duclos, et al., 2016). On the other hand, Levodopa tends to reduce the tendency to realise an effort for a weak reward and to increase for a significant reward (Chong et al., 2015). However, no study addressed the combined effect of both STN-DBS and Levodopa.

2. Material and methods*2.1. Patients*

Seventeen idiopathic PD patients previously operated by STN-DBS and fulfilled the UK Parkinson's disease Brain Bank Criteria (Gibb & Lees, 1988) for the diagnosis of idiopathic PD were recruited in the Neurological wards of Marseille University Hospital. The surgical procedure of electrodes implantation was previously described (Fluchere et al., 2014). The stimulation electrodes corresponded to the model 3389 (Medtronic Neurological Division) with 4 plots of 1.27mm of diameter and 1.5mm of length separated by 2mm. Only 13 patients performed the entire experiment, the four others were excluded for clinical reasons (e.g. excessive motor impairment to perform the task; difficulty to understand instructions). Clinical characteristics of the patients and STN-DBS parameters are provided in **Table 1**. In a second step, 13 matched in age and gender healthy controls were recruited. This project (ANR-09-MNPS-028-01) was realised in accordance with the local ethics committee, national legislation and in compliance with the Declaration of Helsinki (World Medical Association General Assembly, 2004). The patients were included after providing written informed consent.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

Table 1. Clinical data and STN-DBS parameters of the Parkinson’s disease patients.

Patients	Gender	Disease duration (years)	STN-DBS duration (months)	LED (mg)	STN-DBS parameters (left)				STN-DBS parameters (right)			
					V	Hz	µs	contacts	V	Hz	µs	contacts
3	M	14	24	300	2.4	130	60	2	2.1	130	60	6
4	F	11	13	250	2.2	180	60	1	1.8	180	60	10
5	M	5	8	250	2.7	130	60	2	2.5	130	60	9
6	M	10	6	250	2.4	150	60	1	2.3	150	60	10
7	M	23	13	350	2.6	130	60	2	2.6	130	60	11
9	M	7	12	300	2.9	130	60	2	3.5	130	60	10
10	F	12	59	300	3.5	130	60	2	2	130	60	7
12	M	13	36	300	2.6	130	60	2	2.6	130	60	11
13	M	9	12	250	2.5	130	60	2	2.7	130	60	9
14	F	8	11	300	1.8	130	60	2	1.9	130	60	8
15	M	18	6	350	2.5	130	60	1	2.7	130	60	11
16	M	18	38	200	1.5	170	60	1	1.7	170	60	8
17	M	10	12	350	2.5	210	60	2	2.3	210	60	8
M		12.1	19.2	288.5	2.47	144.6			2.36	144.6		
± SD		± 5	± 15.9	± 46.3	± 0.48	± 26			± 0.48	± 26		

Contacts: locations of STN-DBS current delivery on the 4 possible contacts along the electrode (generator case positive, electrode contact negative); Hz: STN-DBS frequency, in hertz; F = female; LED: levodopa equivalent dose during the experiment; M = male; µs: STN-DBS pulse width, in microseconds; SD = standard deviation; STN-DBS = subthalamic nucleus high frequency deep brain stimulation; V: STN-DBS voltage, in volts.

All participants were screened for depression (Beck Depression Inventory [BDI; Beck & Beck, 1972]; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS; Montgomery & Asberg, 1979]), anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale [HAM-A; Hamilton, 1959]), apathy (Lille Apathy Rating Scale [LARS; Sockeel et al., 2006]), impulsivity (Minnesota Impulsive Disorders Interview [MIDI; Christenson et al., 1994]), cognition (Mattis Dementia Rating Scale [MDRS; Mattis, 1976] and quality of life (Parkinson’s Disease Questionnaire – 39 [PDQ-39; Jenkinson, Fitzpatrick, Peto, Greenhall, & Hyman, 1997]). In addition, we assessed the motor impairment during the four treatment conditions (without treatment [Off DBS / Off Dopa], with Levodopa alone [Off DBS / On Dopa], with STN-DBS alone [On DBS / Off Dopa] and with both [On DBS / On Dopa]) with the UPDRS part III (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; Fahn, Elton, & Members of the UPDRS Development Committee, 1987). Demographics and clinical data are available in **Table 2**.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

Table 2. Demographics and clinical data of the Parkinson's disease patients and healthy controls.

	PD	HC	p-value
N (M/F)	13 (10/3)	13 (10/3)	-
Age	56.4 ± 9.2	57.3 ± 8.9	0.93
UPDRS-I	1.2 ± 1.7	-	-
UPDRS-II (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	10.5 ± 4.6	-	-
On/On	4.2 ± 3.1	-	-
UPDRS-III (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	34.9 ± 11.1	-	-
On/Off	13.1 ± 8.6	-	-
Off/On	10 ± 4.8	-	-
On/On	5.4 ± 3.9	-	-
UPDRS-IV	4.4 ± 2.7	-	-
Schwab & England (STN-DBS / L-Dopa)			
Off/Off	75.4 ± 15.6	-	-
On/On	94.6 ± 6.6	-	-
Depression			
BDI	8.5 ± 5.1	3.1 ± 4	0.001
MADRS	3.2 ± 2.9	2.6 ± 3.9	0.28
Anxiety			
HAM-A	2.5 ± 2.6	3 ± 3.3	0.77
Apathy			
LARS	-31.1 ± 4.7	-28.6 ± 3.7	0.18
Impulsivity			
MIDI	0.6 ± 1.3	0.8 ± 1.5	1
Cognition			
MDRS	139 ± 3.7	142 ± 2.3	0.018
Phonemic fluency	22.3 ± 5.8	26.1 ± 6.6	0.21
Semantic fluency	27.5 ± 7.2	32.6 ± 4.3	0.004
Trail Making Test (% difference B-A)	111 ± 74.1	88.1 ± 36.6	0.9
Quality of life			
PDQ-39	42.1 ± 20.2	-	-

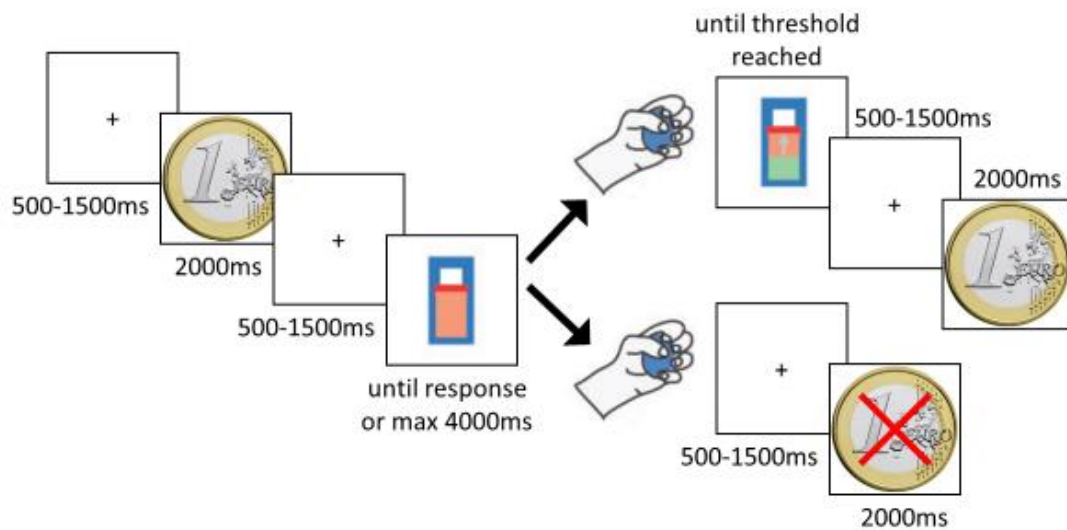
-: no available; BDI: Beck Depression Inventory; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; LARS: Lille Apathy Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDRS: Mattis Dementia Rating Scale; MIDI: Minnesota Impulsive Disorders Interview; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire – 39; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (I: Non-motor aspects of experiences of daily living ; II: Motor aspects of experiences of daily living; III: Motor evaluation; IV: Motor complications); p-value: nonparametric Kruskal-Wallis Test.

2.2. Task

The patients were instructed to squeeze a dynamometer with variable force (12 levels) and with a promise of a variable virtual monetary reward (5c, 20c, 100c). The task started with a 500-1500ms display of a fixation cross over. Fixation was followed by the display of the reward cue. The second cue indicated the level of force needed for the forthcoming task and was represented as a vertical

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

gauge with a horizontal bar indicating the level required, hereafter called the threshold. When the second cue appeared, the patients had to decide whether they accepted the trial. In case they accepted, they just had to start pressing the dynamometer, following which the level in the gauge raised with a speed proportional to the force applied on the dynamometer. The speed was computed so that filling the gauge completely required exerting a force equal to maximal voluntary contraction (MVC) for 7.6s. The 12 levels used in the task were equivalent to 0.5, 0.725, 0.95, 1.0, 1.45, 1.9, 2.0, 2.9, 3.8, 4.0, 5.8, and 7.6s at MVC, although as noted above, subjects were free to vary how these effort levels were achieved by trading duration for force. After the level indicated on the gauge reached the threshold, there was a 500-1500ms fixation screen, followed by the reward feedback, accompanied by a bell sound, with the sentence "You win", shown for 2000ms (**Fig.1**). Any squeezing of the bulb before the effort cue onset stopped the trial immediately. When the patients wished to refuse the proposed trial, they had to withhold their response for 4s, after which a display of the reward amount they had refused was shown crossed in red on the screen for 2000ms. Intercue intervals were randomised so as to limit the expectancy of the upcoming cue and any related preparation. The probability of the 36 conditions (3 reward x 12 force) was equal and they appeared in a randomised order. Due to time constraints, only the dominant hand performed the grip task.

Figure 1. Experimental design of the study.

2.3. Procedure

After the patients were installed, they had first to perform three maximal voluntary contractions by squeezing the pressure bulb as hard as possible to adjust the efforts required during the following block. Vocal encouragements were systematically provided during this exercise. Patients were then trained on the task with a slowed-down version in which a break was added between each phase, allowing the experimenter to explain the meaning of each phase and the responses that were expected from them. Then, each patient performed four 8-min blocks of the task On and Off STN-DBS, with a total of 128 min on task realised on two half-day (one with On Levodopa and one with Off Levodopa). Each block included an average of 30.8 ± 2.6 trials. The Off Levodopa sessions were realised after an overnight (at least 12 hours) of PD treatment withdrawal (Langston et al., 1992). The On Levodopa sessions were undertaken at least 60 min after medication consumption. The Off/On STN-DBS sessions were undertaken at least 20 min after STN-DBS switched Off/On. For example, during the first day, a patient realised one session without any treatment (4 blocks of 8 min) followed by one session with active STN-DBS (4 blocks of 8 min). During the second day, the same patient

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

realised one session with both Levodopa and active STN-DBS (4 blocks of 8 min) followed by one session with only Levodopa (4 blocks of 8 min).

2.4. Statistical analyses

All statistical analyses were conducted with R software (R Core Team, 2013) and SAS 9.3 Software (SAS Institute, Cary, NC, USA). All clinical and demographic comparisons consisted of non-parametric statistics (Kruskal-Wallis test). For other variables, we ran Generalised Linear Mixed Models (GLMM – GLIMMIX Procedure). The model included systematically the treatment condition (Off DBS / On Dopa; Off DBS / On Dopa; On DBS / Off Dopa; On DBS / On Dopa; HC), the reward cue value (5c; 20c; 100c), the effort cue value (from 1 to 12) and all their interactions. Participants were included as random effects, taking account of the between-subject variations of intercepts and all fixed effect slope. Moreover, the association between each patient and his matched healthy control were included in our analyses. Three variables were analysed, the acceptance rate (logit), the decision time (Gaussian) and the time to complete each item (log; equivalent to the exerted force). Acceptance rate corresponding of the successful trial and tried but failed trial.

3. Results

3.1. Demographic and clinical results

First, we compared demographic and clinical data between PD and healthy control groups. We found no significant difference in age, validating the matching of our groups. Regarding clinical data, we found some differences between PD patients and HC in the “*motor aspects of experiences of daily living*” (UPDRS part II Off Levodopa: $\text{Chi}^2=21.4$, $p<0.001$; UPDRS part II On Levodopa: $\text{Chi}^2=16.7$, $p<0.001$), Schwab and England scale (Off Levodopa: $\text{Chi}^2=21.6$, $p<0.001$; On Levodopa: $\text{Chi}^2=7.4$, $p=0.006$), BDI ($\text{Chi}^2=9.8$, $p=0.001$), MDRS ($\text{Chi}^2=5.5$, $p=0.018$), semantic fluency ($\text{Chi}^2=7.8$, $p=0.004$)

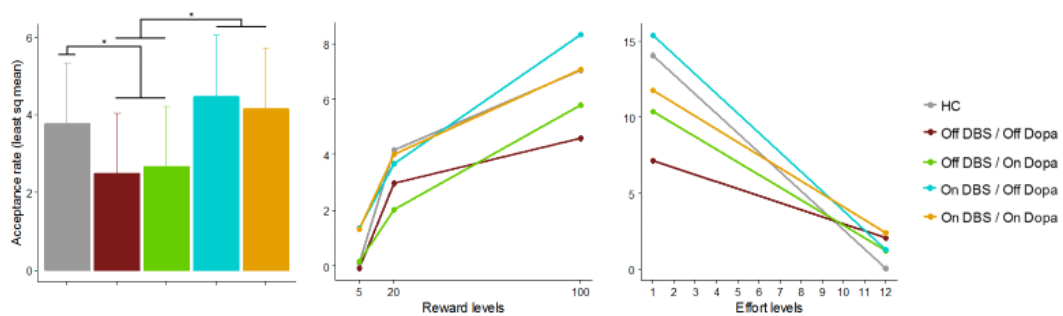
Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

and PDQ-39 ($\chi^2=9.9$, $p=0.001$). Moreover, we found a treatment effect on the UPDRS part II scores ($\chi^2=11$, $p<0.001$) and Schwab and England scale ($\chi^2=12.2$, $p<0.001$).

3.2. Acceptance rate

We performed a GLMM to analyse the effect of the reward and effort conditions on the probability to accept each trial. As expected, the acceptance rate increased with reward value ($F(2,24)=28.55$, $p<0.0001$) and decreased with the effort required ($F(1,12)=63.66$, $p<0.0001$). In addition, the treatment condition had a significant effect on the acceptance rate ($F(4,48)=3.59$, $p=0.0063$) and we observed a significant interaction between treatment condition and the reward value ($F(8,96)=3.25$, $p=0.0011$) and effort magnitudes ($F(4, 48)=2.61$, $p=0.0334$; **Fig.2**). In a second step, contrast analyses between each treatment conditions revealed that patients Off DBS / Off Dopa and Off DBS / On Dopa have a decrease of acceptance rate comparatively to HC (respectively: $p=0.0127$; $p=0.0404$). Similarly, patients Off DBS / Off Dopa accepted less often to execute the task than patients under STN-DBS with ($p=0.0049$) and without Levodopa ($p=0.0226$), and particularly for low efforts.

Figure 2. Acceptance rate (least square mean) by treatment (left), reward condition (middle) and effort required (right).



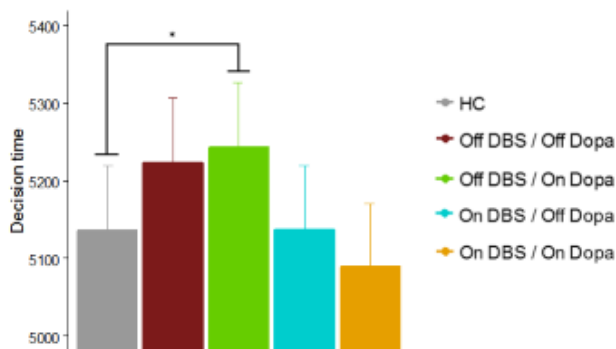
*: p-value < 0.05.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

3.3. Decision time

The results of the GLMM analysis on decision time revealed a significant main effect of the reward value ($F(2,24)=6.04$, $p=0.0024$), the effort magnitude ($F(1,12)=27.05$, $p<0.0001$) and the treatment condition ($F(4,48)=2.48$, $p=0.0419$, **Fig.3**) but no significant interaction. Contrasts between each treatment condition revealed only one significant difference, namely an increase of decision time for the condition Off DBS / On Dopa comparatively to the HC group ($p=0.0374$).

Figure 3. Decision time (in milliseconds) by treatment.



*: p-value < 0.05.

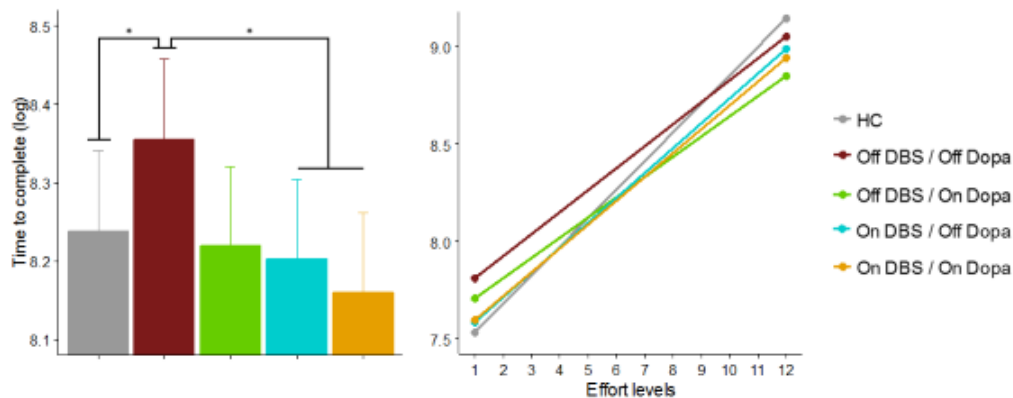
3.4. exerted force

In a last step, we considered the time to complete each trial, corresponding to the exerted force on the dynamometer. As expected, the GLMM analysis revealed an effect of effort ($F(1,12)=397.75$, $p<0.0001$), but also a significant effect of the treatment condition ($F(4,48)=2.51$, $p=0.0397$) and an interaction between the effort magnitude and the treatment condition ($F(4,48)=2.72$, $p=0.028$). Contrast analyses revealed a significant increase of the time to complete each trial for patients in the Off DBS / Off Dopa condition comparatively to HC ($p=0.0185$), On DBS / On Dopa ($p=0.007$) and On DBS / Off Dopa conditions ($p=0.0318$). For the interaction between the treatment condition and the

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

effort level, we observed significant differences between HC group and patients in Off DBS / Off Dopa ($p=0.01$) and Off DBS / On Dopa conditions ($p=0.008$; **Fig.4**).

Figure 4. Time to complete (log) by treatment (left) and effort required (right).



*: p -value < 0.05.

4. Discussion

Our data revealed three major findings. First, we reported that patients without any treatments had a decrease of the acceptance rate and force applied compared to controls. Second, and interestingly, we found no difference on any variable between the conditions without any treatment and under Levodopa alone, suggesting that dopaminergic network is not involved alone in decision-making processes recruited in our experimental task. Third, STN-DBS normalised the patients' behaviour during this task (with neither difference with the HC group for acceptance rate, decision time and force applied).

4.1. Parkinson's disease and cost-benefit valuation

Our first outcome concerned the comparison between HC and patients without any treatment. We here report that patients without treatments had a decrease of their acceptance rate and their exerted force compared to HC. These result represent a significant contribution to our previous study

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

which used the same task, but did not include a HC group (Zénon, Duclos, et al., 2016). A previous study with effort-based decision-making reported also a decrease of the acceptance rate for PD patients without treatment comparatively to HC (Chong et al., 2015), except for high reward. However, in our study, we observed a decrease of acceptance rate for all rewards and particularly for low efforts. This result reinforces the hypothesis that striatal dysfunction induces a decrease of the motivation to exert an action to obtain a reward. This suggests that PD induces a modulation of cost-benefit valuation by decreasing the value of a reward and increasing the cost of an effort.

4.2. Levodopa and cost-benefit valuation

Surprisingly, we did not observe any difference between the condition without any treatment and under Levodopa alone on acceptance rate, decision time and exerted force. The scientific literature on the effect of dopamine on decision-making processes are heterogeneous.

On the one hand, a large part of researches suggested that dopamine is strongly involved in decision-making processes, even in effort-based context (Beierholm et al., 2013; Chong et al., 2015; Salamone, 2009; Salamone, Correa, Farrar, & Mingote, 2007; Treadway et al., 2012; Wardle, Treadway, Mayo, Zald, & de Wit, 2011; Zénon, Duclos, et al., 2016). In this context, the effects of Levodopa were interpreted as a correction of motivational deficit induced by striatal dysfunction (Chong et al., 2015). On the other hand, some studies observed that dopaminergic treatment have no influence on inhibitory processes (Obeso, Wilkinson, & Jahanshahi, 2011), consolidated by neuroimaging study that revealed that dopaminergic treatments influenced motor pathway, but not cognitive networks (Jubault, Monetta, Strafella, Lafontaine, & Monchi, 2009). Previous study suggested that dopamine have no effect on the exerted force in an effort-constrained task, but increased the willingness to exert greater effort in a time-constrained task (Zénon, Devesse, et al., 2016). Authors of this research suggested that dopamine have none effect on the cost representation but is involved in the modulation of how much effort a given reward is worth.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

Based on our findings and a part of scientific literature, we suggest that dopamine is not involved (or not alone) in cost-benefit valuation processes. This could explain also why the effect of dopamine on decision-making processes depend of the dose consumed (van Wouwe, Ridderinkhof, Band, van den Wildenberg, & Wylie, 2012) and the task (Graef et al., 2010; Huang et al., 2015).

4.3. STN-DBS modulate the implication of Levodopa

To our knowledge, our study is the first to explore effort-based and reward-based decision-making with the effects of both Levodopa and high frequency STN-DBS in human parkinsonian patients. It is acceptable to suggest that high frequency STN-DBS could have effects even when it is turning Off. For example, it was previously reported that STN-DBS could leads to neuroplastic reorganisations (van Hartevelt et al., 2014). In addition, another study focused on subthalamic local field potential recording revealed that beta band power was significantly decrease 6 and 12 months after surgery (independently of electrical stimulation parameters), and this decrease were correlated to motor UPDRS improvement (Trager et al., 2016). These results suggest that long term high frequency STN-DBS exert plasticity in the sensorimotor pathway. A reorganisation mechanism could explain that the effect of Levodopa in decision-making were different pre- and post-surgery of STN-DBS. These results suggest an absence of a simple relationship between cost-benefit valuation and dopamine (Kurniawan, Guitart-Masip, & Dolan, 2011), particularly after DBS surgery.

4.4. STN-DBS normalise cost-benefit valuation

Lastly, our study suggests that STN-DBS could normalise the cost-benefit valuation of net action value in PD. We observed a similar acceptance rate between PD under DBS (with and without Levodopa) and HC, but also a similar decision time and exerted force. However, a large part of scientific research suggested that a lesioning or a high frequency STN-DBS induces a modification of decision-making processes which could lead to impulsive behaviours in rat (e.g. (Baunez, Nieoullon, & Amalric,

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

1995; D. M. Eagle et al., 2008)) and human (e.g. Cavanagh et al., 2011; Coulthard et al., 2012). In this regard, we propose two hypotheses.

Firstly, STN-DBS is not equivalent to a lesion of the STN. The classical view suggested that STN-DBS could inhibit the STN. However, recent hypotheses suggested also that DBS could induce an increase of STN output (McIntyre & Hahn, 2010), a reduction of noisy activities such as abnormal oscillations (Brown & Eusebio, 2008), or a normalisation effect by a dissociation between input and output signals (Chiken & Nambu, 2016). We can interpret our results as a normalisation of decision-making processes under STN-DBS. This normalisation may be caused by a better integration of input signals from orbitofrontal cortex (involved in reward-based decision-making [Padoa-Schioppa & Cai, 2011]) and anterior cingulate, insula and supplementary motor area (involved in effort processing [Croxson, Walton, O'Reilly, Behrens, & Rushworth, 2009; Zénon, Sidibe, & Olivier, 2015]). More precisely, we hypothesise that STN-DBS could normalise decision-making processes with a normalisation of cost-benefit valuation (Zénon, Duclos, et al., 2016), which would express through a normalisation in the control of the attribution of a motor effort required for a response (Tan et al., 2015). Furthermore, one study reported that STN neurons encode mainly positive outcomes (Rossi et al., 2017), suggesting in our case that STN-DBS could normalise the reward-valuation in PD patients. Therefore, and with extreme decision-making deregulation, some studies reported that high frequency STN-DBS could normalise some behaviours. For example, STN-DBS induces a reduction of re-escalation of heroin consumption (Wade et al., 2016) or a decrease of the reinforcing properties of cocaine in a rat addiction model (Hachem-Delaunay et al., 2015). For STN-DBS in human parkinsonian patients, some studies reported an improvement of inhibition control (for review: (Jahanshahi, Obeso, Baunez, et al., 2015)).

Secondly, we can suggest that STN-DBS induces a deregulation of cost-benefit valuation processes in two cases. On the one hand, STN seems to be particularly involved in conflicting situations. Computational models suggested that STN is recruited in the case of cognitive conflict between the

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making decision variables (Cavanagh et al., 2011; Frank et al., 2007; Zavala et al., 2013). Even if our experimental task can lead to conflictual situations (Zénon, Duclos, et al., 2016), we suggest that the degree of conflict is not sufficient to observe a deregulation of cost-benefit valuation. On the other hand, sub-territories of the STN seems to be have specific connections and different functional implications (Joel & Weiner, 1997). Classically, the anterior part of the STN is considered as well as the most implicated in motivated behaviours (Karachi et al., 2009) with the highest increase of behavioural changes after STN-DBS (Tsai et al., 2007). But other sub-territories are involved in decision-making processes. For example, the stimulation of the ventral part of the STN (limbic territory) is directly associated with both an increase of impulse behaviours (Hershey et al., 2010; Rodriguez-Oroz et al., 2011) and a normalisation of switching performance (Greenhouse, Gould, Houser, & Aron, 2013). Conversely, the stimulation of the dorsal part of the STN (motor territory) improve inhibitory control (van Wouwe et al., 2017) but have none effect on switching performance (Greenhouse et al., 2013) In short, a ventral position of STN-DBS induces a modulation of executive functions, involved in motivated behaviours and decision-making processes, and more precisely, on the cost-benefit integration.

We hypothesised that STN-DBS could induce a normalisation of cost-benefit valuation depending of several parameters related to the nature of the task, and the implication of different territories of the STN.

4.5. Limitations of the study

As to the methodological aspects, previous studies confirmed that the presence of the experimenter in the room has no effect (Zénon, Duclos, et al., 2016), as well as using a virtual monetary reward does not represent a limitation because the neuroimaging explorations revealed that real and fictive rewards recruit overlapping neural networks (Bickel, Pitcock, Yi, & Angtuaco, 2009). In addition, motor improvement due to treatments effects seemed to be not involved in a comparable task

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

(Chong et al., 2015). In addition, the moderate changes observed between some conditions are probably due to the restricted number of participants. However, it is also consistent with the fact that our statistical analyses have stringent thresholds, reinforcing the robustness of our significant results.

5. Conclusion

Our findings showed that PD alters decision-making processes which may not be caused by dopamine depletion since Levodopa did not fully restore these processes. Only high frequency STN-DBS, with or without Levodopa seemed able to normalise cost-benefit valuation. We hypothesised that STN-DBS could help to restore the integration of input from cortical territories in relation to rewards and efforts valuation. However, these results should be considered with cautions because the nature of motor action seems to be decisive (Huang et al., 2015).

6. Financial disclosure & competing interests

This study was sponsored by Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, and funded by the Agence Nationale de la Recherche (France, ANR-09-MNPS-028-01). C. Atkinson-Clement received a PhD grant funded by the PACA Regional Council and Orthomalin. The authors have no financial involvement with any organisation or entity with a financial interest or conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

7. References

- Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P.-M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., & Krack, P. (2009). Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson. *Revue Neurologique*, *165*(11), 845–856. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.06.003>
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., ... Strafella, A. P. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Annals of Neurology*, *66*(6), 817–824.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

- Baunez, C., Nieoullon, A., & Amalric, M. (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *The Journal of Neuroscience*, *15*(10), 6531–6541.
- Beck, A. T., & Beck, R. W. (1972). Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate Medicine*, *52*(6), 81–85.
- Beierholm, U., Guitart-Masip, M., Economides, M., Chowdhury, R., Düzel, E., Dolan, R., & Dayan, P. (2013). Dopamine Modulates Reward-Related Vigor. *Neuropsychopharmacology*, *38*(8), 1495–1503. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.48>
- Bickel, W. K., Pitcock, J. A., Yi, R., & Angtuaco, E. J. C. (2009). Congruence of BOLD Response across Intertemporal Choice Conditions: Fictive and Real Money Gains and Losses. *Journal of Neuroscience*, *29*(27), 8839–8846. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5319-08.2009>
- Bogacz, R., & Gurney, K. (2007). The Basal Ganglia and Cortex Implement Optimal Decision Making Between Alternative Actions. *Neural Computation*, *19*(2), 442–477. <https://doi.org/10.1162/neco.2007.19.2.442>
- Brown, P., & Eusebio, A. (2008). Paradoxes of functional neurosurgery: Clues from basal ganglia recordings. *Movement Disorders*, *23*(1), 12–20. <https://doi.org/10.1002/mds.21796>
- Cavanagh, J. F., Wiecki, T. V., Cohen, M. X., Figueroa, C. M., Samanta, J., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nature Neuroscience*, *14*(11), 1462–1467. <https://doi.org/10.1038/nn.2925>
- Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *The Neuroscientist*, *22*(3), 313–322. <https://doi.org/10.1177/1073858415581986>
- Chong, T. T.-J., Bonnelle, V., Manohar, S., Veromann, K.-R., Muhammed, K., Tofaris, G. K., ... Husain, M. (2015). Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex*, *69*, 40–46.
- Christenson, G. A., Faber, R. J., de Zwaan, M., Raymond, N. C., Specker, S. M., Ekern, M. D., ... Eckert, E. D. (1994). Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *55*(1), 5–11.
- Coulthard, E. J., Bogacz, R., Javed, S., Mooney, L. K., Murphy, G., Keeley, S., & Whone, A. L. (2012). Distinct roles of dopamine and subthalamic nucleus in learning and probabilistic decision making. *Brain*, *135*(12), 3721–3734. <https://doi.org/10.1093/brain/aws273>
- Croxson, P. L., Walton, M. E., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J., & Rushworth, M. F. S. (2009). Effort-Based Cost-Benefit Valuation and the Human Brain. *Journal of Neuroscience*, *29*(14), 4531–4541.
- Eagle, D. M., Baunez, C., Hutcheson, D. M., Lehmann, O., Shah, A. P., & Robbins, T. W. (2008). Stop-Signal Reaction-Time Task Performance: Role of Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 178–188. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm044>
- Eagle, Dawn M., & Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(1), 50–72. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.07.003>
- Fahn, S., Elton, R., & Members of the UPDRS Development Committee. (1987). *Recent developments in Parkinson's Disease* (Vol. 2). Florham Park: Macmillan Health Care Information.
- Fluchère, F., Deveaux, M., Burle, B., Vidal, F., van den Wildenberg, W. P. M., Witjas, T., ... Hasbroucq, T. (2015). Dopa therapy and action impulsivity: subthreshold error activation and suppression in Parkinson's disease. *Psychopharmacology*, *232*(10), 1735–1746. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3805-x>
- Fluchere, F., Witjas, T., Eusebio, A., Bruder, N., Giorgi, R., Leveque, M., ... Regis, J. (2014). Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(10), 1167–1173. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305323>
- Frank, M. J. (2004). By Carrot or by Stick: Cognitive Reinforcement Learning in Parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940–1943. <https://doi.org/10.1126/science.1102941>
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*, *19*(8), 1120–1136.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, *318*(5854), 1309–1312.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Krack, P., Fraix, V., Van Blercom, N., Xie, J., ... Pollak, P. (2003). Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(5), 524–530. <https://doi.org/10.1002/mds.10441>
- Garcia-Ruiz, P. J., Martinez Castrillo, J. C., Alonso-Canovas, A., Herranz Barcenas, A., Vela, L., Sanchez Alonso, P., ... Mahillo Fernandez, I. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(8), 840–844. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306787>
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, *38*(9), 1402–1406.
- Graef, S., Biele, G., Krugel, L. K., Marzinzik, F., Wahl, M., Wotka, J., ... Heekeren, H. R. (2010). Differential Influence of Levodopa on Reward-Based Learning in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00169>
- Greenhouse, I., Gould, S., Houser, M., & Aron, A. R. (2013). Stimulation of contacts in ventral but not dorsal subthalamic nucleus normalizes response switching in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *51*(7), 1302–1309. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.03.008>
- Grosset, K. A., Macphee, G., Pal, G., Stewart, D., Watt, A., Davie, J., & Grosset, D. G. (2006). Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Movement Disorders*, *21*(12), 2206–2208. <https://doi.org/10.1002/mds.21110>
- Hachem-Delaunay, S., Fournier, M.-L., Cohen, C., Bonneau, N., Cador, M., Baunez, C., & Le Moine, C. (2015). Subthalamic nucleus high-frequency stimulation modulates neuronal reactivity to cocaine within the reward circuit. *Neurobiology of Disease*, *80*, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.05.007>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British Journal of Medical Psychology*, *32*(1), 50–55.
- Hershey, T., Campbell, M. C., Videen, T. O., Lugar, H. M., Weaver, P. M., Hartlein, J., ... Perlmutter, J. S. (2010). Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain*, *133*(12), 3625–3634. <https://doi.org/10.1093/brain/awq256>
- Huang, Y.-T., Georgiev, D., Foltynie, T., Limousin, P., Speekenbrink, M., & Jahanshahi, M. (2015). Different effects of dopaminergic medication on perceptual decision-making in Parkinson's disease as a function of task difficulty and speed-accuracy instructions. *Neuropsychologia*, *75*, 577–587. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.012>
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., & Krack, P. (2015). Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity. *Movement Disorders*, *30*(2), 128–140.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(12), 719–732.
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*, *26*(5), 353–357.
- Joel, D., & Weiner, I. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *23*(1–2), 62–78.
- Jubault, T., Monetta, L., Strafella, A. P., Lafontaine, A.-L., & Monchi, O. (2009). L-dopa medication in Parkinson's disease restores activity in the motor cortico-striatal loop but does not modify the cognitive network. *PLoS One*, *4*(7), e6154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006154>
- Kaji, Y., & Hirata, K. (2011). Apathy and anhedonia in Parkinson's disease. *ISRN Neurology*, *2011*:219427, 219427.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

- Karachi, C., Grabli, D., Baup, N., Mounayar, S., Tandé, D., François, C., & Hirsch, E. C. (2009). Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys. *Movement Disorders*, 24(8), 1183–1192. <https://doi.org/10.1002/mds.22547>
- Kurniawan, I. T., Guitart-Masip, M., & Dolan, R. (2011). Dopamine and effort-based decision making. *Frontiers in Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00081>
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., ... Frackowiak, R. (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*, 60(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082>
- Langston, J. W., Widner, H., Goetz, C. G., Brooks, D., Fahn, S., Freeman, T., & Watts, R. (1992). Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Movement Disorders*, 7(1), 2–13. <https://doi.org/10.1002/mds.870070103>
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompoulle, D., & Baunez, C. (2009). Beyond the Reward Pathway: Coding Reward Magnitude and Error in the Rat Subthalamic Nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 102(4), 2526–2537. <https://doi.org/10.1152/jn.91009.2008>
- Marsden, C. D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(6), 672–681.
- Martial, M., Laurie, M., Isabelle, R., Damien, D., Patrick, C., Catherine, A., ... Franck, D. (2014). Dopamine Replacement Therapy and Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nuclei Induce Modulation of Emotional Processes at Different Spatial Frequencies in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, (1), 97–110. <https://doi.org/10.3233/JPD-130256>
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In *Geriatrics Psychiatry: a Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians* (pp. 77–121). Bellak L, Karasu T (eds).
- McIntyre, C. C., & Hahn, P. J. (2010). Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiology of Disease*, 38(3), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.022>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382–389.
- Obeso, I., Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2011). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 213(4), 435–445. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2793-x>
- Osman, M., Ryterska, A., Karimi, K., Tu, L., Obeso, I., Speekenbrink, M., & Jahanshahi, M. (2014). The effects of dopaminergic medication on dynamic decision making in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 53, 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.024>
- Padoa-Schioppa, C., & Cai, X. (2011). The orbitofrontal cortex and the computation of subjective value: consolidated concepts and new perspectives: OFC and subjective value. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1239(1), 130–137.
- Pinto, S., Ferraye, M., Espesser, R., Fraix, V., Maillet, A., Guirchoum, J., ... Debu, B. (2014). Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain*, 137(10), 2759–2772.
- Poletti, M., Logi, C., Lucetti, C., Del Dotto, P., Baldacci, F., Vergallo, A., ... Bonuccelli, U. (2013). A Single-Center, Cross-Sectional Prevalence Study of Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: Association With Dopaminergic Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(5), 691–694. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182979830>
- R Core Team. (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Lopez-Azcarate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., ... Obeso, J. A. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*, 134(1), 36–49.

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

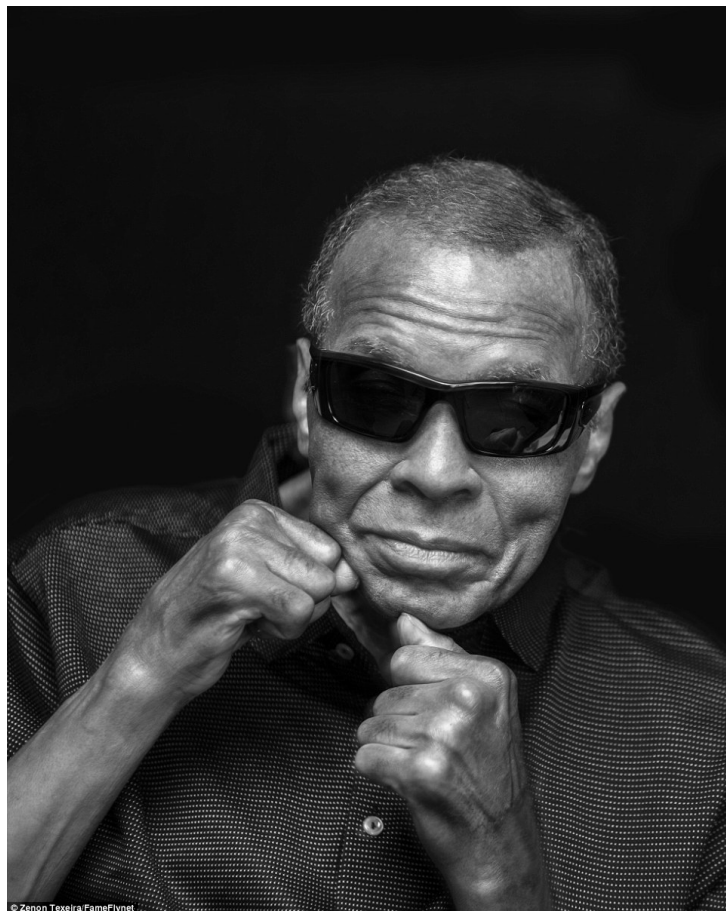
- Rossi, J. P., Peden, C., Castellanos, O., Foote, K. D., Gunduz, A., & Okun, M. S. (2017). The human subthalamic nucleus and globus pallidus internus differentially encode reward during action control: Encoding of Reward in the STN and GPi. *Human Brain Mapping, 38*(4), 1952–1964.
- Salamone, J. D. (2009). Dopamine, Behavioral Economics, and Effort. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 3*. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.013.2009>
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology, 191*(3), 461–482.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Tan, H., Poghosyan, A., Ashkan, K., Cheeran, B., FitzGerald, J. J., Green, A. L., ... Brown, P. (2015). Subthalamic Nucleus Local Field Potential Activity Helps Encode Motor Effort Rather Than Force in Parkinsonism. *Journal of Neuroscience, 35*(15), 5941–5949. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4609-14.2015>
- Trager, M. H., Koop, M. M., Velisar, A., Blumenfeld, Z., Nikolau, J. S., Quinn, E. J., ... Bronte-Stewart, H. (2016). Subthalamic beta oscillations are attenuated after withdrawal of chronic high frequency neurostimulation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease, 96*, 22–30.
- Treadway, M. T., Buckholz, J. W., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M. S., ... Zald, D. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of individual differences in human effort-based decision-making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 32*(18), 6170–6176. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6459-11.2012>
- Tsai, S.-T., Lin, S.-H., Lin, S.-Z., Chen, J.-Y., Lee, C.-W., & Chen, S.-Y. (2007). NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS AFTER CHRONIC SUBTHALAMIC STIMULATION AND THE TOPOGRAPHY OF THE NUCLEUS IN PARKINSON'S DISEASE: *Neurosurgery, 61*(5), E1024–E1030. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303198.95296.6f>
- van Hartevelt, T. J., Cabral, J., Deco, G., Møller, A., Green, A. L., Aziz, T. Z., & Kringelbach, M. L. (2014). Neural Plasticity in Human Brain Connectivity: The Effects of Long Term Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *PLoS ONE, 9*(1), e86496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086496>
- van Wouwe, N. C., Pallavaram, S., Phibbs, F. T., Martinez-Ramirez, D., Neimat, J. S., Dawant, B. M., ... Wylie, S. A. (2017). Focused stimulation of dorsal subthalamic nucleus improves reactive inhibitory control of action impulses. *Neuropsychologia, 99*, 37–47.
- van Wouwe, N. C., Ridderinkhof, K. R., Band, G. P. H., van den Wildenberg, W. P. M., & Wylie, S. A. (2012). Dose dependent dopaminergic modulation of reward-based learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 50*(5), 583–591. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.012>
- Wade, C. L., Kallupi, M., Hernandez, D. O., Breyse, E., de Guglielmo, G., Crawford, E., ... George, O. (2016). High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Blocks Compulsive-Like Re-Escalation of Heroin Taking in Rats. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.270>
- Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H., & de Wit, H. (2011). Amping Up Effort: Effects of d-Amphetamine on Human Effort-Based Decision-Making. *Journal of Neuroscience, 31*(46), 16597–16602.
- World Medical Association General Assembly. (2004). Declaration of Helsinki, Amendment.
- Zavala, B., Brittain, J.-S., Jenkinson, N., Ashkan, K., Foltynie, T., Limousin, P., ... Brown, P. (2013). Subthalamic Nucleus Local Field Potential Activity during the Eriksen Flanker Task Reveals a Novel Role for Theta Phase during Conflict Monitoring. *Journal of Neuroscience, 33*(37), 14758–14766. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1036-13.2013>

Levodopa and high frequency subthalamic deep brain stimulation on decision-making

- Zénon, A., Devesse, S., & Olivier, E. (2016). Dopamine Manipulation Affects Response Vigor Independently of Opportunity Cost. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(37), 9516–9525.
- Zénon, A., Duclos, Y., Carron, R., Witjas, T., Baunez, C., Régis, J., ... Eusebio, A. (2016). The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain*, 139(6), 1830–1843.
- Zénon, A., Sidibe, M., & Olivier, E. (2015). Disrupting the Supplementary Motor Area Makes Physical Effort Appear Less Effortful. *Journal of Neuroscience*, 35(23), 8737–8744.
- Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., Yang, J., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (2014). Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00318>

Chapitre **6**

Axe 3 : Répercussions fonctionnelles de la
dysarthrie



Mohammed Ali

(Photographie de Zenon Teixeira, 2016)

Les dysarthries sont généralement décrites selon leurs signes cliniques (classification de Darley en particulier) ou à l'aide de considérations physiopathologiques (*e.g.* études en neuro-imagerie). Toutefois, les études portant sur leurs répercussions fonctionnelles sont plus rares. Dans un premier temps, nous préciserons les différentes évaluations permettant de mesurer les répercussions d'un symptôme de manière générale. Ensuite, nous emploierons ces évaluations pour comparer les impacts fonctionnels de différentes dysarthries, mais également pour identifier les différences qui peuvent exister entre deux contextes linguistiques pour la dysarthrie associée à la MP.

6.1 Outils d'évaluations des répercussions fonctionnelles d'un symptôme

L'étude des répercussions fonctionnelles d'un symptôme est relativement complexe puisqu'elle consiste à objectiver un ressenti sur un phénomène quotidien et donc indépendant des situations d'évaluation et d'expérimentation. Pour cela, il existe quatre catégories d'évaluations (Acquadro *et al.*, 2003) :

La plus employée reste celle réalisée par les cliniciens : *Clinical-Reported Outcomes (ClinRO)*. Elle correspond aux évaluations faites par des professionnels de santé, selon leurs jugements des signes cliniques observables.

Les évaluations réalisées à partir des performances des patients à une tâche spécifique sont aussi très utilisées : *Performances Outcomes (PerfO)*. Il s'agit de résultats produits lors d'une tâche précise généralement administrée par un professionnel de santé ou lors d'un projet de recherche expérimentale.

Les impressions des patients (*Patient Related Outcomes – PRO*) ou d'une tierce personne (*Observer-Reported Outcomes – ObsRo*) s'avèrent aussi pertinentes. Elles correspondent aux avis donnés par les patients eux-mêmes ou par un tiers (généralement un proche) sur un symptôme ou une situation donnée. Elles permettent de mieux déterminer l'impact d'une difficulté sur la vie quotidienne du patient (Acquadro *et al.*, 2003). Selon le *PRO Harmonization Group* (www.eriqa-project.com), ces données présentent quatre avantages : 1) ce sont des indicateurs indispensables pour connaître l'impact d'une maladie, 2) ils sont efficaces pour évaluer l'efficacité de traitements, et donc 3) pour guider les choix thérapeutiques, et 4) ils permettent d'interpréter plus précisément les données cliniques (Acquadro *et al.*, 2003).

Ainsi, depuis les années 1980 un nombre d'études croissant a intégré des indicateurs de type *PRO*, montrant que des évaluations cliniques n'étaient pas forcément reliées aux répercussions que pouvait avoir un symptôme sur la vie quotidienne (e.g. Wiklund *et al.*, 1991).

6.2 Répercussions de la dysarthrie dans la maladie de Parkinson

6.2.1 Répercussions de la dysarthrie

La dysarthrie dans le cas de la MP (hypokinétique) touche entre 70 et 90% des patients (Hartelius & Svensson, 1994; Logemann *et al.*, 1978; Miller *et al.*, 2011). Il est important de décrire ce symptôme selon ses manifestations (acoustiques) et ses origines physiopathologiques (neuro-imagerie), mais il est aussi primordial de s'intéresser aux répercussions de ce symptôme sur le quotidien du patient, et par conséquent de considérer la parole sous son aspect fonctionnel. Hartelius et Svensson nous indiquent que 70% des patients souffrent de l'altération de leur voix, 60% ont du mal à se faire entendre dans un groupe, 42% par des personnes non familières, 37% par des personnes familières, et 29% jugent que ce symptôme est celui qui entraîne le plus de difficultés (Hartelius & Svensson, 1994). La dysarthrie est donc un symptôme particulièrement handicapant puisqu'il induit une dégradation des interactions sociales des patients (C. Fox & Ramig, 1997b; McAuliffe *et al.*, 2016) et de leurs activités quotidiennes (Ma & Yiu, 2001). Il pourrait s'agir d'un des symptômes qui explique un sentiment d'isolement social rapporté chez de nombreux patients (Karlsen *et al.* 2000), impactant par conséquent leur qualité de vie (Kuopio *et al.*, 2000; Martínez-Martín, 1998). Il semble également exister un lien entre la dégradation de l'intelligibilité et le stade d'évolution motrice de la maladie, les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne (Miller *et al.*, 2007). Certaines études suggèrent par exemple que la vitesse de dégradation globale des fonctions cognitives pourrait être majorée par la dysprosodie, et qu'il existerait donc une inter-relation entre dysarthrie et cognition (Rektorova *et al.*, 2016). Aussi, une forte corrélation entre l'intelligibilité et des indicateurs de dépression a été rapportée (Miller *et al.*, 2008). Une étude récente a observé que des indicateurs de dépression (questionnaires) étaient les plus en lien avec la dysphonie (Sunwoo *et al.*, 2014). Ces résultats peuvent, en partie, s'expliquer par des données issues d'études en neuro-imagerie. Par exemple, l'altération de la capacité à moduler sa prosodie, chez des patients atteints de la MP, pourrait s'expliquer par une altération de connectivité entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian (Elfmarková *et al.*, 2016). L'amygdale est en effet victime de lésions cholinergiques dès l'apparition des premiers symptômes, mais est également impliquée dans les troubles cognitifs liés à la MP (Emre *et al.*, 2007), ce qui pourrait rendre compte de certains liens observés entre parole, cognition et dépression. Plus cliniquement, il a été rapporté que les patients répondaient à la question : « *Comment percevez-vous vos changements de parole* » par : « *J'ai des problèmes pour communiquer* » ou encore « *Mes interactions avec les*

autres sont affectées » (Miller *et al.*, 2006). Ces données mettent clairement en évidence l'aspect fonctionnel de la parole ainsi que les répercussions sociales de la dysarthrie sur le quotidien des patients.

Si la dysarthrie dans la MP a fait l'objet de nombreuses investigations pour comprendre ses tenants et aboutissants, son impact psycho-social a déjà été décrit comme insuffisamment étudié par le passé (Yorkston, 2007), et le reste aujourd'hui encore.

6.2.2 Évaluations des répercussions de la dysarthrie

Pour évaluer l'impact d'un symptôme sur la vie quotidienne d'un patient, les *PRO* sont un outil de choix. Il s'agit généralement d'auto-questionnaires qui ont fait l'objet de validations psychométriques et qui remplissent donc un certain nombre de critères méthodologiques et statistiques.

Il existe des évaluations génériques dans le sens où elles ne sont pas réalisées pour une pathologie spécifique. C'est le cas par exemple du *VHI (Voice Handicap Index)* qui permet de connaître l'impact fonctionnel, physique et émotionnel induit par un trouble de la voix (Guimarães *et al.*, 2017; Jacobson *et al.*, 1997). Ce questionnaire est considéré comme un « *gold standard* » puisque fréquemment employé. Il permet par conséquent d'aider à la validation d'autres échelles portant sur un même objet. Il existe également le « *Living with Dysarthria* » qui vise à évaluer la perception des difficultés de parole des patients (Hartelius *et al.*, 2007). Il a par ailleurs récemment montré que les patients atteints d'une MP se plaignent majoritairement d'avoir une parole lente et imprécise, d'avoir du mal à se faire comprendre, mais également que des composantes plus sociales étaient impactées (*e.g.* réactions des gens à leur parole; Lirani-Silva *et al.*, 2015). Récemment, un questionnaire permettant d'apprécier l'impact psycho-social de la dysarthrie a été validé en français pour la MP (*Dysarthria Impact Profile [DIP]*; Letanneux *et al.*, 2013; pour l'article original *cf.* Walshe *et al.*, 2009). Ce questionnaire se distingue des précédents car il permet, non pas de déterminer l'ampleur du trouble de parole, mais la gravité de ses répercussions sur la perception que le patient a de lui-même et sur ses interactions sociales. Le *DIP* est constitué de cinq sous-parties (« A) *L'effet de la dysarthrie sur moi en tant qu'individu* »; « B) *L'acceptation de ma dysarthrie* »; « C) *Comment je perçois la réaction des autres face à ma parole* »; « D) *Comment la dysarthrie affecte ma communication avec les autres* »; « E) *La dysarthrie parmi l'ensemble de mes troubles* ») comprenant plusieurs questions à choix restreints (« *fortement en accord* », « *en accord* », « *pas sûr* », « *en désaccord* » et « *fortement en désaccord* »). Les réponses sont cotées de

manière à ce qu'un fort handicap ait le score minimal (1) et une réponse normale le score maximal (5). Adapté de façon préliminaire, en français, sur un faible échantillon (10 patients et 10 sujets contrôles sains), le *DIP* a montré une bonne capacité de discrimination, une bonne consistance interne et une forte corrélation avec l'évaluation « *gold standard* » (*VHI*), en faisant un outil valide et intéressant (Letanneux *et al.*, 2013).

Enfin, il existe aussi des outils non spécifiques à la parole qui peuvent s'avérer pertinents. Pour exemple, le *Parkinson's Disease Questionnaire – 39 (PDQ-39)* qui est un auto-questionnaire de qualité de vie spécifique à la MP, contient une sous-échelle « *communication* ». Cette dernière a montré, chez des patients atteints de la MP, des corrélations avec le degré d'atteinte motrice (Hoehn & Yahr, *UPDRS - III* et une échelle d'activité de la vie quotidienne), psycho-émotionnelle (échelles de dépression, d'anxiété et de stress), ainsi que des corrélations négatives avec des échelles cognitives (*Mini Mental State Examination*) et psychologiques diverses (affects positifs, optimisme et estime de soi ; Simpson *et al.*, 2014). Par exemple, le *PDQ-39* a permis d'observer que la stimulation du NST entraînait une amélioration des aspects moteurs de la qualité de vie, n'avait aucun effet sur les aspects « *bien-être émotionnel* », « *soutien social* » et « *cognition* », et avait tendance à dégrader les aspects liés à la « *communication* » (Drapier *et al.*, 2005). Bien que le *PDQ-39* ne soit pas spécifique à la parole, il apporte des éléments de lecture des troubles de la communication et de leurs répercussions dans la vie quotidienne du patient.

L'usage des *PRO* concernant la dysarthrie est indispensable pour compléter les données issues des *ClinRO*. Certaines publications ont déjà relevé que ces deux catégories d'évaluations entretenaient des corrélations relativement faibles (Karnell *et al.*, 2007 ; Ugolino *et al.*, 2012). Ainsi, cliniciens et patients n'ont pas le même regard sur ce symptôme (Karnell *et al.*, 2007).

6.3 Comparaisons inter-dysarthries (Article 4)

Pour mieux identifier l'impact de la dysarthrie hypokinétique, il serait informatif de le comparer à d'autres dysarthries résultant d'étiologies différentes. La majeure partie des études comparant les dysarthries ont employé des indicateurs perceptifs (*ClinRo*) ou acoustiques (*PerfO*), mais peu ont considéré l'avis des patients (*PRO*). Cette dernière catégorie d'indicateurs permettra d'obtenir une image plus complète de l'impact fonctionnel des dysarthries. De nombreuses combinaisons d'évaluations ont été exploitées. Les principales concernent l'association entre des données de type *ClinRo* et *PerfO*. Nous les aborderons dans un premier temps avant de nous centrer sur les données issues des *PRO*.

Ainsi, la section portant sur les comparaisons employant des *PRO* découle du Projet DIP (dont l'article est disponible en fin de chapitre). Il visait dans un premier temps à identifier les liens entre intelligibilité, altérations ressenties de la voix, impact psycho-social et qualité de vie pour des patients souffrant de dysarthries d'étiologies différentes (hypokinétique, hyperkinétique, ataxique, flasque et mixte, ainsi qu'un groupe de sujets contrôles sains). De plus, il s'agissait de valider, avec plusieurs types de dysarthries, le questionnaire du *Dysarthria Impact Profile (DIP)* (Letanneux *et al.*, 2013 ; Walshe *et al.*, 2009) qui porte sur l'impact psycho-social des dysarthries. Cette étude comprend 59 participants dont 48 patients recrutés dans les centres de Marseille (Centres Hospitaliers Universitaires de la Timone et de la Conception) et de Lille (Centre Hospitalier Régional). Le détail des données cliniques et démographiques est présenté ci-après (Figure 6.1).

	Type de dysarthrie				HC
	Hypokinétique	Hyperkinétique	Ataxique	Mixte	
Pathologies (n)	MP (14)	HD (2) / Dystonie (1)	Ataxie (8)	Myopathie (1) SLA (15) / AMS (3) / PSP (2) / MS (1) / Wilson (1)	
Sexe (H / F)	13 / 1	1 / 2	3 / 5	9 / 13	6 / 5
Âge (a) – Moyenne (SD)	63.2 (11.6)	46.3 (9.6)	58.5 (10.8)	63.7 (11.5)	64.2 (3.7)
Durée de maladie (a) – Moyenne (SD)	7.5 (5)	14.3 (9.8)	9.1 (6.1)	6.1 (5.9)	NA
DIP – Moyenne (SD)	172.2 (19.9)	170 (32.1)	158.1 (21.4)	139.9 (14.5)	208.7 (14)
VHI – Moyenne (SD)	29.7 (22)	47.6 (43.8)	38.8 (23.1)	60.7 (25.3)	7.6 (8.1)
Intelligibilité (%) – Moyenne (SD)	96.4 (4.5)	83.3 (12.5)	87.5 (25.6)	55.6 (35)	99 (2)
MoCA – Moyenne (SD)	25.8 (3)	24 (3)	21.5 (8.3)	24.1 (3.4)	28.5 (9)
SF36 – Moyenne (SD)	52.8 (16.2)	69.3 (7.7)	46.9 (12.5)	42.7 (20.2)	77.9 (17.5)

FIGURE 6.1 – Détails des données démographiques, cliniques et des évaluations pour les patients et les participants sains ayant participé au projet DIP (adaptée de Atkinson-Clement et al., en révision). a : Années; AMS : Atrophie Multi-Systématisée; DIP : Dysarthria Impact Profile; F : Femmes; H : Hommes; HC : Sujets contrôles sains; HD : Chorée de Huntington; MoCA : Montreal Cognitive Assessment; MP : Maladie de Parkinson; MS : Sclérose en Plaques; n : Nombre de participants; NA : Données non disponibles; PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive; SD : Écarts-types; SF36 : Short Form Health Survey; VHI : Voice Handicap Index; SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique.

6.3.1 Apports des données perceptivo-objectives (ClinRO / Perfo)

Il n'existe à notre connaissance que deux équipes qui étudient particulièrement les différences inter-dysarthries sur le plan acoustique : celle des Dr. Liss et Lansford aux États-Unis et celle du Dr. Rusz en République Tchèque. Nous ne détaillerons pas leurs travaux qui visent pour une large part à exploiter statistiquement des données acoustiques pour identifier les caractéristiques propres à chaque dysarthrie dans un but classificatoire.

Contrairement à l'équipe de Darley, dont l'approche était uniquement perceptive, d'autres auteurs ont eu pour objectif d'associer des éléments perceptifs et instrumentaux pour identifier les spécificités de chacune des dysarthries et par conséquent aider à leur classification (Castillo Guerra & Lovey, 2003). Au sein de cette étude, des enregistrements de parole provenant de patients d'étiologies variées ont été réalisés (dysarthries flasque, spastique, ataxique, hypokinétique, hyperkinétique [tremblements, chorée et dystonie] et mixte). Les auteurs ont proposé d'intégrer 11 critères instrumentaux pour aider à la classification perceptive. Si l'on considère uniquement les données perceptives, il est possible de classer correctement 66.1% des enregistrements, tandis qu'en intégrant les données instrumentales ce chiffre augmente à 86.1%. Les clusters obtenus à partir de ces analyses sont représentés dans la figure ci-après (*cf.* Figure 6.2). Cette figure est à lire comme une analyse en composante principale : elle comprend un axe horizontal et un axe vertical, correspondant respectivement à une première et une seconde dimension. Les participants contrôles sains étant situés dans l'angle supérieur droit de ce graphique, il faut interpréter que plus un individu est situé dans la partie gauche du graphique, plus il est distant des sujets sains sur la première dimension. De même, plus un individu est situé sur la partie basse du graphique, et plus il est distant des sujets sains pour la seconde dimension. Il est possible de remarquer une proximité entre les patients qui présentent une dysarthrie hyperkinétique (choréique ou dystonique). La dysarthrie hypokinétique ne serait associée qu'à des altérations liées à une unique dimension. Les patients des groupes ataxique, spastique et flasque présenteraient davantage une altération liée à la seconde dimension, tandis que les patients avec une dysarthrie mixte auraient une dégradation de la parole appartenant aux deux dimensions.

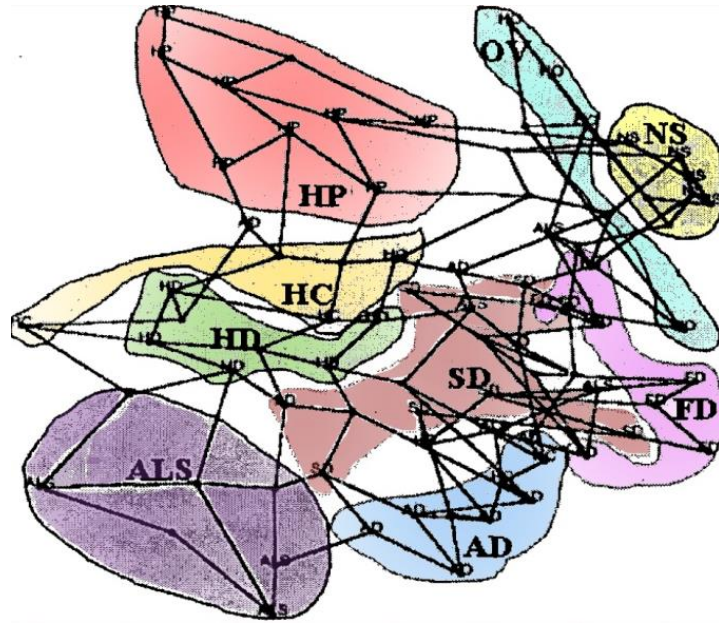


FIGURE 6.2 – Classification des dysarthries selon le modèle de Guerra & Lovey (adaptée de Castillo Guerra & Lovey, 2003).

Ce graphique est à lire comme une analyse en composante principale, constitué de deux dimensions (axes x et y) avec à un extrême les sujets contrôles sains et à l'autre les sujets avec une dysarthrie mixte. Neuf clusters sont intégrés à l'analyse. AD : Dysarthrie ataxique; ALS : Dysarthrie mixte; FD : Dysarthrie flasque; HC : Dysarthrie hyperkinétique (choréique); HD : Dysarthrie hyperkinétique (dystonique); HP : Dysarthrie hypokinétique; NS : Sujets sains; OV : Dysarthrie hyperkinétique (tremblements); SD : Dysarthrie spastique.

Dans la même logique, une récente étude a eu pour objectif d'exploiter des approches statistiques (analyses classificatoires) utilisant des éléments perceptifs et acoustiques pour classer des patients présentant une dysarthrie ataxique (ataxie cérébelleuse), mixte (Sclérose Latérale Amyotrophique), hyperkinétique (chorée de Huntington) ou hypokinétique (MP; Lansford *et al.*, 2014). Six clusters ont pu être générés, s'expliquant par trois dimensions (cf. Figure 6.3). Ici, les dimensions s'appliquent les unes après les autres. La dimension 1 effectue une première classification, la dimension 2 puis 3 précisent l'une après l'autre cette classification. Dans le cas présent, les trois dimensions considérées par les auteurs s'expliquent par : 1) une dimension comprenant des éléments perceptifs, fortement corrélés à l'articulation mais non à l'intelligibilité des patients; 2) une seconde dimension comprenant des indicateurs perceptifs et acoustiques. Cette dernière est corrélée à des mesures perceptives de sévérité de la dysarthrie, de qualité vocale nasale, d'imprécision de l'articulation, de prosodie et d'intelligibilité; 3) la troisième dimension comprend des indicateurs de rythme de parole et de qualité vocale mais est peu corrélée aux indicateurs perceptifs et acoustiques.

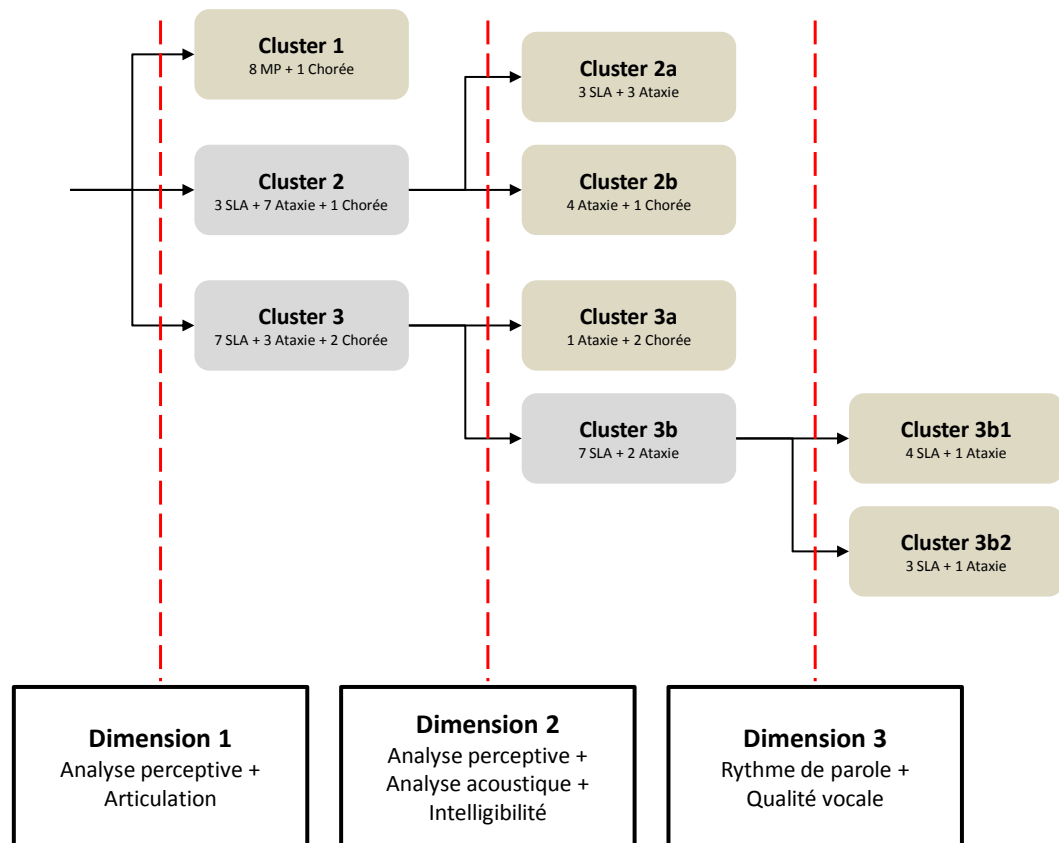


FIGURE 6.3 – Représentation graphique sélective du dendrogramme obtenu par Lansford et collaborateurs ainsi que des trois dimensions considérées (adaptée de Lansford et al., 2014).

Nous pouvons observer les trois dimensions décrites précédemment ainsi que les six clusters sélectionnés (cluster 1; 2a; b2; 3a; 3b1; 3b2). Ataxie : Ataxie cérébelleuse; Chorée : Chorée de Huntington; MP : Maladie de Parkinson; SLA : Sclérose latérale amyotrophique.

L'analyse perceptive permet d'effectuer une première classification. Cette dernière est précisée par des éléments acoustiques et réalisée de manière relativement indépendante de l'étiologie observée (à l'exception des patients atteints de la MP, classés ensemble dès la première dimension).

Une autre étude a cherché à déterminer si la classification de Darley pouvait être un indicateur du degré de sévérité de la dysarthrie (Kim *et al.*, 2011). Ils ont observé que l'usage de variables acoustiques permettait de classer correctement les patients selon leur type de dysarthrie dans seulement 31.7% des cas, contre 68.6% selon leur étiologie et 54.9% selon la sévérité de la dysarthrie. Ce résultat reste tout de même à nuancer, puisqu'une étude menée par Liss et collaborateurs a permis, à l'aide d'indicateurs acoustiques portant sur le rythme de parole, de classer correctement entre 70 et 80% des patients selon leur type de dysarthrie et le degré de gravité de la dysarthrie (Liss *et al.*, 2009).

L'usage complémentaire des *ClinRO* et des *PerfO* montre que l'association de données de nature différente permet de mettre en lumière certaines des différences inter-dysarthries. Intégrer à ces résultats de données issues des *PRO* pourrait permettre de préciser davantage les différences inter-dysarthries.

6.3.2 Pertinence des données psycho-sociales (PRO)

À notre connaissance, il existe peu d'études qui ont porté sur les différences inter-dysarthries en employant des *PRO*.

Récemment, une équipe française a eu pour objectif de valider le questionnaire du *Speech Handicap Index* en le comparant au *VHI* pour des patients souffrant de troubles de la parole d'origines périphérique, neurologique ou chirurgicale (Degroote *et al.*, 2012). Cette étude n'a toutefois pas réalisé de comparaisons entre les patients présentant une dysarthrie. Elle conclut que les patients présentant une dysarthrie ont les plus importantes difficultés au regard du *Speech Handicap Index*, mais également qu'ils manifestent davantage de plaintes concernant la dégradation de leur voix que pour son l'impact psycho-social. Le handicap psycho-social induit par la dysarthrie n'est donc pas dépendant, ou pas seulement, de la maladie, de l'âge ou du genre, mais de caractéristiques spécifiques à chaque individu.

Ce résultat est renforcé par une autre étude portant sur les avis de patients présentant des dysarthries mixtes induites par un traumatisme crânien (*PRO*) et de leurs proches (*ObsRO*; McAuliffe *et al.*, 2010). Ces auteurs observent qu'il peut exister une divergence d'avis entre les patients et leurs proches concernant leurs capacités à communiquer verbalement, et cela indépendamment de leur intelligibilité.

C'est dans ce contexte que nous avons mené le projet DIP, compte tenu d'une littérature relativement faible concernant les répercussions psycho-sociales des dysarthries, mais aussi le manque d'outils pour les apprécier. Nous avons employé, pour plusieurs dysarthries, des *PRO* et des *ClinRO* (Atkinson-Clement *et al.*, en révision). Au sein de cette étude, 59 participants ont été recrutés, dont 48 patients présentant une dysarthrie acquise, hypokinétique (MP), hyperkinétique (dystonie et chorée de Huntington), ataxique (ataxie cérébelleuse), spastique (myopathie) ou mixte (sclérose latérale amyotrophique; syndromes parkinsoniens atypiques; sclérose en plaques; maladie de Wilson). Cette étude a cherché à comparer ces dysarthries à l'aide de

PRO portant sur la parole et des indicateurs de qualité de vie au travers de questionnaires et d'une mesure de l'intelligibilité. Le *DIP* a permis d'observer un gradient d'impact psycho-social des dysarthries au travers de quatre groupes : le premier ne présentant aucun impact (principalement des sujets sains), le second un impact modéré (dysarthrie hypokinétique), le troisième modéré à important (dysarthries hyperkinétique, ataxique et spastique) et le dernier important (dysarthrie mixte; cf. Figure 6.4.A). De manière similaire aux travaux de McAuliffe et collaborateurs (2010), ce gradient d'impact psycho-social n'est pas retrouvé lorsque les analyses portent sur le degré d'intelligibilité, suggérant qu'il existe une indépendance entre ces deux variables (cf. Figure 6.4.B).

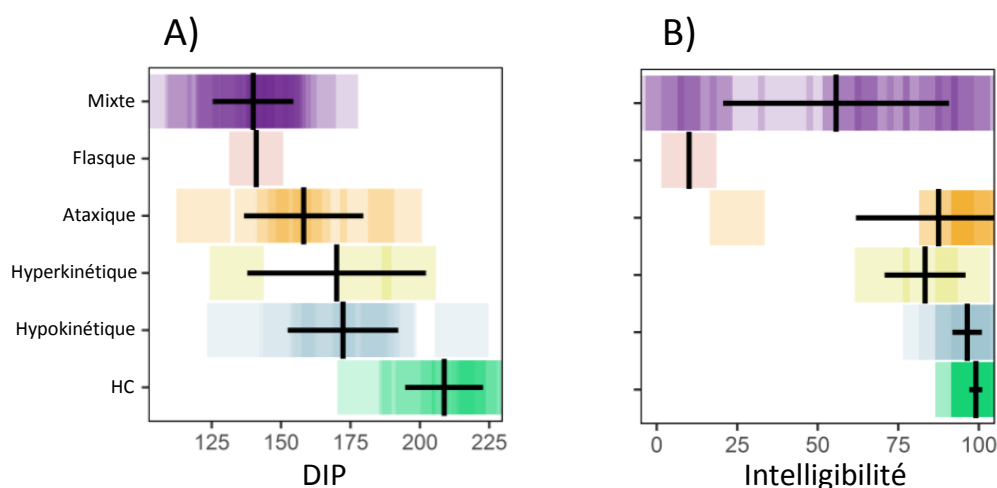


FIGURE 6.4 – Moyennes et écarts-types pour (A) le *DIP* et (B) l'intelligibilité selon le type de dysarthrie (données issues du projet *DIP*).

Un score important signifie que l'impact psycho-social est faible et l'intelligibilité normale. *DIP* : *Dysarthria Impact Profile*; *HC* : *Sujets sains*.

Ces résultats suggèrent que l'intelligibilité n'est probablement pas un indicateur fiable pour estimer l'impact que peut avoir une dysarthrie sur le quotidien des patients. Nous avons mené dans un second temps une analyse en composante principale sur l'ensemble de nos participants en incluant uniquement le *DIP* (impact psycho-social) et le *VHI* (description des difficultés de parole; cf. Figure 6.5) pour identifier les apports de chacun de ces questionnaires.

La première dimension de notre analyse a permis de générer deux sous-groupes, l'un ne présentant pas de difficultés majeures, le second présentant une forte plainte. Toutefois, cette première dimension montre une sensibilité équivalente entre le *VHI* et le *DIP*, donc aucune spécificité d'une de ces évaluations. La seconde dimension distingue, au sein du groupe présentant une

forte plainte, un sous-groupe signalant des difficultés majeures et un second modéré à important. Ici encore, le degré de sensibilité entre le *VHI* et le *DIP* est équivalent. Enfin, une troisième dimension permet d'observer, au sein du groupe présentant peu de difficultés, un sous-groupe qui ne présente aucune plainte, et un second qui présente une plainte modérée. Pour cette troisième dimension, seules les sous-échelles du *DIP* apparaissent comme significativement sensibles.

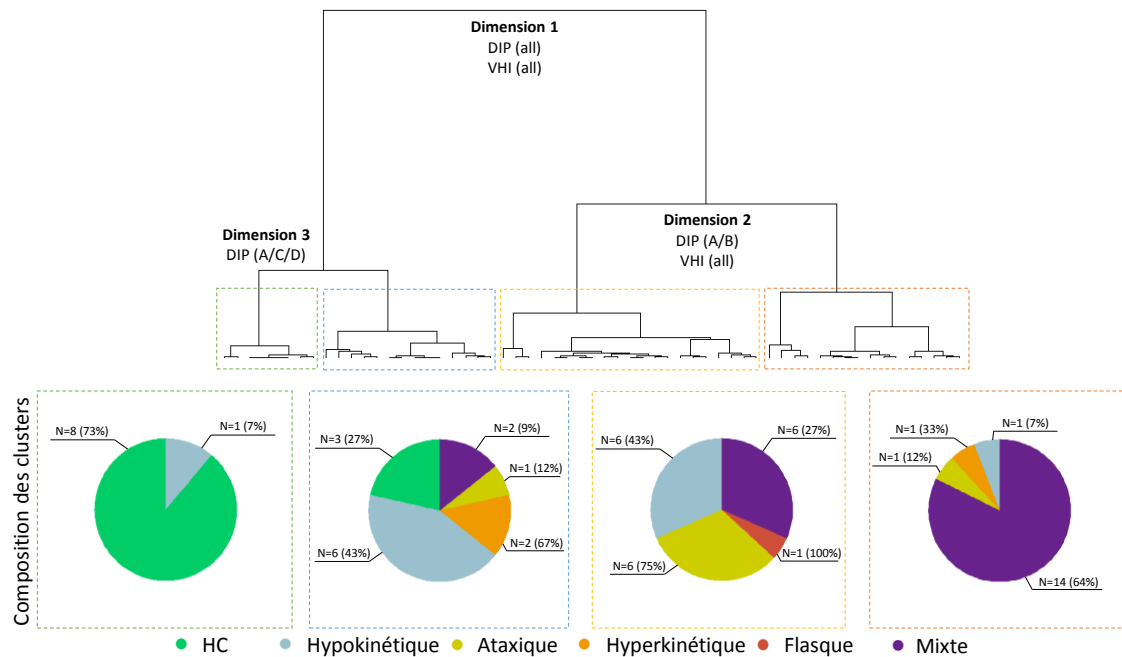


FIGURE 6.5 – Représentation sous forme de dendrogramme des résultats d'une analyse en composante principale incluant sujets sains et patients présentant une dysarthrie, réalisée à l'aide des sous-échelles du *DIP* et du *VHI* (adaptée de Atkinson-Clement et al., en révision).

L'analyse a permis de générer quatre groupes de participants à l'aide de trois dimensions. *DIP* : Dysarthria Impact Profile; *HC* : Sujets sains; *N* : Nombre de participants; *VHI* : Voice Handicap Index.

Contrairement au *VHI*, le *DIP* est capable d'identifier tant des patients qui présentent des difficultés psycho-sociales importantes que des personnes ayant des difficultés modérées. Cet outil, maintenant validé pour différentes dysarthries, il pourrait être intégré dans la pratique clinique de routine. Son usage permettrait de détecter les patients en difficultés pour leur proposer une prise en charge, même si la perte d'intelligibilité n'est pas particulièrement prononcée.

6.4 Comparaisons inter-linguistiques (Article 5)

Une comparaison inter-linguistiques représenterait un apport important dans la compréhension des troubles de la parole et de ses répercussions. En effet, chaque langue se définit par des caractéristiques spécifiques, inhérentes et indispensables à son intelligibilité. Des études inter-linguistiques pourraient être un moyen d'identifier des modifications de parole spécifiques induites par la dysarthrie sur une langue donnée, mais aussi de déterminer des effets plus universels de ce symptôme (Pinto *et al.*, 2017).

À notre connaissance, peu d'études ont porté sur une comparaison inter-linguistiques dans le cadre de la dysarthrie parkinsonienne. Orozco-Arroyave et collaborateurs ont réalisé deux études classificatoires pour comparer des patients atteints de la MP à des sujets contrôles en Tchèque, Allemand et Espagnol (Orozco-Arroyave *et al.*, 2015, 2016). Ils ont observé que la précision des analyses classificatoires était largement influencée par la langue (lors d'une tâche de lecture de texte : précision de 85% en Tchèque, 93% en Allemand et 99% en Espagnol; lors d'une tâche de diadococinésie : précision de 96% en Tchèque, 98% en Allemand et 99% en Espagnol; Orozco-Arroyave *et al.*, 2016). De la même manière, une équipe a comparé des tâches de phonation entre des patients Nord-Américains et Allemands et a rapporté une capacité de discrimination entre patients et participants sains de 84 et 76% (Hazan *et al.*, 2012). Ces résultats suggèrent des manifestations variables de la dysarthrie selon la langue.

Il semble donc que la dysarthrie soit en grande partie langue dépendante sur les plans acoustique et perceptif, ce qui signifierait que ses répercussions pourraient l'être également. Dans ce sens, il a été observé que les patterns de différences entre sujets contrôles sains et patients atteints de la MP ne diffèrent pas d'une langue à l'autre alors que l'intelligibilité est langue dépendante (Kim & Choi, 2016). À l'inverse, une étude portant sur la dysphonie (d'étiologie variée) n'a pas observé de différences perceptives entre sujets Français et Italiens (Ghio *et al.*, 2015). Ceci suggère que les différences observables d'une langue à l'autre dépendent des caractéristiques des langues étudiées. Sur cette thématique, un récent article indique que les langues dont les mots débutent par des initiales complexes (*e.g.* Tchèque) pourraient poser davantage de difficultés aux patients atteints de la MP. Aussi, les langues dites agglomérantes (langues dans lesquelles des mots peuvent être associés pour en signifier un autre, *e.g.* Turc) pourraient induire des difficultés variables en comparaison à des langues comprenant des mots à syllabes courtes (*e.g.* Cantonais). Enfin, alors que le Français est une langue monotone, l'Anglais nécessite une accentuation particulière pour distinguer les mots, mettant davantage en difficultés les patients (Pinto *et al.*, 2017).

C'est dans cette logique que s'inscrit le projet FralusoPark. L'objectif premier de ce projet était d'identifier les différences de manifestation et d'impact de la dysarthrie selon le contexte linguistique de production de parole des patients. C'est pourquoi, au travers de ce projet nous avons choisi de comparer la production de parole chez des patients atteints de la MP, Français (langue relativement monotone) et Portugais européen (intégrant une prosodie plus variée). Il était attendu que la dysarthrie soit plus prononcée pour les patients Portugais. En effet, la dysprosodie a tendance à rendre la parole des patients plus monotone, ce qui devrait engendrer une altération de l'intelligibilité plus marquée dans un contexte linguistique caractérisé par une accentuation variée (Portugais) en comparaison à une langue plus monotone (Français). Au sein du projet FralusoPark, des patients atteints de la MP et des sujets sains ont été recrutés en France et au Portugal (Pinto *et al.*, 2016). De plus, les patients ont été recrutés selon leur durée de maladie : en début de maladie (moins de trois années après le diagnostic), modérément avancés (entre 3 et 9 ans) et avancés (10 ans ou plus). Des aspects pharmacologiques ont également été pris en compte (traitements pris de manière journalière par les patients et non un traitement spécifique). L'étude a considéré des variables acoustiques, cliniques et d'auto-questionnaires (*cf.* Figures 6.6, 6.7, et 6.8) qui sont pour certaines disponibles dans la Figure 6.9.

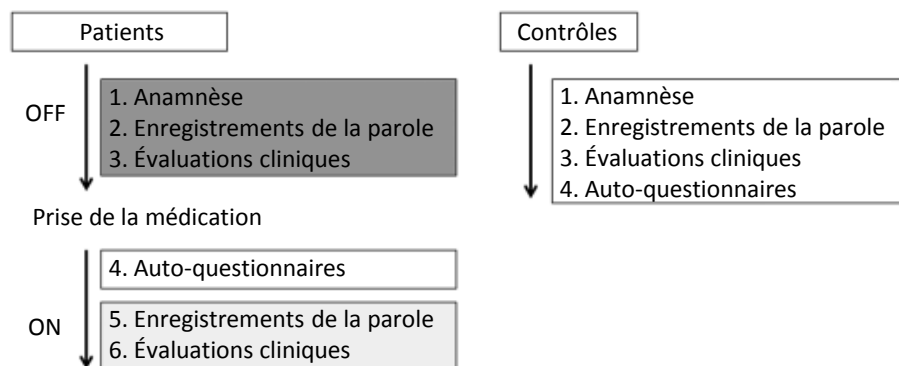


FIGURE 6.6 – Design expérimental utilisé lors du projet FralusoPark pour les patients et participants contrôles sains (adaptée de Pinto *et al.*, 2016).

Tâche de parole	Fonction évaluée	Mesures acoustiques
Tenue de la voyelle /a/	Phonation	F0 – Moyenne (Hz) F0 – Variation (SD, Hz) Shimmer (%) Jitter (%) Ratio signal / bruit (%)
Temps maximal de phonation (/a/)	Contrôle aéro-phonatoire	Durée maximale (secondes)
Diadococinésie	Contrôle supra-laryngé articuloaire	Nombre de groupes respiratoires Proportion de groupes respiratoires (%) Taux d'articulation (syllabes/seconde) Proportion de pause (%) Proportion de parole (%)
Lecture de texte	Prosodie	F0 – distance (Hz) Intensité vocale (dB)

FIGURE 6.7 – Mesures acoustiques réalisées lors du projet FralusoPark (adaptée de Pinto et al., 2016).
F0 : Fréquence fondamentale; SD : Écarts-types.

Description	Sous-sections
A. Évaluations cliniques	
Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) – Évaluation des fonctions motrices et non-motrices associées à la maladie de Parkinson	Expériences non-motrices de la vie quotidienne - Expériences motrices de la vie quotidienne – Examen moteur – Complications motrices
Frenchay Dysarthria Assessment, second edition (FDA-2) – Évaluation de la parole et des organes de la parole	Réflexes – Respiration – Lèvres – Palais – Larynx – Langue – Intelligibilité
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Évaluation cognitive globale	Visuospatial – Dénomination – Mémoire – Attention – Fluence verbale – Abstraction – Orientation
Clinical Global Impression (CGI) – Impression globale du clinicien	Parole
B. Données rapportées par les patients (PROMs)	
39-Item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39) – Qualité de vie liée à la maladie de Parkinson	Mobilité – Activités de la vie quotidienne – Bien-être affectif – Gène psychologique – Soutien social – Troubles cognitifs – Communication – Inconfort physique
Voice Handicap Index (VHI) – Description des difficultés de parole	Physique – Fonctionnel – Émotionnel
Dysarthria Impact Profile (DIP) – Impact psychosocial des troubles de parole	Effets de la dysarthrie sur moi – Acceptation de la dysarthrie – Comment je perçois les réactions des autres – Comment la dysarthrie affecte ma communication – La dysarthrie et les autres difficultés
Patient Global Impression (PGI) – Impression globale du patient	Parole
Beck Depression Inventory (BDI) – Évaluation globale d’un profil dépressif	

FIGURE 6.8 – Évaluations cliniques et auto-questionnaires employés lors du projet FralusoPark (adaptée de Pinto et al., 2016).

	Français			Portugais				
	HC	Début	Modérés	Avancés	HC	Début	Modérés	Avancés
H / F	28 / 32	13 / 3	17 / 9	10 / 5	31 / 34	8 / 12	13 / 22	16 / 4
Âge	66,2	66,2	69,2	71,7	64,5	63,9	65,2	69,3
ClinRO	MDS-UPDRS - Off	22,1	24,9	30,2	11,7	29,5	40,3	52,1
	MDS-UPDRS - On	1,16	13	101,6	14,2	23	31	40,3
	FDA - Off	100,7	88,8	88,5	80,4	94,9	86,4	84,1
	FDA - On		93	92,5	81	94,8	90,4	89,2
MoCA	26,7	25,2	26	24,2	24,9	24	23,9	22,7
VHI	3,2	13,56	18	42	4,23	9,05	19,11	31,95
DIP	192,82	187,8	180,19	166,53	180,64	184,7	171,77	175,8
PDQ-39	11,86	30,5	35,38	54	14,16	29,35	46,6	48,2
BDI	3,94	9,57	5,63	10,27	5,41	9,7	12,25	13
TMP - Off	21,77	13,48	15,02	14,29	24,7	17,17	16,4	15,67
TMP - On		17	17,03	15,1		17,6	18,5	14,8
Acoustiques Hommes	/a/ - F0 - Off	104,88	108,31	123,51	115,4	132,32	126,95	131,92
	/a/ - F0 - On		109,9	128,3	121,9	128,7	133,4	133,8
TMP - Off	14,99	13,01	11,94	11,13	15,85	18,3	15,42	10,61
TMP - On		16,04	10	9,9		17,9	16,7	10,3
Acoustiques Femmes	/a/ - F0 - Off	172,61	141,39	176,17	154,97	195,94	197,24	178,43
	/a/ - F0 - On		181,6	184,8	165,7	192,2	204,9	189,2

FIGURE 6.9 – Données démographiques, cliniques et acoustiques des participants intégrés dans le projet FralusoPark (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

BDI : Beck Depression Inventory; ClinRO : Clinical-Reported Outcomes; DIP : Dysarthria Impact Profile; F : Femmes; F0 : Fréquence fondamentale; FDA : Frenchay Dysarthria Assessment; H : Hommes; HC : Sujets contrôles sains; MDS-UPDRS : Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (évaluation motrice); MoCA : Montreal Cognitive Assessment; MPT : Temps Maximal de Phonation; Off : Sans traitement; On : Avec traitement; PDQ-39 : Parkinson’s Disease Questionnaire-39; PROM’s : Patient Related Outcomes Measures; VHI : Voice Handicap Index.

6.4.1 Données descriptives

Les premiers résultats obtenus permettent d'observer des similarités entre patients Français et Portugais : ils sont majoritaires à présenter une plainte concernant leur parole dès quatre années après le diagnostic (3.8 ans pour les Français et 4.2 pour les Portugais), alors que la prise en charge pour ce symptôme n'intervient qu'à partir de 18 années après le diagnostic (18.5 pour les Français et 17.9 pour les Portugais; cf. Figure 6.10).

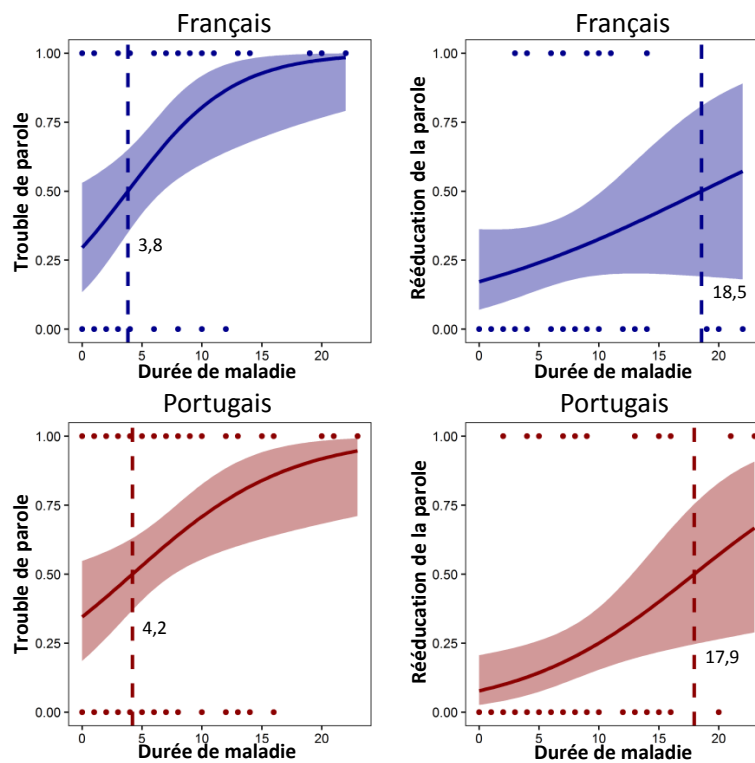


FIGURE 6.10 – Probabilités que les patients (bleu) Français et (rouge) Portugais présentent (gauche) une plainte concernant leur parole et (droite) aient suivi une rééducation orthophonique selon la durée d'évolution de la maladie (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

6.4.2 Ce que nous apprennent les évaluations cliniques

Pour identifier d'éventuelles différences entre nos populations, nous avons utilisé comme référence la *Frenchay Dysarthria Assessment (FDA; Enderby & Palmer, 2008)*. Cette échelle, fréquemment utilisée en pratique clinique, permet d'évaluer le degré de dysarthrie des patients en considérant des aspects liés au fonctionnement des différents organes impliqués dans la production de parole (larynx, lèvres, palais, langue, respiration, réflexes et intelligibilité). Dans notre cas, elle a aussi permis de prendre en considération l'effet de la médication anti-parkinsonienne.

Concernant les résultats obtenus pour le score total de la *FDA*, nous observons que les patients, Français comme Portugais, ont un score décroissant à mesure que la durée de maladie augmente (cf. Figure 6.11). De plus, aucun effet significatif de la médication n'est observé.

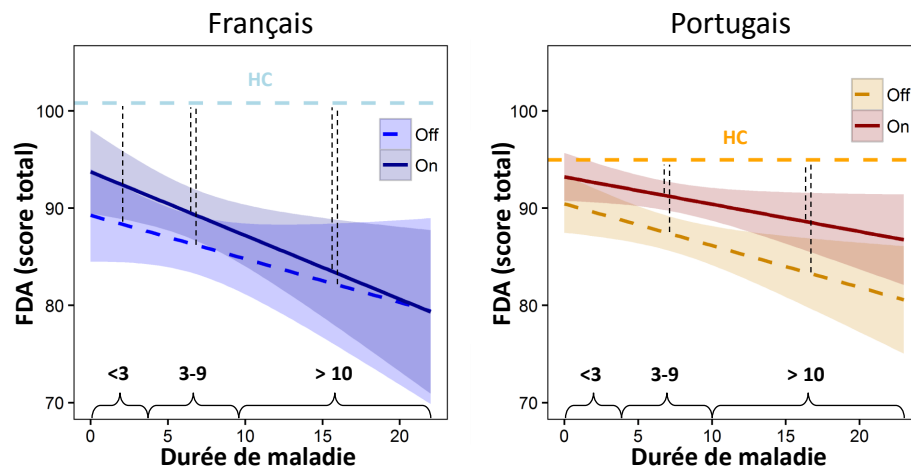


FIGURE 6.11 – Progression du score total obtenu à la Frenchay Dysarthria Assessment pour les participants (bleu) Français et (rouge) Portugais, avec (traits pleins) et sans (traits pointillés) médication selon la durée d'évolution de la maladie (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

Les lignes en pointillées horizontales représentent les scores totaux obtenus par les participants contrôles sains. Les traits verticaux pointillés représentent les différences significatives entre les différentes conditions. Notons qu'aucune différence entre conditions On et Off médication n'est observée. FDA : Frenchay Dysarthria Assessment; HC : Sujets contrôles sains; Off : Sans traitement; On : Avec traitement.

Pour l'intelligibilité, elle ne semble être significativement altérée qu'à partir de trois années après le diagnostic (cf. Figure 6.12). Plus encore, nous n'observons aucun effet de la médication. Toutefois, les patients Français sont jugés moins intelligibles avec comme sans médication dès trois années après le diagnostic, alors que les patients Portugais seraient moins intelligibles seulement en l'absence de traitement médicamenteux et à partir de trois années après le diagnostic.

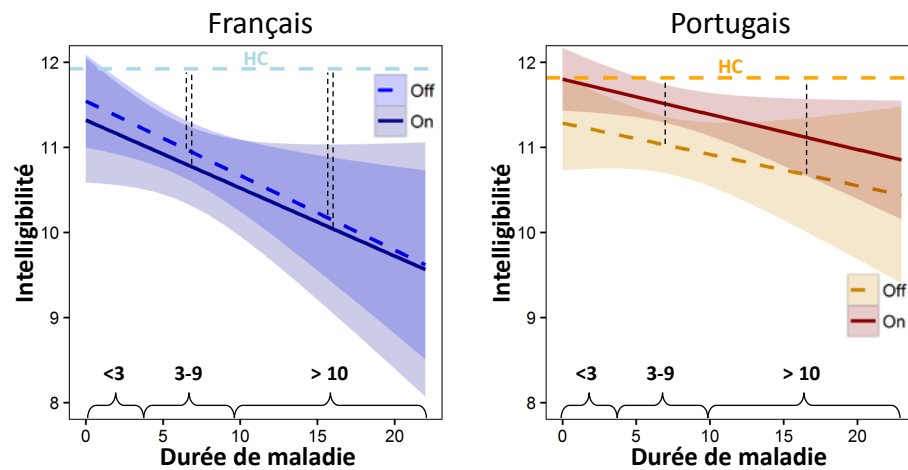


FIGURE 6.12 – Progression du score obtenu à la partie intelligibilité de la Frenchay Dysarthria Assessment pour les participants (bleu) Français et (rouge) Portugais, avec (traits pleins) et sans (traits pointillés) médication selon la durée d'évolution de la maladie (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

Les lignes en pointillées horizontales représentent les scores totaux obtenus par les participants contrôles sains. Les traits verticaux pointillés représentent les différences significatives entre les différentes conditions. Notons qu'aucune différence entre conditions On et Off médication n'est observée. FDA : Frenchay Dysarthria Assessment ; HC : Sujets contrôles sains ; Off : Sans traitement ; On : Avec traitement.

Le parti a ici été pris de nous centrer sur les composantes impliquées dans la perte d'intelligibilité des patients. Au travers de modèles linéaires, nous avons pu observer que les sous-échelles de la FDA (exception faite de la partie intelligibilité) n'expliquent en aucun cas plus de 50% de la perte d'intelligibilité, que ce soit pour les patients Français ou Portugais, avec comme sans traitement médicamenteux (cf. Figure 6.13). Plus encore, certaines sous-échelles de la FDA ne semblent pas être impliquées dans la perte d'intelligibilité. C'est le cas pour le fonctionnement du palais et de la langue en particulier. À l'inverse, un effet de la médication est observé, uniquement pour le larynx, non impliqué en Off médication et impliqué en On médication.

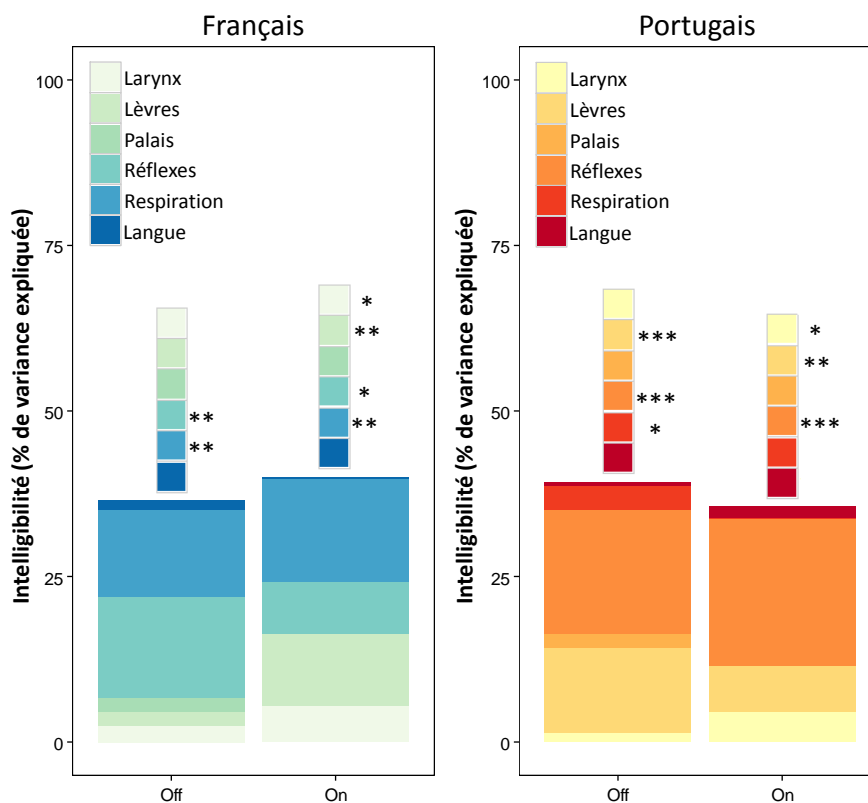


FIGURE 6.13 – Part cumulée de la variance de la sous-échelle intelligibilité de la Frenchay Dysarthria Assessment expliquée par les autres sous-échelles, pour les patients (bleu) Français (rouge) Portugais, avec (On) et sans (Off) médication (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

Les étoiles représentent le degré de significativité de chacune des sous-échelles de la FDA. Off : Sans traitement ; On : Avec traitement ; * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$.

Il semble que la perte d'intelligibilité associée à la dysarthrie dans la MP ne soit pas le reflet de dysfonctionnements isolés des organes impliqués dans la production de parole. Ces résultats corroborent avec la littérature qui relève que les traitements dopaminergiques améliorent les composantes motrices de la parole, mais non leur coordination et donc l'intelligibilité (Pinto *et al.*, 2004).

6.4.3 Apports des données acoustiques

Les résultats suivants portent sur une tâche de tenue de la voyelle /a/ (permettant de déterminer le temps maximal de phonation) et une tâche de production simple de trois /a/ (permettant par exemple d'extraire des données prosodiques [F0] ou d'intensité vocale).

Nous avons pu remarquer que la F0 est variablement impactée selon la langue. Alors que les sujets sains Français et Portugais montrent des différences significatives de F0, elle a tendance à se dédifférencier à mesure que la maladie progresse. Ainsi, aucune différence significative n'est observée entre Français et Portugais à partir de trois années après le diagnostic (cf. Figure 6.14). Ce résultat suggère que la dysarthrie aurait tendance à progressivement réduire les différences inter-linguistiques.

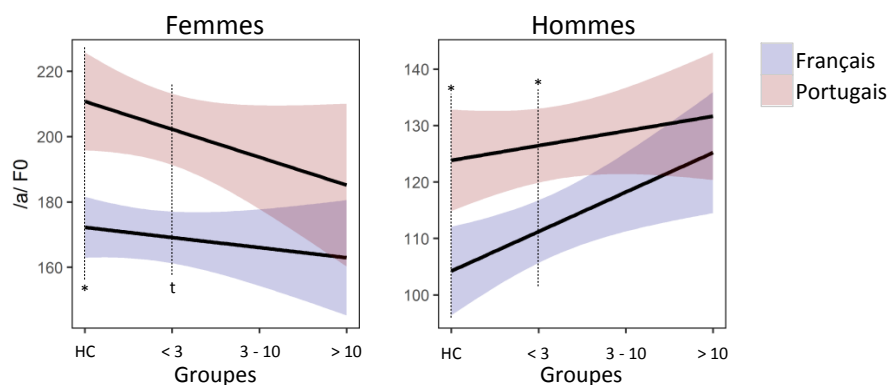


FIGURE 6.14 – Fréquence fondamentale en Off traitement pour (gauche) les femmes et (droite) les hommes selon la durée de maladie (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

< 3 : Patients diagnostiqués depuis moins de 3 ans; 3 – 10 : Patients diagnostiqués depuis 3 à 10 ans; > 10 : Patients diagnostiqués depuis plus de 10 ans; F0 : Fréquence fondamentale; HC : Sujets contrôles sains; t : $p < 0.1$; * : $p < 0.05$.

Ces données ont également permis d'observer que les traitements dopaminergiques ont des effets différents pour les hommes et les femmes. Les hommes vont avoir une augmentation de leur fréquence fondamentale. Les femmes vont quant à elles avoir une augmentation de leur intensité acoustique (*mean energy*) et de la variabilité de leur fréquence fondamentale. Enfin, un unique effet de langue est observé concernant le shimmer (correspond à la variation d'amplitude de la parole) : plus important pour les patients Français que les patients Portugais.

6.4.4 Des répercussions fonctionnelles différentes ?

De manière complémentaire aux données cliniques et acoustiques, certains questionnaires ont été intégrés au protocole, portant sur les altérations de la voix (VHI, UPDRS-II – question 1), les capacités à communiquer (PDQ-39 – partie communication), l'impact psycho-social de la dysarthrie (DIP) ou des aspects plus motivationnels (*Beck Depression Inventory*).

Comme les évaluations cliniques et les données acoustiques, les résultats concernant les *PRO* mettent peu en évidence des différences entre patients Français et Portugais. Alors qu'elles sont systématiquement dégradées avec l'évolution de la maladie, seul le *DIP* révèle des différences entre les patients Français et Portugais, ces derniers étant plus en difficultés (cf. Figure 6.15).

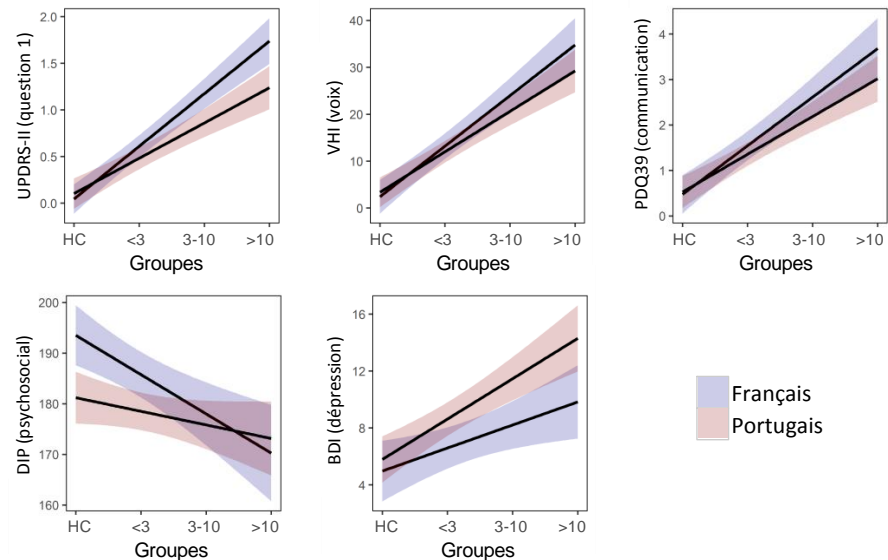


FIGURE 6.15 – Scores obtenus aux auto-questionnaires pour des patients (bleu) Français et (rouge) Portugais selon la durée de maladie (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

< 3; Patients diagnostiqués depuis moins de 3 ans; 3 – 10 : Patients diagnostiqués depuis 3 à 10 ans; > 10 : Patients diagnostiqués depuis plus de 10 ans; BDI : Beck Depression Inventory; DIP : Dysarthria Impact Profile; PDQ39 : Parkinson's Disease Questionnaire - 39; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VHI : Voice Handicap Index.

6.4.5 Qui sont les patients qui présentent une plainte de parole ?

Dans un dernier temps, nous avons cherché à identifier et décrire les patients qui présentent une plainte de parole. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé deux analyses en composantes principales, une basée sur les patients Français, l'autre sur les patients Portugais. Ces analyses ont intégré uniquement les *PRO* portant sur la parole : *VHI*, *DIP*, *UPDRS-II* - question 1; *PDQ-39* - partie communication. Nous avons considéré exclusivement la première dimension fournie par l'analyse, permettant de dégager deux groupes de patients Français et deux groupes de patients Portugais, l'un présentant une plainte de parole, l'autre non. Dans un second temps, des analyses de variance ont permis d'identifier certaines différences entre nos groupes de patients, avec et sans plainte.

Concernant les différences de qualité de vie ressentie, nous pouvons remarquer que les patients, Français comme Portugais, présentant une plainte de parole estiment avoir une moins bonne qualité de vie sur les dimensions "Activités de la vie quotidienne" et "Troubles cognitifs" du PDQ-39. À l'inverse, les patients Français avec plainte de parole présentent davantage de difficultés (en comparaison au groupe ne présentant pas de plainte de parole) sur les sphères "Bien-être affectif", "Gêne psychologique", "Soutien social" et "Mobilité", tandis que les patients Portugais avec plainte de parole présentent également une plainte supérieure concernant l'aspect d' "Inconfort physique" (cf. Figure 6.16).

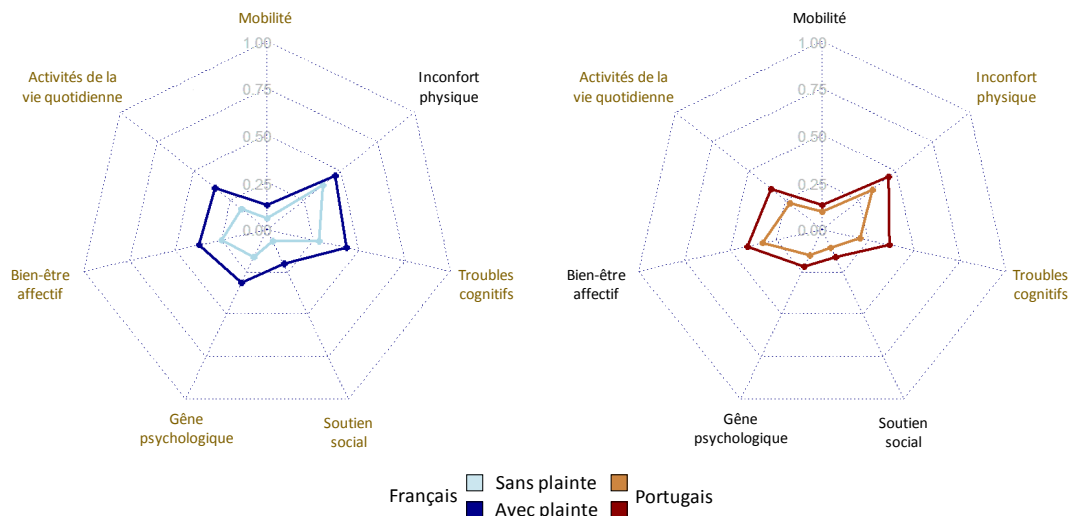


FIGURE 6.16 – Profils des scores normalisés obtenus aux différentes sous-échelles du PDQ-39 pour les patients (bleu) Français et (rouge) Portugais en fonction de la plainte de parole (extrait du projet FralusoPark, données non publiées).

Les scores ont été normalisés pour pouvoir être comparés. Un score de 0 représente le score minimal possible (plainte minimale), un score de 1 représente le score maximal possible (plainte maximale). Les couleurs claires correspondent aux groupes de patients ne présentant pas de plainte de parole, les couleurs foncées correspondent aux groupes de patients présentant une plainte significative. Les sous-échelles colorées représentent les différences significatives entre les groupes de patients avec et sans plainte de parole.

Le même traitement statistique a été employé en considérant les différentes dimensions de la partie motrice de l'UPDRS-III. De manière intéressante, nous pouvons remarquer que les patients qui présentent une plainte de parole ont davantage un profil akinéto-rigide en comparaison à ceux qui ne présentent pas de plainte. En effet, les composantes affectant la sphère oro-faciale (parole et face), les membres inférieurs (orteils et jambes), et dans une moindre mesure la motricité segmentaire (tapotement et main) montrent des différences entre nos deux catégories de patients,

pour les Français et les Portugais. Nous pouvons aussi remarquer que les patients Français avec plainte semblent se différencier des patients sans plainte lorsqu'ils sont sous traitements médicamenteux. À l'inverse, les patients Portugais avec plainte se différencient des patients sans plainte avec et sans traitement médicamenteux (cf. Figure 6.17).

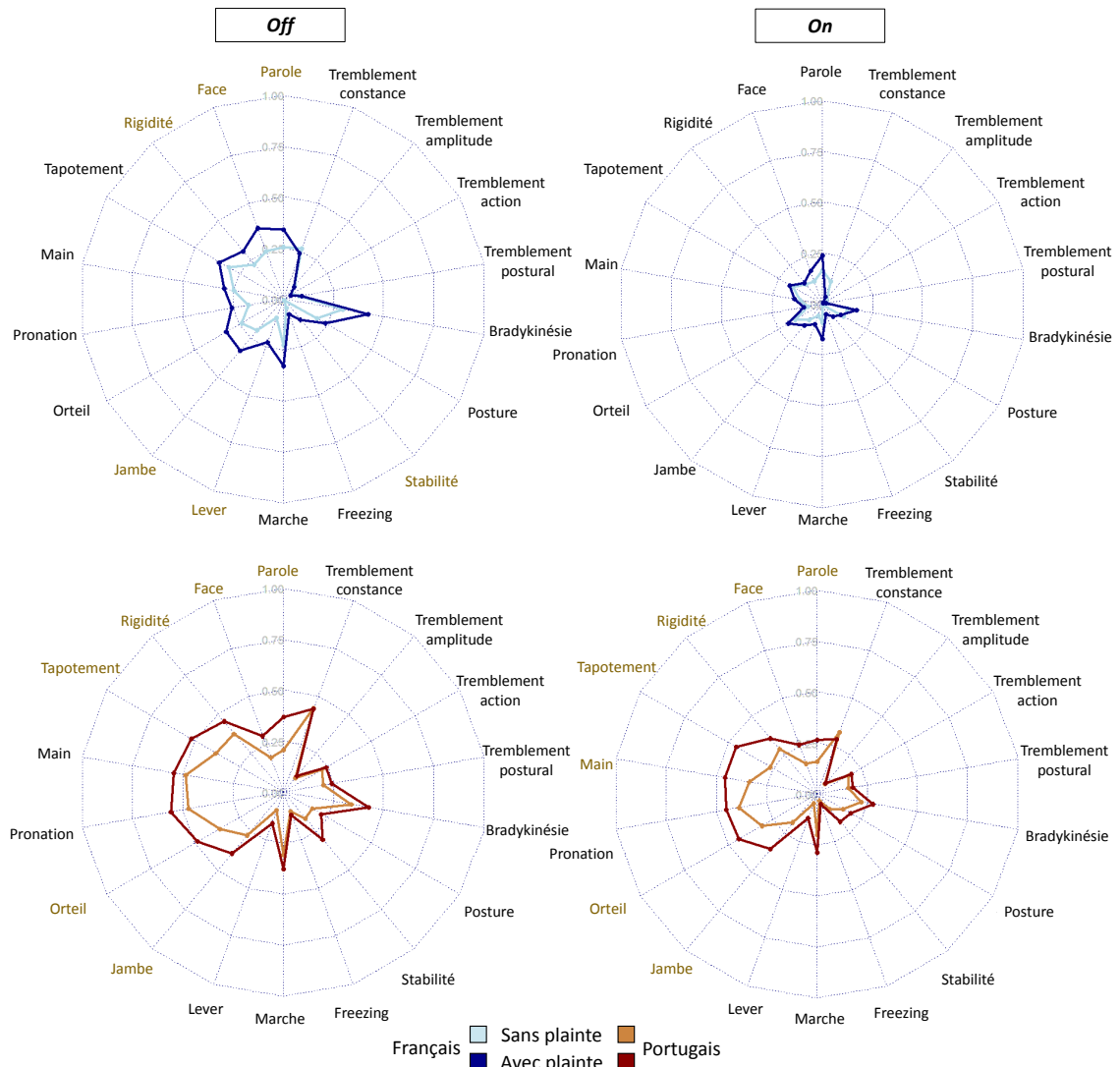


FIGURE 6.17 – Profils des scores normalisés obtenus aux différentes dimensions de l'UPDRS-III (partie motrice) pour les patients (bleu) Français et (rouge) Portugais, sans (gauche) et avec (droite) médication, en fonction de la plainte de parole (extrait du projet FralusoPark, données non publiées). Les scores ont été normalisés pour pouvoir être comparés. Un score de 0 représente le score minimal possible (atteinte minimale), un score de 1 représente le score maximal possible (atteinte maximale). Les couleurs claires correspondent aux groupes de patients ne présentant pas de plainte de parole, les couleurs foncées correspondent aux groupes de patients présentant une plainte significative. Les sous-échelles colorées représentent les différences significatives entre les groupes de patients avec et sans plainte de parole.

En somme, la dysarthrie dans la MP aurait un mode d'évolution qui aurait tendance à dédifférencier deux langues initialement distantes (F0). Pour l'une comme pour l'autre, les composantes motrices impliquées dans la parole sont progressivement altérées, au même titre que l'intelligibilité, même si cette dernière semble entretenir une certaine indépendance vis-à-vis du fonctionnement des organes de la parole. Quant aux répercussions fonctionnelles, elles vont progressivement altérer la qualité de vie, augmenter le risque de développer une dépression, et altérer le fonctionnement psycho-social des patients, même si cette dernière composante semble plus rapidement altérée chez les patients Portugais. Aussi, en employant une approche mixant *PRO* et *ClinRO*, nous avons pu remarquer que les patients qui présentent une plainte de parole ont davantage un profil akinéto-rigide, et présentent une qualité de vie plus altérée, impactant leurs activités quotidiennes. Nous remarquons aussi une différence entre patients Français et Portugais, puisque les patients Français avec une plainte de parole présentent des difficultés sociales plus importantes, centrées sur le bien-être affectif et le soutien social. Enfin, les aspects de prise en charge de la dysarthrie sont incontournables. Les patients présentent une plainte relativement tôt dans le décours évolutif de la maladie (environ quatre années après le diagnostic), mais les prises en charge orthophoniques des patients sont extrêmement tardives (18 ans environ après le diagnostic). Cette donnée représente un enjeu thérapeutique majeur, qu'il est absolument indispensable de considérer.

Ce chapitre a permis de mettre en lumière que la dysarthrie se manifeste différemment d'une maladie à l'autre, et d'une langue à l'autre. Son impact dépend de facteurs non perceptibles qu'il convient de prendre en considération pour adapter au mieux la prise en charge de ce symptôme.

En résumé

Les dysarthries font essentiellement l'objet d'études instrumentales ou cliniques. Le caractère fonctionnel de la parole, et donc leurs potentielles répercussions ne sont que rarement considérées.

À l'aide d'une comparaison inter-dysarthries, le *Dysarthria Impact Profile* a permis d'identifier des patients qui présentent une dysarthrie ayant des répercussions fortes comme modérées. Intégrer ce questionnaire dans la pratique clinique contribuerait à mieux considérer la dysarthrie et aiderait quant à l'orientation vers une thérapie appropriée.

Au travers d'une comparaison inter-linguistiques, nous avons observé que la dysarthrie dans la maladie de Parkinson a tendance à impacter davantage les patients qui ont un profil akinéto-rigide et diminue les différences inter-linguistiques.

Nous concluons que l'étude de la dysarthrie doit prendre en considération le point de vue du patient, intégrant la parole sous son aspect fonctionnel et social.

6.5 Article 4 - Atkinson-Clement *et al.*, *Parkinsonism & Related Disorders*

Psychosocial consequences of dysarthria : the patient-reported outcome as part of the clinical management

Cyril Atkinson-Clement, Alban Letanneux, Manon Berthelot, Danièle Robert,
Caroline Moreau, Joaquim J Ferreira, Serge Pinto

Parkinsonism & Related Disorders

Manuscript

[Click here to view linked References](#)

Psychosocial Impact of dysarthria: the patient-reported outcome as part of the clinical management

Cyril Atkinson-Clement^{1,2}, Alban Letanneux³, Manon Berthelot¹, Danièle Robert^{1,4}, Caroline Moreau⁵, Joaquim Ferreira^{6,7}, Serge Pinto^{1,2}

1 Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France.

2 Brain and Language Research Institute, CNRS, Aix-Marseille Université, France.

3 University of Paris-Est & University of Paris 8, CHArt (EA 4004), UPEC-ESPE, Bonneuil-sur-Marne, France.

4 Aix-Marseille Univ, Hôpital de la Conception, ENT Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, France.

5 Department of Neurology and Movement Disorders, CHU, Lille, France, INSERM UMR_S 1171, Lille, France, University of Lille, Lille, France.

6 Campus Neurológico Sénior (CNS), Torres Vedras, Portugal.

7 Faculty of Medicine, Instituto de Medicina Molecular (IMM), University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

Corresponding author:

Cyril Atkinson-Clement, M.Sc.

Laboratoire Parole et Langage (LPL)

UMR 7309 - CNRS / Aix-Marseille Université

5, avenue Pasteur

13100 Aix-en-Provence, France



cyril.atkinson-clement@lpl-aix.fr

Key words: Dysarthria; Psychosocial impact; Voice; Speech; Intelligibility

Word count (excl. References): 2750

Abstract word count: 249

Abstract

Background: Dysarthria in neurological affections can have psychosocial consequences. Including the assessment of the psychosocial impact of dysarthria from the speaker’s perspective is essential to emphasize the relevance of using psychosocial indicators as part of the global assessment and management of dysarthria.

Methods: We studied 48 patients with different kinds of dysarthria (mixed, hypokinetic, ataxic, hyperkinetic, flaccid), and 11 healthy controls (HC), with a protocol that included the DIP, the Voice Handicap Index (VHI), an evaluation of speech intelligibility, as well as the 36-Item Short Form Health Survey and the Montreal Cognitive Assessment.

Results: The psychometric properties of the DIP fulfilled the criteria of discriminant validity, internal consistency and concurrent validity. The DIP was the sole assessment able to distinguish patients from HC. A range of psychosocial impact was determined in relation to the type of dysarthria: no impact (HC), mild (hypokinetic), moderate-to-marked (hyperkinetic, ataxic, flaccid) and severe impact (mixed). While patients with marked psychosocial impairment were identified by both the DIP and the VHI, only the DIP was able to distinguish patients with mild impairment from HC.

Conclusions: The DIP was more effective than any other clinical assessment to distinguish patients from HC and it was able to determine a range of psychosocial impact in relation to the type of dysarthria. In addition to the clinical, perceptual assessment of dysarthria, another kind of classification could involve the patient’s perspective. The DIP should be used in clinical practice to contribute to a holistic evaluation and management of functional communication.

Introduction

1
2 Speech impairment, also called “*dysarthria*”, is common in neurological movement disorders and
3
4 represents 53% of acquired communication impairments [1]. Six kinds of dysarthria have been
5
6 described and classified by Darley et al., [2–4]. In this classification, hypokinetic and hyperkinetic
7
8 dysarthrias result from subcortical dysfunctions associated with reduced (Parkinson’s disease [PD])
9
10 dysarthrias result from subcortical dysfunctions associated with reduced (Parkinson’s disease [PD])
11
12 and increased (Huntington disease [HD] and dystonia) movements respectively; ataxic dysarthria is
13
14 associated with cerebellar dysfunctions and characterized by incoordination of speech. Upper
15
16 motoneuron alterations, often bilateral, can induce spastic dysarthria, while the dysfunction of
17
18 motoneurons of the final motor pathway can lead to flaccid dysarthria. A mixed dysarthria
19
20 corresponds to a speech impairment resulting from multiple brain alterations. Thereafter, Duffy [1]
21
22 introduced a couple of additional dysarthria types: 1) resulting from a unilateral upper motor deficit
23
24 and 2) from undetermined etiology. Dysarthria is generally assessed from a pathophysiological
25
26 perspective (a specific disease leading to some particular expectations on speech impairment) with
27
28 perceptual examinations (the clinician rating speech intelligibility/comprehension), and in some case
29
30 with acoustic analyses.
31
32

33
34
35 Communication deficits induce frequently a social isolation [5], which decreases quality of life [6] and
36
37 impair daily-living activities [7]. They increase also the risk to develop psycho-emotional disorders
38
39 such as depression [8] or cognitive deterioration [9]. Thus, it is essential to consider dysarthria as a
40
41 communication disorder [10]. The patient-reported outcomes (PRO) appear as a particularly
42
43 important contribution to clinical practice, not necessarily in agreement with the clinical point of
44
45 view [11]. As stated by the PRO Harmonization Group (www.eriqa-project.com), PRO allow: 1) to
46
47 better acquaint with symptom consequences; 2) to assess the relevance of a treatment; 3) to guide
48
49 medical choices; 4) and to improve the interpretation of clinical outcomes [12]. However, the
50
51 majority of self-assessments dedicated to speech/voice impairment are mainly based on the
52
53 symptom itself [13,14], but not on the symptom consequences. Quality of life is dependent on the
54
55 symptom consequences that can affect physical, psychological and social components [15].
56
57
58
59
60
61

1 Therefore, including the assessment of the psychosocial impact of dysarthria from the speaker's
2 perspective is essential to better identify the impact of speech impairment in daily-living activities
3 [12], and to improve the clinical management of dysarthria in neurological movement disorders.
4

5
6 In recent years, the Dysarthria Impact Profile (DIP) has been developed and validated in English, in
7 patients presenting with different kinds of dysarthria [16]. Later on, its adaptation in French [17] has
8 been performed, but only for hypokinetic dysarthria in PD patients. We acknowledged several
9 limitations in our French adapted version of the DIP [17]: the small number of patients, the sole
10 pathological group (PD), and the formal presentation of the DIP. We propose here a revised version,
11 in which these limitations are overcome. The objective of the present study was twofold: 1) to
12 validate this revised version of the French DIP with patients presenting with different kinds of
13 dysarthria; and 2) to emphasize the relevance of using psychosocial indicators as part of the global
14 assessment and management of dysarthria.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 **Methods**

31 **Participants**

32
33 Forty-eight patients were recruited in Neurological (Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille,
34 France) and ENT (Centres Hospitaliers Universitaires, La Timone & La Conception, Marseille, France)
35 wards. According to the dysarthria classification introduced previously [2–4], the recruited patients
36 presented with various neurological disorders, and they were representative of 5 different kinds of
37 dysarthria: hypokinetic (n = 14), hyperkinetic (n = 3), ataxic (n = 8), flaccid (n = 1), and mixed (n = 22).
38
39

40 The evaluations were performed during routine clinical visits. The local Ethics Committee Review
41 Board ensured that all ethics criteria were granted in this research, which was conducted after
42 informed consent of the patients. Furthermore, eleven healthy controls (HC) also consented to
43 participate in this research. Demographic and clinical characteristics of participants are summarized
44 in **Table 1**.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

[INSERT TABLE 1]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65**Assessments**

Voice and speech assessments were administered to participants (DIP; Voice Handicap Index [VHI]; speech intelligibility). Speech intelligibility was measured by using the intelligibility scores provided by the FDA-2 – the Frenchay Dysarthria Assessment, 2nd edition [18]. The participants were also required to fill in a quality of life self-questionnaire (36-Item Short Form Health Survey [SF36]), and they also had a cognitive evaluation (Montreal Cognitive Assessment [MoCA]).

Dysarthria Impact Profile

The DIP [17] is composed of four numerical subscales (A: *‘the effect of dysarthria on me as a speaker’*; B: *‘accepting my dysarthria’*; C: *‘how I feel others react to my speech’*; D: *‘how dysarthria affects my communication with others’*). Each item implies a five-point scale (from ‘strongly agree’ to ‘strongly disagree’) and is scored from 1 (major repercussions) to 5 (no repercussions): the lower the score, the higher the degree of psychosocial handicap. The last subscale (part E) was not included in this analysis due the non-numerical nature of the scoring. The formal presentation of the DIP was improved from the previous version [17] in order to help the reading of the scale.

Voice Handicap Index

The VHI [13] is often considered as the gold standard for the evaluation of the voice self-perception [14]. It includes 30 items split into three domains: physical, functional, and emotional. Each item is scored from 0 (‘never’) to 4 (‘always’): the higher the score, the higher the degree of perceived handicap.

Speech intelligibility

The speech intelligibility was assessed by a speech pathologist on the basis of speech records. The participants read ten words and ten sentences from the French adaptation of the FDA-2 [18]. The speech pathologist transcribed all words and sentences. Intelligibility score were reported as a percentage of correctly transcribed items.

36-Item Short Form Health Survey

The SF36 [19] is a non-specific quality of life self-questionnaire, which examines four physical and four mental subdomains. Each subdomain is scored from 0 (maximal disturbance) to 100 (normal): the lower the score, the higher the impairment of quality of life.

Montreal Cognitive Assessment

The MoCA [20] was performed to detect any cognitive impairment. A score between 19 and 26 corresponded to a mild cognitive impairment; when less than 18, it corresponded to a moderate cognitive impairment; and a score lower than 10 corresponded to a severe cognitive impairment.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed with R software [21], and the statistical threshold was set as $p < 0.05$. First, we calculated Cronbach's α to assess the internal consistency of the DIP (an adequate consistency would correspond to a coefficient of at least 0.70). Second, in order to estimate the concurrent validity of the DIP, correlations between the scales were performed (Spearman's ρ coefficients), following Holm's correction. Third, linear models of the main variables, including the type of dysarthria as factor, were performed to assess the discriminant validity of the DIP: R-squared (proportion of the variance explained by the model), F-statistics (comparison of variables' significance) and the Akaike Information Criterion (AIC; measure of the quality of the model) were measured. Then, a Principal Component Analysis (PCA) based on the DIP and the VHI subscales was performed in order to identify the dimensions dependent on both the DIP and the VHI and to determine clusters of participants with different dysarthria impact. Finally, on the basis of the previous clusters identified, we further explored the PRO and clinical assessments by using linear models and Tukey post-hoc tests.

Results

Psychometric properties of the DIP

1 For the total DIP, internal consistency was confirmed for both HC ($\alpha = .72$) and patients ($\alpha = .87$); it
 2 was also confirmed for the four subscales and for all participants: A ($\alpha = .76$), B ($\alpha = .72$), C ($\alpha = 0.76$)
 3 and D ($\alpha = .82$). The linear models we generated showed that the DIP was the sole assessment able
 4 to distinguish each kind of dysarthric patients from HC ($p < .001$), confirming its discriminant validity:
 5 the DIP was the variable with the highest R-squared and F-statistics, followed by the intelligibility
 6 score, the VHI, the SF36 and the MoCA (**Table 2**). The DIP was significantly correlated with the VHI (r
 7 = $-.73$; $p < .001$) and its functional subscale ($r = -.72$; $p < .001$), confirming its concurrent validity. The
 8 correlations between the DIP and all other variables were also significant: SF36 ($r = .63$; $p < .001$),
 9 intelligibility score ($r = .53$; $p < .001$) and MoCA ($r = .37$; $p = .01$).
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22

23 [INSERT TABLE 2]
 24
 25
 26
 27

28 **Range of psychosocial consequences of dysarthria**

29 To further this investigation, a PCA was conducted and three different dimensions leading to four
 30 clusters of individuals were identified, referring to a range of psychosocial impacts of dysarthria
 31 (**Figure 1**). The first dimension was generated with all subscales of both the DIP and the VHI. This
 32 dimension revealed two clusters, one with no or mild impairment (DIP = 194 ± 20.7 ; VHI = 9.6 ± 8.4)
 33 and one with moderate-to-major impairment (DIP = 145.5 ± 17.7 ; VHI = 58.1 ± 21.3). The second
 34 dimension, based on the VHI and parts A and B of the DIP, distinguished two subgroups, one with
 35 moderate impairment (DIP= 155.7 ± 15.3 ; VHI= 44.1 ± 15.1) and one with major impairment (DIP = $134 \pm$
 36 12.6 ; VHI = 73.7 ± 15.9). The third dimension considered only parts A, C and D of the DIP and
 37 generated two subgroups: individuals without any impairment (DIP = 215.5 ± 7.1 ; VHI = 6.2 ± 3.7) and
 38 individuals presenting with mild impairment (DIP = 180.2 ± 12.9 ; VHI = 11.7 ± 10).
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56

57 [INSERT FIGURE 1]
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65

Patient phenotypes according to the speech complain

The four clusters of individuals previously determined were further explored for each kind of assessment (**Figure 2**). While the ACP findings were confirmed for the DIP and VHI, the MoCA was not able to distinguish any kind of cluster (except the clusters with no impact and with moderate-to-marked impact; $p = 0.005$); as for speech intelligibility, the cluster with the severe impact was the only one to be significantly distinguished from the other clusters ($p < 0.01$). Regarding the SF36, we did not observe any significant difference between consecutive clusters (no vs. mild impact; mild vs. moderate-to-marked impact; moderate-to-marked vs. severe impact: $p > 0.05$). The physical sub-score of the SF36 was able to differentiate the cluster with no impact from the others, but it was unable to distinguish the clusters with mild, moderate-to-marked and severe impact. As for the mental sub-score of the SF36, the clusters with no and mild impact, and the clusters with moderate-to-marked and severe impacts, were not distinguishable, respectively. However, these two macro-clusters were statistically different.

[INSERT FIGURE 2]

Discussion

Our findings reported that all kinds of dysarthria had a psychosocial impact and that the DIP was appropriate to correctly differentiating patients from HC. As expected, the DIP was correlated with the VHI and the intelligibility scoring, but also with the cognitive and quality of life assessments. Furthermore, the DIP was able to classify patients and controls, from a group without any impact to groups with mild, moderate-to-marked and severe psychosocial impact. Both the DIP and VHI were able to detect a marked psychosocial impact of dysarthria; however, only the DIP was able to discriminate patients with no perceptible dysarthria but with psychosocial impact from HC. To the best of our knowledge, this analysis is the first to provide a dysarthria classification on the basis of a psychosocial indicator.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Psychometric validation of the DIP

Our analyses confirmed the psychometric properties of the DIP. The original DIP was administered to 31 people with different types of dysarthria [16], and consecutive adaptations in other languages confirmed its relevance for the management of PD [17,22]. Our results go one step beyond the use of the DIP as part of the clinical assessment of dysarthria, providing evidence from a protocol that overcome the limitations of the previous version: more patients included (n=48), with different kinds of dysarthria, the rephrasing of unclear statements and a perfected formal presentation. In addition, this formal organization of the DIP allows detecting easily and rapidly whether the questionnaire has been properly fulfilled, contrary to the VHI. Several items of the DIP contain double negative statements [17], which could lead to some misunderstanding. As suggested by the weak correlation between the DIP and the MoCA, the DIP score is only partially driven by the cognitive impairment of the patients. While the DIP can be administered to patients with mild cognitive impairment, who can fulfill the self-questionnaire alone, filling in the DIP can be performed with the help of a clinician or a caregiver, which might be of crucial help for patients with severe cognitive impairment.

Classifying patients and controls according to the PRO

Dysarthria is frequently described from a pathophysiological perspective through perceptual assessments of speech deficits in specific pathological groups. From this point of view, the main approach consists in classifying dysarthrias on the basis of perceptual and/or acoustic measurements. As recently reported, intelligibility alone is insufficient to distinguish different pathologies [23]. For example, it has been shown that such classification capacity reached 66.1% when only perceptive judgments were used, while it increased up to 86.1% when acoustic measurements were added [24]. Using prosody indicators, a classificatory precision of 70 to 80% was also reported [25]. It should be noted that the aim of those two studies was not to report on functional communication impairment, which is the aim of the DIP. Our findings suggest that the

1 psychosocial impact measured by the DIP could be partially independent on the severity of
 2 dysarthria: the DIP was able to detect patients with mild dysarthria severity (objectified by a
 3 satisfactory speech intelligibility, above 85%), but with psychosocial repercussions. This finding might
 4 be related to the observed independency between the perspectives of the patients and those of the
 5 caregivers on communication effectiveness [26]. Concerning the intelligibility scores, they were not
 6 very sensitive to correctly identify patients who presented with a functional speech alteration
 7 reported by the PRO, *i.e.* the DIP and to a lesser extent, the VHI. Thus, the assessment of speech
 8 intelligibility, which is central in the clinical investigation of dysarthria, remains insufficient to address
 9 the patient' complain and could not represent *per se* the sole indicator of speech evaluation and
 10 management in the clinical routine. In addition, and based on a literature review of 2007, only 5% of
 11 scientific research was focused on psychosocial aspects of dysarthrias [27]. Thus far, this statement
 12 remains relevant and underlies the fact that dysarthria as a functional symptom is still undervalued.
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29

30 **Enhancing clinical assessment and management of dysarthria with the PRO**

31
 32 On the exclusive basis of the clinical assessment, patients with dysarthria are generally orientated
 33 towards a speech therapist/pathologist only when intelligibility is significantly impaired. This might
 34 explain the gap between the number of patients with dysarthria and the number of patients who had
 35 received speech therapy. For example, for PD, it has been reported that 70 to 90% of patients
 36 complain about speech impairment; 29% of the patients report that dysarthria is the symptom with
 37 the highest impact in their life; but only 3% of the patients benefit from a speech therapy [28].
 38 However, speech therapy seems to be able to improve communication abilities and reduce social
 39 isolation [29]. Thus, for the follow-up outcomes, it is crucial to include within the patient
 40 management the patient-reported difficulties in functional communication. Using a psychosocial
 41 indicator can be useful to adjust correctly the speech rehabilitation program [30] and our findings
 42 clearly demonstrated the DIP is very effective for such objective, contrary to the speech intelligibility
 43 assessment.
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conclusion

The statistical validity of the DIP was reinforced in our modified French version administered to patients presenting with different kinds of dysarthria. We demonstrated that the DIP was more effective than any other assessment in distinguishing patients from HC and that it was able to determine a range of psychosocial impact in relation to the type of dysarthria. In parallel with the classification of dysarthria made by Darley and colleagues [2–4], based on clinical perceptual assessments, another kind of classification could be investigated based on the patient’s perspective. The DIP should be used in clinical practice to contribute to a holistic evaluation and management of functional communication in patients with neurological affections.

Acknowledgments & Funding: PACA Regional Council and Orthomalin©. This study was supported by a France/Portugal bilateral funding (ANR grant number ANR-13-ISH2-0001-01; FCT grant number FCT-ANR/NEU-SCC/0005/2013). The authors would like to thank Ms. Mignard for her helpful revision of the English of the article.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

The authors have no financial involvement with any organization or entity with a financial interest or conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed. All authors have approved the final article version.

References

[1] J.R. Duffy, Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management, 2nd ed, Elsevier Mosby, St. Louis, Mo, 2005.
 [2] F.L. Darley, A.E. Aronson, J.R. Brown, Differential diagnostic patterns of dysarthria, J. Speech Hear. Res. 12 (1969) 246–269.
 [3] F.L. Darley, A.E. Aronson, J.R. Brown, Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias, J. Speech Hear. Res. 12 (1969) 462–496.
 [4] F.L. Darley, A.E. Aronson, J.R. Brown, Motor Speech Disorders, 1e, Saunders, Philadelphia, 1975.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [5] K.H. Karlsen, E. Tandberg, D. Arsland, J.P. Larsen, Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 69 (2000) 584–589.
- [6] A.M. Kuopio, R.J. Marttila, H. Helenius, M. Toivonen, U.K. Rinne, The quality of life in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 15 (2000) 216–223.
- [7] N. Miller, L. Allcock, D. Jones, E. Noble, A.J. Hildreth, D.J. Burn, Prevalence and pattern of perceived intelligibility changes in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 78 (2007) 1188–1190.
- [8] N. Miller, E. Noble, D. Jones, L. Allcock, D.J. Burn, How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease, *Clin. Rehabil.* 22 (2008) 14–22.
- [9] I. Rektorova, J. Mekyska, E. Janousova, M. Kostalova, I. Eliasova, M. Mrackova, D. Berankova, T. Necasova, Z. Smekal, R. Marecek, Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 29 (2016) 90–95.
- [10] N. Miller, E. Noble, D. Jones, D. Burn, Life with communication changes in Parkinson's disease, *Age Ageing*. 35 (2006) 235–239.
- [11] I. Wiklund, M.B. Comerford, E. Dimenäs, The relationship between exercise tolerance and quality of life in angina pectoris, *Clin. Cardiol.* 14 (1991) 204–208.
- [12] C. Acquadro, R. Berzon, D. Dubois, N. Leidy, P. Marquis, D. Revicki, M. Rothman, PRO Harmonization Group, Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001, *Value Health*. 6 (2003) 522–531.
- [13] B.H. Jacobson, A. Johnson, C. Grywalski, A. Silbergleit, G. Jacobson, M.S. Benninger, C.W. Newman, The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation, *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 6 (1997) 66–70.
- [14] C. Kasper, M. Schuster, G. Psychogios, J. Zenk, A. Ströbele, F. Rosanowski, E. Gräßel, T. Haderlein, Voice handicap index and voice-related quality of life in small laryngeal carcinoma, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268 (2011) 401–404. doi:10.1007/s00405-010-1374-0.
- [15] WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), (n.d.). http://www.who.int/classifications/icf/icf_more/en/ (accessed July 13, 2017).
- [16] M. Walshe, R.K. Peach, N. Miller, Dysarthria impact profile: development of a scale to measure psychosocial effects, *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 44 (2009) 693–715.
- [17] A. Letanneux, M. Walshe, F. Viallet, S. Pinto, The Dysarthria Impact Profile: A Preliminary French Experience with Parkinson's Disease, *Park. Dis.* 2013:403680 (2013) 1–6.
- [18] P. Enderby, R. Palmer, FDA-2 : Frenchay Dysarthria Assessment : Examiner's Manual, Austin, TX : Pro-Ed, 2008.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [19] J.E. Ware, C.D. Sherbourne, The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection, *Med. Care.* 30 (1992) 473–483.
- [20] Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, H. Chertkow, The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment, *J. Am. Geriatr. Soc.* 53 (2005) 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [21] R Core Team, R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2013. <http://www.R-project.org/>.
- [22] R. Cardoso, I. Guimaraes, H. Santos, R. Loureiro, J. Domingos, D. Abreu, N. Gonçalves, S. Pinto, J.J. Ferreira, Psychosocial impact of Parkinson’s disease associated dysarthria: Cross-cultural adaptation and validation of the Dysarthria Impact Profile into European Portuguese, *Geriatr. Gerontol. Int.* (submit).
- [23] N. Miller, U. Nath, E. Noble, D. Burn, Utility and accuracy of perceptual voice and speech distinctions in the diagnosis of Parkinson’s disease, PSP and MSA-P, *Neurodegener. Dis. Manag.* 7 (2017) 191–203. doi:10.2217/nmt-2017-0005.
- [24] E. Castillo Guerra, D. Lovey, A modern approach to dysarthria classification, in: Annual International Conference of the IEEE EMBS, Cancun, 2003: pp. 17–21.
- [25] J.M. Liss, L. White, S.L. Mattys, K. Lansford, A.J. Lotto, S.M. Spitzer, J.N. Caviness, Quantifying Speech Rhythm Abnormalities in the Dysarthrias, *J. Speech Lang. Hear. Res.* 52 (2009) 1334–1352.
- [26] M.J. McAuliffe, S. Carpenter, C. Moran, Speech intelligibility and perceptions of communication effectiveness by speakers with dysarthria following traumatic brain injury and their communication partners, *Brain Inj.* 24 (2010) 1408–1415.
- [27] K.M. Yorkston, The degenerative dysarthrias: a window into critical clinical and research issues, *Folia Phoniatr. Logop.* 59 (2007) 107–117.
- [28] L. Hartelius, P. Svensson, Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson’s disease and multiple sclerosis: a survey, *Folia Phoniatr. Logop.* 46 (1994) 9–17.
- [29] L. Fogg-Rogers, S. Buetow, A. Talmage, C.M. McCann, S.H.S. Leão, L. Tippett, J. Leung, K.M. McPherson, S.C. Purdy, Choral singing therapy following stroke or Parkinson’s disease: an exploration of participants’ experiences, *Disabil. Rehabil.* 38 (2016) 952–962. doi:10.3109/09638288.2015.1068875.
- [30] C. Atkinson-Clement, J. Sadat, S. Pinto, Behavioral treatments for speech in Parkinson’s disease: meta-analyses and review of the literature, *Neurodegener. Dis. Manag.* 5 (2015) 233–248.

Table and figure captions

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1. Demographic data and clinical outcomes of participants according to the type of dysarthria.

ALS= Amyotrophic Lateral Sclerosis; DIP= Dysarthria Impact Profile; F= Female; HC= Healthy control; M= Male; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; MS= Multiple Sclerosis; MSA= Multiple System Atrophy; PD= Parkinson’s disease; PSP= Progressive Supranuclear Palsy; SD= Standard Deviation; SF36= 36-Item Short Form Health Survey; VHI= Voice Handicap Index.

Table 2. Statistical discrimination of dysarthria according to the different assessments

AIC= Akaike Information Criterion; DIP= Dysarthria Impact Profile; HC= Healthy Control; VHI= Voice Handicap Index; SF36= 36-Item Short Form Health Survey.

Figure 1. Principal component analysis (PCA) based upon the VHI and the DIP subscales (top) and participant clustering according to their dysarthria types (bottom).

DIP A= *‘the effect of dysarthria on me as a speaker’*; DIP B= *‘accepting my dysarthria’*; DIP C= *‘how I feel others react to my speech’*; DIP D= *‘how dysarthria affects my communication with others’*; VHI P= Physical; VHI F= Functional; VHI E= Emotional.

Figure 2. Dysarthria “phenotypes” according to the four PCA clusters.

DIP= Dysarthria Impact Profile; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; SF36= 36-Item Short Form Health Survey; VHI= Voice Handicap Index. Tukey post-hoc tests: significant (black line) and non-significant (red line).

Table 1

Table 1: Demographic data and clinical outcomes of participants according to the type of dysarthria.

	Type of dysarthria					HC
	Hypokinetic	Hyperkinetic	Ataxic	Flaccid	Mixed	
Pathological groups (n)	PD (14)	HD (2) / Dystonia (1)	Ataxia (8)	Myopathy (1)	ALS (15) / MSA (3) / PSP (2) / MS (1) / Wilson disease (1)	
Gender (M / F)	13 / 1	1 / 2	3 / 5	1 / 0	9 / 13	6 / 5
Age in years – Mean (SD)	63.2 (11.6)	46.3 (9.6)	58.5 (10.8)	66.9	63.7 (11.5)	64.2 (3.7)
Disease duration in years – Mean (SD)	7.5 (5)	14.3 (9.8)	9.1 (6.1)	3	6.1 (5.9)	NA
DIP – Mean (SD)	172.2 (19.9)	170 (32.1)	158.1 (21.4)	141	139.9 (14.5)	208.7 (14)
VHI – Mean (SD)	29.7 (22)	47.6 (43.8)	38.8 (23.1)	22	60.7 (25.3)	7.6 (8.1)
Intelligibility in % – Mean (SD)	96.4 (4.5)	83.3 (12.5)	87.5 (25.6)	10	55.6 (35)	99 (2)
MoCA – Mean (SD)	25.8 (3)	24 (3)	21.5 (8.3)	9	24.1 (3.4)	28.5 (.9)
SF36 – Mean (SD)	52.8 (16.2)	69.3 (7.7)	46.9 (12.5)	27.7	42.7 (20.2)	77.9 (17.5)

ALS= Amyotrophic Lateral Sclerosis; DIP= Dysarthria Impact Profile; F= Female; HC= Healthy control; M= Male; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; MS= Multiple Sclerosis; MSA= Multiple System Atrophy; PD= Parkinson's disease; PSP= Progressive Supranuclear Palsy; SD= Standard Deviation; SF36= 36-Item Short Form Health Survey; VHI= Voice Handicap Index.

Table 2

Table 2: Statistical discrimination of dysarthria according to the different assessments

	HC	Hypokinetic	Hyperkinetic	Ataxic	Flaccid	Mixed	R-squared	F-statistic	AIC
DIP	208.7	-36.4 (<.001)	-38.7 (.001)	-50.6 (<.001)	-67.7 (<.001)	-68.8 (<.001)	.685	23.06	515.03
A	59.9	-9.6 (<.001)	-12.9 (.003)	-12.5 (<.001)	-17.9 (.01)	-16.5 (<.001)	.491	10.26	394.73
B	43.1	-6.8 (.002)	-7.5 (.03)	-10.8 (<.001)	-19.1 (.001)	-13.8 (<.001)	.506	10.9	375.03
C	59.1	-10.3 (<.001)	-9.1 (.02)	-15.1 (<.001)	-13.1 (.04)	-18 (<.001)	.559	13.47	388.85
D	53.4	-9.6 (<.001)	-9.1 (.03)	-12 (<.001)	-17.4 (.01)	-20.3 (<.001)	.593	15.5	395.5
VHI	7.3	22.4 (.01)	40.3 (.009)	31.5 (.004)	14.6 (.5)	53.2 (<.001)	.45	8.67	545.17
Physical	2.8	9.3 (.008)	12.1 (.03)	11.9 (.003)	-8 (.9)	17.9 (<.001)	.4	7.07	427.89
Functional	3.5	5.4 (.08)	14.7 (.005)	7.8 (.03)	7.4 (.3)	17.5 (<.001)	.459	9.02	417.61
Emotional	1.5	7 (.05)	12.7 (.02)	11.2 (.007)	7.4 (.4)	17.2 (<.001)	.372	6.29	430.97
Intelligibility	99	-2.6 (.7)	-15.7 (.3)	-11.5 (.3)	-89 (<.001)	-43 (<.001)	.455	8.87	551.2
SF36	77.9	-25 (<.001)	-8.6 (.4)	-31 (<.001)	-50.2 (.008)	-35.2 (<.001)	.4	7.08	513.07
SF36 Physical	78.2	-29.1 (<.001)	-16.1 (.1)	-36.3 (<.001)	-47 (.01)	-36.8 (<.001)	.407	7.3	515.41
SF36 Mental	77.7	-21 (.01)	-1.2 (.9)	-25.8 (.007)	-53.4 (.01)	-33.5 (<.001)	.333	5.296	529.07
MoCA	28.5	-2.6 (.1)	-4.5 (.09)	-7 (<.001)	-19.5 (<.001)	-4.4 (.005)	.37	6.23	340.94

Estimate (p-value) in relation to HC.

AIC= Akaike Information Criterion; DIP= Dysarthria Impact Profile; HC= Healthy Control; VHI= Voice Handicap Index; SF36= 36-Item Short Form Health Survey.

Figure 1

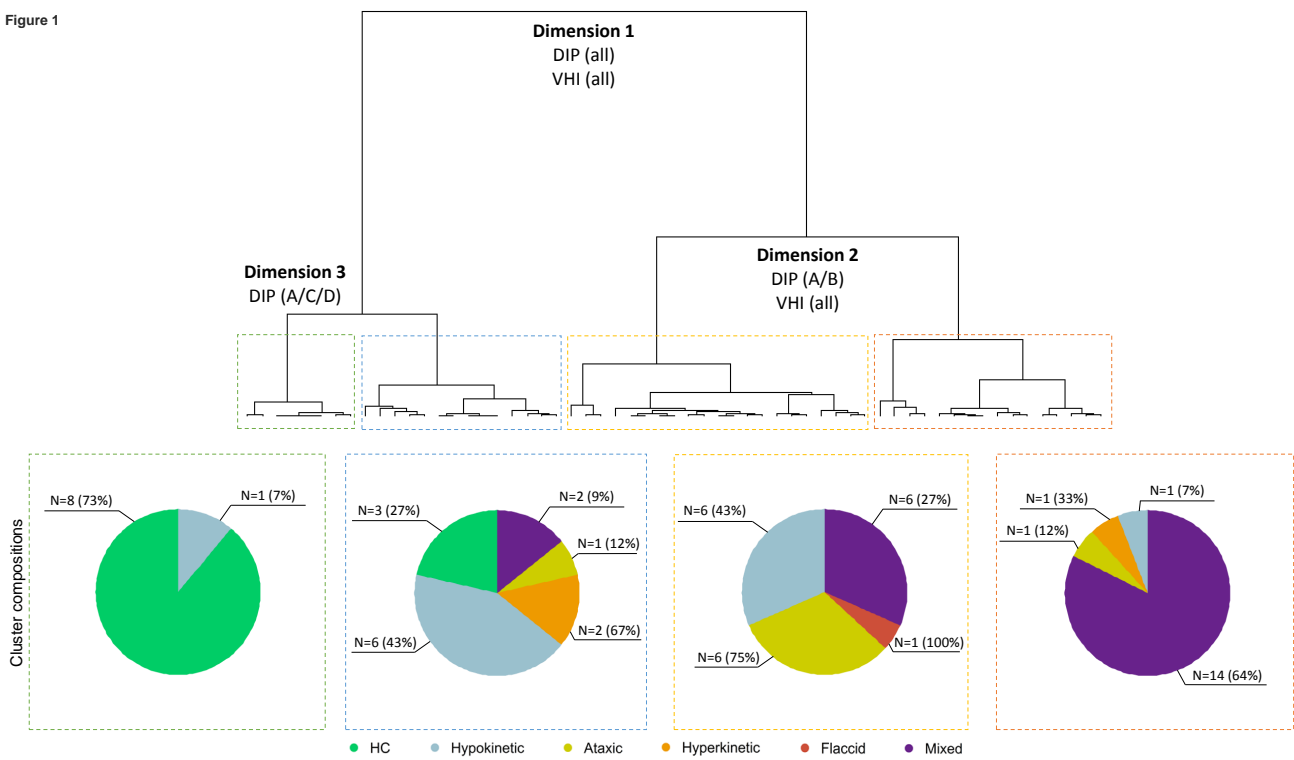
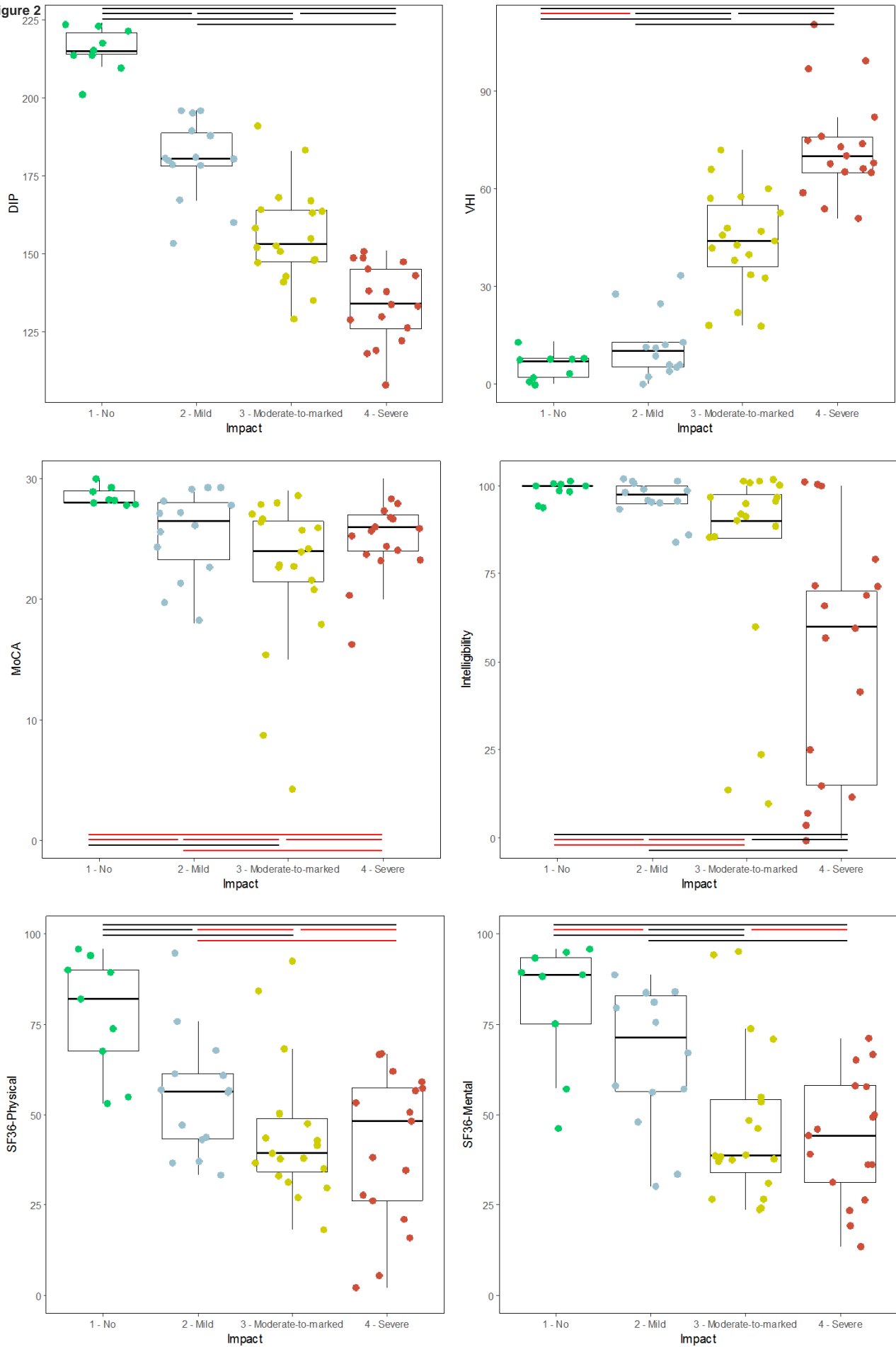


Figure 2



6.6 Article 5 - Pinto *et al.*, 2016, *BMJ Open*

Dysarthria in individuals with Parkinson's disease : a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark)

Serge Pinto, Rita Cardoso, Jasmin Sadat, Isabel Guimarães, Céline Mercier, Helena Santos, Cyril Atkinson-Clement, Joana Carvalho, Pauline Welby, Pedro Oliveira, Mariapaola D'Imperio, Sónia Frota, Alban Letanneux, Marina Vigarío, Marisa Cruz, Isabel Pavão Martins, François Viallet, Joaquim J Ferreira

BMJ Open

BMJ Open Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark)

Serge Pinto,^{1,2} Rita Cardoso,^{3,4} Jasmin Sadat,^{1,2} Isabel Guimarães,^{4,5} Céline Mercier,^{1,6} Helena Santos,³ Cyril Atkinson-Clement,^{1,2} Joana Carvalho,³ Pauline Welby,^{1,2} Pedro Oliveira,^{4,7} Mariapaola D'Imperio,^{1,2} Sónia Frota,⁷ Alban Letanneux,¹ Marina Vigarío,⁷ Marisa Cruz,⁷ Isabel Pavão Martins,⁸ François Viallet,^{1,2,6} Joaquim J Ferreira^{3,4}

To cite: Pinto S, Cardoso R, Sadat J, *et al*. Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open* 2016;**6**:e012885. doi:10.1136/bmjopen-2016-012885

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012885>).

Received 30 May 2016
Revised 21 September 2016
Accepted 21 October 2016



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Serge Pinto;
serge.pinto@pl-aix.fr

ABSTRACT

Introduction: Individuals with Parkinson's disease (PD) have to deal with several aspects of voice and speech decline and thus alteration of communication ability during the course of the disease. Among these communication impairments, 3 major challenges include: (1) dysarthria, consisting of orofacial motor dysfunction and dysprosody, which is linked to the neurodegenerative processes; (2) effects of the pharmacological treatment, which vary according to the disease stage; and (3) particular speech modifications that may be language-specific, that is, dependent on the language spoken by the patients. The main objective of the FraLusoPark project is to provide a thorough evaluation of changes in PD speech as a result of pharmacological treatment and disease duration in 2 different languages (French vs European Portuguese).

Methods and analysis: Individuals with PD are enrolled in the study in France (N=60) and Portugal (N=60). Their global motor disability and orofacial motor functions is assessed with specific clinical rating scales, without (OFF) and with (ON) pharmacological treatment. 2 groups of 60 healthy age-matched volunteers provide the reference for between-group comparisons. Along with the clinical examinations, several speech tasks are recorded to obtain acoustic and perceptual measures. Patient-reported outcome measures are used to assess the psychosocial impact of dysarthria on quality of life.

Ethics and dissemination: The study has been approved by the local responsible committees on human experimentation and is conducted in accordance with the ethical standards. A valuable large-scale database of speech recordings and metadata from patients with PD in France and Portugal will be constructed. Results will be disseminated in several articles in peer-reviewed journals and in conference presentations. Recommendations on how to assess

Strengths and limitations of this study

- A multicentre (binational), cross-sectional, case-controlled study.
- A cross-linguistic, multiparametric and holistic study of speech in Parkinson's disease (PD).
- An interdisciplinary approach bringing together data analyses from the speech sciences and neurosciences.
- A clinically reasonable number of individuals with PD.
- No analysis of phonetic alterations and so far, not a longitudinal study: unable to address individuals' speech deterioration with time.

speech and voice disorders in individuals with PD to monitor the progression and management of symptoms will be provided.

Trial registration number: NCT02753192, Pre-results.

INTRODUCTION

Dysarthria in Parkinson's disease (PD)

Dysarthria denotes a motor speech disorder resulting from a lesion of the peripheral or central nervous system.^{1–3} Dysarthria and the psychosocial aspects of communication impairments are particularly disabling for individuals with PD. During the progression of the disease, between 70% and 79% of individuals with PD mention that speech^{4 5} and functional communication are impaired,^{6 7} contributing to social isolation⁸ and degradation of social interactions.⁹ These speech and communication disorders



worsen along with the aggravation of other non-motor symptoms such as self-perception, depression¹⁰ and cognitive impairment.¹¹ In addition to the alteration of speech intelligibility, signally a motor-driven speech deficit, it is also important to consider the importance of cognitive impairment on everyday communication in individuals with PD.¹² Dysarthria can appear at any stage of PD, and usually worsens as the disease progresses,¹³ which suggests that it is also linked to the evolution of the pathological processes and non-dopaminergic brain circuits.^{14–16} The main deficits of PD speech are: loss of intensity (hypophonia), monotony of pitch and loudness, reduced stress, inappropriate silences, short rushes of speech, variable rate, imprecise consonant articulation and dysphonia (harsh and breathy voice).^{1 2 17} Previous studies have shown that treatments in PD have variable effects on these voice and speech symptoms.^{18 19}

Although behavioural treatments mainly focus on two key indices of PD speech, pitch and intensity, dysprosody has been understudied. Yet prosody deficits represent an acoustic hallmark of dysarthria. First, perceptual and acoustic investigations of PD speech have reported alterations on fundamental frequency (F0), as part of speakers' reduced phonatory capacity, and thus the reduction of the frequency range is an indicator of dysarthria in PD.²⁰ In particular, individuals with PD show a loss of the upper part of the frequency range.²¹ Degradation of prosody has been found to impact speech intelligibility and communication (eg, see ref. 22). Second, the temporal organisation of speech in PD has been addressed in reading tasks.^{23–25} In French, for example, speech rate tends to be slower in PD, which in turn seems to be correlated with longer pause times. Average durations of pauses are found to be longer in individuals with PD than in healthy individuals, while the average duration of sound sequences are similar.^{24 25} Studying dysprosody is thus important for differential diagnosis, identifying severity and the need and focus of treatment.²⁰

Remaining challenges to assess dysarthria in PD: the rationale of the FraLusoPark study

Individuals with PD have to cope with several issues that contribute to voice and speech decline and thus to the alteration of communication ability during the course of the disease. Among these communication impairments, three major challenges include: (1) dysarthria, consisting of orofacial motor dysfunction and dysprosody, which is linked to the neurodegenerative processes; (2) the effects of the pharmacological treatment, which vary according to the disease stage and (3) the particular speech modifications that may be language-specific, that is, dependent on the language spoken by the patients. The main objective of the FraLusoPark project is to provide an extensive evaluation of dysarthric speech in PD as a result of pharmacological treatment and disease duration, using acoustic parameters (voice and

prosody), perceptual markers (intelligibility) and patient-reported outcome measures (PROMs; psycho-social impact on quality of life) in speakers of two different languages (French and European Portuguese). Based on a large-scale binational collaboration, the interdisciplinary FraLusoPark project aims to address these issues by providing important insights in the domains of neurodegenerative disorders, speech sciences, neuropsychology, clinical research and patient rehabilitation.

Medication effects along disease progression

Early studies assessing the effect of the levodopa (L-dopa) on PD speech found favourable results, arguing for a beneficial effect, as for limb impairments.^{26–29} However, the long-term use of L-dopa is associated with motor complications which occur in up to 80% of patients.^{30 31} This may be the reason why the following studies reported no improvement^{32 33} and/or detrimental effects of L-dopa on speech.^{34 35} More recent studies face similar problems: beneficial effects of L-dopa can be observed in advanced patients with PD,^{36 37} whereas a lack of improvement is reported for speech parameters in early stage patients with PD.³⁸ It is also commonly accepted that in the later stages of PD, non-motor symptoms (dementia, psychosis, depression and apathy) are a major source of disability together with axial symptoms (eg, alteration of gait, balance, posture, speech).³⁹ Thus, both clinicians and researchers have to dissociate various intermingled effects. For example, when individuals with PD respond to L-dopa at an early stage of the disease, in time they are likely to experience speech decline that may be the result of the degeneration of non-dopaminergic structures and/or adverse effects of L-dopa (ie, dyskinesia). Despite the large number of recent studies that have focused on the effect of L-dopa on speech in PD,^{36–44} the question of disease evaluation still remains a matter of debate.

Language specificities of prosody

One missing component in the description of PD speech deficits is language-specific aspects, in particular of dysprosody. Prosodic information, including intonation, tempo, stress and rhythm, serves many functions for the listener and speaker: it helps to segment the continuous flow of spoken language into words, groups these words into phrases for interpretation, and indicates the relative importance and function of the interpreted meanings.^{45–48} Each language has its own prosodic structure. For example, although they are sister languages, French and European Portuguese (both Romance languages) differ prosodically in a number of important ways. European Portuguese has contrastive lexical stress: each content word (noun, adjective, verb, etc) has one syllable that is particularly salient or stressed, and changing the position of the lexical stress can change the meaning of a word.^{47 49–51} Stressed syllables may be accompanied by a pitch accent, realised as a

modulation in F0 (eg, a rise or a fall) and aligned in language-specific ways with the syllable. In contrast, French has a fixed stress, characterised by a systematic F0 rise on the last syllable in a word.^{52 53} In French, stress is not a property of the word, but of a larger unit called the accental phrase that can include one or more content words and any preceding function words (articles, prepositions, etc), often realised with F0 rises at its right and left edges. French listeners use these F0 rises as cues to word segmentation, finding the beginning and ends of words in the speech stream, and to lexical access, retrieving words from the mental lexicon.^{48 54}

Such differences across languages make the comparison of prosodic deficits in individuals with PD particularly interesting. Very few studies of PD dysprosody have looked beyond global measures to examine the extent to which linguistically important, language-specific patterns are affected.^{55 56} Therefore, studying speech in individuals with PD whose languages include different prosodic modulations is essential in determining the role of prosody in patients' speech intelligibility and quality of life. Does a Portuguese patient experience different communication impairments compared with a French patient? If this is the case, could this difference be related, for example, to the fact that in Portuguese stress is distinctive and varies in position? Finally, how do these differences relate to disease duration and pharmacological treatment? Our project presents a novel approach to these questions and is characterised by the collection of cross-linguistic data in a single cohort.

METHODS AND ANALYSIS

FraLusoPark is a *binational* (data collection is performed in two countries: France and Portugal), *cross-sectional* (data are collected once for each participant) and *case-controlled* (both individuals with PD and control subjects are recruited) study, carried out in two different languages (French and European Portuguese).

Aims and hypotheses

The main objectives of our project are to evaluate modulations in voice/speech acoustics parameters (acoustics and prosody), perceptual markers (intelligibility) and PROMs (psychosocial impact of dysarthria in PD) across two different languages (French and European Portuguese).

Our three a priori hypotheses are the following: (1) global acoustic features are altered similarly in French and Portuguese individuals with PD; (2) language-specific prosodic patterns are altered differently in French and Portuguese individuals with PD and (3) the impact of speech disorders on intelligibility and quality of life depends on the cultural and linguistic environment. In addition, the FraLusoPark project will allow for a better understanding of the progression of speech symptoms and their response to pharmacological

treatment, which is important for pathophysiological aspects and clinical management.

Participants

Two groups of 60 healthy volunteers (one in France and one in Portugal) are age-matched and sex-matched with the individuals with PD to provide control references for the obtained performance measures. Individuals with PD are recruited in France (N=60; Neurology Department, Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence, France) and in Portugal (N=60; Movement Disorders Unit, Hospital de Santa Maria, Lisbon, and Campus Neurológico Sénior (CNS), Torres Vedras, Portugal) and correspond to the UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria⁵⁷ for the diagnosis of idiopathic PD. Individuals with PD and healthy controls are all native speakers of French or European Portuguese speakers (French-European Portuguese bilinguals were excluded) and right-handed (Handedness Edinburgh test >80%).⁵⁸ Inclusion and exclusion criteria of patients with PD and healthy controls are summarised in [table 1](#). To assess the effects of L-dopa at various stages of the disease, we consider three subgroups of patients (N=20 patients each): subgroup 1, *early*, with a disease duration between 0 and 3 years and no motor fluctuations; subgroup 2, *medium*, with a disease duration between 4 and 9 years, or between 0 and 3 years and experiencing motor fluctuations; subgroup 3, *advanced*, with a disease duration of over 10 years.

Study design

Healthy control participants undergo the same non-invasive assessments and examinations as individuals with PD. The only difference for patients is that they are evaluated twice, in the OFF and ON L-dopa states. This entails: (1) at least 12 hours after withdrawal of all anti-Parkinsonian drugs and (2) following at least 1 hour after the administration of the usual medication. The full study design is illustrated in [figure 1](#).

Speech recordings

In a quiet room, specialised speech recording equipment (EVA2 system, SQLab, Aix-en-Provence, France; <http://www.sqlab.fr/>; Marantz PMD661 MKII recorder, USA) is used for the speech/voice recordings. Participants are recorded while performing several speech production tasks with increasing complexity in a fixed order: (1) steady vowel /a/phonation (at a comfortable pitch and loudness) repeated three times; (2) maximum phonation time (vowel /a/sustained as long as possible on one deep breath at a comfortable pitch and loudness), repeated twice; (3) oral diadochokinesia (repetition of the pseudoword *pataka* at a fast rate for 30 s); (4) reading aloud of 10 words and 10 sentences created by adapting the intelligibility part of V2 of the Frenchay Dysarthria Assessment (FDA-2);⁵⁹ (5) reading aloud of a short text ('The North Wind and the Sun', French and European Portuguese adaptations);^{50 60} (6)



Table 1 Inclusion and exclusion criteria

<p><i>All participants</i></p> <p><i>Inclusion criteria</i></p> <p>Age between 35 and 85 years</p> <p>Good cooperation</p> <p>Ability to understand the information sheet</p> <p>Given signed consent</p> <p>Enrolled in a medical insurance plan</p> <p>Other stable medical problems not interfering with the proposed study</p> <p>Idiopathic Parkinson's disease*</p> <p>Absence of any neurological, psychiatric or behavioural pathology[†]</p> <p><i>Exclusion criteria</i></p> <p>Illiteracy</p> <p>French/Portuguese not native language, or bilingual</p> <p>Participant under tutorship or guardianship, or any other administrative or legal dependence</p> <p>No cooperation or consent withdrawn</p> <p>Cognitive deficits, severe depression, dementia, psychosis (including medication-induced) or behavioural, neurological, medical, psychological disorders that may interfere with evaluations</p> <p>Non-idiopathic Parkinson's disease*</p> <p>Deep brain stimulation*</p> <p>Severe motor impairment impeding participation in the study*</p>

*Patients with Parkinson's disease.

[†]Control subjects.

storytelling speech guided by visual stimuli (pictures from the wordless story 'Frog, Where are you?',⁶¹ for the rationale of using this procedure and this book, see ref. 62); (7) reading aloud of a set of sentences with specific language-dependent prosodic properties (31 sentences in French, 20 in European Portuguese); and (8) free conversation for 3 min.

Acoustic measures

The acoustic measures characterise dimensions of aerophonatory control.⁶³ For the steady vowel /a/phonation, two kinds of measures will be extracted: first, for a macro analysis, F0 (Hz) and F0 variation (%); and second, for a micro analysis, perturbation measures such as jitter factor (%), absolute shimmer (dB) and harmonics-to-noise ratio (HNR, %). For the maximal phonation time, the longest duration (in seconds) of the sustained vowel /a/will be extracted. For the oral diadochokinesia task, the extracted measures will be the following: (1) the number of breath groups, that is, the period during which the pseudoword was repeated in a single expiration, (2) the ratio between the cumulated

speech duration of the breath groups and the total duration of the session, that is, the proportion of speech, (3) the articulatory rate (syllables/second), (4) the pause-to-sound ratio (%) and (5) the speech proportion per number of breath groups. As an initial step to investigate global prosodic aspects of PD speech compared with the speech of healthy controls, we will extract the F0 curve of one sentence selected from the short text ('The North Wind and the Sun'). This sentence is selected to be comparable across French and European Portuguese in terms of semantics and syllable length. This will provide a global phrasal pattern of F0 and intensity for patients and controls within and across languages (see below in the discussion for subsequent studies...). A summary of the acoustic measures that will be analysed is listed in table 2.

Clinical assessments

The neurological assessment is the Unified Parkinson's Disease Rating Scale,⁶⁴ using the revised version provided by the *Movement Disorders Society* (MDS-UPDRS).⁶⁵ The FDA-2 is used to assess the functions of the speech

Figure 1 Overview of the FraLusoPark study design. Patient OFF-medication assessments (clinical history, speech recordings and clinical assessments, without medication) are shown in dark grey. ON-medication assessments (speech recordings and clinical assessments after medication are effective) are shown in light grey.

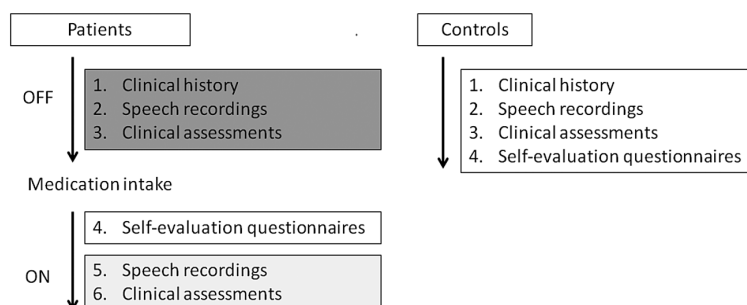


Table 2 Acoustic measures

Speech tasks	Function assessed	Acoustic measures
Steady vowel /a/ phonation	Phonation	Mean F0 (Hz) F0 variation (SD, in Hz) Shimmer (%)— <i>cycle-to-cycle F0 variation</i> Jitter (%)— <i>cycle-to-cycle intensity variation</i> HNR (%)
Maximal phonation time of the vowel /a/	Aero-phonatory control	Longest duration (in seconds)
Oral diadochokinesia	Supralaryngeal articulatory control	Number of breath groups Proportion of breath groups (%) Articulatory rate (in syllables/second) Pause-to-sound ratio (%) Speech proportion ratio (%)
Reading aloud of text	Prosody	F0 range (Hz) Intensity (dB)

F0, fundamental frequency; HNR, harmonics-to-noise ratio.

organs,⁵⁹ reflecting the state of the muscular effectors involved in speech production. The original FDA-2, in English, includes an evaluation of intelligibility through 10 words and 10 short sentences. Using the same methodology, we developed a set of cross-linguistically adapted words and sentences in French and European Portuguese that will be used for the intelligibility assessment in each language. During the OFF medication state, individuals with PD will be administered the FDA-2 and the motor part (part 3) of the MDS-UPDRS. During the ON medication state, these two assessments are performed together with the non-motor (part 1.A) and motor complication (part 4) part of the MDS-UPDRS. During the ON medication state, the participants' cognitive abilities are evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA),⁶⁶ and the Clinical Global Impression (CGI) is also reported.⁶⁷ For healthy controls, the assessment is similar to that of the patients with PD during ON medication (except part 4 of the MDS-UPDRS). A summary of the clinical assessments is given in [table 3](#).

Patient-reported outcome measures

PROMs, such as the Dysarthria Impact Profile (DIP),⁶⁸ are used to obtain self-reported information about the functional impact of an individual's speech/communication impairment.⁶⁹ Additional self-assessments focus on the patients' perception of their quality of life (the 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39))^{70–71} and on how voice/speech impairment may induce a handicap (Voice Handicap Index, VHI).⁷² The French⁷³ and European Portuguese adapted DIP, VHI^{74–75} and PDQ-39^{76–78} are used in our study. The Patient Global Impression (PGI) scoring⁷⁹ and the Beck Depression Inventory (BDI)⁸⁰ are also administered. The MDS-UPDRS also includes a patient self-assessment (parts 1.B and 2), which is administered together with the other questionnaires in the ON condition. For healthy controls, the assessment is the same as for

individuals with PD. A summary of the PROMs from the self-administered questionnaires are listed in [table 3](#).

Statistical analyses

The analyses of the data (acoustic, clinical measures and PROMs) will be performed with linear mixed-effects models that account for the variability across individuals, using the latest version of the statistical software R (R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: 2014. ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org/>). For each performance measure, the between-group factors *group* (patients vs controls), *disease duration* (early vs medium vs advanced) and *language* (French vs European Portuguese) will be investigated. In addition, we will explore the effects of the within-patient factor *medication* (OFF vs ON) for all measures. Further relevant participant-related measures such as age, gender and education level will also be taken into account in the analyses.

DISCUSSION

The present study will provide a unique, thorough and reliable assessment of PD voice, speech and prosody disorders and an evaluation of the impact of these aspects on the quality of life of individuals with PD.

Main and subsequent analyses of the FraLusoPark study

Acoustic and prosodic measurements ([table 2](#)), clinical assessment and PROMs ([table 3](#)) are the dependent variables to be analysed according to the statistical plan. These findings will be reported in the primary analysis as the main results of the project. However, the FraLusoPark investigation protocol will allow us to conduct additional analyses focusing on specific subdimensions of speech and voice deficits. There are at least four such subsequent analyses, exploring important



Table 3 Clinical assessments and patient-reported outcome measures

Description	Subsections	Minimum–maximum scores (worst values in bold)
A. Clinical assessments		
Movement Disorders Society—Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)— <i>Assessment of motor and non-motor features of Parkinson’s disease</i> ⁵⁵	Non-motor experience of daily living—motor experience of daily living—motor examination—motor complications	0– 260
Frenchay Dysarthria Assessment, second edition (FDA-2)— <i>Assessment of speech and voice organs</i> ⁵⁹	Reflexes—Respiration—Lips—Palate—Larynx—Tongue—Intelligibility	0 –104
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)— <i>Global assessment of cognitive functions</i> ⁶⁵	Visuospatial—Naming—Memory—Attention—Verbal fluency—Abstraction—Orientation	0 –30
Clinical Global Impression (CGI)— <i>Global impression of the clinician for the symptom</i> ⁶⁷	Speech	1–7
B. Patient-reported outcome measures (PROMs)		
39-Item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39)— <i>Quality of life in Parkinson’s disease</i> ⁷¹	Mobility—Daily living activities—Emotional well-being—Stigma—Social support—Cognition—Communication—Body discomfort	0– 156
Voice Handicap Index (VHI) ⁷²	Physical—Functional—Emotional	0– 120
Dysarthria Impact Profile (DIP)— <i>Psychosocial impact of speech deficits</i> ⁶⁸	Effect of dysarthria on me—Accepting my dysarthria—How I feel others react to my speech—How dysarthria affects my communication—Dysarthria relative to other worries and concerns	48 –240
Patient Global Impression (PGI)— <i>Global impression of the patient on the dysfunction</i> ⁷⁹	Speech	1–7
Beck Depression Inventory (BDI)— <i>Global assessment of the depression profile</i> ⁸⁰		0 –84

aspects of PD speech and communication in more detail.

First, the intelligibility part of the FDA-2⁵⁹ requires the words and sentences produced by the patient to be perceptually rated by the clinician in charge of the assessment. Since these speech productions are recorded during the FraLusoPark protocol, an evaluation of speech intelligibility by panels of auditory judges in France and Portugal will be run. This will allow an additional and unbiased judgement of speech and voice disorders beyond that of the speech therapists and experts involved in the study. This approach further complements the global assessment of dysarthric speech in patients with PD.

Second, further prosodic analysis will be conducted on the defined sets of sentences, which manipulate language-general and language-specific details of prosody. One particular focus will be the analysis of tonal alignment in the F0 curve, that is, the temporal coordination of high and low tones with specific syllables in the sentences.^{81–83} Tonal alignment is likely to be a relevant factor in the study of PD dysprosody since it relies on the precise coordination of glottal and supraglottal articulatory gestures required to achieve language-specific temporal patterns for pitch accents and boundary tones.

Third, taking into consideration patients' personal feelings with respect to the physical, psychological and social domains has received increasing interest over the past decade. Individuals with PD are affected by voice and speech disorders, which contribute to an impairment of general communication abilities. Individuals with PD are therefore less likely to participate in conversations or social interactions.^{6–9} Several studies suggest that a growing discomfort in verbal communication during the progression of the disease leads to an important negative impact on social life.^{70–84–85} Taken together, these studies argue for experimental designs that include different types of speech assessments (clinical, perceptual, instrumental and psychosocial), as in the current protocol, and that explore the relationships between these different measures. Further analyses will therefore focus on linking the different dimensions of voice and speech description (eg, acoustic measures, FDA-2) with the contributions of various participant-related measures such as intelligibility, cognition and functional communication.

Fourth, production and prosodic parameters from the three different speech tasks (ie, short text reading, orientated picture description and conversation) will be compared. This will allow us to compare speech and voicing disorders in increasingly more complex communication contexts. These comparisons are of interest since communication abilities in PD are quite different in the presence of external cueing, such as during reading, compared with spontaneous speech, which involves more complex speech planning strategies.

Finally, the FraLusoPark study might provide us the opportunity to address the deterioration of the speech of individuals with PD over time. In a longitudinal follow-up study, we would recruit a subgroup of patients from group 1 (disease duration up to 4-year) and group 2 (disease duration between 4 and 10 years). These patients would be evaluated again at a later point in time (about 5 years after the original recordings). This would allow us to describe the precise progression of speech deficits associated with PD within the same individual for French and Portuguese speakers.

ETHICS AND DISSEMINATION

This study has been approved by the local responsible committees on human experimentation (France: Comité de Protection des Personnes, Sud Méditerranée 1, project reference number 13-84, approval date 9 January 2014; Portugal: Ethics Committee of the Lisbon Academic Medical Centre, project reference number 239-14, approval date 1 June 2014). The study is conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki.⁸⁶ The patients are included in the study after providing their written informed consent. The FraLusoPark trial is registered under the reference NCT02753192 (26 April 2016) on <https://clinicaltrials.gov/>.

Results of the FraLusoPark project will be disseminated at several research conferences at the national and international levels and published as articles in peer-reviewed journals and clinical magazines. The publication strategy is based on one principal article reporting the main results of the project and several subsequent articles deriving from it, including more detailed analyses of specific subdimensions of the speech and voice deficits.

Owing to inter-speaker variability, any generalisation drawn from speech parameters in the clinical population requires data from a large number of speakers.⁸⁷ The FraLusoPark project is in line with this idea in that it builds a large-scale corpus of PD speech recordings and includes a large set of metadata (clinical examinations, speech measurements, linguistic features, patient-based indices). This allows a more accurate description of PD dysarthria, documenting the evolution of the symptoms and their response to pharmacological treatment. Both in medical (eg, <http://www.mrc.ac.uk/research/research-policy-ethics/data-sharing/data-sharing-population-and-patient-studies/>) and linguistic (<http://sldr.org/>) domains, data sharing is important to maximise the lifetime value of human health data. It is our intention to contribute to this practice by archiving our data for long-term preservation and making them accessible after the completion of our analyses.

Furthermore, an important recommendation from the International Classification of Functioning, Disability and Health⁸⁸ is to improve quality of healthcare and to encourage clinicians to adopt a more holistic approach

Open Access



to the assessment and treatment of patients. Research in the field of speech sciences needs to incorporate this vantage point when studying pathological speech. The FraLusoPark project is in line with this perspective and will provide important recommendations for speech and voice assessments in patients with PD. This will be helpful to health practitioners and clinicians when monitoring the progression of symptoms and their management, and will also advance our understanding of dysarthria in PD within a cross-linguistic and cross-cultural context.

Author affiliations

¹Aix Marseille Université, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Laboratoire Parole et Langage (LPL), Aix-en-Provence, France

²Brain and Language Research Institute, Aix-en-Provence, France

³Campus Neurológico Sénior (CNS), Torres Vedras, Portugal

⁴Faculty of Medicine, Instituto de Medicina Molecular (IMM), University of Lisbon, Lisbon, Portugal

⁵Speech Therapy Department, Escola Superior de Saude do Alcoitão, Alcabideche, Portugal

⁶Neurology Department, Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence, France

⁷Centre of Linguistics, School of Arts and Humanities, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

⁸Neurology Department, Faculty of Medicine, Language Research Laboratory, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

Contributors SP and JJF are the principal investigators of the FraLusoPark study. They designed the study and ensure the good performance of the study. JJF and FV are the neurologists in charge of patient recruitment and neurological assessments. RC, JS, HS, CM, JC, FV and SP perform data acquisition and other clinical examinations. RC, JS, PO and IG are in charge of the pre-processing and analyses of acoustic measurements. CA-C and AL are in charge of the analyses of the PROMs and clinical assessments. PW, PO, MD, MC, SF and MV are the linguistic experts in charge of the prosody evaluations. IPM is the neurobehaviour, language and cognition expert. SP wrote the draft of the present article. All coauthors commented and revised it critically for important intellectual content, and approved the final version to be published.

Funding This study is supported by a bilateral transnational funding between France and Portugal: support from the French government, through the French National Agency for Research (ANR—Agence Nationale de la Recherche—grant number ANR-13-ISH2-0001-01) and from the Portuguese government, through the Portuguese National Foundation for Science and Technology (FCT—Fundação para a Ciência e a Tecnologia—grant number FCT-ANR/NEU-SCC/0005/2013). CA-C wishes to thank his PhD grant scheme co-funders: PACA Regional Council and Orthomalin (<http://www.orthomalin.com/>).

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval France: Comité de Protection des Personnes, Sud Méditerranée 1, project reference number 13-84, approval date 09/01/2014; Portugal: Ethics Committee of the Lisbon Academic Medical Centre, project reference number 239-14, approval date 12/06/2014.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement We addressed this point in the “Ethics and dissemination” section of the article, as follows: Both in medical (eg, <http://www.mrc.ac.uk/research/research-policy-ethics/data-sharing/data-sharing-population-and-patient-studies/>) and linguistic (<http://sldr.org/>) domains, data sharing is important to maximise the lifetime value of human health data. It is our intention to contribute to this practice by archiving our data for long-term preservation and making them accessible after the completion of our analyses.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

1. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech Hear Res* 1969;12:462–96.
2. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J Speech Hear Res* 1969;12:246–69.
3. Duffy JR. Defining, understanding, and categorizing motor speech disorders. In: Duffy JR, ed. *Motor speech disorders—substrates, differential diagnosis, and management*. 3rd edn. Saint Louis: Elsevier Mosby, 2013:3–13.
4. Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatr Logop* 1994;46:9–17.
5. Miller N, Deane KHO, Jones D, et al. National survey of speech and language therapy provision for people with Parkinson's disease in the United Kingdom: therapists' practices. *Int J Lang Commun Disord* 2011;46:189–201.
6. Miller N, Noble E, Jones D, et al. Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006;35:235–9.
7. Ramig LO, Bonitati CM, Lemke JH, et al. Voice treatment for patients with Parkinson's disease. Development of an approach and preliminary efficacy data. *J Med Speech Lang Pathol* 1994;2:191–209.
8. Karlsen KH, Tandberg E, Arsland D, et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;69:584–9.
9. Fox C, Ramig L. Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson disease. *Am J Speech Lang Pathol* 1997;2:29–42.
10. Miller N, Noble E, Jones D, et al. How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2008;22:14–22.
11. Bamish MS, Whibley D, Horton SMC, et al. Roles of cognitive status and intelligibility in everyday communication in people Parkinson's disease: a systematic review. *J Parkinsons Dis* 2016;6:453–62.
12. Schneider JS, Sendek S, Yang C. Relationship between motor symptoms, cognition, and demographic characteristics in treated mild/moderate Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2015;10:e0123231.
13. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187–92.
14. Agid Y, Graybiel AM, Ruberg M, et al. The efficacy of levodopa treatment declines in the course of Parkinson's disease: do nondopaminergic lesions play a role? *Adv Neurol* 1990;53:83–100.
15. Braak H, Braak E, Yilmazer D, et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995;46:15–31.
16. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease—clinical and pathologic features. *Mov Disord* 2011;26:1015–21.
17. Ho AK, Bradshaw JL, Iansek R, et al. Speech volume regulation in Parkinson's disease: effects of implicit cues and explicit instructions. *Neuropsychologia* 1999;37:1453–60.
18. Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, et al. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:547–56.
19. Atkinson-Clement C, Sadat J, Pinto S. Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature. *Neurodegener Dis Manag* 2015;5:233–48.
20. Patel R. Assessment of prosody. In: Lowit A, Kent R, eds. *Assessment of motor speech disorders*. San Diego: Plural Publishing, 2011:75–96.
21. Viallet F, Meynadier Y, Lagrue B, et al. The reductions of tonal range and of average pitch during speech production in “off” parkinsonians are restored by L-DOPA. *Mov Disord* 2000;15:S131.
22. Cheang HS, Pell MD. An acoustic investigation of Parkinsonian speech in linguistic and emotional contexts. *J Neurolinguistics* 2007;20:221–41.
23. Hammen VL, Yorkston KM. Speech and pause characteristics following speech rate reduction in hypokinetic dysarthria. *J Comm Disord* 1996;29:429–44.
24. Duez D. Organisation temporelle de la parole et dysarthrie parkinsonienne. In: Ozsancak C, Auzou P, eds. *Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson*. Marseille: Solal, 2005:195–211.
25. Duez D. Segmental duration in Parkinsonian French speech. *Folia Phoniatr Logop* 2009;61:239–46.

26. Rigrodsky S, Morrison EB. Speech changes in parkinsonism during L-dopa therapy: preliminary findings. *J Am Geriatr Soc* 1970;18:142–51.
27. Mawdsley C, Gamsu CV. Periodicity of speech in Parkinsonism. *Nature* 1971;231:315–16.
28. Leanderson R, Meyerson BA, Persson A. Effect of L-dopa on speech in Parkinsonism. An EMG study of labial articulatory function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:679–81.
29. Nakano KK, Zubick H, Tyler HR. Speech defects of parkinsonian patients. Effects of levodopa therapy on speech intelligibility. *Neurology* 1973;23:865–70.
30. Ferreira JJ, Rascol O, Poewe W, *et al.* A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicacone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:337–47.
31. Mestre T, Ferreira JJ. Pharmacotherapy in Parkinson's disease: case studies. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:117–26.
32. Wolfe VI, Garvin JS, Bacon M, *et al.* Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *J Commun Disord* 1975;8:271–9.
33. Quagliari CE, Cesesia GG. Effect of thalamotomy and levodopa therapy on the speech of Parkinson patients. *Eur Neurol* 1977;15:34–9.
34. Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976;1:292–6.
35. Critchley EM. Letter: peak-dose dysphonia in parkinsonism. *Lancet* 1976;1:544.
36. De Letter M, Santens P, De Bode M, *et al.* The effect of levodopa on respiration and word intelligibility in people with advanced Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:495–500.
37. De Letter M, Santens P, Estercam I, *et al.* Levodopa-induced modifications of prosody and comprehensibility in advanced Parkinson's disease as perceived by professional listeners. *Clin Linguist Phon* 2007;21:783–91.
38. Skodda S, Visser W, Schlegel U. Short- and long-term dopaminergic effects on dysarthria in early Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117:197–205.
39. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:435–42.
40. Goberman A, Coelho C, Robb M. Phonatory characteristics of parkinsonian speech before and after morning medication: the ON and OFF states. *J Commun Disord* 2002;35:217–39.
41. Goberman AM, Blomgren M. Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-dopa-related fluctuations. *J Fluency Disord* 2003;28:55–70.
42. Pinto S, Gentil M, Krack P, *et al.* Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Mov Disord* 2005;20:1507–15.
43. Skodda S, Flasskamp A, Schlegel U. Instability of syllable repetition in Parkinson's disease—influence of levodopa and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2011;26:728–30.
44. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U. Intonation and speech rate in Parkinson's disease: general and dynamic aspects and responsiveness to levodopa admission. *J Voice* 2011;25:e199–205.
45. Ladd R. *Intonational phonology*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
46. Frota S. Nuclear falls and rises in European Portuguese: a phonological analysis of declarative and question intonation. *Probus* 2002;14:113–46.
47. Frota S. The intonational phonology of European Portuguese. In: Jun SA, edr. *Prosodic typology II. The phonology of intonation and phrasing, chapter 2*. Oxford: Oxford University Press, 2014:6–42.
48. Welby P. The role of early fundamental frequency rises and elbows in French word segmentation. *Speech Commun* 2007;49:28–48.
49. Cruz-Ferreira M. Intonation in European Portuguese. In: Hirst D, Di Cristo A, eds. *Intonation systems. a survey of twenty languages*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998:167–78.
50. Cruz-Ferreira M. Part 2: Illustrations of the IPA. *Portuguese (European)*. In: Handbook of the International Phonetic Association. *A guide to the use of the International Phonetic Alphabet*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999:126–30.
51. Frota S. *Prosody and focus in European Portuguese. Phonological phrasing and intonation*. New York: Garland Publishing, 2000.
52. Jun SA, Fougeron C. Realizations of accentual phrase in French. *Probus* 2002;14:147–72.
53. Welby P. French intonational structure: evidence from tonal alignment. *J Phonetics* 2006;34:343–71.
54. Spinelli E, Grimault N, Meunier F, *et al.* An intonational cue to word segmentation in phonemically identical sequences. *Atten Percept Psychophys* 2010;72:775–87.
55. Ma JK, Whitehill TL, So SY. Intonation contrast in Cantonese speakers with hypokinetic dysarthria associated with Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res* 2010;53:836–49.
56. Whitehill TL. Studies of Chinese speakers with dysarthria: informing theoretical models. *Folia Phoniatr Logop* 2010;62:92–6.
57. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51:745–52.
58. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
59. Enderby P, Palmer R. *Frenchay Dysarthria Assessment. (FDA-2)*. 2nd edn. Austin, TX: Pro-ED, 2007.
60. Fougeron C, Smith CL. Part 2: illustrations of the IPA. *French*. In: Handbook of the International Phonetic Association. *A guide to the use of the International Phonetic Alphabet*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999:78–81.
61. Mayer M. *Frog, where are you? Sequel to a boy, a dog and a frog*. New-York: Dial books, 1969.
62. Berman RA, Slobin DI. *Relating events in narrative: a crosslinguistic developmental study*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1994.
63. Baken RJ, Orlikoff RF. *Clinical measurement of speech and voice*. San Diego: Singular Publishing Group Inc, 2000.
64. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2*. Florham Park: MacMillan Health Care Information, 1987:153–64.
65. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738–50.
66. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
67. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4:28–37.
68. Walshe M, Peach RK, Miller N. Dysarthria impact profile: development of a scale to measure psychosocial effects. *Int J Lang Com Disord* 2009;44:693–715.
69. Walshe M. The psychosocial impact of acquired motor speech disorders. In: Lowit A, Kent RD, eds. *Assessment of motor speech disorders*. San Diego: Plural Publishing Inc, 2011:97–122.
70. Jenkinson C, Peto V, Fitzpatrick R, *et al.* Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form health survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Age Ageing* 1995;24:505–9.
71. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, *et al.* The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241–8.
72. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, *et al.* The Voice Handicap Index (VHI), development and validation. *Am J Speech Pathol* 1997;6:66–70.
73. Letanneux A, Viallet F, Walshe M, *et al.* The Dysarthria Impact Profile: a preliminary French experience with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2013;2013:403680.
74. Guimarães I, Abberton E. An investigation of the Voice Handicap Index with speakers of Portuguese: preliminary data. *J Voice* 2004;18:71–82.
75. Woisard V, Bodin S, Puech M. [The Voice Handicap Index: impact of the translation in French on the validation]. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2004;125:307–12.
76. Auquier P, Sapin C, Ziegler M, *et al.* [Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire—PDQ-39]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:41–50.
77. Souza RG, Borges V, Silva SM, *et al.* Quality of life scale in Parkinson's disease PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *Arq Neuro Psiquiatr* 2007;65:787–91.
78. Vieira EM. Qualidade de vida na doença de Parkinson. Ph.D. thesis. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2008.
79. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26–3.
80. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, *et al.* An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
81. D'Imperio M. Prosodic representations (section on tonal alignment). In: Cohn A, Fougeron C, Huffman M, eds. *The Oxford Handbook of*

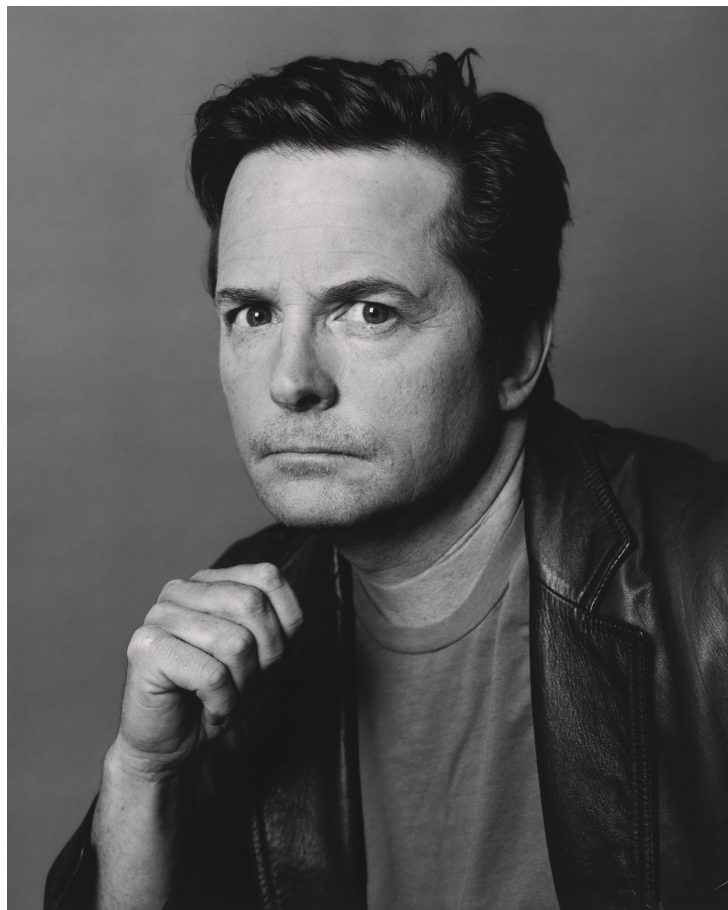
Open Access



- Laboratory Phonology*. Oxford: Oxford University Press, 2011:275–87.
82. Welby P, Løvenbruck H. Anchored down in anchorage: syllable structure and segmental anchoring in French. *Italian J Ling* 2006;18:74–124.
 83. Frota S. Tonal association and target alignment in European Portuguese nuclear falls. In: Gussenhoven C, Warner N, eds. *Laboratory phonology 7*. Berlin/New York: Mouton de Gruyter, 2002:387–418.
 84. Martínez-Martin P. An introduction to the concept of “quality of life in Parkinson’s disease”. *J Neurol* 1998;245:S2–6.
 85. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, *et al*. The quality of life in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2000;15:216–23.
 86. World Medical Association. *59th General Assembly*. Seoul, Korea: World Medical Association, 2008.
 87. Ghio A, Pouchoulin G, Teston B, *et al*. How to manage sound, physiological and clinical data of 2500 dysphonic and dysarthric speakers? *Speech Commun* 2012;54:664–79.
 88. World Health Organisation (WHO). *International Classification of Functioning (ICF), Disability and Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2001.

Chapitre **7**

Axe 4 : Rééducations de la dysarthrie



Michael J. Fox

(Photographie de Steve Pyke, 2015)

Une large part de la littérature scientifique (à caractère clinique) s'est intéressée aux effets des thérapies comportementales, principalement de l'orthophonie, pour la prise en charge de la dysarthrie. De nombreuses méthodes ont fait l'objet de publications scientifiques. Certaines employant des outils pour modifier la perception que le patient a de sa propre voix, d'autres ciblant des paramètres spécifiques de la parole comme l'intensité vocale, la prosodie ou la respiration. D'autres encore ont opté pour des approches plus globales en tentant de travailler plusieurs paramètres de la voix au travers d'approches multidimensionnelles. Cette typologie est celle que nous avons proposée dans une revue de la littérature visant à comparer les effets des différentes rééducations orthophoniques (Atkinson-Clement *et al.*, 2015). Le présent chapitre a pour objectif de reprendre et d'actualiser ce travail.

7.1 Les différentes méthodes de rééducation

7.1.1 Rééducations utilisant des outils

Les rééducations de la parole employant des outils sont les premières à avoir fait l'objet de publications scientifiques dans le cadre de la MP. Clairement en accord avec les modèles de production et perception de la parole, ces approches ont pour principe de modifier le retour perceptif qu'a le patient de sa propre parole pour le forcer à l'adapter. De fait, elles sont regroupées sous le terme de *Altered Auditory Feedback* (Lincoln *et al.*, 2006). Plus précisément, il en existe trois grandes catégories. L'une va bloquer le retour perceptif, le patient n'entendra donc pas sa parole (*masking*), l'autre va envoyer un retour perceptif avec un décalage temporel de 200ms en général (*delayed auditory feedback*; cf. Figure 7.1) et la dernière va modifier des paramètres fréquentiels (*frequency auditory feedback*). Ces approches sont relativement peu détaillées dans la littérature scientifique, et pourtant, elles sont basées sur l'idée que les patients présentent des troubles sensoriels qui vont dégrader la perception de leur propre voix. Cette hypothèse est largement décrite dans la littérature, ne serait-ce qu'avec le modèle *DIVA* présenté précédemment et a récemment été appuyée par Arnold et collaborateurs (2014) :

“While diminished energization on the basis of striatoprefrontal hypoconnectivity together with dysfunctional self-monitoring mechanisms could underlie hypophonia, dysarthria may result from fading speech motor representations given that they are not sufficiently well updated by external auditory feedback.” (Arnold *et al.*, 2014).

Dans la même idée bien que n'utilisant aucun outil, l'effet *Lombard* a été évalué dans le cas de la MP. Il s'agit simplement d'installer le patient dans un milieu bruyant pour le contraindre à parler plus fort. Il se définit comme étant :

“An assistive speech system device [...] developed to amplify and clarify disordered speech even in the presence of ambient noise.” (Cariski & Rosenbek, 1999).

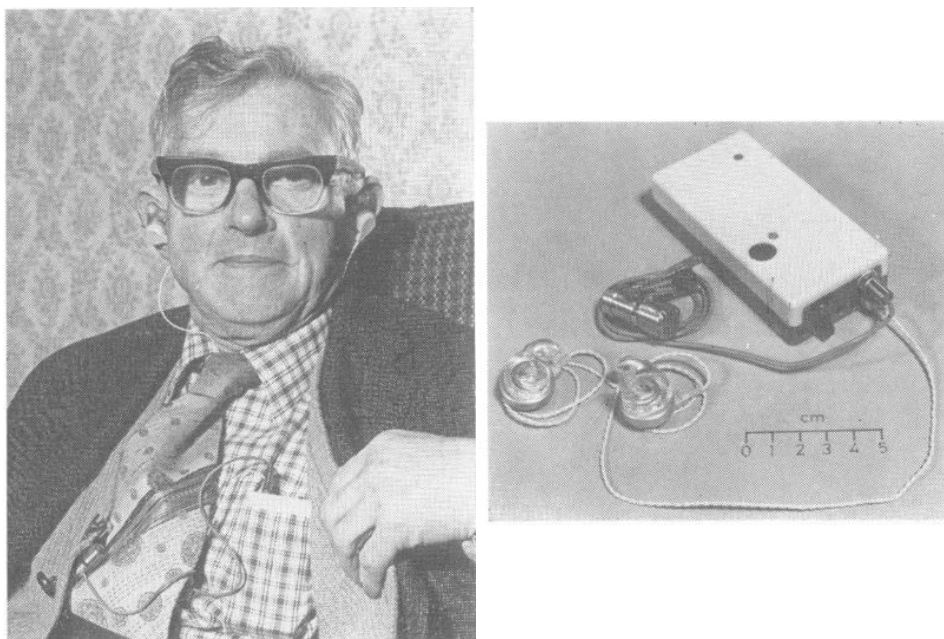


FIGURE 7.1 – Prototype de Altered Auditory Feedback, ici un Delayed Auditory Feedback (Downie et al., 1981).

De manière comparable à l'effet *Lombard*, il existe des systèmes portables permettant d'amplifier la voix. Récemment, une étude Canadienne a comparé l'efficacité des systèmes commercialisés et a remarqué que ceux qui permettaient d'avoir le meilleur rapport intensité / bruit (*speech to noise ratio*) étaient aussi ceux qui amélioraient le plus l'intelligibilité des patients (Andretta et al., 2016). Ces outils s'avèrent ainsi intéressants, même s'il ne s'agit plus d'accessoires de rééducations, mais plutôt d'outils palliatifs.

Cependant, ces approches outillées n'apportent pas de résultats réellement satisfaisants bien qu'elles aient tendance à modifier la parole des patients, aucun effet n'est observé dans la durée. Concernant les *Altered Auditory Feedback*, ils sont relativement peu tolérés par les patients et ne peuvent donc être portés en permanence. Pour l'effet *Lombard*, les patients ont bien tendance à parler plus fort dans un milieu bruyant, mais cet effet disparaît dès que les patients sont de nouveau dans un environnement avec un bruit sonore normal. À l'heure actuelle, ces approches ne sont quasiment plus employées.

7.1.2 Les approches multiparamétriques

Il existe également des approches visant plusieurs paramètres de la parole de manière simultanée. Elles vont pouvoir cibler les fonctions respiratoires, la coordination des muscles oro-faciaux, l'articulation ou encore certains paramètres prosodiques (de Angelis *et al.*, 1997 ; Johnson & Pring, 1990 ; Robertson & Thomson, 1984). Cependant, l'efficacité de ces approches a fait l'objet de discussions. Si certains auteurs n'observent aucun bénéfice (Jordan *et al.*, 1993), d'autres concluent qu'il est plus pertinent d'orienter les rééducations sur un unique paramètre de production de parole (Robertson & Thomson, 1984).

7.1.3 Rééducations basées sur le contrôle respiratoire

Les approches basées sur le contrôle respiratoire n'ont à notre connaissance pas fait l'objet de publications à part entière. Considérées peu efficaces, elles sont généralement employées en tant que traitement de contrôle de référence, voire considérées en tant que « *placebo* » lors de comparaisons avec d'autres approches (Ramig *et al.*, 1996). Ces thérapies ciblent généralement les muscles respiratoires pour aider à rythmer la respiration et les temps de phonation. Toutefois, peu d'études ont porté sur la prise en charge du contrôle respiratoire dans la MP (Netsell & Daniel, 1979 ; Netsell & Rosenbek, 1986). Il semblerait que ces exercices de respiration puissent avoir des effets bénéfiques sur l'intensité vocale et certains indicateurs prosodiques, même s'ils ne sont pas durables (Atkinson-Clement *et al.*, 2015).

7.1.4 Les rééducations axées sur le rythme

Compte tenu du fait que la monotonie du discours est la composante de la parole la plus altérée dans la MP, la prosodie est une cible de choix dans le cadre des prises en charge de cette dysarthrie.

La plupart des études ciblant la modulation prosodique a porté sur des rééducations par le chant, apportant toutefois des résultats hétérogènes (Di Benedetto *et al.*, 2009 ; Haneishi, 2001). Certaines observent des effets sur l'intensité vocale et l'intelligibilité (Haneishi, 2001), la respiration, l'expression faciale et la qualité de vie (Di Benedetto *et al.*, 2009), ou encore sur la perception du handicap induit par la dysarthrie (Elefant *et al.*, 2012). À l'inverse, d'autres études ne décrivent

aucun effet bénéfique des thérapies basées sur le chant (Shih *et al.*, 2012). Enfin, alors qu'une méta-analyse montre que ces approches n'apportent pas de résultats significatifs à court et long termes (Atkinson-Clement *et al.*, 2015), une récente revue de littérature suppose qu'elles permettraient d'améliorer la voix et l'intelligibilité (Barnish *et al.*, 2016). Le débat reste donc ouvert sur les effets des thérapies basées sur le chant, bien qu'ils semblent être dans le meilleur des cas assez modestes. Néanmoins, notons d'une part que ces études ont généralement porté sur de faibles effectifs, et d'autre part qu'il existe une forte hétérogénéité méthodologique d'une étude à l'autre. Pourtant, exception faite de ces études cliniques, ces approches bénéficient de modèles théoriques particulièrement intéressants et prometteurs. Les hypothèses *OPERA* (*Overlap; Precision; Emotion; Repetition; Attention*; Patel, 2011, 2012, 2014) et *SEP* (*Sound Envelope Processing et Synchronization and Entrainment to a Pulse*; Fujii & Wan, 2014) postulent que la musique, au travers de son rythme et de son caractère plaisant, permettrait d'aider tant à la perception qu'à la production de parole. Plus encore, les hypothèses *SEP* proposent un modèle neuronal de la perception et de la production du rythme dans la parole qui peut se décomposer en quatre parties (*cf.* Figure 7.2) : 1) un réseau cérébello-thalamo-temporal permettant de coder l'enveloppe sonore et les événements temporels ; 2) un réseau sous-cortico-frontal permettant de traiter les émotions et la prise de plaisir associée à la musique ; 3) un réseau sous-cortico-temporo-frontal (préfrontal et moteur) permettant de synchroniser la production de parole avec une perception de rythme entendu ; 4) et un réseau moteur pour réaliser la production de parole.

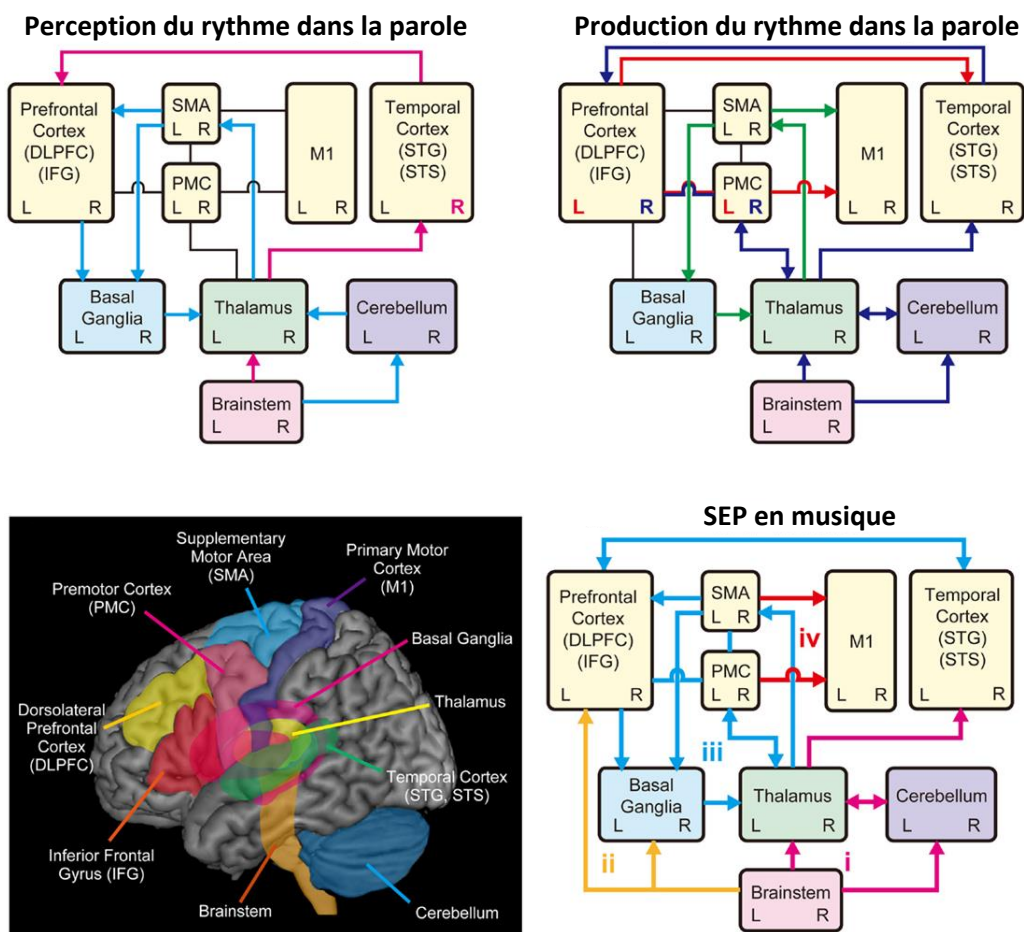


FIGURE 7.2 – Résumé des hypothèses SEP comprenant en haut à gauche les circuits impliqués dans la perception du rythme de parole, en haut à droite ceux impliqués dans la production de rythme de parole, en bas à gauche les aires cérébrales impliquées et en bas à droite le modèle comprenant perception d'un rythme musical et production de parole (adaptée de Fujii & Wan, 2014).

Plus encore, certains auteurs caractérisent la dysarthrie, et même la MP de « *dysrythmie* » (Ricciardi *et al.*, 2016 ; Skodda *et al.* 2010), laissant un champ de recherche ouvert aux études portant sur ses prises en charge.

Pour exemple, certaines études ont observé qu'une rééducation de la marche basée sur le rythme permettait aux patients de normaliser leur rythme de marche tout en entraînant des modifications neurofonctionnelles (en TEP [glucose] : augmentation de l'activité à droite des lobes pariétal et temporal et du cervelet; del Olmo *et al.*, 2006). Dans la même idée, il a été montré qu'un entraînement basé sur des exercices de rythmes musicaux améliorait les performances de marche, de perception de rythme et de *tapping* (taper avec le doigt ou la main à un rythme précis, d'abord guidé par un métronome puis sans aide) de patients atteints de la MP (Dalla Bella *et al.*,

2015). Ces résultats pourraient s'expliquer par une intervention plus efficace du réseau cérébello-thalamique, particulièrement impliqué dans la perception et la production de rythmes. De fait, certains auteurs suggèrent qu'un entraînement rythmique pourrait bénéficier à la production de parole dans le cadre de la MP. Le réseau cérébelleux serait dans ce cas en mesure de compenser (au moins partiellement) la défaillance du réseau sous-cortical (Kotz & Gunter, 2015).

Bien que les approches basées sur le rythme (chant en l'occurrence) n'apportent pas de résultats clairement significatifs, la proposition de ces modèles théoriques, mais aussi de la notion de dysrythmie devrait encourager à davantage investiguer ces approches.

7.1.5 Rééducations basées sur l'intensité vocale

Les prises en charge axées sur l'hypophonie sont les plus représentées dans la littérature, et dans ce cadre, la *LSVT*[®] (pour *Lee Silvermann Voice Treatment*[®]) est la méthode qui canalise la plus large part de ces publications. Cette rééducation est basée sur deux principes : 1) entraîner le patient à parler plus fort tout en lui donnant des retours sur l'intensité de sa voix et 2) le faire de manière intensive (quatre séances de 45 minutes par semaine sur un mois). Développée durant les années 1990, la *LSVT*[®] a permis de montrer des effets intéressants sur le caractère audible et intelligible de la voix des patients (Dromey *et al.*, 1995 ; Ramig *et al.*, 1995). Elle a montré des effets significatifs sur l'intensité de la parole six mois après la fin de la thérapie (Ramig, Sapir, Fox, & Countryman, 2001), un an (Sapir *et al.*, 2002), et même deux ans (Ramig, Sapir, Countryman, *et al.*, 2001).

Par la suite, la *LSVT*[®] a été déclinée en plusieurs variantes permettant d'adapter la thérapie à des contextes moins contraignants. Il existe des versions moins intensives (*e.g.* Spielman *et al.*, 2007), des versions par groupe de patients (Searl *et al.*, 2011) ou encore via une interface web (*e.g.* Theodoros *et al.*, 2006 ; Tindall *et al.*, 2008) qui semblent être préférée par les patients (Dias *et al.*, 2016). Le nombre de publications sur cette approche s'explique entre autres par son caractère systématique. La procédure de rééducation est en effet systématique, se prêtant par conséquent à des projets de recherche.

Plus encore, la *LSVT*[®] a rapporté des effets diffus sur la parole des patients. Il semblerait par exemple qu'elle puisse améliorer la qualité de la voix, certains paramètres prosodiques et l'intelligibilité (Baumgartner *et al.*, 2001 ; Constantinescu *et al.*, 2011 ; Halpern *et al.*, 2012 ; Ramig *et al.*,

1995, 1996; Theodoros *et al.*, 2006; Wight & Miller, 2015). Certains effets collatéraux ont aussi été observés, telle une amélioration de la déglutition (El Sharkawi *et al.*, 2002), de la mobilité de la langue (Ward *et al.*, 2000) ou encore de l'expression faciale (Spielman *et al.*, 2003).

Enfin, la *LSVT*® est, à notre connaissance, la seule approche orthophonique à destination de la MP qui bénéficie d'études contrôlées. Ces dernières ont montré des effets significatifs sur l'intensité vocale lors d'études randomisées comparant la *LSVT*® à un autre traitement (respiration; Ramig, Sapir, Countryman, *et al.*, 2001), ou à aucun autre traitement (Ramig, Sapir, Fox, *et al.*, 2001). De plus, l'équipe qui a mis au point la *LSVT*® a par la suite proposé un modèle des mécanismes comportementaux permettant ces bénéfices. Ces derniers intègrent tant des aspects perceptifs qu'attentionnels (valable également pour une rééducation basée sur des mouvements non spécifiques à la parole [*LSVT-BIG*®]; C. Fox *et al.*, 2012; cf. Figure 7.3).

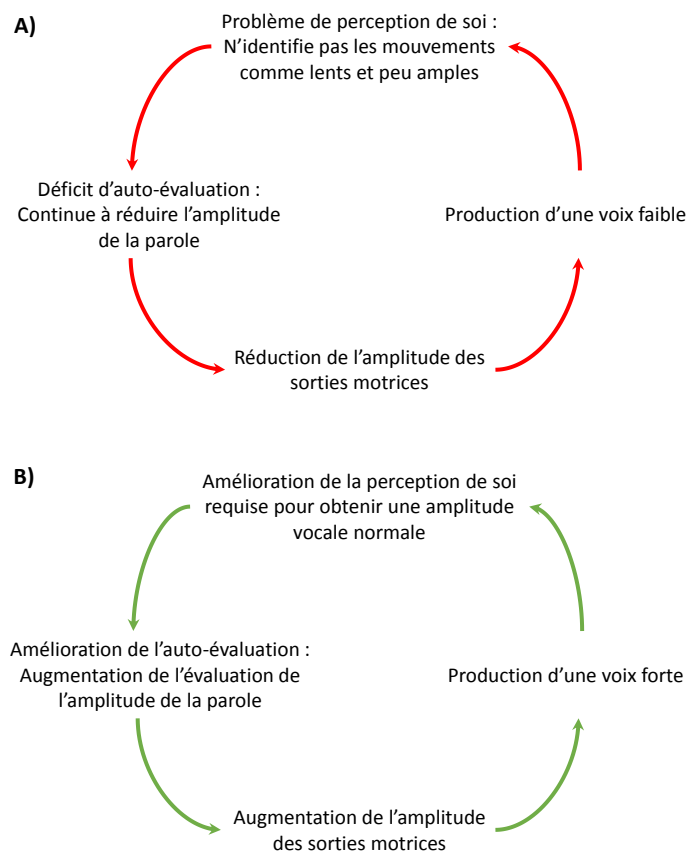


FIGURE 7.3 – Schématisation des boucles induisant (A) une diminution de l'intensité vocale ainsi que (B) les mécanismes bénéfiques expliquant les effets de la *LSVT*® (adaptée de C. Fox *et al.*, 2012).

7.2 Comparaison des rééducations (Article 6)

Le nombre de méthodes de rééducation de la dysarthrie dans la MP est important, et leur nature hétérogène. Toutefois, deux méta-analyses ont tenté de déterminer s'il existait une différence d'efficacité entre ces approches (Herd *et al.*, 2012a, 2012b). Le faible nombre d'études intégrées dans l'analyse statistique n'a toutefois pas permis de conclure à une efficacité supérieure d'une thérapie par rapport à une autre, ni à l'efficacité d'une thérapie seule. C'est dans cette optique que nous avons également réalisé une revue de littérature appuyée par une double méta-analyse prenant en compte l'intensité vocale (hypophonie) et certains indicateurs de prosodie (monotonie) qui correspondent aux principales manifestations de la dysarthrie hypokinétique (Atkinson-Clement *et al.*, 2015). Nos analyses ont porté sur un nombre significatif de publications ($n = 26$) intégrant les principales approches thérapeutiques, basées sur l'intensité vocale (*LSVT*[®]), des exercices de chant, la respiration ou des approches multiparamétriques. Ainsi, nous avons pu observer que l'intensité vocale est davantage améliorée par les approches de type *LSVT*[®] (*cf.* Figure 7.4), ce qui est également le cas des indicateurs prosodiques, bien que cet effet soit d'une moindre mesure (*cf.* Figure 7.5). Il a aussi été remarqué que les approches basées sur le chant n'apportaient aucun résultat significatif sur les indicateurs de prosodie. De ce travail, nous pouvions tirer deux conclusions majeures. D'une part, concernant la pratique clinique, les approches intensives sont à privilégier d'autant plus lorsqu'elles portent sur un unique paramètre et apportent un retour au patient sur sa production. D'autre part, la recherche pourrait s'intéresser aux approches basées sur le rythme car elles bénéficient de modèles théoriques encourageants, bien que non appuyés par des données cliniques.

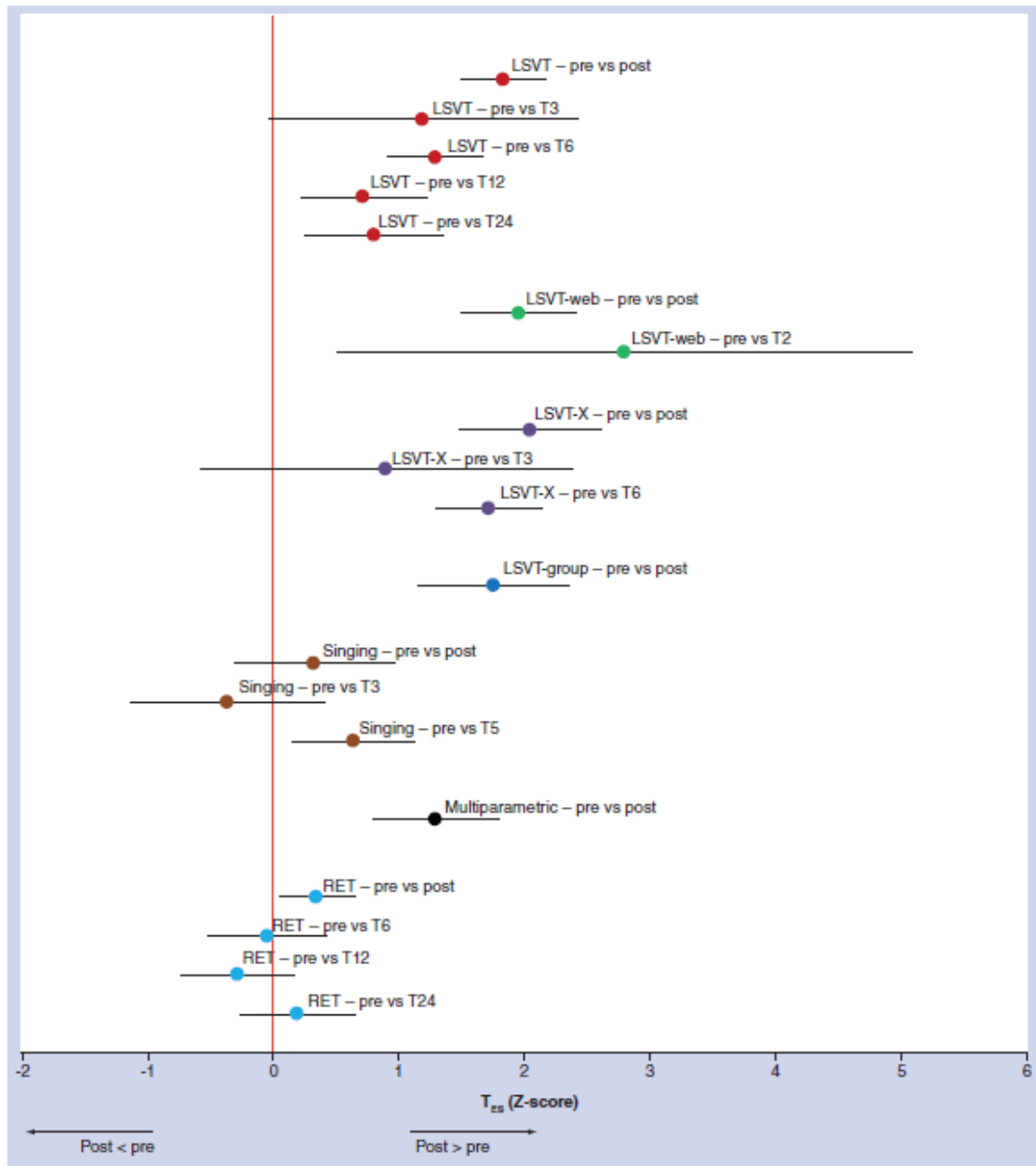


FIGURE 7.4 – Résultats de la méta-analyse concernant l'intensité vocale (Atkinson-Clement et al., 2015).

Lorsque le T_{ES} (Therapy Effect Size) est positif, cela signifie que l'intensité vocale est augmentée après la thérapie. Sont comprises les approches de type LSVT®, les rééducations par le chant (singing), les approches multiparamétriques et de respiration (RET).

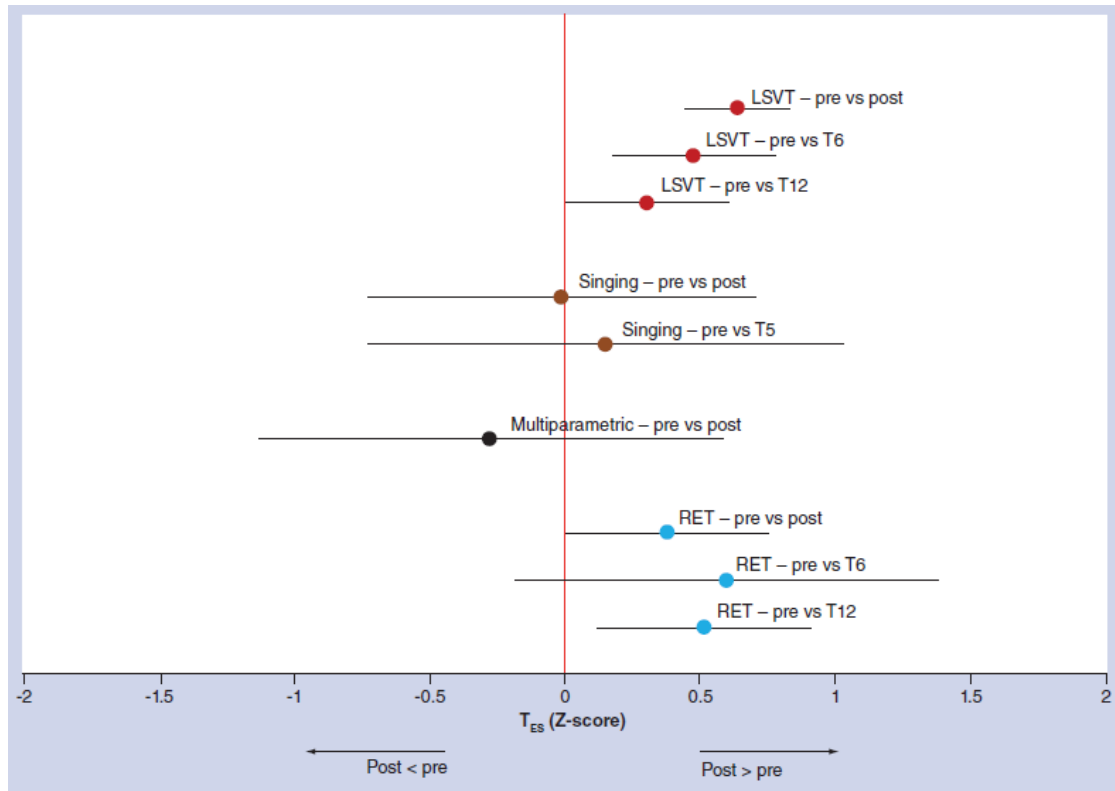


FIGURE 7.5 – Résultats de la méta-analyse concernant les indicateurs prosodiques (Atkinson-Clement et al., 2015).

Lorsque le T_{ES} (Therapy Effect Size) est positif, cela signifie que les indicateurs prosodiques sont améliorés après la thérapie. Sont comprises les approches de type LSVT®, les rééducations par le chant (singing), les approches multiparamétriques et de respiration (RET).

7.3 Rééducations de la parole et neuroplasticité

Certaines activités peuvent engendrer une réorganisation cérébrale. Concernant la parole, la médication et la stimulation subthalamique n'apportent que de faibles résultats sur ce plan (Atkinson-Clement *et al.*, 2016 ; Maillet *et al.*, 2012). À l'inverse, deux études en neuro-imagerie fonctionnelle ont été publiées concernant les effets neuroplastiques induits par la rééducation orthophonique (en l'occurrence *LSVT*[®] ; Liotti *et al.*, 2003 ; Narayana *et al.*, 2010 ; cf. Figure 7.6). Ces deux études ont rapporté des modifications d'activité cérébrale après *LSVT*[®]. Liotti et collaborateurs ont observé que la *LSVT*[®] induisait une diminution de l'activité des aires motrices primaire et pré-motrice ainsi qu'une augmentation de l'activité du cervelet (vermis en particulier) et du cortex préfrontal (Liotti *et al.*, 2003). Quant à Narayana et son équipe, ils rapportent également une augmentation des activités préfrontales (cortex dorsolatéral préfrontal), mais aussi une augmentation au niveau temporal supérieur et médian ainsi que du lobe pariétal (Narayana *et al.*, 2010). Contrairement à l'équipe de Liotti, Narayana et collaborateurs rapportent une augmentation de l'activité des aires motrices (primaire, supplémentaire et pré-motrice ; Narayana *et al.*, 2010). Ces résultats montrent bien que les effets de la *LSVT*[®] sont sous-tendus par une réorganisation neuro-fonctionnelle.

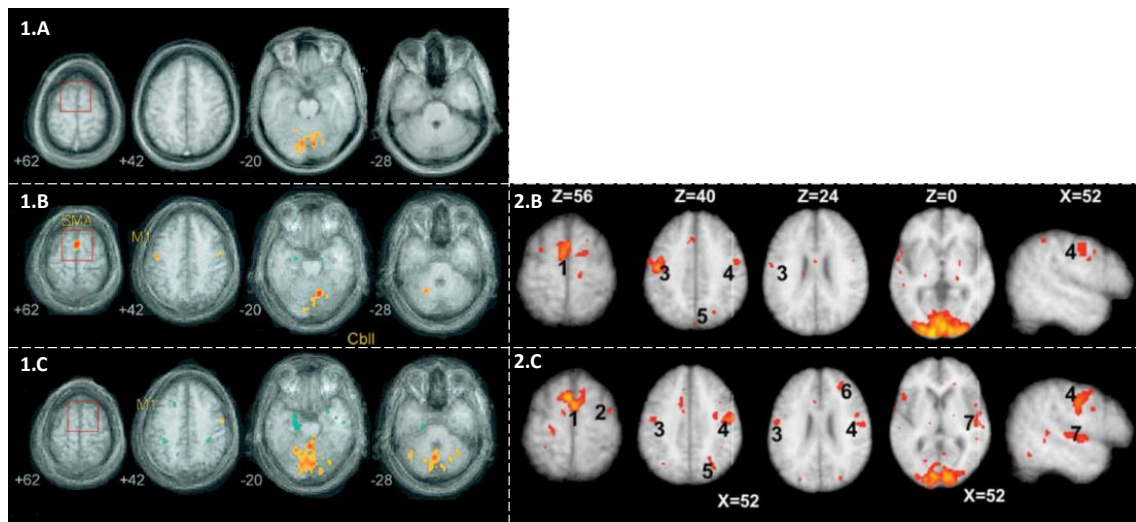


FIGURE 7.6 – Études en neuro-imagerie des effets de la *LSVT*[®] pour (1) Liotti *et al.*, 2003 et (2) Narayana *et al.*, 2010 lors d'une tâche de lecture de paragraphe par (A) des sujets contrôles sains, des patients atteints de la maladie de Parkinson (B) avant et (C) après rééducation.

Cbll : Cervelet ; *M1* : Cortex moteur primaire ; *SMA* : Aire motrice supplémentaire ; 1 : Aire motrice supplémentaire bilatéralement ; 2 : Cortex prémoteur dorsal droit ; 3 : Cortex moteur primaire gauche ; 4 : Cortex moteur primaire droit ; 5 : Cortex pariétal droit ; 6 : Cortex préfrontal dorsolatéral droit ; 7 : Cortex temporal supérieur droit.

Plus encore, ces résultats sont en accord avec le modèle de production de parole que nous avons proposé lors du chapitre 4. Nous avons postulé que certaines régions pouvaient jouer un rôle compensatoire (cervelet, cortex sensoriels primaires, gyrus frontal inférieur et cortex dorsolatéral préfrontal). Les études de Liotti (Liotti *et al.*, 2003) et de Narayana (Narayana *et al.*, 2010) ont montré après *LSVT*[®] une augmentation de l'activité des réseaux compensatoires comprenant le cervelet et les aires préfrontales. Ceci est cohérent dans la mesure où la restauration fonctionnelle des boucles sous-corticales n'est pas raisonnablement envisageable. La production de parole semble améliorée par le recrutement d'aires initialement non dédiées à la parole. Nous pouvons donc suggérer qu'un phénomène de neuroplasticité serait possible, non pas avec la Lévodopa ou la stimulation subthalamique, mais avec des approches comportementales comme l'orthophonie. Notons qu'à l'heure actuelle, la littérature scientifique relève que la proportion de patients qui bénéficie d'une prise en charge orthophonique est particulièrement faible : moins de 3% (Hartelius & Svensson, 1994; Miller *et al.*, 2011).

En résumé

Alors que la pharmacologie et la stimulation subthalamique ne permettent pas d'améliorer la parole, les rééducations orthophoniques semblent plus appropriées. Toutefois, pour être efficaces elles doivent cibler un unique paramètre de la parole, être réalisées de manière intensive et apporter un retour au patient sur sa production. Les approches visant l'intensité vocale semblent être les plus efficaces. Cependant, celles focalisées sur des aspects prosodiques manquent de données cliniques rigoureuses mais bénéficient de modèles théoriques encourageants et mériteraient de faire l'objet d'études expérimentales.

Plus encore, certaines études en neuro-imagerie fonctionnelle pré- et post-rééducation orthophonique signalent une réorganisation cérébrale, permettant de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces thérapies. Cette dernière semble augmenter le recrutement d'aires cérébrales initialement non dédiées à la production de parole (*e.g.* cortex dorsolatéral préfrontal, cortex temporal et pariétal).

7.4 Article 6 - Atkinson-Clement *et al.*, 2015, *Neurodegenerative Disease Management*

***Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease :
meta-analyses and review of the literature***

Cyril Atkinson-Clement, Jasmin Sadat, Serge Pinto

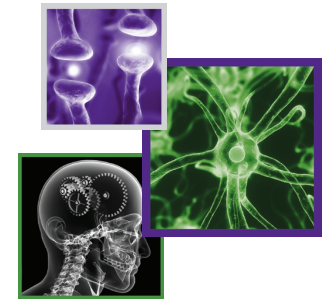
Neurodegenerative Disease Management

SYSTEMATIC REVIEW

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease: meta-analyses and review of the literature

Neurodegenerative Disease Management



Cyril Atkinson-Clement¹, Jasmin Sadat¹ & Serge Pinto^{*1}

Practice points

- Parkinson's disease (PD) usually responds well to pharmacological and/or neurosurgical treatments, at least during the early years of the disease.
- Dysarthria in PD is generally characterized by hypophonia and dysprosody.
- Dysarthria in PD worsens during the disease progression with a poor and variable response to pharmacological and/or neurosurgical treatments.
- Speech therapy is rarely proposed to PD patients.
- Hypophonia in PD usually responds well to intensive speech therapies.
- Despite some improvement following intensive therapies, speech rehabilitation of voice pitch in PD still needs further validation.
- Speech therapy is effective in handling dysarthria in PD.

SUMMARY Parkinson's disease (PD) results from neurodegenerative processes leading to alteration of motor functions. Most motor symptoms respond well to pharmacological and neurosurgical treatments, except some axial symptoms such as speech impairment, so-called dysarthria. However, speech therapy is rarely proposed to PD patients. This review aims at evaluating previous research on the effects of speech behavioral therapies in patients with PD. We also performed two meta-analyses focusing on speech loudness and voice pitch. We showed that intensive therapies in PD are the most effective for hypophonia and can lead to some improvement of voice pitch. Although speech therapy is effective in handling PD dysarthria, behavioral speech rehabilitation in PD still needs further validation.

Dysarthria in Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that affects about 1.5% of individuals worldwide; this prevalence can reach up to 2.9% in individuals more than 80 years old [1]. Most of PD motor signs are reasonably alleviated by medical treatments (e.g., L-Dopa, dopaminergic agonists) and/or neurosurgical procedures, including deep brain stimulation (DBS). Motor speech disorder in PD is called hypokinetic dysarthria, according to the classification made by Darley *et al.* [2]. It is characterized by a gradual deterioration of speech intelligibility along with dysprosody (monotony) and hypophonia (decrease of loudness).

Dysarthria is a particularly disabling symptom affecting nearly 70% of PD patients [3], inducing degradation of social interactions [4] and altering daily living activities [5]. It could be one of the main symptoms contributing to the feeling of social isolation in these patients [6]. In fact, recent

KEYWORDS

- dysarthria • loudness
- Parkinson's disease • pitch
- prosody • speech therapy

¹Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire Parole et Langage (LPL), UMR 7309, 13100, Aix-en-Provence, France

*Author for correspondence: Tel.: +33 4 1355 3623; Fax: +33 4 1355 3744; serge.pinto@lpl-aix.fr

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

studies highlighted the involvement of dysarthria in patients' declining quality of life [7,8]. It also seems that there is a link between the degradation of intelligibility and PD global motor state, cognitive functions and daily living activities [9]. A report on patients' self-perception of speech alterations pointed out the deterioration of interaction abilities [10]. Axial symptoms, including dysarthria, worsen with the disease progression and become less responsive to pharmacological treatments. In fact, speech impairment is one of the PD symptoms with a heterogeneous and often unsatisfactory response to PD treatments (for a review, see [11,12]). For example, L-Dopa treatment demonstrated either improvement [13–16], no effect [17–20] or degradation [21–23] of speech. Studies that observed positive effects of L-Dopa on speech were often performed in patients without fluctuations, before the appearance of side-effects such as L-Dopa-induced dyskinesias. More recent reports confirmed the variable response of various speech parameters following L-Dopa treatment [24–27].

Regarding DBS of the subthalamic nucleus (STN-DBS), previous studies reported that speech was degraded under stimulation [28,29]. For example, heterogeneity of speech outcomes following STN-DBS was illustrated in one study reporting four cases from among which three patients suffered speech degradation [30]. The commonly accepted notion is that: dependent on location of stimulation and lateralization parameters [30,31], speech improvements can be expected for muscle strength of the lips and tongue [23,32] or acoustical markers [33,34], but speech intelligibility is worse following STN-DBS, inducing a degradation of 12–18% in speech intelligibility 1 year after surgery [35,36]. Recently, a large study showed that a substantial proportion of stimulated patients communicated less often with their environment because their speech impairment was exacerbated by STN-DBS [37].

In sum, dysarthria is a common symptom in PD patients with high functional and social impact, and with PD progression dysarthria becomes less responsive to medical treatments. Although there is a large scientific literature on the effects of behavioral rehabilitation methods of dysarthria, it has been estimated that only 3% of PD patients actually consulted with a speech therapist [3]. For example, a study conducted in the UK reported that from among 120,000 patients, 95,000 experienced changes in speech, voice

and/or swallowing during the course of the disease, but only 2000 of these patients participated in a speech therapy program [38]. Moreover, the literature on the effects of speech therapies is very heterogeneous and there are only few reviews available that aimed at comparing the outcome of different methods. Several meta-analyses were conducted on speech, voice and language therapies (e.g., [39–41]), and the Cochrane database keeps track of the efficacy of behavioral speech therapies on PD dysarthria. Nonetheless, the two most recent meta-analyses in this database state that they cannot draw any conclusions due to the small number of available publications on speech therapy methods in PD dysarthria [42,43].

It is therefore essential to evaluate and describe in more detail the effects of behavioral speech rehabilitation methods in PD hypokinetic dysarthria. First, our meta-analyses aimed at selecting previous relevant studies and investigating the effects of various speech therapies on the main components of dysarthria in PD, namely hypophonia and dysprosody. Second, outcomes provided by the different speech therapy methods (AAF, respiration control, pitch modulation, speech loudness and global speech treatment) are discussed. These meta-analyses together with the review of the literature will be helpful to speech therapists in guiding their choices among the various available therapies and to improve functional speech production in PD patients.

Methods

• Literature search

In order to identify relevant articles for this literature review, we searched for all English publications on the Medline®/PubMed database [44], without any temporal restriction. To run our search, the keyword 'Parkinson' was combined with the following terms: 'speech therapy', 'voice therapy', 'speech rehabilitation' and 'voice rehabilitation'.

After excluding duplicates and inappropriate articles on the basis of their abstracts, we screened 91 relevant studies published between 1981 and 2014; then, we excluded 43 articles for reasons of irrelevance to the research question and inadequate fit with our objectives. Afterward, we included all relevant studies referenced in the selected articles that were not part of the literature search results. Finally, a total number of 48 studies were selected for this review (Figure 1). Speech therapies used in these studies can be divided into four main categories: using

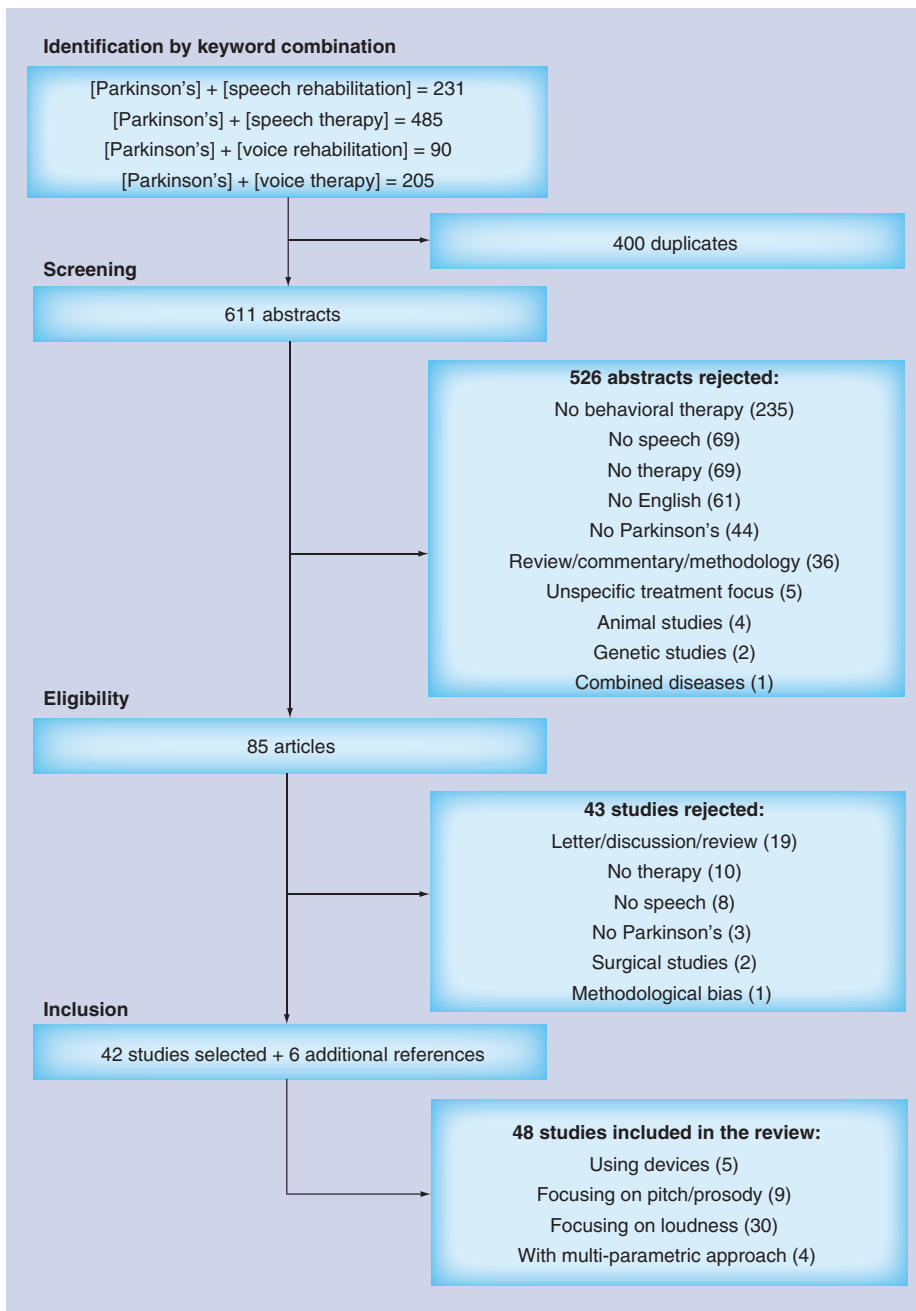


Figure 1. Literature search and selection of articles.

devices (n = 5), focusing on voice pitch (n = 9), targeting speech loudness (n = 30) and using a multiparametric approach (n = 4). From among these studies, some clinical trials (n = 8) used respiration exercises as 'placebo treatment' that we considered as a fifth category for respiration control treatment.

Demographical (age; disease duration), clinical (motor score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS [45]), and methodological (number of patients; type of the speech therapy; measures describing speech performance) data were extracted from the 48 selected articles (Table 1). Speech measures

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

from these studies can be divided into five main categories: perceptual intelligibility (clinical scales; auditory jury); acoustics (maximal phonation time; sound pressure level [SPL]; fundamental frequency [F0]; semitone standard deviation); self-questionnaires (Voice Handicap Index [46]); laryngeal imaging (clinical ratings of glottal closure) and neuroimaging (changes of brain activation networks assessed with H_2O^{15} -PET).

- **Meta-analyses method**

To be included in the meta-analyses, articles needed to provide speech measure averages and standard deviations. Among the 48 selected studies, 25 had exploitable raw data for SPL, and 8 articles were retained for voice pitch (F0). The data of these studies were analyzed using functional software for meta-analyses (Open Meta[Analyst], Tufts Medical Center [95]) based on the metafor package in R [96].

Results from the different studies were considered as therapy effect size (T_{ES}) to account for interstudy heterogeneity (e.g., distance between mouth and microphone when recording speech for SPL, or heterogeneity of frequency measures for pitch such as F0, pitch range or modal pitch). In this context, T_{ES} corresponds to a standardized Z-scored effect size, considering the difference in standard deviations between pre-therapy and post-therapy performance, for each patient group. In this calculation, a positive score referred to a benefit from the therapy and a negative one to worsened performance after therapy. The calculations were based upon a random effects model for which the T_{ES} were supposed to vary between studies [97]. The statistical significance level for T_{ES} was set at $p < 0.05$ in our analyses.

Another important index for meta-analysis is heterogeneity which refers to the variation in outcomes between studies. The usual measure of heterogeneity is Cochran's Q which is calculated as the weighted sum of squared differences between individual study effects and the pooled effect across studies. Cochran's Q test provides a p-value, with low p-values highlighting the presence of heterogeneity between studies without any size estimate. To improve the interpretation of our results, we calculated the I^2 heterogeneity index. It can be interpreted as the proportion of total variability explained by heterogeneity and refers to the percentage of variation across studies due to heterogeneity rather

than chance [98]. I^2 can be calculated from the Q statistic ($100\% \times [Q - \text{degrees of freedom}]/Q$) and does not depend on the number of studies included in the meta-analysis. Thus, I^2 highlights the inconsistency across studies and ranges from 0 (i.e., no heterogeneity) to 100% (i.e., highest heterogeneity). The statistical significance level for I^2 was set at $p < 0.05$ in our analyses. All studies selected for the meta-analyses are shown in **Table 1**.

- **Meta-analyses results**

SPL results are shown in **Table 2 & Figure 2**. The Lee Silvermann Voice Treatment® (LSVT) and its variants consistently induced a sustainable benefit after therapy: up to 2 years for classic LSVT ($T_{ES} = 0.803$; $p = 0.004$), 2 months for LSVT-web (telemedicine online delivery of LSVT; $T_{ES} = 2.797$; $p = 0.017$) and LSVT-X (LSVT with 16 sessions in two months instead of 1 month; $T_{ES} = 1.716$; $p < 0.001$). However, classic LSVT showed significant heterogeneity just after therapy (80%; $p < 0.001$), 6 months (60%; $p = 0.008$) and 2 years after (76%; $p = 0.001$). For LSVT-web, heterogeneity was statistically significant just after treatment (63%; $p = 0.001$) and 2 months after (75%; $p = 0.017$), which was not the case for the other variants of LSVT treatments, that is, LSVT-X and LSVT-group (LSVT with 15 PD individuals), whose effects were more homogeneous. Treatments focusing on respiration control or using a multiparametric approach also induced beneficial effects immediately after therapy ($T_{ES} = 0.345$; $p = 0.023$ and $T_{ES} = 1.289$; $p < 0.001$, respectively), but unlike LSVT, no sustainable long-term benefit was observed (respiration control) or available (multiparametric treatment). No significant effect was observed for pitch/prosody modulation therapies.

Voice pitch results are shown in **Table 3 & Figure 3**. When considering this parameter, only LSVT induced beneficial effects, although decreasing over time ($T_{ES} = 0.635$; $p < 0.001$; $T_{ES} = 0.476$; $p = 0.002$; $T_{ES} = 0.303$; $p = 0.046$ at 1, 6 and 12 months post-treatment, respectively). These effects were consistent and robust across studies, since the heterogeneity I^2 indicator did not exceed 1%. Besides LSVT, speech therapies focusing on respiration control also induced beneficial effects at 1 month ($T_{ES} = 0.377$; $p = 0.047$) and 12 months ($T_{ES} = 0.512$; $p = 0.011$) post-treatment, despite a large heterogeneity at 1 (50%;

Table 1. Clinical studies included in the meta-analyses literature review.

Study (year)	Therapy	n	Age (years)	PD duration	UPDRS-III	Meta-analysis		Ref.
						Sound pressure level	Pitch/prosody	
Downie <i>et al.</i> (1981)	AAF	9	NA	NA	NA			[47]
Scott & Caird (1981)	Pitch/prosody vs proprioceptive	9	59–72	NA	NA			[48]
Scott & Caird (1983)	Pitch/prosody with feedback	13	66	13	NA			[49]
Robertson & Thomson (1984)	Multi-parametric	12	58	NA	NA			[50]
Scott & Caird (1984)	Pitch/prosody	11	65	7	NA			[51]
Rubow & Swift (1985)	AAF	1	57	13	NA			[52]
Johnson & Pring (1990)	Multi-parametric	6	63	NA	NA	✓	✓	[53]
Le Dorze <i>et al.</i> (1992)	Pitch/prosody	1	74	12	NA			[54]
Jordan <i>et al.</i> (1993)	Multi-parametric	4	79	7	NA			[55]
Dromey <i>et al.</i> (1995)	LSVT	1	49	2	NA			[56]
Ramig <i>et al.</i> (1995)	LSVT vs RET	26 vs 19	63 vs 66	8 vs 6	26.8 vs 25.6	✓	✓	[57]
Smith <i>et al.</i> (1995)	RET + voice vs RET	22	49–76	9	NA			[58]
Ramig & Dromey (1996)	LSVT vs RET	10 vs 7	63 vs 66	7 vs 6	26.4 vs 25.6	✓		[59]
Ramig <i>et al.</i> (1996)	LSVT vs RET	22 vs 13	63 vs 65	6 vs 5	26.1 vs 20.3	✓	✓	[60]
De Angelis <i>et al.</i> (1997)	Multi-parametric	20	63	5	NA	✓		[61]
Ward <i>et al.</i> (2000)	LSVT	18	68	NA	NA	✓		[62]
Baumgartner <i>et al.</i> (2001)	LSVT vs RET	13 vs 7	67 vs 65	8 vs 8	34.5 vs 30.9			[63]
Haneishi <i>et al.</i> (2001)	Singing	4	67–77	NA	NA	✓	✓	[64]
Ramig <i>et al.</i> (2001)	LSVT vs RET	21 vs 12	61 vs 63	7 vs 5	27.7 vs 12.9	✓		[65]
Ramig <i>et al.</i> (2001)	LSVT	14	68	9	NA	✓		[66]
El Sharkawi <i>et al.</i> (2002)	LSVT	8	65	NA	NA	✓	✓	[67]
Sapir <i>et al.</i> (2002)	LSVT vs RET	22 vs 13	63 vs 65	6 vs 5	26.1 vs 20.3			[68]
Liotti <i>et al.</i> (2003)	LSVT	5	61	6	NA	✓		[69]
Spielman <i>et al.</i> (2003)	LSVT vs RET	26 vs 19	63 vs 65	7 vs 6	26.5 vs 25.5			[70]
Wohlert (2004)	LSVT vs LSVT-X vs LSVT-8	3 vs 2 vs 6	69 vs 72 vs 67	4 vs 12 vs 9	NA	✓		[71]
Theodoros <i>et al.</i> (2006)	LSVT-web	10	73	6	NA	✓		[72]
Sapir <i>et al.</i> (2007)	LSVT	14	68	9	NA	✓		[73]
Spielman <i>et al.</i> (2007)	LSVT-X vs LSVT	15 vs 14	67 vs 68	5 vs 9	NA	✓		[74]
Whitehill & Wong (2007)	LSVT	4	45–59	NA	NA			[75]
Tindall <i>et al.</i> (2008)	LSVT-web	24	70	3	NA	✓		[76]
Di Benedetto <i>et al.</i> (2009)	Singing	20	66	7	NA		✓	[77]
Howell <i>et al.</i> (2009)	LSVT-web	3	63–72	3–6	NA	✓		[78]
Beijer <i>et al.</i> (2010)	Pitch/prosody	1	69	11	NA			[79]
Constantinescu <i>et al.</i> (2010)	LSVT-web	1	65	6	NA			[80]
Lowit <i>et al.</i> (2010)	AAF vs traditional	5 vs 5	63 vs 63	NA	NA			[81]
Narayana <i>et al.</i> (2010)	LSVT	10	60	5	51	✓		[82]
Sapir <i>et al.</i> (2010)	LSVT	19	69	7	NA			[83]

AAF: Altered auditory feedback; Age: Mean or range of years; LSVT: Lee Silverman Voice Treatment; NA: Not available; PD: Parkinson's disease; RET: High-effort respiratory treatment; UPDRS-III: Motor part (III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

Table 1. Clinical studies included in the meta-analyses literature review (cont.).

Study (year)	Therapy	n	Age (years)	PD duration	UPDRS-III	Meta-analysis		Ref.
						Sound pressure level	Pitch/prosody	
Constantinescu (2011)	LSVT-web vs LSVT	17 vs 17	71 vs 70	5 vs 7	NA	✓	✓	[84]
Searl <i>et al.</i> (2011)	LSVT-group	15	70	10	NA	✓		[85]
Spielman <i>et al.</i> (2011)	LSVT	4	69	13	NA			[86]
Tripoliti <i>et al.</i> (2011)	LSVT	10	63	9	NA	✓		[87]
Cannito <i>et al.</i> (2012)	LSVT	8	66	11	NA	✓		[88]
Elefant <i>et al.</i> (2012)	Singing	10	64	2–7	NA	✓	✓	[89]
Halpern <i>et al.</i> (2012)	LSVT-companion	8	66	4	NA			[90]
Shih <i>et al.</i> (2012)	Singing	13	66	9	NA	✓		[91]
Schalling <i>et al.</i> (2013)	AAF	6	69	6	NA			[92]
Richardson <i>et al.</i> (2014)	AAF	10	74	6	NA			[93]
Wight & Miller (2014)	LSVT	33	68	6	NA	✓		[94]
SPL meta-analysis (n = 25)		n = 429	60	4	12.9	Min		
			73	11	51	Max		
Pitch meta-analysis (n = 8)		n = 162	63	5	20.3	Min		
			71	8	26.8	Max		
Total (n = 48)		n = 708	58	2	20.3	Min		
			74	13	34.5	Max		

AAF: Altered auditory feedback; Age: Mean or range of years; LSVT: Lee Silverman Voice Treatment; NA: Not available; PD: Parkinson's disease; RET: High-effort respiratory treatment; UPDRS-III: Motor part (III) of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

p = 0.053) and 6 months (73%; p = 0.011). No significant effect was observed for pitch/prosody modulation or multiparametric therapies.

In what follows, we discuss the studies of our literature review according to the previously established five categories of speech treatments: using devices, targeting respiration control, modulating pitch and/or prosody, increasing speech loudness and global (multiparametric) speech treatments.

Discussion

• **Speech rehabilitation devices – a historical therapy**

Speech therapies using altered auditory feedback (AAF) were developed starting from the 1960s, when behavioral methods were still considered ineffective. AAF is ‘a collective term for conditions that involve electronically altering the speech signal so speakers perceive their voice differently from ‘normal’ [99]. Thus, several systems have been created (for methodological and technical details, see [100,101]) and generally, three kinds of AAF can be distinguished: masking (individuals do not hear their voice), delayed auditory feedback (individuals hear their speech with a delay), and frequency auditory feedback (individuals hear their voice with a modified pitch, higher or lower). AAF treatment is relatively little documented; for

example, in our literature review, only five articles with a detailed methodology reported such treatment effects on PD [47,52,81,92,102], mainly as a way to improve either speech loudness or speech rate [103]. One study also suggested that patients should record their voice while reading a text and listen to themselves in order to correct their production *a posteriori* [104]. AAF was probably one of the first behavioral speech therapies that showed some benefits. However, confirmation for these beneficial findings would require further investigations. According to a recent study, AAF devices are considered quite ‘easy to use’ and patients report that substantial help is provided by the use of such tools [92]. This study led toward a renewed interest regarding AAF, as shown by several more recent studies [81,92,102]. In fact, the important role of auditory feedback in dysarthria has been recently pointed out by Arnold *et al.* who stated that “while diminished energization on the basis of striatoprefrontal hypoconnectivity together with dysfunctional self-monitoring mechanisms could underlie hypophonia, dysarthria may result from fading speech motor representations given that they are not sufficiently well updated by external auditory feedback” [105]. Any speech changes after the use of AAF devices are consequently dependent on both perceptual modifications

and pathophysiological aspects of dysarthric speech in PD.

While AAF devices focus on modulating speech feedback, other systems using modifications of environmental noise have also been developed. These tools can be defined as ‘an assistive speech system device ... developed to amplify and clarify disordered speech even in the presence of ambient noise’ [106]. This approach is based mainly on the Lombard effect, which is the involuntary reflex of increasing vocal effort to enhance intelligibility when speaking in loud noise [107]. In fact, only few case reports showed that the use of such devices improved intelligibility in PD patients [93,106]. Voice and speech changes included both loudness [93] and intelligibility [93,106], but changes in other acoustic features such as pitch, rate, or even subglottic pressure [108] were also observed, since these modifications may have various origins [108]. Since more mitigated results have also been reported [109], the impact of AAF devices and its potential long-term effects still remain to be established.

• **Respiration control treatments**

Speech therapies focusing on high-effort respiratory exercises were often considered as ‘placebo treatment’ in clinical trials [60] and used as a comparison treatment for intensive speech therapies such as LSVT [57–60,63,68]. This treatment targets the improvement of respiratory muscle activity and leads patients to increase the effort of controlling their respiratory cycle, phonation time and sustaining intra-oral pressure. It is often used with patients suffering from either asthma [110] or dysarthria [111–113]. Our meta-analyses revealed that respiration control therapies in PD speech led to significant improvement of SPL (Table 2) and pitch (Table 3) parameters immediately post-treatment. We would thus suggest that the term ‘placebo’ has been probably misused to qualify this treatment. However, the sustainability of respiration control effects is mixed: our results showed that for SPL there is no long-term benefit after 6 months post-treatment, whereas voice pitch can still be improved after

Table 2. Heterogeneity index (I²) and treatment effect size (T_{ES}) for speech loudness (sound pressure level) according to the different speech therapies and time of evaluation.

Speech therapy category	n	T _{ES} (±SD)	p-value (T _{ES})	I ²	p-value (I ²)	
Using devices (AAF)	No study available					
Respiration control (RET)	vs post	12	0.345 (0.297)	0.023 [†]	45%	0.046 [†]
	vs T(6)	3	-0.046 (0.468)	0.847	8%	0.336
	vs T(12)	3	-0.287 (0.448)	0.210	0%	0.454
	vs T(24)	3	0.188 (0.463)	0.426	0%	0.975
Pitch/prosody modulation	No study available					
Singing	vs post	4	0.320 (0.633)	0.322	25%	0.263
	vs T(3)	1	-0.366 (0.775)	NA	NA	NA
	vs T(5)	2	0.638 (0.778)	0.113	34%	0.219
Speech loudness	No study available					
LSVT	vs post	38	1.830 (0.336)	<0.001 [†]	80%	<0.001 [†]
	vs T(3)	2	1.186 (1.230)	0.059	0%	0.758
	vs T(6)	10	1.285 (0.374)	<0.001 [†]	60%	0.008 [†]
	vs T(12)	6	0.717 (0.501)	0.005 [†]	64%	0.062
	vs T(24)	6	0.803 (0.551)	0.004 [†]	76%	0.001 [†]
LSVT-web	vs post	13	1.957 (0.457)	<0.001 [†]	63%	0.001 [†]
	vs T(2)	3	2.797 (2.288)	0.017 [†]	75%	0.017 [†]
LSVT-X	vs post	6	2.046 (0.566)	<0.001 [†]	0%	0.416
	vs T(3)	2	0.893 (1.479)	0.236	0%	0.464
	vs T(6)	4	1.716 (0.419)	<0.001 [†]	0%	0.961
LSVT-group	vs post	2	1.751 (0.597)	<0.001 [†]	0%	0.386
Global speech (multiparametric)	vs post	4	1.289 (0.497)	<0.001 [†]	0%	0.687

[†]Statistically significant comparisons (p < 0.05).

I²: Percentage of heterogeneity; LSVT: Lee Silverman Voice Treatment®; NA: Not available; n: Number of datasets included from the studies; RET: High-effort respiratory treatment program; T_{ES}: Therapy Effect Size (Z-scored); T(x): Number of months since the end of therapy.

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

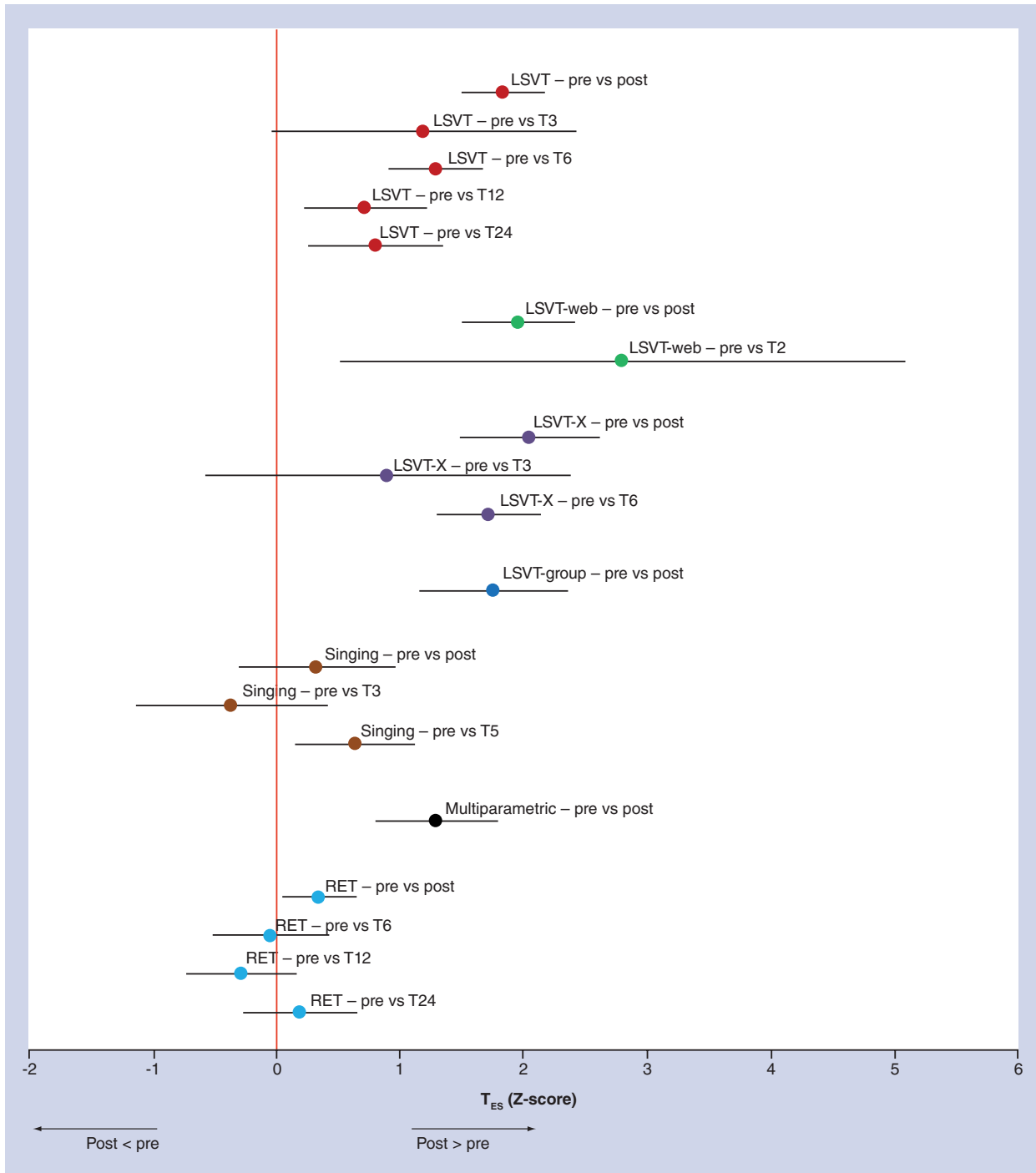


Figure 2. Pre-treatment versus post-treatment effects of different speech therapies on speech loudness. Each dot corresponds to the Z-scored T_{ES} (cf. Table 2) calculated from the data provided by the selected studies (cf. Table 1) according to type of speech therapy (LSVT, singing, respiration, multiparametric): for example, just after classic LSVT (see dot at the top of the figure), speech loudness of PD patients increased, corresponding to a Z-scored T_{ES} of 1.83; the lateral error bars indicate the 95% confidence interval of the effect mean.

Figure 2. Pre-treatment versus post-treatment effects of different speech therapies on speech loudness (cont.).

LSVT: Lee Silverman Voice Treatment; RET: High-effort respiratory treatment program; T: Number of months since the end of therapy; T_{ES}: Therapy Effect Size (Z-scored).

12 months. This observation provides arguments in favor of considering respiration exercises among treatment possibilities, and more precisely respiratory/phonatory training to improve voice pitch.

• Pitch and/or prosody modulation treatments

Prosodic information, including intonation, emphasis and rhythm [114,115], serves many functions for the listener and speaker: it helps to segment the continuous flow of spoken language into words, grouping words into phrases for interpretation, and indicates the relative importance and function of meanings. Reduction of melodic variations and frequency range contribute largely to PD dysprosody, and as a consequence some speech therapies started to focus on pitch modulations [54] and speech rate [116]. To do so, speech therapies aiming at improving dysprosody sometimes use visual and/or auditory feedback [49,54] as well as web-administered treatments [79]. Despite the fact that reports on the outcomes of such treatments are scarce, one study showed significant improvements for both speech loudness and prosody until 6-month post-treatment [48], and another one showed improved facial expressions [51]. Altogether these studies suggest that using feedback is a crucial aspect of the treatment [49,54], and the presence of the speech therapist, even occasional, is essential for a successful treatment [79].

Regarding music therapy, which includes singing [64,77], the effects on speech and voice are heterogeneous. Some positive effects were found in speech loudness and intelligibility [64], respiratory variables and facial expression [77], and some improvements on quality of life [77] and self-perceived physical voice handicap [89] were also reported. However, one recent study reported no effect of music therapy [91], which is likely to be related to the small number of treatment sessions used in this study. Concordantly, the findings of our meta-analyses did not reveal any significant impact of music therapy either on speech loudness (Table 2) or pitch (Table 3).

One could argue that the mitigated effects following pitch and/or music therapies are related to diffuse temporal deficits frequently observed in PD and characterized as dysrhythmia. In fact,

the importance of rhythm and music in both speech perception and production was recently highlighted in two theoretical models. The model Overlap; Precision; Emotion; Repetition; Attention (OPERA [114,117–118]) suggests that some neuroplastic mechanisms induced by music could improve speech and language abilities; furthermore, the SEP hypothesis (Sound Envelope Processing and Synchronization, and Entrainment to a Pulse [119]) extends the OPERA theory by including neural modeling of the overlap between music and speech perceptions and the overlap between rhythm production and music/speech sensorimotor coupling. Previous studies reported that musicians, in particular rhythm experts, showed improved performance regarding encoding and perception of speech when compared with nonmusical controls, a process related to increased activation of cortical, sub-cortical and cerebellar regions [120–123]. It is well known that basal ganglia, prefrontal (including motor) and cerebellar regions are actively implicated in temporal and rhythmic processes [124,125]. These results are of particular interest when considering speech production of PD patients who show underactivations of motor cortical and cerebellar areas [126] that are not normalized after optimal pharmacological treatment [127]. On the one hand, theoretically, the SEP model suggests a functional normalization of the corticosubcortical loops in PD while listening to music [119]. On the other hand, clinically, an auditory cueing strategy (metronome and/or music) has been shown to be beneficial for gait impairment [128]. Therefore, there is still a need for a clinical trial that reveals speech improvements in PD as predicted by the SEP hypothesis. The inherent pathophysiology of PD, with alteration of diffuse brain activation patterns, may contribute to the limited involvement of cerebral areas responsible for temporal and rhythmic processes that are required to maintain prosody; as a consequence, these limitations could constrain the benefits of pitch and/or prosody modulation treatments.

• Speech loudness treatments

LSVT is an intensive, high-effort speech treatment designed to rescale the amplitude of motor output of speakers with PD dysarthria; in

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

addition, it also includes various exercises with respect to pitch range. LSVT treatment has been developed from the mid-1990s and targets the improvement of speech loudness. Thus, it contributes to improve both patient’s audibility and intelligibility [129,130]. Unlike other speech therapies, LSVT effects have been widely documented, and about 30 articles included in this literature review reported results from 1995 to 2014. LSVT is based on the principle of using one single functional focus, speech loudness, with an intensive respiratory/phonatory training during 16 sessions per month. Again, the use of feedback is crucial in this therapy, since patients are continuously presented with individual performance measures.

Compared with simple respiration control exercises, LSVT has been shown to improve speech loudness at 6 months [56,66], 1 year [50,68] and even 2 years [65,94] post-treatment. The development of LSVT included treatment adaptations that we previously identified in this review as LSVT-X [74], LSVT-web [72,76,78,84] and LSVT-group [85]; another LSVT variant is called LSVT-Companion, which involves the use of a dedicated software and calibrated microphone to allow patients practicing LSVT exercises independently at home [90]. One study suggested that even a less intensive form of LSVT treatment (LSVT-8, i.e., 8 instead of 16 sessions in 1 month) would lead to better results [71] than classic LSVT. Although our meta-analyses confirmed the beneficial and sustainable impact of either classic LSVT or one of its variants on speech loudness

(Table 2), the effects across studies yielded different heterogeneity indices according to LSVT variants: rather high for classic LSVT and LSVT-web and below 1% for LSVT-X and LSVT-group (note that the number of studies is overall higher for the former than the latter variants).

The growing number of recent publications on LSVT-web makes an evaluation of this treatment effects particularly important. In fact, Tindall *et al.* [76] pointed out that even though providing LSVT-web sessions required much less temporal and financial costs than classic LSVT, effects of LSVT-web on speech loudness were similar to that of classic LSVT, except for the monolog speech task for which classic LSVT showed better outcomes than LSVT-web. Thus, this study questions the functional outcome of LSVT-web on speech for daily living activities.

Importantly, two neuroimaging studies showed brain functional changes after classic therapy, supporting the idea of the beneficial effects of LSVT. Liotti *et al.* [69] studied the cerebral hemodynamic response to various speech tasks in five PD speakers using positron emission tomography (H₂O¹⁵-PET). Participants were assessed twice, once before and once after LSVT treatment. In addition to highlighting the neural correlates of treatment effects, a bilateral overactivation of cortical motor/premotor regions, including the supplementary motor area and inferior lateral premotor cortex, was revealed prior to therapy. Another study by Narayana *et al.* [82] confirmed these pretreatment overactivations in 10 PD speakers.

Table 3. Heterogeneity index and treatment effect size for pitch/prosody according to the different speech therapies and time of evaluation.

Speech therapy category	n	T _{ES} (±SD)	p-value (T _{ES})	I ²	p-value (I ²)	
Using devices (AAF)	No study available					
Respiration control (RET)	vs post	8	0.377 (0.373)	0.047 [†]	50%	0.053
	vs T(6)	4	0.596 (0.781)	0.134	73%	0.011 [†]
	vs T(12)	4	0.512 (0.393)	0.011 [†]	0%	0.453
Pitch/prosody modulation	No study available					
Singing	vs post	3	-0.014 (0.717)	0.969	25%	0.264
	vs T5	1	0.151 (0.878)	NA	NA	NA
Speech loudness	No study available					
LSVT	vs post	11	0.635 (0.190)	<0.001 [†]	0%	0.479
	vs T6	4	0.476 (0.301)	0.002 [†]	0%	0.675
	vs T12	4	0.303 (0.298)	0.046 [†]	0%	0.788
Global speech (multiparametric)	vs post	4	-0.275 (0.856)	0.529	52%	0.103

[†]Statistically significant comparisons (p < 0.05).

I²: Percentage of heterogeneity; LSVT: Lee Silverman Voice Treatment*; n: Number of datasets included from the studies; NA: Not available; RET: High-effort respiratory treatment program; T_{ES}: Therapy Effect Size (Z-scored); T(x): Number of months since the end of therapy.

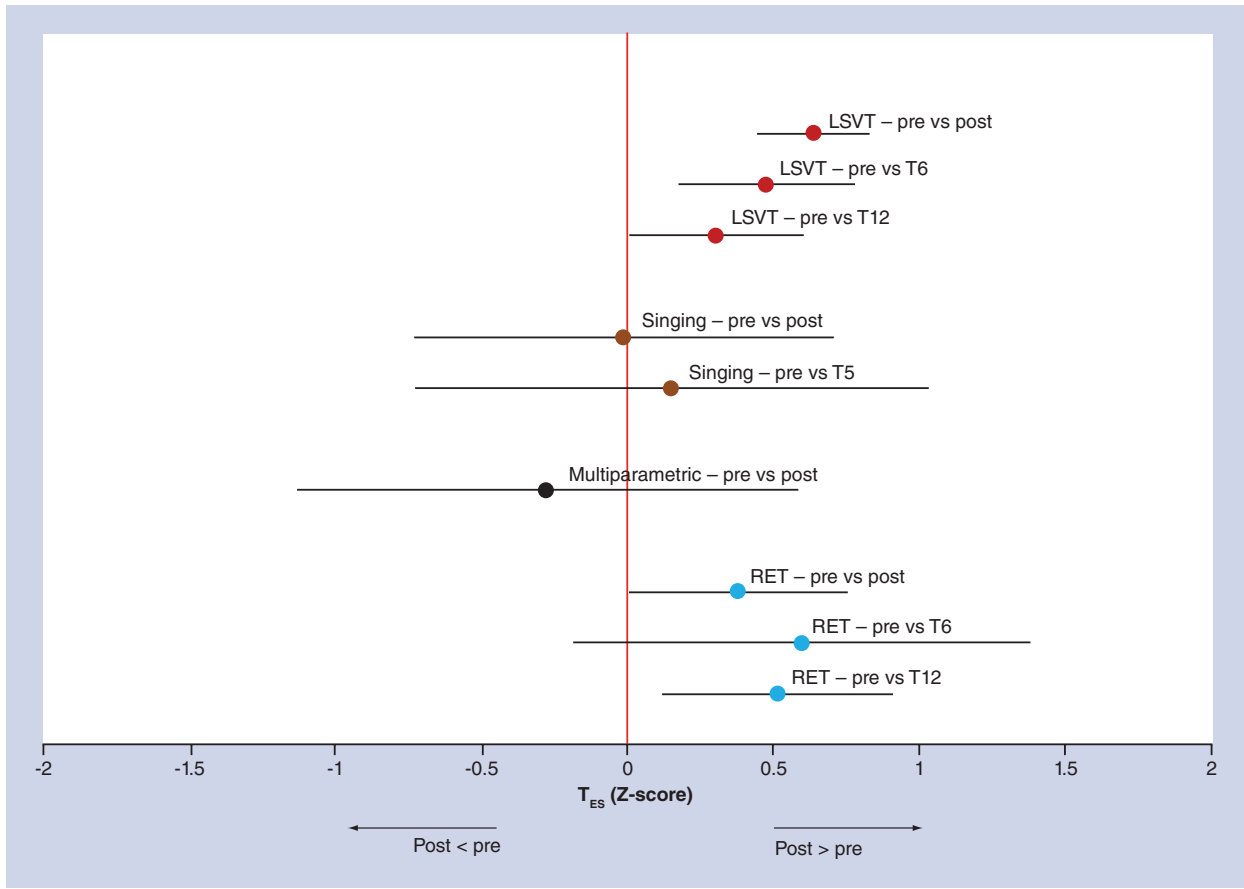


Figure 3. Pre-treatment vs post-treatment effects of different speech therapies on pitch. Each dot corresponds to the Z-scored T_{ES} (cf. Table 3) calculated from the data provided by the selected studies (cf. Table 1) according to speech therapy type (LSVT, singing, respiration, multiparametric): for example, just after classic LSVT (see dot at the top of the figure), voice pitch of PD patients improved, corresponding to a Z-scored T_{ES} of 0.635; the lateral error bars indicate the 95% confidence interval of the effect mean. LSVT: Lee Silverman Voice Treatment; RET: High-effort respiratory treatment program; T: Number of months since the end of therapy; T_{ES} : Therapy Effect Size (Z-scored).

Apart from the beneficial effects on speech loudness, LSVT and its variants also induced improvements on speech roughness, pitch, prosodic markers and intelligibility [57,60,63,72,84,90,94]. With respect to pitch and prosodic markers, our meta-analysis confirmed such beneficial effects (Table 3). Moreover, collateral improvements of vocal fold closure [58], deglutition [67], lingual mobility [62] and facial expression [70] have been reported. Substantial improvements in terms of communication abilities assessed by self-questionnaires and carers' reports have also been observed following LSVT [46,94]. Finally, even if LSVT is beneficial, randomized controlled trials (RCTs) are still necessary. Following upon previous RCT's findings [57,84,131], to our knowledge

two RCTs on LSVT are currently underway [132,133] to validate the impact of such behavioral speech treatment in PD.

LSVT is usually performed with patients under optimal dopaminergic treatment, thereby providing a favorable context to both treatments for PD speech. However, it is questionable whether this context is favorable under STN-DBS. So far, only very few studies are available on this topic and their conclusions diverge. On the one hand, one study showed that providing LSVT prior to STN-DBS enhances the LSVT beneficial effect for at least 6 months post-treatment (surgery and LSVT) [86]. On the other hand, another study failed to replicate this result revealing variable responses to LSVT post-treatment, including

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

possible deteriorations [87]. In fact, deleterious combined effects between dopaminergic treatment and STN-DBS on PD speech have been reported recently [134], suggesting that the combination of STN-DBS and dopaminergic treatment may be related to the missing beneficial long-term effects of LSVT in this context.

- **Multiparametric speech treatments**

Multiparametric speech therapies target the simultaneous improvement of several aspects of speech and voice that are altered in PD, including respiratory function, orofacial muscle coordination, articulation, SPL, glottal aperture, pitch and prosody [50,53,61]. In this kind of treatment, some more general communication skills can also be conveyed [55]. As already mentioned for pitch modulation treatments, it seems likely that beneficial effects of multiparametric speech therapies result to a large extent from visual [53] and auditory [61] feedback involved in this approach rather than the treatment itself [61]. Since several studies reported no effect at all after treatment [55], Roberston and Thomson [50] concluded that it would be better to focus on a single speech function, namely phonation, to achieve better performance. In line with this proposal, our meta-analyses showed that improvement of SPL (Table 2), but not pitch (Table 3) is one of the prospects for PD patients following a multiparametric speech therapy. The observation that various speech subcomponents are unlikely to be treated simultaneously questions the multiparametric approach and suggests that after all, focusing separately on individual speech components, one after the other, could maximize the expected beneficial outcomes of each speech therapy. In addition, if any cognitive impairment is present, it may negatively impact on patients' ability to learn from rehabilitation strategies, which are essential for the success of the therapy. In this regard, PD patients frequently present mild cognitive impairment (22.8%) or dementia (21.4%) which impairs their performance [135], and might represent a general limitation for speech rehabilitation.

Conclusion & future perspective

Our meta-analyses aimed at providing a quantitative evaluation of SPL and pitch effects across various speech therapies. We showed that intensive therapies such as LSVT are the most effective ones in the case of hypophonia: speech loudness can be improved for at least

2 years after therapy. Regarding voice pitch, PD patients show improved intonation (less monotone) following LSVT and respiratory treatment programs. For LSVT, this might be explained by the fact that treating loudness, that is, focusing on a single speech function, can lead to the spreading of beneficial effects across the overall speech production system (e.g., voice, intonation, articulation, rate). Nonetheless, despite beneficial effects following behavioral speech therapies, voice pitch still represents a challenge for the clinician and needs future experimental validation. One issue that remains to be addressed is whether treating pitch alone could also induce some beneficial spreading effects toward other speech production components as LSVT for speech loudness or whether the effects of pitch remain limited.

From our review we can conclude that the use of feedback is an essential aspect of speech therapies: although some therapies consider it as a helpful supplement, feedback seems to play a major role in behavioral treatments irrespective of the type of therapy. Another important issue for treatment success is to consider additional factors that influence functional speech production in daily communication. Most of the studies considered in this review were not interested in the effects of linguistic or environmental communication context on speech production. LSVT is the only therapy with training progression from simple to more complex linguistic contexts. In addition, it is well known that external and internal stress in patients may also increase degradation of intelligibility [136]. These two context factors could explain why benefits of some therapies observed in a clinical context cannot be easily transferred to daily living activities.

Evidence-based evaluation of behavioral speech therapies for PD remains difficult due to the heterogeneity of dysarthria as well as the variety of available treatments. Speech therapy programs are often individually tailored for each patient to reach specific objectives, obviously limiting the conclusions of clinical trials. As a consequence, up to now there is still insufficient evidence to evaluate improvements following speech therapy in a controlled manner. RCTs carried out with a large number of patients are still needed to clearly demonstrate the effectiveness of any speech therapy on PD dysarthria. Our meta-analyses and review of the literature on behavioral speech therapies in PD

dysarthria provides a first step into this direction by evaluating available speech therapies and guiding therapists in their choices.

Financial & competing interests disclosure

C Atkinson-Clement received a PhD grant funded by the PACA Regional Council and Orthomalin. This study benefited from the support of the French government, through the French National Agency for Research (ANR), which financed the project number ANR-13-ISH2-01, as well as

the 'Brain and Language Research Institute' (BLRI) Labex framework (ANR-11-LABX-0036) and the 'Investments of the Future' A*Midex project (ANR-11-IDEX-0001-02). The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

References

Papers of special note have been highlighted as:
 • of interest; •• of considerable interest.

- 1 Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 29(13), 1583–1590 (2014).
- 2 Darley FL, Aronson AE, Brown JR. *Motor Speech Disorders*. WB Saunders, PA, USA (1975).
- 3 Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatr. Logop.* 46, 9–17 (1994).
- 4 Fox CM, Ramig LO. Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson disease. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 6(2), 85–94 (1997).
- 5 Ma EPM, Yiu EML. Voice activity and participation profile: assessing the impact of voice disorder on daily activities. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 44(3), 511–524 (2001).
- 6 Karlens KH, Tandberg E, Arsland D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinale study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 584–589 (2000).
- 7 Martínez-Martin P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J. Neurol.* 245, 2–6 (1998).
- 8 Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 15(2), 216–223 (2000).
- 9 Miller N, Noble E, Jones D, Allcock L, Burn DJ. How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease. *Clin. Rehabil.* 22, 14–22 (2008).
- 10 Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age Ageing* 35, 235–239 (2006).
- 11 Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 3, 547–556 (2004).
- A detailed review of the literature reporting that Parkinson's disease (PD) treatments often have erratic and unpredictable effects on speech deficits.
- 12 Schulz GM, Grant MK. Effects of speech therapy and pharmacological and surgical treatments on voice and speech in Parkinson's disease: a review of the literature. *J. Commun. Disord.* 33(1), 59–88 (2000).
- 13 Wolfe VI, Garvin JS, Bacon M, Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-Dopa. *J. Commun. Disord.* 8, 271–279 (1975).
- 14 Vercueil L, Linard JP, Wuyam B, Pollak P, Benchetrit G. Breathing pattern in patients with Parkinson's disease. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 118, 163–172 (1999).
- 15 Cahill LM, Murdoch BE, Theodoros DG, Triggs EJ, Charles BG, Yao AA. Effect of oral levodopa treatment on articulatory function in Parkinson's disease: preliminary results. *Motor Control* 2, 161–172 (1998).
- 16 Svensson P, Henningson C, Karlsson S. Speech motor control in Parkinson's disease: a comparison between a clinical assessment protocol and a quantitative analysis of mandibular movements. *Folia Phoniatr. (Basel)* 45, 157–164 (1993).
- 17 Jiang J, O'Mara T, Chen HJ, Stern JI, Vlagos D, Hanson D. Aerodynamic measurements of patients with Parkinson's disease. *J. Voice* 13, 583–591 (1999).
- 18 Poluha PC, Teulings HL, Brookshire RH. Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease. *Acta Psychol. (Amsterdam)* 100, 71–84 (1998).
- 19 Solomon NP, Hixon TJ. Speech breathing in Parkinson's disease. *J. Speech Hear. Res.* 36, 294–310 (1993).
- 20 De Letter M, Santens P, Van Borsel J. The effects of levodopa on tongue strength and endurance in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol. (Belgica)* 103, 35–38 (2003).
- 21 Benke T, Hohenstein C, Poewe W, Butterworth B. Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69(3), 319–324 (2000).
- 22 Goberman AM, Blomgren M. Parkinsonian speech disfluencies: effects of L-Dopa-related fluctuations. *J. Fluency Disord.* 28, 55–70 (2003).
- 23 Gentil M, Tournier CL, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation and dopathery on oral control in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 42, 136–140 (1999).
- 24 Skodda S, Grönheit W, Schlegel U. Intonation and speech rate in Parkinson's disease: general and dynamic aspects and responsiveness to levodopa admission. *J. Voice* 25(4), e199–e205 (2011).
- 25 De Letter M, Santens P, Van Borsel J. The effects of levodopa on word intelligibility in Parkinson's disease. *J. Commun. Disord.* 38(3), 187–196 (2005).
- 26 De Letter M, Santens P, De Bodt M, Van Maele G, Van Borsel J, Boon P. The effect of levodopa on respiration and word intelligibility in people with advanced Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 109(6), 495–500 (2007).
- 27 De Letter M, Santens P, Estercam I et al. Levodopa-induced modifications of prosody and comprehensibility in advanced Parkinson's disease as perceived by professional listeners. *Clin. Linguist. Phon.* 21(10), 783–791 (2007).
- 28 Krack P, Batir A, Van Blercom N et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934 (2003).
- 29 Moretti R, Torre P, Antonello RM et al. 'Speech initiation hesitation' following subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 49, 251–253 (2003).
- 30 Pinto S, Gentil M, Sauleau P, Fraix V, Benabid AL, Pollak P. Changes induced by

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Mov. Disord.* 20, 1507–1515 (2005).

31 Santens P, De Letter M, Van Borsel J, De Reuck J, Caemaert J. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain Lang.* 87, 253–258 (2003).

32 Pinto S, Gentil M, Fraix V, Benabid AL, Pollak P. Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 250, 179–187 (2003).

33 Gentil M, Chauvin P, Pinto S, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain Lang.* 78, 233–240 (2001).

34 Karlsson F, Olofsson K, Blomstedt P, Linder J, van Doorn J. Pitch variability in patients with Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 56(1), 150–158 (2013).

35 Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I *et al.* Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 23(16), 2377–2383 (2008).

36 Tripoliti E, Limousin P, Foltyniec T *et al.* Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 29(4), 532–538 (2014).

37 Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M *et al.* The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20(10), 1065–1070 (2014).

38 Miller N, Deane KHO, Jones D, Noble E, Gibb C. National survey of speech and language therapy provision for people with Parkinson's disease in the United Kingdom: therapists' practices. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 46(2), 189–201 (2011).

•• **Addresses quantitative data related to number of PD patients suffering from dysarthria and the proportion of patients participating in speech therapy programs.**

39 Whurr R, Lorch MP, Nye C. A meta-analysis of studies carried out between 1946 and 1988 concerned with the efficacy of speech and language therapy treatment for aphasic patients. *Eur. J. Disord. Commun.* 27(1), 1–17 (1992).

40 Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD000425 (2000).

41 Watts CC, Whurr R, Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD004327 (2004).

42 Herd CP, Tomlinson CL, Deane KHO *et al.* Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8 CD002812 (2012).

• **Failed to demonstrate any evidence-based arguments in favor of one specific speech therapy technique.**

43 Herd CP, Tomlinson CL, Deane KHO *et al.* Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8 CD002814 (2012).

• **Failed to demonstrate any evidence-based arguments in favor of one specific speech therapy technique.**

44 PubMed. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

45 Fahn S, Elton RL, Committee MotUd. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB (Eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. MacMillan Health Care Information, NJ, USA, 153–164 (1987).

46 Jacobson B, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS. The voice handicap index: development and validation. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 6, 66–70 (1997).

47 Downie AW, Low JM, Lindsay DD. Speech disorders in Parkinsonism – usefulness of delayed auditory feedback in selected cases. *Br. J. Disord. Commun.* 16(2), 135–139 (1981).

48 Scott S, Caird FI. Speech therapy for patients with Parkinson's disease. *Br. J. Disord. Commun.* 283, 1088 (1981).

49 Scott S, Caird FI. Speech therapy for Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 46, 140–144 (1983).

50 Roberston SJ, Thomson F. Speech therapy in Parkinson's disease: a study of the efficacy and long term effects of intensive treatment. *Br. J. Disord. Commun.* 19, 213–224 (1984).

51 Scott S, Caird FI. The response of the apparent receptive speech disorder of Parkinson's disease to speech therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 47, 302–304 (1984).

52 Rubow R, Swift E. A microcomputer-based wearable biofeedback device to improve transfer or treatment in parkinsonian dysarthria. *J. Speech Hear. Disord.* 50(2), 178–185 (1985).

53 Johnson JA, Pring TR. Speech therapy and Parkinson's disease: a review and further data. *Br. J. Disord. Commun.* 25, 183–194 (1990).

54 Le Dorze G, Dionne L, Ryalls J, Julien M, Ouellet L. The effects of speech and language therapy for a case of dysarthria associated with Parkinson's disease. *Eur. J. Disord. Commun.* 27, 313–324 (1992).

55 Jordan FM, Worrall LE, Hickson LMH, Dodd BJ. The evaluation of intervention programmes for communicatively impaired elderly people. *Eur. J. Disord. Commun.* 28, 63–85 (1993).

56 Dromey C, Ramig LO, Johnson AB. Phonatory and articulatory changes associated with increased vocal intensity in Parkinson disease: a case study. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 38(4), 751–764 (1995).

57 Ramig LO, Countryman S, Thompson LL, Horii Y. Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 38, 1232–1251 (1995).

• **A thorough presentation of the Lee Silverman Voice Treatment® technique: relevance, efficacy and reproducibility.**

58 Smith ME, Ramig LO, Dromey C, Perez KS, Samandari R. Intensive voice treatment in Parkinson disease: laryngostroboscopic findings. *J. Voice* 9(4), 453–459 (1995).

59 Ramig LO, Dromey C. Aerodynamic mechanisms underlying treatment-related changes in vocal intensity in patients with Parkinson disease. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 39(4), 798–807 (1996).

60 Ramig LO, Countryman S, O'Brien C, Hoehn M, Thompson L. Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease: short- and long-term comparison of two techniques. *Neurology.* 47, 1496–1504 (1996).

61 De Angelis EC, Mourao LF, Ferraz HB, Behlau MS, Ponts PAL, Andrade LAF. Effect of voice rehabilitation on oral communication of Parkinson's disease patients. *Acta Neurol. (Scandinavica)* 96, 199–205 (1997).

62 Ward EC, Theodoros DG, Murdoch BE, Silburn P. Changes in maximum capacity tongue function following the Lee Silverman Voice Treatment Program. *J. Med. Speech Lang. Pathol.* 8(4), 331–335 (2000).

63 Baumgartner CA, Sapir S, Ramig TO. Voice quality changes following phonatory-respiratory effort treatment (LSVT) versus respiratory effort treatment for individuals with Parkinson disease. *J. Voice* 15(1), 105–114 (2001).

64 Haneishi E. Effects of a music therapy voice protocol on speech intelligibility, vocal

Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease **SYSTEMATIC REVIEW**

- acoustic measures, and mood of individuals with Parkinson's disease. *J. Music Ther.* XXXVIII(4), 273–290 (2001).
- 65 Ramig LO, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M, Thompson LL. Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 493–498 (2001).
- 66 Ramig LO, Sapir S, Fox C, Countryman S. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT®) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Mov. Disord.* 16(1), 79–83 (2001).
- 67 El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA *et al.* Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®): a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 31–36 (2002).
- 68 Sapir S, Ramig LO, Hoyt P, Countryman S, O'Brien C, Hoehn M. Speech loudness and quality 12 months after intensive voice treatment (LSVT®) for Parkinson's disease: a comparison with an alternative speech treatment. *Folia Phoniatr. Logop.* 54, 296–303 (2002).
- 69 Liotti M, Ramig LO, Vogel D *et al.* Hypophonia in Parkinson's disease – neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology* 60, 432–440 (2003).
- 70 Spielman JL, Borod JC, Ramig L. The effects of intensive voice treatment on facial expressiveness in Parkinson disease preliminary data. *Cogn. Behav. Neurol.* 16(3), 177–188 (2003).
- 71 Wohlert AB. Service delivery variables and outcomes of treatment for hypokinetic dysarthria in Parkinson disease. *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 12(4), 235–239 (2004).
- 72 Theodoros DG, Constantinescu G, Russell TG, Ward EC, Wilson SJ, Wootton R. Treating the speech disorder in Parkinson's disease online. *J. Telemed. Telecare* 12(3), 88–91 (2006).
- 73 Sapir S, Spielman JL, Ramig LO, Story BH, Fox C. Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *J. Speech. Lang. Hear. Res.* 50, 899–912 (2007).
- 74 Spielman J, Ramig LO, Mahler L, Halpern A, Gavin WJ. Effects of an extended version of the Lee Silverman Voice Treatment on voice and speech in Parkinson's disease. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 16, 95–107 (2007).
- 75 Whitehill TL, Wong LLN. Effect of intensive voice treatment on tone-language speakers with Parkinson's disease. *Clin. Linguist. Phon.* 21(11–12), 919–925 (2007).
- 76 Tindall LR, Huebner RA, Stemple JC, Kleinert HL. Videophone-delivered voice therapy: a comparative analysis of outcomes to traditional delivery for adults with Parkinson's disease. *J. Telemed. Telecare* 14(10), 1070–1077 (2008).
- 77 Di Benedetto P, Cavazzon M, Mondolo F, Rugiu G, Peratoner A, Biasutti E. Voice and choral singing treatment: a new approach for speech and voice disorders in Parkinson's disease. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 45, 13–19 (2009).
- 78 Howell S, Tripoliti E, Pring T. Delivering the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) by web camera: a feasibility study. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 44(3), 287–300 (2009).
- 79 Beijer LJ, Rietveld TC, Hoskam V, Geurts AC, de Swart BJ. Evaluating the feasibility and the potential efficacy of e-learning-based speech therapy (EST) as a web application for speech training in dysarthric patients with Parkinson's disease: a case study. *Telemed. J.E. Health.* 16(6), 732–738 (2010).
- 80 Constantinescu GA, Theodoros DG, Russell TG, Ward EC, Wilson SJ, Wootton R. Home-based speech treatment for Parkinson's disease delivered remotely: a case report. *J. Telemed. Telecare* 16, 100–104 (2010).
- 81 Lowit A, Dobinson C, Timmins C, Howell P, Kröger B. The effectiveness of traditional methods and altered auditory feedback in improving speech rate and intelligibility in speakers with Parkinson's disease. *Int. J. Speech Lang. Pathol.* 12(5), 1–11 (2010).
- 82 Narayana S, Fox PT, Zhang W *et al.* Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Hum. Brain Mapp.* 31, 222–236 (2010).
- **A neuroimaging study supporting the idea that intensive speech therapy can induce functional brain changes in PD patients after treatment.**
- 83 Sapir S, Ramig LO, Spielman JL, Fox C. Formant Centralization Ratio (FCR): a proposal for a new acoustic measure of dysarthric speech. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 53(1), 114–125 (2010).
- 84 Constantinescu G, Theodoros D, Russell T, Ward E, Wilson S, Wootton R. Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online: a randomized controlled non-inferiority trial. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 46(1), 1–16 (2011).
- 85 Searl J, Wilson K, Haring K, Dietsch A, Lyons K, Pahwa R. Feasibility of group voice therapy for individuals with Parkinson's disease. *J. Commun. Disord.* 44, 719–732 (2011).
- 86 Spielman J, Mahler L, Halpern A, Gilley P, Klepitskaya O, Ramig L. Intensive voice treatment (LSVT®LOUD) for Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Commun. Disord.* 44, 688–700 (2011).
- 87 Tripoliti E, Strong L, Hickey F *et al.* Treatment of dysarthria following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(13), 2434–2437 (2011).
- 88 Cannito MP, Suiter DM, Beverly D, Chorna L, Wolf T, Pfeiffer RM. Sentence intelligibility before and after voice treatment in speakers with idiopathic Parkinson's disease. *J. Voice* 26(2), 214–219 (2012).
- 89 Elefant C, Baker FA, Lotan M, Lagesen SK, Skeie GO. The effect of group music therapy on mood, speech, and singing in individuals with Parkinson's disease – a feasibility study. *J. Music Ther.* 49(3), 278–302 (2012).
- 90 Halpern AE, Ramig LO, Matos CEC *et al.* Innovative technology for the assisted delivery of intensive voice treatment. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 21(4), 354–367 (2012).
- 91 Shih LC, Piel J, Warren A *et al.* Singing in groups for Parkinson's disease (SING-PD): a pilot study of group singing therapy for PD-related voice/speech disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 548–552 (2012).
- 92 Schalling E, Gustafsson J, Ternström S, Wilen FB, Södersten M. Effects of tactile biofeedback by a portable voice accumulator on voice sound level in speakers with Parkinson's disease. *J. Voice* 27(6), 729–737 (2013).
- 93 Richardson K, Sussman JE, Stathopoulos ET, Huber JE. The effect of increased vocal intensity on interarticulator timing in speakers with Parkinson's disease: a preliminary analysis. *J. Commun. Disord.* 52, 44–64 (2014).
- 94 Wight S, Miller N. Lee Silverman Voice Treatment for people with Parkinson's: audit of outcomes in a routine clinic. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 50(2), 215–225 (2014).
- 95 Wallace BC, Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Lau J, Trow P, Schmid CH. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J. Stat. Softw.* 49, 5 (2012).
- 96 Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J. Stat. Softw.* 36(3), 1–48 (2010).

SYSTEMATIC REVIEW Atkinson-Clement, Sadat & Pinto

- 97 Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Random-effects model. In: *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK (2009).
- 98 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 327(7414), 557–560 (2003).
- 99 Lincoln M, Packman A, Onslow M. Altered auditory feedback and the treatment of stuttering: a review. *J. Fluency Disord.* 3, 71–89 (2006).
- 100 Greene MC, Watson BW, Gay P. A therapeutic speech amplifier and its use in speech therapy. *J. Laryngol. Otol.* 86(6), 595–605 (1972).
- 101 Zicker JE, Tompkins JE, Rubow RT. A portable microprocessor-based biofeedback training device. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 27(9), 509–515 (1980).
- 102 Brendel B, Lowit A, Howell P. The effects of delayed and frequency shifted feedback on speakers with Parkinson's disease. *J. Med. Speech Lang. Pathol.* 12, 131–138 (2004).
- 103 Spiegel EA, Zanes C, Wycis HT. Treatment of Parkinsonian speech disturbances refractory to stereotaxic procedures. *Conf. Neuro.* 26, 458 (1965).
- 104 Doshay LJ. *Parkinsonism and its Treatment*. Lippincott JB, PA, USA, 161–162 (1954).
- 105 Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell CA. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage Clin.* 4, 82–97 (2014).
- 106 Cariski D, Rosenbek J. The effectiveness of the Speech Enhancer™. *J. Med. Speech Lang. Pathol.* 7(4), 315–322 (1999).
- 107 Lombard E. Le signe de l'élévation de la voix. *Annales Des Maladies De L'oreille Et Du Larynx* 37, 101–119 (1911).
- 108 Stathopoulos ET, Huber JE, Richardson K *et al.* Increased vocal intensity due to the Lombard effect in speakers with Parkinson's disease: simultaneous laryngeal and respiratory strategies. *J. Commun. Disord.* 48, 1–17 (2014).
- 109 Ho AK, Bradshaw JL, Ianssek R, Alfredson R. Speech volume regulation in Parkinson's disease: effects of implicit cues and explicit instructions. *Neuropsychologia* 37, 1453–1460 (1999).
- 110 McKenzie DK, Gandevia SC. Strength and endurance of inspiratory, expiratory, and limb muscles in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134(5), 999–1004 (1986).
- 111 Netsell R, Daniel B. Dysarthria in adults: physiologic approach to rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 60(11), 502–508 (1979).
- 112 Netsell R, Rosenbek J. Treating the dysarthria. In: *A Neurobiologic View of Speech Production and the Dysarthrias*. Netsell R (Ed.). College-Hill Press, CA, USA (1986).
- 113 Yorkston K, Buekelman D, Bell K. *Clinical Management of Dysarthria Speech*. College Hill, Boston, MA, USA (1988).
- 114 Patel AD. Why would musical training benefit the neural encoding of speech? The OPERA hypothesis. *Front. Psychol.* 2, 142 (2011).
- **A theoretical article presenting a hypothesis relevant for the behavioral treatment of PD dysprosody.**
- 115 Peelle JE, Davis MH. Neural oscillations carry speech rhythm through to comprehension. *Front. Psychol.* 3, 320 (2012).
- 116 Thaut MH, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct. Neurol.* 16, 163–172 (2001).
- 117 Patel AD. The OPERA hypothesis: assumptions and clarifications. *Ann. NY Acad. Sci.* 1252, 124–128 (2012).
- 118 Patel AD. Can nonlinguistic musical training change the way the brain processes speech? The expanded OPERA hypothesis. *Hear. Res.* 308, 98–108 (2014).
- 119 Fujii S, Wan CY. The role of rhythm in speech and language rehabilitation: the SEP hypothesis. *Front. Hum. Neurosci.* 8, Art 777 (2014).
- **A second hypothesis relevant for the behavioral treatment of PD dysprosody.**
- 120 Strait DL, Kraus N. Biological impact of auditory expertise across the life span: musicians as a model of auditory learning. *Hear. Res.* 308, 109–121 (2014).
- 121 Strait DL, O'Connell S, Parbery-Clark A, Kraus N. Musicians' enhanced neural differentiation of speech sounds arises early in life: developmental evidence from ages 3 to 30. *Cereb. Cortex* 24, 2512–2521 (2014).
- 122 Huang CM, Liu G, Huang R. Projections from the cochlear nucleus to the cerebellum. *Brain Res.* 244, 1–8 (1982).
- 123 Kotz SA, Schwartze M. Cortical speech processing unplugged: a timely subcortico-cortical framework. *Trends. Cogn. Sci.* 14, 392–399 (2010).
- 124 Coull JT, Cheng RK, Meck WH. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36(1), 3–25 (2011).
- 125 Teki S, Grube M, Kumar S, Griffiths TD. Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. *J. Neurosci.* 31(10), 3805–3812 (2011).
- 126 Pinto S, Mancini L, Jahanshahi M *et al.* Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(12), 2212–2219 (2011).
- 127 Maillat A, Krainik A, Debú B *et al.* Levodopa effects on hand and speech movements in patients with Parkinson's disease: a fMRI study. *PLoS ONE* 7(10), 1–12 (2012).
- 128 Lim I, van Wegen E, de Goede C *et al.* Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin. Rehabil.* 19(7), 695–713 (2005).
- 129 Tjaden K, Sussman JE, Wilding GE. Impact of clear, loud, and slow speech on scaled intelligibility and speech severity in Parkinson's disease and multiple sclerosis. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 57(3), 779–792 (2014).
- 130 Neel AT. Effects of loud and amplified speech on sentence and word intelligibility in Parkinson disease. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 52(4), 1021–1033 (2009).
- 131 Halpern A, Spielman J, Ramig L, Cable J, Panzer I, Sharpley A. The effects of loudness and noise on speech intelligibility in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22(S16), S105 (2007).
- 132 Sackley CM, Smith CH, Rick C *et al.* Lee Silverman voice treatment versus standard NHS speech and language therapy versus control in Parkinson's disease (PD COMM pilot): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15(213), doi:10.1186/1745-6215-15-213 (2014) (Epub ahead of print). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
- 133 Ramig LA, Fox CM, Halpern AE, Spielman JL, Freeman K. Randomized clinical trial (RCT) of speech and voice treatment for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 29(S1), S260 (2014).
- 134 Pinto S, Ferraye M, Espesser R *et al.* Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain* 137(10), 2759–2772 (2014).
- 135 Wang Q, Zhang Z, Li L, Wen H, Xu Q. Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Clin. Interv. Aging* 9, 275–281 (2014).
- 136 Allan CM. Treatment of non fluent speech resulting from neurological disease – treatment of dysarthria. *Br. J. Disord. Commun.* 5(1), 3–5 (1970).

Chapitre 8

Conclusion générale et perspectives

La dysarthrie dans la maladie de Parkinson est présente chez 70 à 90% des patients. Altérant leur principal outil de communication, elle est susceptible d'avoir d'importantes répercussions. Elles peuvent être d'ordre social, conduisant le patient à s'isoler de son environnement. Ces répercussions peuvent également affecter la sphère cognitive, en provoquant des troubles psycho-émotionnels telle une dépression, elle-même majorant des dysfonctionnements cognitifs. Plus encore, la dysarthrie échappe aux approches thérapeutiques classiques : la pharmacologie est dans l'ensemble inefficace et la dysarthrie ne se soustrait pas au contrôle du neurochirurgien.

Nos travaux ont permis d'apporter des clés de lecture pour comprendre ce symptôme. Présentées en quatre axes, les études réalisées peuvent également être regroupées en termes de recherches clinique (axes 3 et 4) et fondamentale (axes 1 et 2).

Sur le plan clinique, nous avons considéré la parole à travers ses aspects fonctionnel, communicationnel et thérapeutique. Nous avons pris un triple parti : 1) identifier l'influence du trouble de parole en comparant les impacts fonctionnels de différentes dysarthries dans le cadre du **Projet DIP** ; 2) déterminer l'impact du contexte linguistique dans lequel s'inscrivait cette dysarthrie au travers du **Projet FralusoPark** ; 3) identifier et comparer les apports des différentes approches orthophoniques de la dysarthrie dans la MP, au travers d'une revue de littérature appuyée d'une double **méta-analyse**. Nos résultats permettent d'approfondir les connaissances pré-existantes sur ce symptôme :

1) Il est à notre sens indispensable de considérer que les répercussions psycho-sociales des dysarthries ne sont pas fonction de la perte d'intelligibilité qu'elles peuvent entraîner. La dysarthrie est généralement étudiée de manière perceptive, dépendante de l'oreille du thérapeute ou du chercheur. Des données physiopathologiques sont également disponibles et renforcent nos connaissances sur ce domaine. Toutefois, la plainte du patient est souvent relayée au second plan, expliquant probablement pourquoi seuls 2 à 3% des patients sont pris en charge pour une dysarthrie dans la MP, et généralement tardivement dans le décours évolutif de la maladie (*cf.* Projet FralusoPark).

2) La mise au point (Letanneux *et al.*, 2013) puis la validation (Atkinson-Clement *et al.*, en révision) du *DIP* ont permis de discriminer des patients sans difficulté psycho-sociale de patients dont les répercussions de la dysarthrie sont importantes ou modérées. Cet outil pourrait intégrer la pratique clinique de routine pour identifier les patients présentant une plainte de parole. Nous

pensons qu'il contribuerait à une meilleure orientation des patients vers une prise en charge adaptée.

3) Notre description de la dysarthrie, au travers du Projet FralusoPark, a permis d'identifier certaines récurrences. Le trouble de parole dans la MP aurait davantage tendance à affecter des patients qui présentent un profil akinéto-rigide à prédominance axiale. Il semble que la perte d'intelligibilité ne soit pas, ou pas majoritairement, le fruit de dysfonctionnements isolés des organes de la parole, mais d'un déficit de leur coordination (Pinto, Ozsancak, *et al.*, 2004). Plus encore, la progression de la maladie affecte systématiquement la qualité de vie et majore le risque de développer des altérations psycho-émotionnelles comme une dépression. Sur le plan interlinguistique, il apparaît que la dysarthrie hypokinétique a tendance à diminuer les différences entre deux langues (Français et Portugais). Par exemple en augmentant la fréquence fondamentale pour les hommes et en la diminuant pour les femmes, de telle manière que des différences observables chez des sujets sains ne le soient plus à mesure que la maladie progresse. Enfin, une différence culturelle est rapportée, montrant que les patients Français présentant une plainte de parole signalent aussi des difficultés sociales, contrairement aux patients Portugais.

4) Une dernière contribution a consisté en l'identification et l'évaluation des différentes approches orthophoniques employées dans la MP. Ce travail de revue de la littérature et de méta-analyse a permis d'identifier certains facteurs incontournables pour obtenir des effets positifs sur la voix des patients. De fait, les rééducations doivent être intensives, ciblées sur un unique paramètre de la voix, et apporter au patient un *feedback* sur sa production pour lui permettre d'apprendre à la modifier. Ainsi, les approches focalisées sur l'intensité vocale, telle la *LSVT-Loud*® sont celles qui apportent les résultats les plus significatifs à l'heure actuelle. À l'inverse, les approches travaillant sur des indicateurs prosodiques, en l'occurrence par des exercices de chant, ne rapportent pas de bénéfices nets. Ceci peut être dû à une forte hétérogénéité inter-études, ainsi qu'au fait qu'elles ne respectent généralement pas les trois pré-requis cités précédemment. Bénéficiant de modèles théoriques encourageants, ces approches pourraient être prometteuses, et doivent faire l'objet d'investigations supplémentaires.

Sur le plan fondamental, la comparaison entre motricités axiale (parole) et segmentaire (main) a permis d'investiguer les effets des principales approches thérapeutiques : la dopathérapie et la stimulation du noyau subthalamique. Nous avons contribué à renseigner davantage la physiopathologie de la dysarthrie (**Projet SPALMIC**), mais aussi l'implication de composantes non-motrices dans ses manifestations (**Projets StimDoMain et StimDoParole**) :

5) Le projet SPALMIC a permis d'identifier les dysfonctionnements neuronaux à la base du trouble de parole dans la MP (Pinto *et al.*, 2011). Ce dernier n'est normalisé, ni sous Lévodopa (Maillet *et al.*, 2012), ni sous stimulation subthalamique (Atkinson-Clement *et al.*, 2017b). Toutefois, les résultats de ce triptyque ont permis de proposer un modèle neuronal, théorique, de la production de parole dans la MP, au sein duquel nous supposons un rôle compensatoire de la part de certaines structures, en particulier préfrontales et cingulaire antérieure.

6) Les résultats comportementaux du Projet SPALMIC ont montré, d'une part un effet bénéfique de la stimulation subthalamique sur l'intelligibilité, d'autre part un effet négatif de la tâche combinée sur cette même intelligibilité. Bien que par définition la dysarthrie soit un symptôme moteur, ces résultats suggèrent que des composantes non-motrices, probablement cognitivo-attentionnelles, pouvaient largement influencer la production de parole dans la MP. Nous émettons l'hypothèse ici que des altérations non-motrices pourraient représenter une part importante du trouble de parole dans la MP.

7) C'est dans ce contexte qu'ont été développés les projets StimDoMain et StimDoParole. Ces derniers ont permis d'observer que l'évaluation d'un effort, en fonction de sa nature (axial [parole] ou segmentaire [main]), était largement influencée par les traitements médicamenteux (dopathérapie) et neurochirurgicaux (stimulation du noyau subthalamique). Également, la différence d'évaluation de coûts entre main et parole pouvait être modifiée par ces traitements, signifiant des influences variables selon l'action à réaliser.

8) Enfin, les résultats préliminaires du Projet StimDoParole laissent entrevoir des liens entre le degré de difficulté d'une production de parole (en comparaison à un effort de la main) et certains indicateurs pouvant être associés à des comportements de type impulsifs. Ils ont renforcé notre hypothèse compensatoire portant sur trois régions cérébrales : le cortex frontal inférieur, le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus cingulaire antérieur. Ces territoires sont largement rapportés dans les mécanismes décisionnels, mais aussi dans la production de parole, et pourraient être primordiaux quant à leurs implications sur les mécanismes cognitivo-attentionnels. Ceci reste à explorer.

De l'ensemble de nos travaux, des pistes s'ouvrent et nécessitent de nouvelles investigations. Deux projets majeurs sont aujourd'hui clairement identifiés, visant pour l'un à étudier les réseaux neuronaux mis en jeu lors d'une rééducation orthophonique (**Projet OrthoPark**), pour l'autre à mieux cerner les relations entre production de parole et comportements motivés (**Projet MotivSPark**) :

A) Après avoir étudié les corrélats physiopathologiques de la dysarthrie, des effets de la Lévodopa et de la stimulation du noyau subthalamique, le Projet OrthoPark vise à identifier ceux induits par la prise en charge orthophonique, à la manière de ce que l'on pourrait nommer un « *SPAL-MIC 4* ». Deux études ont par le passé porté sur ce sujet mais restent parcellaires (Liotti *et al.*, 2003 ; Narayana *et al.*, 2010). Plus précisément, il s'agit d'identifier les mécanismes de neuroplasticité fonctionnelle (IRM fonctionnelle de repos), anatomique (IRM anatomique) et de connectivité anatomique (IRM de diffusion) recrutés lors d'une rééducation orthophonique intensive (*LSVT-Loud*®), l'une des rares approches permettant d'obtenir une amélioration de la parole dans la MP. À l'heure où la rédaction de ce manuscrit s'achève, le projet OrthoPark devrait débuter.

B) Le second Projet, MotivSpark, est quant à lui en cours de création. Basé sur une hypothèse forte de l'implication de fonctions cognitivo-attentionnelles dans la dysarthrie associée à la MP, il propose de mettre en exergue les relations susceptibles d'exister entre dysarthrie et comportements motivés. Ce projet ciblera en particulier deux paramètres de la parole : l'intensité vocale et la fréquence fondamentale, faisant référence aux deux composantes principales de la dysarthrie hypokinétique, l'hypophonie et la monotonie.

Bibliographie

- Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C.G., Ehrt, U., & Svenningsson, P. (2011). Depression in Parkinson disease - epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Neurology*, 8(1), 35–47.
- Ackermann, H. (2008). Cerebellar contributions to speech production and speech perception : psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends in Neurosciences*, 31(6), 265–272.
- Ackermann, H., Hage, S. R., & Ziegler, W. (2014). Brain mechanisms of acoustic communication in humans and nonhuman primates : An evolutionary perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 1–84.
- Ackermann, H., Mathiak, K., & Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception : Clinical and functional imaging data. *The Cerebellum*, 6(3), 202–213.
- Acquadro, C., Berzon, R., Dubois, D., Leidy, N., Marquis, P., Revicki, D., Rothman, M., & PRO Harmonization Group. (2003). Incorporating the patient's perspective into drug development and communication : an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO). *Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001*, 6(5), 522–531.
- Agosta, F., Canu, E., Stefanova, E., Sarro, L., Tomić, A., Špica, V., Comi, G., Kostić, V. S., & Filippi, M. (2014). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Human Brain Mapping*, 35(5), 1921–1929.
- Alba-Ferrara, L. M., & de Erausquin, G. A. (2013). What does anisotropy measure ? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7.
- Aldridge, D., Theodoros, D., Angwin, A., & Vogel, A. P. (2016). Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation : A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 33, 3–11.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits : A critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, 37(4), 325–369.
- Altmann, L. J. P., & Troche, M. S. (2011). High-level language production in Parkinson's disease : A review. *Parkinson's Disease*, 2011 :238956.
- Andreetta, M. D., Adams, S. G., Dykstra, A. D., & Jog, M. (2016). Evaluation of speech amplification devices in Parkinson's disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 25(1), 29–45.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5), 924–935.
- Arnold, C., Gehrig, J., Gispert, S., Seifried, C., & Kell, C. A. (2014). Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage : Clinical*, 4, 82–97.
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3743–3752.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex : One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185.
- Assogna, F., Cravello, L., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2011). Anhedonia in Parkinson's disease : A systematic review of the literature. *Movement Disorders*, 26(10), 1825–1834.
- Åström, M., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Zrinzo, L. U., Martinez-Torres, I., Limousin, P., & Wårdell, K. (2010). Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 88(4), 224–233.
- Atkinson-Clement, C., Cavazzini, E., Zénon, A., Witjas, T., Fluchère, F., Azulay, J.P., Baunez, C., & Eusebio, A. (in preparation). Decision making based on rewards and effort : Effects of subthalamic nucleus high frequency stimulation and levodopa treatment in Parkinson's disease.
- Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Berthelot, M., Robert-Rochet, D., Moreau, C., Ferreira, J.J. & Pinto, S. (in revision). Psychosocial impact of dysarthria : The patient-reported outcome as part of the clinical management.

- Atkinson-Clement, C., Maillet, A., LeBars, D., Lavenne, F., Redouté, J., Krainik, A., Pollak, P., Thobois, S., & Pinto, S. (2017b). Subthalamic nucleus stimulation effects on single and combined task performance in Parkinson's disease patients : A PET study. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 1139–1153.
- Atkinson-Clement, C., Pinto, S., Eusebio, A., & Coulon, O. (2017a). Diffusion tensor in Parkinson's disease : Review and meta-analysis. *NeuroImage : Clinical*, *16*, 98–110.
- Atkinson-Clement, C., Sadat, J., & Pinto, S. (2015). Behavioral treatments for speech in Parkinson's disease : Meta-analyses and review of the literature. *Neurodegenerative Disease Management*, *5*(3), 233–248.
- Auzou, P., & Rolland-Monnoury, V. (2006). *Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie*. Isbergues, France : Ortho-édition.
- Aviles-Olmos, I., Kefalopoulou, Z., Tripoliti, E., Candelario, J., Akram, H., Martinez-Torres, I., Jahanshahi, M., Foltynie, T., Hariz, M., Zrinzo, L., & Limousin, P. (2014). Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *85*(12), 1419–1425.
- Azuma, T., Cruz, R. F., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., & Montgomery, E. B. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(12), 1115–1120.
- Baldereschi, M., Di Carlo, A., Rocca, W. A., Vanni, P., Maggi, S., Perissinotto, E., Grigoletto, F., Amaducci, L., & Inzitari, D. (2000). Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study : Two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*, *55*(9), 1358–1363.
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A. M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellicchia, G., Houle, S., Poon, Y. Y., Lang, A. E., & Strafella, A. P. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity : Release your horses. *Annals of Neurology*, *66*(6), 817–824.
- Barnish, M. S., Whibley, D., Horton, S. M. C., Butterfint, Z. R., & Deane, K. H. O. (2016). Roles of cognitive status and intelligibility in everyday communication in people with Parkinson's disease : A systematic review. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(3), 453–462.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*, *111*(3), 209–219.
- Baumgartner, C. A., Sapir, S., & Ramig, L. O. (2001). Voice quality changes following phonatory-respiratory effort treatment (LSVT) versus respiratory effort treatment for individuals with Parkinson disease. *Journal of Voice*, *15*(1), 105–114.
- Baunez, C., Nieoullon, A., & Amalric, M. (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *The Journal of Neuroscience*, *15*(10), 6531–6541.
- Beauchet, O., Annweiler, C., Dubost, V., Allali, G., Kressig, R. W., Bridenbaugh, S., Berrut, G., Assal, F., & Herrmann, F. R. (2009). Stops walking when talking : A predictor of falls in older adults? *European Journal of Neurology*, *16*(7), 786–795.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, *50*(1–6), 344–346.
- Benazzouz, A., Gross, C., Féger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *The European Journal of Neuroscience*, *5*(4), 382–389.
- Benke, T., Hohenstein, C., Poewe, W., & Butterworth, B. (2000). Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(3), 319–324.
- Bergman, H., Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, *249*(4975), 1436–1438.
- Biundo, R., Calabrese, M., Weis, L., Facchini, S., Ricchieri, G., Gallo, P., & Antonini, A. (2013). Anatomical correlates of cognitive functions in early Parkinson's disease patients. *PloS One*, *8*(5), e64222.
- Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., Weintraub, D., & Antonini, A. (2015). Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *30*(5), 688–695.
- Bohland, J. W., Bullock, D., & Guenther, F. H. (2010). Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(7), 1504–1529.
- Bologna, M., Fabbrini, G., Marsili, L., Defazio, G., Thompson, P. D., & Berardelli, A. (2013). Facial bradykinesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(6), 681–685.
- Bonnelle, V., Manohar, S., Behrens, T., & Husain, M. (2015). Individual differences in premotor brain systems underlie behavioral apathy. *Cerebral Cortex*, *26*(2), 807–819.

- Boone, D. R., McFarlane, S. C., Von Berg, S. L., & Zraick, R. I. (2014). *The voice and voice therapy* (Ninth edition). Boston : Pearson.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2009). Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, 201, 1–119.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
- Brabenec, L., Mekyska, J., Galaz, Z., & Rektorova, I. (2017). Speech disorders in Parkinson's disease : Early diagnostics and effects of medication and brain stimulation. *Journal of Neural Transmission*, 124(3), 303–334.
- Broen, M. P. G., Narayan, N. E., Kuijf, M. L., Dissanayaka, N. N. W., & Leentjens, A. F. G. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 31(8), 1125–1133.
- Brooks, D. J. (2010). Examining Braak's hypothesis by imaging Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1), S83–S88.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 21(3), 1033–1038.
- Brown, S., Laird, A. R., Pfordresher, P. Q., Thelen, S. M., Turkeltaub, P., & Liotti, M. (2009). The somatotopy of speech : Phonation and articulation in the human motor cortex. *Brain and Cognition*, 70(1), 31–41.
- Bunton, K., & Keintz, C. K. (2008). The use of a dual-task paradigm for assessing speech intelligibility in clients with Parkinson disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 16(3), 141–155.
- Cahill, L. M., Murdoch, B. E., Theodoros, D. G., Triggs, E. J., Charles, B. G., & Yao, A. A. (1998). Effect of oral levodopa treatment on articulatory function in Parkinson's disease : preliminary results. *Motor Control*, 2(2), 161–172.
- Campbell, N. R., & Hasinoff, B. B. (1991). Iron supplements : A common cause of drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31(3), 251–255.
- Cantinioux, S., Vaugoyeau, M., Robert, D., Horrelou-Pitek, C., Mancini, J., Witjas, T., & Azulay, J.-P. (2010). Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease : Hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(2), 177–184.
- Carbon, M., & Marié, R.-M. (2003). Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 16(4), 475–480.
- Cariski, D., & Rosenbek, J. (1999). The effectiveness of the speech enhancer (TM). *Journal Of Medical Speech-Language Pathology*, 7(4), 315–322.
- Castillo Guerra, E., & Lovey, D. (2003). A modern approach to dysarthria classification (pp. 17–21). *Cancun : Annual International Conference of the IEEE EMBS*.
- Castrioto, A., Lhommée, E., Moro, E., & Krack, P. (2014). Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 13(3), 287–305.
- Cerasa, A., Morelli, M., Augimeri, A., Salsone, M., Novellino, F., Gioia, M. C., Arabia, G., & Quattrone, A. (2013). Prefrontal thickening in PD with levodopa-induced dyskinesias : New evidence from cortical thickness measurement. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(1), 123–125.
- Chen, S., Tan, H., Wu, Z., Sun, C., He, J., Li, X., & Shao, M. (2014). Imaging of olfactory bulb and gray matter volumes in brain areas associated with olfactory function in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European Journal of Radiology*, 83(3), 564–570.
- Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Ingram, J. C. L. (1988). Studies in Parkinson's Disease : I. Perceptual Speech Analyses. *Australian Journal of Human Communication Disorders*, 16(2), 17–29.
- Chevrié-Muller, C. (1998). *Intervention rééducative sur la voix et la parole dans la maladie de Parkinson*. In La maladie de Parkinson (Acanthe-Masson, pp. 223–237). Paris.
- Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of deep brain stimulation : Inhibition, excitation, or disruption? *The Neuroscientist*, 22(3), 313–322.
- Chong, T. T.-J., Bonnelle, V., & Husain, M. (2016). *Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease*. In Progress in Brain Research (Vol. 229, pp. 71–100). Elsevier.

- Chong, T. T.-J., Bonnelle, V., Manohar, S., Veromann, K.-R., Muhammed, K., Tofaris, G. K., Hu, M., & Husain, M. (2015). Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease. *Cortex*, *69*, 40–46.
- Civier, O., Bullock, D., Max, L., & Guenther, F. H. (2013). Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation. *Brain and Language*, *126*(3), 263–278.
- Cochrane, C. J., & Ebmeier, K. P. (2013). Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes : A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *80*(9), 857–864.
- Constantinescu, G., Theodoros, D., Russell, T., Ward, E., Wilson, S., & Wootton, R. (2011). Treating disordered speech and voice in Parkinson's disease online : A randomized controlled non-inferiority trial. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *46*(1), 1–16.
- Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Burton, H., & Raichle, M. E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(18), 10422–10427.
- Cordato, N. J., Duggins, A. J., Halliday, G. M., Morris, J. G. L., & Pantelis, C. (2005). Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain*, *128*(Pt 6), 1259–1266.
- Costa, G., Frau, L., Wardas, J., Pinna, A., Plumitallo, A., & Morelli, M. (2013). MPTP-induced dopamine neuron degeneration and glia activation is potentiated in MDMA-pretreated mice. *Movement Disorders*, *28*(14), 1957–1965.
- Cronin-Golomb, A., & Braun, A. E. (1997). Visuospatial dysfunction and problem solving in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *11*(1), 44–52.
- Crosson, P. L., Walton, M. E., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J., & Rushworth, M. F. S. (2009). Effort-based cost-benefit valuation and the human brain. *Journal of Neuroscience*, *29*(14), 4531–4541.
- Dalla Bella, S. D., Benoit, C.-E., Farrugia, N., Schwartze, M., & Kotz, S. A. (2015). Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease : Beyond a motor benefit. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1337*(1), 77–85.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969a). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of Speech and Hearing Research*, *12*(3), 462–496.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969b). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*, *12*(2), 246–269.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1975). *Motor Speech Disorders*, 1e. Philadelphia : Saunders.
- de Angelis, E. C., Mourão, L. F., Ferraz, H. B., Behlau, M. S., Pontes, P. A., & Andrade, L. A. (1997). Effect of voice rehabilitation on oral communication of Parkinson's disease patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, *96*(4), 199–205.
- De Letter, M., Santens, P., & Van Borsel, J. (2003). The effects of levodopa on tongue strength and endurance in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, *103*(1), 35–38.
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C., & Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*(11 Suppl 5), S21-23.
- Degroote, G., Simon, J., Borel, S., & Crevier-Buchman, L. (2012). The French version of Speech Handicap Index : Validation and comparison with the Voice Handicap Index. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, *64*(1), 20–25.
- del Olmo, M. F., Arias, P., Furio, M. C., Pozo, M. A., & Cudeiro, J. (2006). Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients - A combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *12*(3), 155–164.
- Delgado, M. R., Gillis, M. M., & Phelps, E. A. (2008). Regulating the expectation of reward via cognitive strategies. *Nature Neuroscience*, *11*(8), 880–881.
- DeMaagd, G., & Philip, A. (2015). Parkinson's Disease and its management : Part 1 : Disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *P & T : A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, *40*(8), 504–532.
- Deuschl, G., Bain, P., & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement Disorders*, *13* Suppl 3, 2–23.
- Devos, D., Labyt, E., Cassim, F., Bourriez, J. L., Blond, S., Destée, A., Derambure, P., & Defebvre, L. (2005). Mécanismes physiopathologiques de la stimulation à haute fréquence dans la maladie de Parkinson : Restauration des systèmes oscillatoires de haute et basse

- fréquences. *Revue Neurologique*, 161(11), 1029–1043.
- Di Benedetto, P., Cavazzon, M., Mondolo, F., Ruggi, G., Peratoner, A., & Biasutti, E. (2009). Voice and choral singing treatment : A new approach for speech and voice disorders in Parkinson's disease. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 45(1), 13–19.
- Dias, A. E., Limongi, J. C. P., Barbosa, E. R., & Hsing, W. T. (2016). Telerreabilitação vocal na doença de Parkinson. *CoDAS*, 28(2), 176–181.
- Downie, A. W., Low, J. M., & Lindsay, D. D. (1981). Speech disorder in Parkinsonism; use of delayed auditory feedback in selected cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(9), 852–852.
- Drapier, S., Raoul, S., Drapier, D., Leray, E., Lallement, F., Rivier, I., Sauleau, P., Lajat, Y., Edan, G., & Verin, M. (2005). Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 252(5), 583–588.
- Dromey, C., Jarvis, E., Sondrup, S., Nissen, S., Foreman, K. B., & Dibble, L. E. (2010). Bidirectional interference between speech and postural stability in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 446–454.
- Dromey, C., Ramig, L. O., & Johnson, A. B. (1995). Phonatory and articulatory changes associated with increased vocal intensity in Parkinson disease : A case study. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38(4), 751–764.
- Duffy, J. R., & Clinch, M. (2005). *Motor speech disorders : Substrates, differential diagnosis, and management*, 2e (2 edition). St. Louis, Mo : Mosby.
- Dujardin, K., Denève, C., Ronval, M., Krystkowiak, P., Humez, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Is the paced auditory serial addition test (PASAT) a valid means of assessing executive function in Parkinson's disease ? *Cortex*, 43(5), 601–606.
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(3), 300–305.
- El Sharkawi, A., Ramig, L., Logemann, J. A., Pauloski, B. R., Rademaker, A. W., Smith, C. H., Pawlas, A., Baum S., & Werner, C. (2002). Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) : A pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(1), 31–36.
- Elefant, C., Baker, F. A., Lotan, M., Lagesen, S. K., & Skeie, G. O. (2012). The effect of group music therapy on mood, speech, and singing in individuals with Parkinson's disease - A feasibility study. *Journal of Music Therapy*, 49(3), 278–302.
- Elfmarková, N., Gajdoš, M., Mračková, M., Mekyska, J., Mikl, M., & Rektorová, I. (2016). Impact of Parkinson's disease and levodopa on resting state functional connectivity related to speech prosody control. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S52–S55.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Kerczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707.
- Enderby, P., & Palmer, R. (2008). *FDA-2 : Frenchay Dysarthria Assessment : Examiner's Manual*. Austin, TX : Pro-Ed.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S. A., Vieira, V. J., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2010). Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *The Journal of Neuroscience*, 30(15), 5368–5375.
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*, 11(5), 429–442.
- Fenoy, A. J., McHenry, M. A., & Schiess, M. C. (2016). Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease : Involvement of the dentatorubrothalamic tract. *Journal of Neurosurgery*, 1–11.
- Ferreira, J. J., Katzenschlager, R., Bloem, B. R., Bonuccelli, U., Burn, D., Deuschl, G., Dietrichs, E., Fabbrini, G., Friedman, A., Kanovsky, P., Kostic, V., Nieuwboer, A., Odin, P., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Schüpbach, M., Tolosa, E., Trenkwalder, C., Schapira, A., Berardelli, A., & Oertel, W. H. (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 20(1), 5–15.
- Fox, C., Ebersbach, G., Ramig, L. O., & Sapia, S. (2012). LSVT LOUD and LSVT BIG : Behavioral treatment programs for speech and body movement in Parkinson disease. *Parkinson's Disease*, 2012, ID 391946.
- Fox, C., & Ramig, L. O. (1997a). Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6(2), 85–94.

- Fox, C., & Ramig, L. O. (1997b). Voice and speech characteristics of persons with Parkinson's disease pre- and post-pallidotomy surgery : Preliminary findings. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 6, 85–94.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711.
- Frank, M. J. (2006). Hold your horses : A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Networks*, 19(8), 1120–1136.
- Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold your horses : Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 318(5854), 1309–1312.
- Frost, E., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Pring, T., & Limousin, P. (2010). Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 399–404.
- Fujii, S., & Wan, C. Y. (2014). The role of rhythm in speech and language rehabilitation : The SEP hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 :777.
- Gago, M. F., Garrett, M. C., Fonseca, M. R., Rosas, M. J., Simões, M. F., Vieira, S., & Botelho, F. (2009). How do cognitive and axial motor signs correlate in Parkinson's disease ? A 6-year prospective study. *Journal of Neurology*, 256(10), 1655–1662.
- Gallena, S., Smith, P. J., Zeffiro, T., & Ludlow, C. L. (2001). Effects of levodopa on laryngeal muscle activity for voice onset and offset in Parkinson disease. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 44(6), 1284–1299.
- Gentil, M., Chauvin, P., Pinto, S., Pollak, P., & Benabid, A. L. (2001). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain and Language*, 78(2), 233–240.
- Gentil, M., Tournier, C. L., Pollak, P., & Benabid, A. L. (1999). Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation and dopatherapy on oral control in Parkinson's disease. *European Neurology*, 42(3), 136–140.
- Ghio, A., Cantarella, G., Weisz, F., Robert, D., Woisard, V., Fussi, F., Giovanni, A., & Baracca, G. (2015). Is the perception of dysphonia severity language-dependent ? A comparison of French and Italian voice assessments. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, 40(1), 36–43.
- Gleichgerrcht, E., Ibáñez, A., Roca, M., Torralva, T., & Manes, F. (2010). Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, 6(11), 611–623.
- Goberman, A., & Blomgren, M. (2003). Parkinsonian speech disfluencies : Effects of L-dopa-related fluctuations. *Journal of Fluency Disorders*, 28(1), 55–70.
- Goberman, A., Coelho, C., & Robb, M. (2002). Phonatory characteristics of parkinsonian speech before and after morning medication : The ON and OFF states. *Journal of Communication Disorders*, 35(3), 217–239.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome : Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855–864.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update : Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease : 2001 to 2004. *Movement Disorders*, 20(5), 523–539.
- Gorges, M., Müller, H.-P., Lulé, D., Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2015). To rise and to fall : Functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(4), 1727–1735.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258.
- Guenther, F. H. (1994). A neural network model of speech acquisition and motor equivalent speech production. *Biological Cybernetics*, 72(1), 43–53.
- Guenther, F. H., & Hickok, G. (2015). *Role of the auditory system in speech production*. In Handbook of Clinical Neurology (Vol. 129, pp. 161–175). Elsevier.
- Guimaraes, I., Cardoso, R., Pinto, S., & Ferreira, J. J. (2017). The psychometric properties of the Voice Handicap Index in people with Parkinson's disease. *Journal of Voice*, 31(2), 258.e13-258.e18.
- Haegelen, C., Garcia-Lorenzo, D., Jeune, F., Péron, J., Gibaud, B., Riffaud, L., Brassier, G., Barillot, C., Vérin, M., & Morandi, X. (2010). SPECT and PET analysis of subthalamic stimulation in Parkinson's disease : Analysis using a manual segmentation. *Journal of Neurology*, 257(3), 375–382.

- Hälbig, T. D., Tse, W., Frisina, P. G., Baker, B. R., Hollander, E., Shapiro, H., Tagliati, M., Koller, W. C., & Olanow, C. W. (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *16*(4), 493–497.
- Halpern, A. E., Ramig, L. O., Matos, C. E. C., Petska-Cable, J. A., Spielman, J. L., Pogoda, J. M., Gilley, P. M., Sapir, S., Bennett, J. K., & McFarland, D. H. (2012). Innovative technology for the assisted delivery of intensive voice treatment (LSVT[®] LOUD) for Parkinson disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *21*(4), 354–367.
- Haneishi, E. (2001). Effects of a music therapy voice protocol on speech intelligibility, vocal acoustic measures, and mood of individuals with Parkinson's disease. *Journal of Music Therapy*, *38*(4), 273–290.
- Harel, B., Cannizzaro, M., & Snyder, P. J. (2004). Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease : A longitudinal case study. *Brain and Cognition*, *56*(1), 24–29.
- Hariz, M., Blomstedt, P., & Zrinzo, L. (2013). Future of brain stimulation : New targets, new indications, new technology. *Movement Disorders*, *28*(13), 1784–1792.
- Hartelius, L., Elmberg, M., Holm, R., Lövberg, A.-S., & Nikolaidis, S. (2007). Living with Dysarthria : Evaluation of a self-report questionnaire. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, *60*(1), 11–19.
- Hartelius, L., & Svensson, P. (1994). Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis : A survey. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, *46*(1), 9–17.
- Hazan, H., Hilu, D., Manevitz, L., Ramig, L. O., & Sapir, S. (2012). *Early diagnosis of Parkinson's disease via machine learning on speech data* (pp. 1–4). IEEE.
- Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J., & Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease : Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, *20*(2), 190–199.
- Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Deane, K. H., Brady, M. C., Smith, C. H., Sackley, C. M., & Clarke, C. E. (2012a). *Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease*. In The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd.
- Herd, C. P., Tomlinson, C. L., Deane, K. H., Brady, M. C., Smith, C. H., Sackley, C. M., & Clarke, C. E. (2012b). *Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease*. In The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd.
- Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., & Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *52*(3), 276–284.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams : A framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, *92*(1–2), 67–99.
- Ho, A. K., Ianssek, R., & Bradshaw, J. L. (2002). The effect of a concurrent task on Parkinsonian speech. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(1), 36–47.
- Holmes, J. D., Jenkins, M. E., Johnson, A. M., Adams, S. G., & Spaulding, S. J. (2010). Dual-task interference : The effects of verbal cognitive tasks on upright postural stability in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2010* :696492.
- Hong, J. Y., Lee, J. E., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2012). Neurocognitive and atrophic patterns in Parkinson's disease based on subjective memory complaints. *Journal of Neurology*, *259*(8), 1706–1712.
- Hosking, J. G., Cocker, P. J., & Winstanley, C. A. (2014). Dissociable contributions of anterior cingulate cortex and basolateral amygdala on a rodent cost/benefit decision-making task of cognitive effort. *Neuropsychopharmacology*, *39*(7), 1558–1567.
- Hosking, J. G., Floresco, S. B., & Winstanley, C. A. (2015). Dopamine antagonism decreases willingness to expend physical, but not cognitive, effort : A comparison of two rodent cost/benefit decision-making tasks. *Neuropsychopharmacology*, *40*(4), 1005–1015.
- Jacobson, B. H., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A., Jacobson, G., Benninger, M. S., & Newman, C. W. (1997). The Voice Handicap Index (VHI) : Development and validation. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *6*(3), 66–70.
- Jahanshahi, M., Ardouin, C. M., Brown, R. G., Rothwell, J. C., Obeso, J., Albanese, A., Rodriguez-Oroz, M. C., Moro, E., Benabid, A. L., Pollak, P., & Limousin-Dowsey, P. (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, *123* (Pt 6), 1142–1154.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., & Krack, P. (2015). Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Movement Disorders*, *30*(2), 128–140.

- Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(12), 719–732.
- Jan, C., Pessiglione, M., Tremblay, L., Tande, D., Hirsch, E. C., & Francois, C. (2003). Quantitative analysis of dopaminergic loss in relation to functional territories in MPTP-treated monkeys. *European Journal of Neuroscience*, *18*(7), 2082–2086.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J. D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging : Prevalence of multifiber voxels in WM. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2747–2766.
- Jiang, J., Lin, E., Wang, J., & Hanson, D. G. (1999). Glottographic measures before and after levodopa treatment in Parkinson's disease. *The Laryngoscope*, *109*(8), 1287–1294.
- Jiang, J., O'Mara, T., Chen, H. J., Stern, J. I., Vlagos, D., & Hanson, D. (1999). Aerodynamic measurements of patients with Parkinson's disease. *Journal of Voice*, *13*(4), 583–591.
- Johnson, J. A., & Pring, T. R. (1990). Speech therapy and Parkinson's disease : A review and further data. *The British Journal of Disorders of Communication*, *25*(2), 183–194.
- Jones, D. K. (2008). Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, *44*(8), 936–952.
- Jordan, F. M., Worrall, L. E., Hickson, L. M., & Dodd, B. J. (1993). The evaluation of intervention programmes for communicatively impaired elderly people. *European Journal of Disorders of Communication*, *28*(1), 63–85.
- Kaji, Y., & Hirata, K. (2011). Apathy and anhedonia in Parkinson's disease. *ISRN Neurology*, 2011 :219427.
- Karlsen, K. H., Tandberg, E., Arsland, D., & Larsen, J. P. (2000). Health related quality of life in Parkinson's disease : A prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(5), 584–589.
- Karnell, M. P., Melton, S. D., Childes, J. M., Coleman, T. C., Dailey, S. A., & Hoffman, H. T. (2007). Reliability of clinician-based (GRBAS and CAPE-V) and patient-based (V-RQOL and IPVI) documentation of voice disorders. *Journal of Voice*, *21*(5), 576–590.
- Khani, A., & Rainer, G. (2016). Neural and neurochemical basis of reinforcement-guided decision making. *Journal of Neurophysiology*, *116*(2), 724–741.
- Kim, Y., & Choi, Y. (2016). A cross-linguistic approach to speech intelligibility in people with PD [abstract] (Vol. 31 (supp 2)). *Movement Disorders*.
- Kim, Y., Kent, R. D., & Weismer, G. (2011). An acoustic study of the relationships among neurologic disease, dysarthria type, and severity of dysarthria. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *54*(2), 417–429.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *318*(14), 876–880.
- Kishore, A., Meunier, S., & Popa, T. (2014). Cerebellar influence on motor cortex plasticity : Behavioral implications for Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *5* :68.
- Kostić, V. S., Agosta, F., Petrović, I., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M., & Filippi, M. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(10), 857–863.
- Kotz, S. A., & Gunter, T. C. (2015). Can rhythmic auditory cuing remediate language-related deficits in Parkinson's disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1337*(1), 62–68.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, *349*(20), 1925–1934.
- Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2010). Deep brain stimulation : from neurology to psychiatry? *Trends in Neurosciences*, *33*(10), 474–484.
- Kröger, B. J., Kannampuzha, J., & Neuschaefer-Rube, C. (2009). Towards a neurocomputational model of speech production and perception. *Speech Communication*, *51*(9), 793–809.
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease : Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *26*(13), 2305–2315.
- Kuopio, A. M., Marttila, R. J., Helenius, H., Toivonen, M., & Rinne, U. K. (2000). The quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *15*(2), 216–223.

- Kurniawan, I. T., Guitart-Masip, M., & Dolan, R. (2011). Dopamine and effort-based decision making. *Frontiers in Neuroscience*, 5.
- Lalys, F., Haegelen, C., Mehri, M., Drapier, S., Vérin, M., & Jannin, P. (2013). Anatomico-clinical atlases correlate clinical data and electrode contact coordinates : Application to subthalamic deep brain stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 212(2), 297–307.
- Lansford, K. L., Liss, J. M., & Norton, R. E. (2014). Free-classification of perceptually similar speakers with dysarthria. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 57(6), 2051–2064.
- LaPointe, L. L., Stierwalt, J. A. G., & Maitland, C. G. (2010). Talking while walking : Cognitive loading and injurious falls in Parkinson's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 455–459.
- Lawes, I. N. C., Barrick, T. R., Murugam, V., Spierings, N., Evans, D. R., Song, M., & Clark, C. A. (2008). Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *NeuroImage*, 39(1), 62–79.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968a). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, 91(1), 1–14.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968b). The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain*, 91(1), 15–36.
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(6), 469–480.
- Le Jeune, F., Péron, J., Grandjean, D., Drapier, S., Haegelen, C., Garin, E., Millet, B., & Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits : a PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(8), 1512–1520.
- Lee, E.-Y., Sen, S., Eslinger, P. J., Wagner, D., Kong, L., Lewis, M. M., Du, G., & Huang, X. (2015). Side of motor onset is associated with hemisphere-specific memory decline and lateralized gray matter loss in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(5), 465–470.
- Lee, J. E., Cho, K. H., Ham, J. H., Song, S. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2014). Olfactory performance acts as a cognitive reserve in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(2), 186–191.
- Letanneux, A., Danna, J., Velay, J. L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, 29(12), 1467–1475.
- Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., & Pinto, S. (2013). The dysarthria impact profile : A preliminary French experience with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2013 :403680.
- Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 645–654.
- Lewis, S. J. G., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351–6356.
- Lill, C. M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 386–396.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 339(16), 1105–1111.
- Lincoln, M., Packman, A., & Onslow, M. (2006). Altered auditory feedback and the treatment of stuttering : A review. *Journal of Fluency Disorders*, 31(2), 71–89.
- Liotti, M., Ramig, L. O., Vogel, D., New, P., Cook, C. I., Ingham, R. J., Ingham, J. C., & Fox, P. T. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease : Neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60(3), 432–440.
- Lirani-Silva, C., Mourão, L. F., & Gobbi, L. T. B. (2015). Dysarthria and quality of life in neurologically healthy elderly and patients with Parkinson's disease. *CoDAS*, 27(3), 248–254.
- Liss, J. M., White, L., Mattys, S. L., Lansford, K., Lotto, A. J., Spitzer, S. M., & Caviness, J. N. (2009). Quantifying speech rhythm abnormalities in the dysarthrias. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 52(5), 1334–1352.
- Little, S., Tripoliti, E., Beudel, M., Pogosyan, A., Cagnan, H., Herz, D., Bestmann, S., Aziz, T., Cheeran, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Hyam, J., Limousin, P., Foltynie, T., & Brown, P. (2016). Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(12), 1388–1389.

- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease : Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, *27*(3), 349–356.
- Liu, B., Chen, H., Fang, F., Tillander, A., & Wirdefeldt, K. (2016). Early-life factors and risk of Parkinson's disease : A register-based cohort study. *PloS One*, *11*(4), e0152841.
- Logemann, J. A., Fisher, H. B., Boshes, B., & Blonsky, E. R. (1978). Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, *43*(1), 47–57.
- López-Sendón, J., Mena, M., & de Yébenes, J. (2012). Drug-induced parkinsonism in the elderly : Incidence, management and prevention. *Drugs & Aging*, *29*(2), 105–118.
- Lowit, A., Brendel, B., Dobinson, C., & Howell, P. (2006). An investigation into the influences of age, pathology and cognition on speech production. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, *14*, 253–262.
- Ma, E. P., & Yiu, E. M. (2001). Voice activity and participation profile : assessing the impact of voice disorders on daily activities. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *44*(3), 511–524.
- Macleod, A. D., Taylor, K. S. M., & Counsell, C. E. (2014). Mortality in Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *29*(13), 1615–1622.
- Madhyastha, T. M., Askren, M. K., Boord, P., & Grabowski, T. J. (2015). Dynamic connectivity at rest predicts attention task performance. *Brain Connectivity*, *5*(1), 45–59.
- Maillet, A., Krainik, A., Debû, B., Troprès, I., Lagrange, C., Thobois, S., Pollak, P., & Pinto, S. (2012). Levodopa effects on hand and speech movements in patients with Parkinson's disease : A fMRI study. *PloS One*, *7*(10), e46541.
- Mak, E., Su, L., Williams, G. B., Firbank, M. J., Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Owen, A. M., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Rowe, J. B., Barker, R. A., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2015). Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease : ICICLE-PD study. *Brain*, *138*(Pt 10), 2974–2986.
- Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C. H. S., Beaton, A., Desmond, J., De Witte, E., Fawcett, A. J., Hertrich, I., Küper, M., Leggio, M., Marvel, C., Molinari, M., Murdoch, B. E., Nicolson, R. I., Schmahmann, J. D., Stoodley, C. J., Thürling, M., Timmann, D., Wouters, E., & Ziegler, W. (2013). Consensus paper : Language and the cerebellum : an Ongoing enigma. *The Cerebellum*, *13*(3), 386–410.
- Marsden, C. D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *57*(6), 672–681.
- Marsden, C. D., & Obeso, J. A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, *117* (Pt 4), 877–897.
- Martel Sauvageau, V., Roy, J.-P., Cantin, L., Prud'Homme, M., Langlois, M., & Macoir, J. (2015). Articulatory changes in vowel production following STN DBS and Levodopa intake in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2015* :382320.
- Martínez-Martín, P. (1998). An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *Journal of Neurology*, *245* Suppl 1, S2-6.
- McAuliffe, M. J., Baylor, C. R., & Yorkston, K. M. (2016). Variables associated with communicative participation in Parkinson's disease and its relationship to measures of health-related quality-of-life. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 1–11.
- McAuliffe, M. J., Carpenter, S., & Moran, C. (2010). Speech intelligibility and perceptions of communication effectiveness by speakers with dysarthria following traumatic brain injury and their communication partners. *Brain Injury*, *24*(12), 1408–1415.
- Meijer, F. J. A., Bloem, B. R., Mahlknecht, P., Seppi, K., & Goraj, B. (2013). Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Journal of the Neurological Sciences*, *332*(1–2), 21–29.
- Mermillod, M., Mondillon, L., Rieu, I., Devaux, D., Chambres, P., Auxiette, C., Dalens, H., Coulangeon, L.M., Jalenques, I., & Durif, F. (2014). Dopamine replacement therapy and deep brain stimulation of the subthalamic nuclei induce modulation of emotional processes at different spatial frequencies in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(1), 97–110.
- Mevel, K., Grassiot, B., Chételat, G., Defer, G., Desgranges, B., & Eustache, F. (2010). Le réseau cérébral par défaut : rôle cognitif et perturbations dans la pathologie. *Revue Neurologique*, *166*(11), 859–872.
- Miller, N. (2012). Speech, voice and language in Parkinson's disease : Changes and interventions. *Neurodegenerative Disease Management*, *2*(3), 279–289.

- Miller, N., Allcock, L., Jones, D., Noble, E., Hildreth, A. J., & Burn, D. J. (2007). Prevalence and pattern of perceived intelligibility changes in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(11), 1188–1190.
- Miller, N., Deane, K. H. O., Jones, D., Noble, E., & Gibb, C. (2011). National survey of speech and language therapy provision for people with Parkinson's disease in the United Kingdom : Therapists' practices. *International Journal of Language & Communication Disorders / Royal College of Speech & Language Therapists*, *46*(2), 189–201.
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., Allcock, L., & Burn, D. J. (2008). How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, *22*(1), 14–22.
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age and Ageing*, *35*(3), 235–239.
- Min, H.-K., Ross, E. K., Jo, H. J., Cho, S., Settell, M. L., Jeong, J. H., Duffy, P. S., Chang, S. Y., Bennet, K. E., Blaha, C. D., & Lee, K. H. (2016). Dopamine release in the nonhuman primate caudate and putamen depends upon site of stimulation in the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience*, *36*(22), 6022–6029.
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurology*, *70*(2), 163–171.
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S. & Lapidus, K. A. B. (2016). The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders : A review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *89*(1), 49–57.
- Montfrais-Pfauwadel, M. C. (2007). *Palilalies et pseudo-bégaiements*. In *Les Dysarthries (SOLAL)*, pp. 213–222. SOLAL.
- Moreau, C., Devos, D., Baille, G., Delval, A., Tard, C., Perez, T., Danel-Buhl, N., Seguy, D., Labreuche, J., Duhamel, A., Delliaux, M., Dujardin, K., & Defebvre, L. (2016). Are upper-body axial symptoms a feature of early Parkinson's disease? *PLoS One*, *11*(9), e0162904.
- Moreau, C., Ozsancak, C., Blatt, J.-L., Derambure, P., Destee, A., & Defebvre, L. (2007). Oral festination in Parkinson's disease : Bio-mechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Movement Disorders*, *22*(10), 1503–1506.
- Moreau, C., Pennel-Ployart, O., Pinto, S., Plachez, A., Annic, A., Viallet, F., Destée, A., & Defebvre, L. (2011). Modulation of dysarthropneumophonia by low-frequency STN DBS in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(4), 659–663.
- Moretti, R., Torre, P., Antonello, R. M., Capus, L., Gioulis, M., Zambito Marsala, S., Cazzato, G., & Bava, A. (2003). "Speech initiation hesitation" following subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *European Neurology*, *49*(4), 251–253.
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & van Zijl, P. C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, *45*(2), 265–269.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*(5), 527–539.
- Moum, S. J., Price, C. C., Limotai, N., Oyama, G., Ward, H., Jacobson, C., Foote, K. D., & Okun, M. S. (2012). Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS ONE*, *7*(1), e29768.
- Muhammed, K., Manohar, S., Ben Yehuda, M., Chong, T. T.-J., Tofaris, G., Lennox, G., Bogdanovic, M., Hu, M., & Husain, M. (2016). Reward sensitivity deficits modulated by dopamine are associated with apathy in Parkinson's disease. *Brain*, *139*(10), 2706–2721.
- Müller, J., Wenning, G. K., Verny, M., McKee, A., Chaudhuri, K. R., Jellinger, K., Poewe, W., & Litvan, I. (2001). Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Archives of Neurology*, *58*(2), 259–264.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*(8), 1239–1245.
- Narayana, S., Fox, P. T., Zhang, W., Franklin, C., Robin, D. A., Vogel, D., & Ramig, L. O. (2010). Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Human Brain Mapping*, *31*(2), 222–236.
- Netsell, R., & Daniel, B. (1979). Dysarthria in adults : Physiologic approach to rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *60*(11), 502–508.
- Netsell, R., & Rosenbek, J. (1986). *Treating the dysarthria. In A Neurobiologic view of speech production and the dysarthrias* (College-Hill Press). CA, USA.
- New, A. B., Robin, D. A., Parkinson, A. L., Eickhoff, C. R., Reetz, K., Hoffstaedter, F., Mathys, C., Sudmeyer, M., Grefkes, C., Larson, C. R., Ramig, L. O., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2015). The intrinsic resting state voice network in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, *36*(5), 1951–1962.

- Noh, S. W., Han, Y. H., Mun, C. W., Chung, E. J., Kim, E. G., Ji, K. H., Seo, J. H., & Kim, S. J. (2014). Analysis among cognitive profiles and gray matter volume in newly diagnosed Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, *347*(1–2), 210–213.
- Novotný, M., Ruzs, J., Čmejla, R., Růžicková, H., Klempíř, J., & Růžicka, E. (2016). Hypernasality associated with basal ganglia dysfunction : Evidence from Parkinson's disease and Huntington's disease. *PeerJ*, *4*, e2530.
- Okuma, Y. (2014). Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *4*(2), 255–260.
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(11), 2186–2198.
- Oosterveld, L. P., Allen, J. C., Reinoso, G., Seah, S.-H., Tay, K.-Y., Au, W.-L., & Tan, L. C. S. (2015). Prognostic factors for early mortality in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(3), 226–230.
- Orozco-Arroyave, J. R., Belalcazar-Bolanos, E. A., Arias-Londono, J. D., Vargas-Bonilla, J. F., Skodda, S., Ruzs, J., Daqrouq, K., Höning, F., & Noth, E. (2015). Characterization methods for the detection of multiple voice disorders : Neurological, functional, and laryngeal diseases. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, *19*(6), 1820–1828.
- Orozco-Arroyave, J. R., Höning, F., Arias-Londoño, J. D., Vargas-Bonilla, J. F., Daqrouq, K., Skodda, S., Ruzs, J., & Nöth, E. (2016). Automatic detection of Parkinson's disease in running speech spoken in three different languages. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *139*(1), 481–500.
- Padoa-Schioppa, C., & Cai, X. (2011). The orbitofrontal cortex and the computation of subjective value : consolidated concepts and new perspectives. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1239*(1), 130–137.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A.P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease : Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, *14*(5), 518–531.
- Pagonabarraga, J., Soriano-Mas, C., Llebaria, G., López-Solà, M., Pujol, J., & Kulisevsky, J. (2014). Neural correlates of minor hallucinations in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(3), 290–296.
- Pan, P. L., Song, W., & Shang, H. F. (2012). Voxel-wise meta-analysis of gray matter abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *19*(2), 199–206.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones.
- Patel, A. D. (2011). Why would musical training benefit the neural encoding of speech ? The OPERA hypothesis. *Frontiers in Psychology*, *2* :142.
- Patel, A. D. (2012). The OPERA hypothesis : Assumptions and clarifications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1252*(1), 124–128.
- Patel, A. D. (2014). Can nonlinguistic musical training change the way the brain processes speech ? The expanded OPERA hypothesis. *Hearing Research*, *308*, 98–108.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses : A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, *70*(2), 453–469.
- Pawlukowska, W., Gołab-Janowska, M., Safranow, K., Rotter, I., Amernik, K., Honczarenko, K., & Nowacki, P. (2015). Articulation disorders and duration, severity and l-dopa dosage in idiopathic Parkinson's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *49*(5), 302–306.
- Pigott, K., Rick, J., Xie, S. X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., Morley, J. F., Chahine, L. M., Dahodwala, N., Akhtar, R. S., Siderowf, A., Trojanowski, J. Q., & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, *85*(15), 1276–1282.
- Pinto, S., Cardoso, R., Sadat, J., Guimarães, I., Mercier, C., Santos, H., Atkinson-Clement, C., Carvalho, J., Welby, P., Oliveira, P., D'Imperio, M., Frota, S., Letanneux, A., Vigarito, M., Cruz, M., Martins, I. P., Viallet, F., & Ferreira, J. J. (2016). Dysarthria in individuals with Parkinson's disease : A protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open*, *6*(11), e012885.
- Pinto, S., Chan, A., Guimarães, I., Rothe-Neves, R., & Sadat, J. (2017). A cross-linguistic perspective to the study of dysarthria in Parkinson's disease. *Journal of Phonetics*.
- Pinto, S., Ferraye, M., Espesser, R., Fraix, V., Maillet, A., Guirchoum, J., Layani-Zemour, D., Ghio, A., Chabardès, S., Pollak, P., & Debu, B. (2014). Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease : Effects on speech and intelligibility. *Brain*, *137*(10), 2759–2772.

- Pinto, S., Gentil, M., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2003). Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *250*(2), 179–187.
- Pinto, S., Gentil, M., Krack, P., Sauleau, P., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders*, *20*(11), 1507–1515.
- Pinto, S., Mancini, L., Jahanshahi, M., Thornton, J. S., Tripoliti, E., Yousry, T. A., & Limousin, P. (2011). Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(12), 2212–2219.
- Pinto, S., Ozsancak, C., Tripoliti, E., Thobois, S., Limousin-Dowsey, P., & Auzou, P. (2004). Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *3*(9), 547–556.
- Pinto, S., Thobois, S., Costes, N., Le Bars, D., Benabid, A.-L., Broussolle, E., Pollak, P., & Gentil, M. (2004). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease : a PET study. *Brain*, *127*(Pt 3), 602–615.
- Plaha, P. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*, *129*(7), 1732–1747.
- Plaha, P., & Gill, S. S. (2005). Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport*, *16*(17), 1883–1887.
- Planetta, P. J., Kurani, A. S., Shukla, P., Prodoehl, J., Corcos, D. M., Comella, C. L., McFarland, N. R., Okun, M. S., & Vaillancourt, D. E. (2015). Distinct functional and macrostructural brain changes in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Human Brain Mapping*, *36*(3), 1165–1179.
- Poldrack, R. A., null, & Nichols, T. E. (2011). *Handbook of functional MRI data analysis*. Cambridge New York Melbourne Madrid : Cambridge University Press.
- Polito, C., Berti, V., Ramat, S., Vanzi, E., De Cristofaro, M. T., Pellicanò, G., Mungai, F., Marini, P., Formiconi, A. R., Sorbi, S., & Pupi, A. (2012). Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *33*(1), 206.e29-206.e39.
- Poluha, P. C., Teulings, H. L., & Brookshire, R. H. (1998). Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease. *Acta Psychologica*, *100*(1–2), 71–84.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I. J., Álvarez, R., Ispierto, L., De Fabregues, O., Callén, A., Palasí, A., Aguilar, M., Martí, M. J., Valldeoriola, F., Salameo, M., Poewe, W., & Tolosa, E. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PDStudy). *Movement Disorders*, *30*(2), 229–237.
- Porat, O., Hassin-Baer, S., Cohen, O. S., Markus, A., & Tomer, R. (2014). Asymmetric dopamine loss differentially affects effort to maximize gain or minimize loss. *Cortex*, *51*, 82–91.
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. Y. (2012). How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, *135*(6), 1860–1870.
- Prevost, C., Pessiglione, M., Metereau, E., Clery-Melin, M.-L., & Dreher, J.-C. (2010). Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *Journal of Neuroscience*, *30*(42), 14080–14090.
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816–847.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. L. (2014). The prevalence of Parkinson's disease : A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *29*(13), 1583–1590.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676–682.
- Ramdani, C., Carbone, L., Vidal, F., Béranger, C., Dagher, A., & Hasbroucq, T. (2015). Dopamine precursors depletion impairs impulse control in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *232*(2), 477–487.
- Ramig, L. O., Countryman, S., O'Brien, C., Hoehn, M., & Thompson, L. (1996). Intensive speech treatment for patients with Parkinson's disease : Short-and long-term comparison of two techniques. *Neurology*, *47*(6), 1496–1504.
- Ramig, L. O., Countryman, S., Thompson, L. L., & Horii, Y. (1995). Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *Journal of Speech and Hearing Research*, *38*(6), 1232–1251.

- Ramig, L. O., Sapir, S., Countryman, S., Pawlas, A. A., O'Brien, C., Hoehn, M., & Thompson, L. L. (2001). Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease : A 2 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(4), 493–498.
- Ramig, L. O., Sapir, S., Fox, C., & Countryman, S. (2001). Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease : A comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Movement Disorders*, *16*(1), 79–83.
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(7), 545–556.
- Rascol, A. (1998). *La maladie de Parkinson*. Paris : Acanthe : Masson.
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., Lyons, N., Marder, S. R., Treadway, M. T., Wynn, J. K., Young, J. W., & Green, M. F. (2015). Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia : Part 1 - Psychometric characteristics of 5 paradigms. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(5), 1045–1054.
- Rektorova, I., Mekyska, J., Janousova, E., Kostalova, M., Eliasova, I., Mrackova, M., Berankova, D., Necasova, T., Smekal, Z., & Marecek, R. (2016). Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *29*, 90–95.
- Ricciardi, L., Ebreo, M., Graziosi, A., Barbuto, M., Sorbera, C., Morgante, L., & Morgante, F. (2016). Speech and gait in Parkinson's disease : When rhythm matters. *Parkinsonism & Related Disorders*, *32*, 42–47.
- Riecker, A., Mathiak, K., Wildgruber, D., Erb, M., Hertrich, I., Grodd, W., & Ackermann, H. (2005). fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology*, *64*(4), 700–706.
- Robert, D., & Spezza, C. (2007). *La dysphonie parkinsonienne et les troubles articulatoires dans la dysarthrie parkinsonienne*. In Les Dysarthries (SOLAL, pp. 131–159). SOLAL.
- Robertson, S. J., & Thomson, F. (1984). Speech therapy in Parkinson's disease : A study of the efficacy and long term effects of intensive treatment. *The British Journal of Disorders of Communication*, *19*(3), 213–224.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Lopez-Azcarate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., Guridi, J., Artieda, J., & Obeso, J. A. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*, *134*(1), 36–49.
- Rossi, J. P., Peden, C., Castellanos, O., Foote, K. D., Gunduz, A., & Okun, M. S. (2017). The human subthalamic nucleus and globus pallidus internus differentially encode reward during action control. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 1952–1964.
- Rowe, J., Stephan, K. E., Friston, K., Frackowiak, R., Lees, A., & Passingham, R. (2002). Attention to action in Parkinson's disease : Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*, *125*(Pt 2), 276–289.
- Rubino, A., Assogna, F., Piras, F., Di Battista, M. E., Imperiale, F., Chiapponi, C., Spalletta, G., & Meco, G. (2014). Does a volume reduction of the parietal lobe contribute to freezing of gait in Parkinson's disease ? *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(10), 1101–1103.
- Runnqvist, E., Bonnard, M., Gauvin, H. S., Attarian, S., Trébuchon, A., Hartsuiker, R. J., & Alario, F.-X. (2016). Internal modeling of upcoming speech : A causal role of the right posterior cerebellum in non-motor aspects of language production. *Cortex*, *81*, 203–214.
- Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H., & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *129*(1), 350–367.
- Rusz, J., Cmejla, R., Tykalova, T., Ruzickova, H., Klempir, J., Majerova, V., Picmausova, J., Roth, J., & Ruzicka, E. (2013). Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease : Effect of speaking task. *The Journal of the Acoustical Society of America*, *134*(3), 2171–2181.
- Rusz, J., Tykalová, T., Klempíř, J., Čmejla, R., & Růžička, E. (2016). Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease : Longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *Journal of Neural Transmission*, *123*(4), 379–387.
- Ryterska, A., Jahanshahi, M., & Osman, M. (2014). Decision-making impairments in Parkinson's disease as a by-product of defective cost-benefit analysis and feedback processing. *Neurodegenerative Disease Management*, *4*(4), 317–327.
- Sachin, S., Senthil Kumaran, S., Singh, S., Goyal, V., Shukla, G., Mahajan, H., & Behari, M. (2008). Functional mapping in PD and PSP for sustained phonation and phoneme tasks. *Journal of the Neurological Sciences*, *273*(1–2), 51–56.
- Salamone, J. D., & Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement : Implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural Brain Research*, *137*(1–2), 3–25.
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, *191*(3), 461–482.

- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Falcon, C., & Blin, O. (2006). Brain T1 intensity changes after levodopa administration in healthy subjects : A voxel-based morphometry study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *62*(5), 546–551.
- Salsone, M., Cerasa, A., Arabia, G., Morelli, M., Gambardella, A., Mumoli, L., Nisticò, R., Vescio, B., & Quattrone, A. (2014). Reduced thalamic volume in Parkinson disease with REM sleep behavior disorder : Volumetric study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(9), 1004–1008.
- Salvatore, C., Cerasa, A., Castiglioni, I., Gallivanone, F., Augimeri, A., Lopez, M., Arabia, G., Morelli, M., Gilardi, M. C., & Quattrone, A. (2014). Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Neuroscience Methods*, *222*, 230–237.
- Sandström, L., Häggglund, P., Johansson, L., Blomstedt, P., & Karlsson, F. (2015). Speech intelligibility in Parkinson's disease patients with zona incerta deep brain stimulation. *Brain and Behavior*, *5*(10), e00394.
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Longo, K., Cozzolino, A., Grossi, D., & Barone, P. (2009). Relationship between depression and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease without dementia. *Journal of Neurology*, *256*(4), 632–638.
- Santens, P., De Letter, M., Van Borsel, J., De Reuck, J., & Caemaert, J. (2003). Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain and Language*, *87*(2), 253–258.
- Sapir, S. (2014). Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease : A review with implications for clinical practice and research. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *57*(4), 1330–1343.
- Sapir, S., Ramig, L. O., Hoyt, P., Countryman, S., O'Brien, C., & Hoehn, M. (2002). Speech loudness and quality 12 months after intensive voice treatment (LSVT) for Parkinson's disease : A comparison with an alternative speech treatment. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, *54*(6), 296–303.
- Schmidt, L., d'Arc, B. F., Lafargue, G., Galanaud, D., Czernecki, V., Grabli, D., Schüpbach, M., Hartmann, A., Lévy, R., Dubois, B., & Pessiglione, M. (2007). Disconnecting force from money : Effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain*, *131*(5), 1303–1310.
- Schulte, T., Sullivan, E. V., Müller-Oehring, E. M., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2005). Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing : A diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, *15*(9), 1384–1392.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, *80*(1), 1–27.
- Schwarz, S. T., Abaei, M., Gontu, V., Morgan, P. S., Bajaj, N., & Auer, D. P. (2013). Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease : A region-of-interest and voxel-based study at 3T and systematic review with meta-analysis. *NeuroImage : Clinical*, *3*, 481–488.
- Searl, J., Wilson, K., Haring, K., Dietsch, A., Lyons, K., & Pahwa, R. (2011). Feasibility of group voice therapy for individuals with Parkinson's disease. *Journal of Communication Disorders*, *44*(6), 719–732.
- Seeman, P. (2015). Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse*, *69*(4), 183–189.
- Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Garcia-Diaz, A. I., Vendrell, P., Bargallo, N., Tolosa, E., & Junque, C. (2014). Cortical thinning associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(12), 1495–1503.
- Seppi, K., & Poewe, W. (2010). Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clinics of North America*, *20*(1), 29–55.
- Shao, N., Yang, J., Li, J., & Shang, H.-F. (2014). Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, :63.
- Shih, L. C., Piel, J., Warren, A., Kraics, L., Silver, A., Vanderhorst, V., Simon, D. K., & Tarsy, D. (2012). Singing in groups for Parkinson's disease (SING-PD) : A pilot study of group singing therapy for PD-related voice/speech disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, *18*(5), 548–552.
- Shin, J. Y., Pohlig, R. T., & Habermann, B. (2016). Self-reported symptoms of Parkinson's disease by sex and disease duration. *Western Journal of Nursing Research*, *1* :193945916670904.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks : II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(5), 648–663.
- Siegfried, J., & Lippitz, B. (1994). Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders : Personal experience since 1982. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *62*(1–4), 71–75.

- Simpson, J., Lekwuwa, G., & Crawford, T. (2014). Predictors of quality of life in people with Parkinson's disease : Evidence for both domain specific and general relationships. *Disability and Rehabilitation*, *36*(23), 1964–1970.
- Skodda, S. (2012). Effect of deep brain stimulation on speech performance in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, *2012*, 1–10.
- Skodda, S., Flasskamp, A., & Schlegel, U. (2010). Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing : Is Parkinson's disease a "rhythm disorder"? *Journal of Neural Transmission*, *117*(5), 605–612.
- Skodda, S., Grönheit, W., Mancinelli, N., & Schlegel, U. (2013). Progression of voice and speech impairment in the course of Parkinson's disease : A longitudinal study. *Parkinson's Disease*, *2013* :389195.
- Skodda, S., Grönheit, W., & Schlegel, U. (2012). Impairment of vowel articulation as a possible marker of disease progression in Parkinson's disease. *PLoS One*, *7*(2), e32132.
- Skodda, S., Rinsche, H., & Schlegel, U. (2009). Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time - A longitudinal study. *Movement Disorders*, *24*(5), 716–722.
- Solomon, N. P., & Robin, D. A. (2005). Perceptions of effort during handgrip and tongue elevation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *11*(6), 353–361.
- Solomon, N. P., Robin, D. A., & Luschei, E. S. (2000). Strength, endurance, and stability of the tongue and hand in Parkinson disease. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *43*(1), 256–267.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, *17*(3), 1429–1436.
- Spencer, K., & Slocumb, D. (2007). The neural basis of ataxic dysarthria. *The Cerebellum*, *6*(1), 58–65.
- Spielman, J. L., Borod, J. C., & Ramig, L. O. (2003). The effects of intensive voice treatment on facial expressiveness in Parkinson disease : Preliminary data. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*(3), 177–188.
- Spielman, J. L., Ramig, L. O., Mahler, L., Halpern, A., & Gavin, W. J. (2007). Effects of an extended version of the Lee Silverman Voice Treatment on voice and speech in Parkinson's disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *16*(2), 95–107.
- Spieser, L., van den Wildenberg, W., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K. R., & Burle, B. (2015). Controlling your impulses : Electrical stimulation of the human supplementary motor complex prevents impulsive errors. *Journal of Neuroscience*, *35*(7), 3010–3015.
- Stieltjes, B., Brunner, R. M., Fritzsche, K. H., & Laun, F. B. (2012). *Diffusion Tensor Imaging*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg.
- Stocco, A. (2012). Acetylcholine-based entropy in response selection : A model of how striatal interneurons modulate exploration, exploitation, and response variability in decision-making. *Frontiers in Neuroscience*, *6* :18.
- Sunwoo, M. K., Hong, J. Y., Lee, J. E., Lee, H. S., Lee, P. H., & Sohn, Y. H. (2014). Depression and voice handicap in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *346*(1–2), 112–115.
- Suttrup, I., & Warnecke, T. (2016). Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, *31*(1), 24–32.
- Svensson, P., Henningson, C., & Karlsson, S. (1993). Speech motor control in Parkinson's disease : A comparison between a clinical assessment protocol and a quantitative analysis of mandibular movements. *Folia Phoniatrica*, *45*(4), 157–164.
- Syková, E. (2004). Extrasynaptic volume transmission and diffusion parameters of the extracellular space. *Neuroscience*, *129*(4), 861–876.
- Tanaka, Y., Tsuboi, T., Watanabe, H., Kajita, Y., Nakatsubo, D., Fujimoto, Y., Ohdake, R., Ito, M., Atsuta, N., Yamamoto, M., Wakabayashi, T., Katsuno, M., & Sobue, G. (2016). Articulation features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(4), 811–819.
- Tanner, C. M. (1992). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*, *10*(2), 317–329.
- Tanner, C. M. (2010). Advances in environmental epidemiology. *Movement Disorders*, *25* Suppl 1, S58-62.
- Tanner, C. M., Ottman, R., Goldman, S. M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., & Langston, J. W. (1999). Parkinson disease in twins : An etiologic study. *JAMA*, *281*(4), 341–346.
- Terband, H., Maassen, B., Guenther, F. H., & Brumberg, J. (2009). Computational neural modeling of speech motor control in childhood apraxia of speech (CAS). *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *52*(6), 1595–1609.

- Theodoros, D. G., Constantinescu, G., Russell, T. G., Ward, E. C., Wilson, S. J., & Wootton, R. (2006). Treating the speech disorder in Parkinson's disease online. *Journal of Telemedicine and Telecare*, *12*(7), 88–91.
- Tindall, L. R., Huebner, R. A., Stemple, J. C., & Kleinert, H. L. (2008). Videophone-delivered voice therapy : A comparative analysis of outcomes to traditional delivery for adults with Parkinson's disease. *Telemedicine and E-Health*, *14*(10), 1070–1077.
- Tir, M., Delmaire, C., le Thuc, V., Duhamel, A., Destée, A., Pruvo, J.-P., & Defebvre, L. (2009). Motor-related circuit dysfunction in MSA-P : Usefulness of combined whole-brain imaging analysis. *Movement Disorders*, *24*(6), 863–870.
- Tison, F., Dartigues, J. F., Dubes, L., Zuber, M., Alperovitch, A., & Henry, P. (1994). Prevalence of Parkinson's disease in the elderly : A population study in Gironde, France. *Acta Neurologica Scandinavica*, *90*(2), 111–115.
- Tommasi, G., Krack, P., Fraix, V., Le Bas, J.-F., Chabardes, S., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2008). Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(7), 813–819.
- Torrubia, R., Ávila, C., Moltó, J., & Caseras, X. (2001). The Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire (SPSRQ) as a measure of Gray's anxiety and impulsivity dimensions. *Personality and Individual Differences*, *31*(6), 837–862.
- Trager, M. H., Koop, M. M., Velisar, A., Blumenfeld, Z., Nikolau, J. S., Quinn, E. J., Martin, T., & Bronte-Stewart, H. (2016). Subthalamic beta oscillations are attenuated after withdrawal of chronic high frequency neurostimulation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *96*, 22–30.
- Tripoliti, E., Limousin, P., Foltynie, T., Candelario, J., Aviles-Olmos, I., Hariz, M. I., & Zrinzo, L. (2014). Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(4), 532–538.
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Frost, E., Pinto, S., Foltynie, T., Holl, E., Petersen, E., Roughton, M., Hariz, M. I., & Limousin, P. (2011). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, *76*(1), 80–86.
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Ito, M., Hirayama, M., Yamamoto, M., Fujimoto, Y., Kajita, Y., Wakabayashi, T., & Sobue, G. (2015). Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. *Journal of Neural Transmission*, *122*(12), 1663–1672.
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Nakamura, R., Watanabe, H., Senda, J., Atsuta, N., Ito, M., Hirayama, M., Yamamoto, M., Fujimoto, Y., Kajita, Y., Wakabayashi, T., & Sobue, G. (2015). Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(8), 856–864.
- Ugulino, A. C., Oliveira, G., & Behlau, M. (2012). Perceived dysphonia by the clinician's and patient's viewpoint. *Jornal Da Sociedade Brasileira De Fonoaudiologia*, *24*(2), 113–118.
- van Hartevelt, T. J., Cabral, J., Deco, G., Møller, A., Green, A. L., Aziz, T. Z., & Kringelbach, M. L. (2014). Neural plasticity in human brain connectivity : The effects of long term deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, *9*(1), e86496.
- van Wouwe, N. C., Pallavaram, S., Phibbs, F. T., Martinez-Ramirez, D., Neimat, J. S., Dawant, B. M., D'Haese, P. F., Kanoff, K. E., van den Wildenberg, W. P. M., Okun, M. S., & Wylie, S. A. (2017). Focused stimulation of dorsal subthalamic nucleus improves reactive inhibitory control of action impulses. *Neuropsychologia*, *99*, 37–47.
- Vera-Cuesta, H., Vera-Acosta, H., Alvarez-González, L., Fernández-Maderos, I., & Casabona-Fernández, E. (2006). [Frontal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease]. *Revista De Neurologia*, *42*(2), 76–84.
- Vercueil, L., Linard, J. P., Wuyam, B., Pollak, P., & Benchetrit, G. (1999). Breathing pattern in patients with Parkinson's disease. *Respiration Physiology*, *118*(2–3), 163–172.
- Viallet, F., & Teston, B. (2007). *La dysarthrie dans la maladie de Parkinson*. In *Les Dysarthries (SOLAL)*, pp. 169–174. SOLAL.
- Voon, V., Droux, F., Morris, L., Chabardes, S., Bougerol, T., David, O., Krack, P., & Polosan, M. (2017). Decisional impulsivity and the associative-limbic subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder : Stimulation and connectivity. *Brain*, *140*(2), 442–456.
- Walshe, M., Peach, R. K., & Miller, N. (2009). Dysarthria impact profile : Development of a scale to measure psychosocial effects. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *44*(5), 693–715.
- Wang, L., Brier, M. R., Snyder, A. Z., Thomas, J. B., Fagan, A. M., Xiong, C., Benzinger, T. L., Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Ances, B. M. (2013). Cerebrospinal fluid A β 42, phosphorylated Tau181, and resting-state functional connectivity. *JAMA Neurology*, *70*(10), 1242–1248.
- Wang, L., Li, Y., Metzack, P., He, Y., & Woodward, T. S. (2010). Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *NeuroImage*, *50*(3), 862–872.

- Wang, Q., Zhang, Z., Li, L., Wen, H., & Xu, Q. (2014). Assessment of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease : Prevalence and risk factors. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 275–281.
- Ward, E. C., Theodoros, D. G., Murdoch, B. E., & Silburn, P. (2000). Changes in maximum capacity tongue function following the Lee Silverman Voice Treatment program. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 8(4), 331–335.
- Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H., & de Wit, H. (2011). Amping up effort : Effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *Journal of Neuroscience*, 31(46), 16597–16602.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., & Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease : A cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, 67(5), 589–595.
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(2–3), 140–144.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L. M., Eberling, J., Espay, A. J., Foster, E. D., Leverenz, J. B., Litvan, I., Richard, I., Troyer, M. D., Hawkins, K. A., & Parkinson's Progression Markers Initiative. (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(7), 919–927.
- Wertheimer, J., Gottuso, A. Y., Nuno, M., Walton, C., Duboille, A., Tuchman, M., & Ramig, L. (2014). The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease : The patient's perspective. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(10), 1065–1070.
- Westbrook, A., & Braver, T. S. (2016). Dopamine does double duty in motivating cognitive effort. *Neuron*, 89(4), 695–710.
- Wight, S., & Miller, N. (2015). Lee Silverman Voice Treatment for people with Parkinson's : Audit of outcomes in a routine clinic. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 50(2), 215–225.
- Wiklund, I., Comerford, M. B., & Dimenäs, E. (1991). The relationship between exercise tolerance and quality of life in angina pectoris. *Clinical Cardiology*, 14(3), 204–208.
- Witjas, T., Baunez, C., Henry, J. M., Delfini, M., Regis, J., Cherif, A. A., Peragut, J. C., & Azulay, J. P. (2005). Addiction in Parkinson's disease : Impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 20(8), 1052–1055.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., & Chérif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease : Frequent and disabling. *Neurology*, 59(3), 408–413.
- Wojtecki, L., Elben, S., Vesper, J., & Schnitzler, A. (2016). The rhythm of the executive gate of speech : Subthalamic low-frequency oscillations increase during verbal generation. *European Journal of Neuroscience*.
- Wolfe, V. I., Garvin, J. S., Bacon, M., & Waldrop, W. (1975). Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *Journal of Communication Disorders*, 8(3), 271–279.
- Wu, T., & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(7), 760–766.
- Yarnall, A. J., Breen, D. P., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Coleman, S. Y., Firbank, M. J., Nombela, C., Winder-Rhodes, S., Evans, J. R., Rowe, J. B., Mollenhauer, B., Kruse, N., Hudson, G., Chinnery, P. F., O'Brien, J. T., Robbins, T. W., Wesnes, K., Brooks, D. J., Barker, R. A., Burn, D. J., & ICICLE-PD Study Group. (2014). Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease : The ICICLE-PD study. *Neurology*, 82(4), 308–316.
- Yarnall, A. J., Rochester, L., & Burn, D. J. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 42(5), 567–576.
- Yorkston, K. M. (2007). The degenerative dysarthrias : A window into critical clinical and research issues. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 59(3), 107–117.
- Yu, F., Barron, D. S., Tantiwongkosi, B., & Fox, P. (2015). Patterns of gray matter atrophy in atypical parkinsonism syndromes : A VBM meta-analysis. *Brain and Behavior*, 5(6), e00329.
- Yu, R. L., Wu, R. M., Tai, C. H., Lin, C. H., Cheng, T. W., & Hua, M. S. (2012). Neuropsychological profile in patients with early stage of Parkinson's disease in Taiwan. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(10), 1067–1072.
- Yüçetürk, A. V., Yılmaz, H., Eğrilmez, M., & Karaca, S. (2002). Voice analysis and videolaryngostroboscopy in patients with Parkinson's disease. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology*, 259(6), 290–293.

Zénon, A., Duclos, Y., Carron, R., Witjas, T., Baunez, C., Régis, J., Azulay, J. P., Brown, P., & Eusebio, A. (2016). The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain*, *139*(6), 1830–1843.

Zénon, A., Sidibe, M., & Olivier, E. (2015). Disrupting the supplementary motor area makes physical effort appear less effortful. *Journal of Neuroscience*, *35*(23), 8737–8744.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease : Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *16*(4), 193–210.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(7), 1127–1144.

Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L., Yang, J., Huang, J., Xiong, N., & Wang, T. (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6* :318.

Résumé

Altérant la parole, la dysarthrie dans la maladie de Parkinson (MP) fait partie des symptômes qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux prises en charge médicales. Bien que largement étudiée, et ce particulièrement au niveau de sa composante motrice, certains aspects de la dysarthrie restent insuffisamment détaillés : quels sont ses corrélats physiologiques, ses liens avec des fonctions non-motrices et ses répercussions fonctionnelles ? Construit autour de quatre axes de recherche, ce projet doctoral avait pour objectif d'apporter des éléments de réponse à ces questionnements.

Un premier axe a exploré les bases physiopathologiques de la dysarthrie. Considérant les effets de la MP, du traitement médicamenteux et de la neurochirurgie, nous avons montré qu'aucun de ces traitements ne permettait de restaurer un profil neuro-fonctionnel similaire à celui de participants sains, d'autant plus lors d'une tâche combinant motricités axiale et distale. Le second axe a porté quant à lui sur les liens entre dysarthrie et fonctions non-motrices. Certains des résultats obtenus témoignent d'une relation étroite entre ces deux catégories de fonctions, s'expliquant potentiellement par des bases physiologiques communes, et suggèrent que certaines régions initialement non dédiées à la parole puissent y jouer un rôle compensatoire. À l'aide de comparaisons inter-dysarthrie et inter-linguistique, le troisième axe a considéré l'impact fonctionnel de la dysarthrie. Nous avons rapporté que les conséquences de la dysarthrie ne sont pas fonction de la perte d'intelligibilité, qu'elle affecte davantage les patients ayant un profil akinéto-rigide, et qu'elle a tendance à réduire les différences inter-linguistiques. L'étude des prises en charge orthophoniques a constitué notre quatrième axe. Nos conclusions ont relevé que pour être efficace, la rééducation orthophonique dans la MP doit remplir trois critères : être focalisée sur un unique paramètre de parole, être réalisée de manière intensive et apporter un retour au patient sur sa production. Les approches ciblant l'intensité vocale apportent des résultats intéressants, tandis que celles visant la prosodie restent inefficaces. Pourtant, ces dernières bénéficient de modèles théoriques encourageants et restent donc à explorer.

Mots-clés :

Maladie de Parkinson ; dysarthrie ; physiopathologie ; cognition ; répercussions fonctionnelles ; rééducation

Abstract

As a motor speech disorder, dysarthria in Parkinson's disease (PD) is one of the symptoms that do not respond well to treatments. Even though it has been widely described, some aspects of dysarthria remain insufficiently detailed : what are its physiological correlates, its relations with non-motor functions and its functional consequences ? Structured in four research axes, this thesis aimed at bringing some elements to address these issues. The first axis explored the pathophysiology of dysarthria. Considering the effects of PD, pharmacological and neurosurgical treatments, we demonstrated that none of these treatments allowed to restore a neuro-functional profile equivalent to healthy controls, especially during a task combining axial and distal actions. The second axis focused on the relations between dysarthria and non-motor functions. Some outcomes highlighted a strong relation between these two types of functions, probably explained by common physiology bases and suggesting that some brain territories initially not dedicated to speech have a compensatory role. Using between-dysarthria and between-linguistic comparisons, the third axis considered the functional consequences of dysarthria. We reported that the consequences of dysarthria do not depend on the intelligibility degradation, that it impacts more the patients with an akineto-rigid profile, and that it tends to weaken the between-linguistic differences. The study of speech therapies represented our fourth axis. We conclude that, to be effective, speech therapies in PD have to fulfill three criteria : they have to focus on a unique speech parameter, to be realised intensively and to give feedback to the patient on their productions. The approaches focusing on vocal intensity reach interesting results, but those focusing on prosody are usually ineffective. However, the latter strategies benefit from supporting theoretical models and remain to be explored.

Key words :

Parkinson's disease ; dysarthria ; pathophysiology ; cognition ; consequences ; therapy