



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle entre
patients parkinsoniens dysarthriques, non dysarthriques
et sujets sains.**

Présentée et soutenue publiquement le 01 Octobre 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Jean-Paul NIGUET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick HAUTECOEUR

Monsieur le Docteur Thibaud LÉBOUVIER

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Caroline MOREAU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AMS	Atrophie Multi Systématisée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BECD	Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIC	Centre d'Investigation Clinique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
F0	Fréquence fondamentale
FOV	<i>Field of View</i>
GRECO	Groupe de Réflexion sur les Evaluations COgnitives
HAM-D	Echelle de Dépression de Hamilton
IRM	Imagerie par Résonance magnétique
LSVT	<i>Lee Silverman Voice Treatment</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS	Voir MDS et UPDRS
MMSE	<i>Mini Mental State Evaluation</i>
MoCA	<i>MOntreal Cognitive Assessment</i>
MP	Maladie de Parkinson

PDQ-8	<i>Parkinson's Disease Questionnaire-8</i>
PSP	Paralysie Supranucléaire Progressive
SIS	Score d'Intelligibilité Simplifié
SP	Score Perceptif
SPL	<i>Sound Pressure Level</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCSP	Troubles du Comportement en Sommeil Paradoxal
TE	Temps d'Excitation
TEP	Tomographie par Emission de Positions
TR	Temps de Répétition
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VHI	Voice Handicap Index

Table des matières

Remerciements	3
Sigles	9
Introduction	13
La maladie de Parkinson.....	13
Dysarthrie et maladie de Parkinson.....	14
Evolution de la dysarthrie au cours de la MP	15
Efficacité des traitements sur la dysarthrie	17
Evaluation de l'activité cérébrale par imagerie fonctionnelle	18
Etude de l'activité cérébrale en TEP	18
Etude de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle	21
Etude de la connectivité cérébrale en IRM fonctionnelle.....	25
Hypothèses de travail et objectifs.....	30
Matériels et méthodes	32
Etudes PRODIGY-PARK 1 et 2.....	32
Critères d'inclusion et d'exclusion	32
Recueil des données cliniques	34
Acquisition des données d'imagerie	35
Etude de la dysarthrie et définition des patients dysarthriques	36
Analyse des données d'imagerie.....	37
Statistiques.....	39
Cadre réglementaire.....	40

Résultats	41
Sélection des participants	41
Description des caractéristiques initiales.....	43
Parmi les participants initialement inclus dans cette étude	43
Parmi les participants dont les données d'imagerie ont été analysées	44
Activation cérébrale au cours de la tâche verbale	45
Chez les sujets témoins	46
Chez les sujets parkinsoniens non dysarthriques	47
Chez les sujets parkinsoniens dysarthriques	47
Corrélation entre score perceptif et activation cérébrale	52
Discussion	53
Rappel des principaux résultats et interprétation.....	53
Comparaison aux données de la littérature	55
Implication des régions activées dans les mécanismes de parole	55
Comparaison des régions activées aux études similaires.....	57
Implications thérapeutiques.....	58
Limites de l'étude	59
Conclusion	63
Liste des tableaux	64
Liste des figures	65
Références bibliographiques	66
Annexes	75

Introduction

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente, après la maladie d'Alzheimer (1). Sa prévalence est croissante avec l'âge (2) (d'environ 40 pour 100 000 dans la quatrième décennie à environ 1900 pour 100 000 après 80 ans), de même que son incidence, entre 5 et 350 pour 100 000 habitants par an environ (3). En 2015, les données issues du remboursement des médicaments antiparkinsoniens estimaient à plus de 166 000 le nombre de patients parkinsoniens en France (4).

Sur le plan anatomo-pathologique, la MP est la conséquence d'une perte progressive des neurones dopaminergiques. Selon les stades décrits par Braak *et al.*, la maladie débute par une atteinte initialement localisée à la moelle allongée, notamment en regard du noyau moteur dorsal du nerf vague et du noyau olfactif, puis suit une évolution caudo-rostrale : l'atteinte de la voie nigro-striée, impliquée dans l'élaboration et le contrôle des activités motrices volontaires et automatiques, occasionne les symptômes de la classique « triade parkinsonienne », puis l'évolution du processus neuro-dégénératif et son extension jusqu'aux structures corticales rend compte de la survenue d'autres signes moteurs et non-moteurs (5).

Si le diagnostic de MP est avant tout guidé par la triade bradykinésie – rigidité – tremblement de repos, notamment dans les critères diagnostiques de la *Movement Disorder Society* (MDS) (6,7), ses manifestations sont plus variées et ne sont pas exclusivement motrices. Certaines sont prodromales (hyposmie, troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)), et d'autres peuvent apparaître au cours

de la maladie (troubles de la marche, instabilité posturale, dysarthrie, troubles de déglutition, dysautonomie, troubles cognitifs, anxiété, dépression...) (8).

Dysarthrie et maladie de Parkinson

La dysarthrie caractérise « un trouble de l'exécution motrice de la parole » (9). A ce titre, elle ne correspond pas qu'en un trouble de l'articulation exclusivement, mais « envisage de multiples altérations possibles lors de la réalisation motrice de la parole, pouvant influencer la respiration, la phonation, l'articulation, la résonance et/ou la prosodie » (9). Sa fréquence est élevée au cours de la MP, et est estimée selon les études à 70 à 90% (10–13).

L'étude des différentes composantes de la dysarthrie, et de ses spécificités en fonction de son origine neurologique est principalement l'œuvre de Darley, Aronson et Brown. La dysarthrie hypokinétique, caractéristique de la MP, concerne les dimensions articulatoires, prosodique et phonatoire de la parole (14–16).

Les troubles de la phonation consistent principalement en une hypophonie, c'est à dire une diminution de l'intensité de la voix. Elle est aussi bien rapportée par les patients, qu'attestée par la mesure du niveau de pression acoustique (*Sound Pressure Level*, SPL), qui est diminuée de 2 à 4 dB par rapport aux témoins (17). Cette intensité, plus faible, décline également plus rapidement chez les patients parkinsoniens que chez les témoins (18). La voix peut également être décrite comme rauque, soufflée, trémulante, ou encore nasonée (10).

L'insuffisance prosodique ou dysprosodie correspond en une monotonie des éléments de la parole tels que le rythme, l'intonation et la hauteur (19,20). Parmi les nombreux paramètres acoustiques permettant d'évaluer les différents aspects prosodiques, le

plus utilisé pour caractériser la monotonie de hauteur est la variation de la fréquence fondamentale F0. Celle-ci a été reportée comme diminuée chez les patients parkinsoniens en comparaison à des témoins (21,22). Le rythme de la parole est également altéré et on peut retrouver une hésitation à l'initiation de la parole, un bégaiement, une augmentation du nombre et de la durée des pauses, ou au contraire tachyphémie (10,23–25).

Enfin, les troubles articulatoires purs correspondent à la composante hypokinétique de la dysarthrie. Ceux-ci concerneraient 45% des patients (10), et l'articulation imprécise concerne aussi bien les consonnes que les voyelles (26,27).

Ces troubles de la parole résultent en une intelligibilité diminuée, qui est indépendante de la durée, la sévérité et du phénotype de la MP (13). Ils sont perçus par les patients, qui rapportent une conséquence sur la capacité d'interaction avec l'autre et la capacité de mener une conversation (28). L'altération de la communication qui en résulte est associée à un retentissement sur les activités de la vie quotidienne et un risque de syndrome dépressif (29), et est en lien avec un risque accru de déclin cognitif (30,31).

Dans un sondage auprès de 188 patients parkinsoniens, parmi lesquels plus de 92,5 % déclarent des troubles de la parole, ceux-ci sont retenus comme étant le 2^e symptôme le plus invalidant dans la maladie après la fatigue (32).

Evolution de la dysarthrie au cours de la MP

Alors qu'elle était réputée être un symptôme apparaissant tardivement dans la maladie, plusieurs études ont montré que la dysarthrie pouvait survenir précocement, et que certaines altérations pourraient même précéder l'apparition des symptômes moteurs (33).

Une étude de cas rétrospective réalisée chez un patient chez qui il existait des enregistrements télévisuels antérieurs au diagnostic de MP retrouve une diminution de la variabilité de la F0 pouvant être détectée jusque 5 ans avant son diagnostic (34).

Une étude comparant 50 patients présentant des TCSP, reconnus comme à risque d'évoluer vers une MP, et 30 parkinsoniens nouvellement diagnostiqués, encore non traités, retrouvait une altération de la parole chez 43% des parkinsoniens, mais aussi chez 6 % des patients avec TCSP. Par ailleurs, parmi les patients atteints de TCSP, la présence d'une altération de la parole définie par un algorithme à partir de paramètres acoustiques était associée à la présence d'autres signes moteurs (35).

Dans une cohorte de 66 parkinsoniens avec une durée d'évolution de la maladie inférieure à 2 ans, 74% présentaient déjà une altération de la parole et 15% présentaient une intelligibilité diminuée. En comparaison aux témoins, la variabilité de la F0 était significativement diminuée (36).

La sévérité des troubles de la parole n'est pas toujours corrélée à la durée ni à la sévérité de la maladie (13). Plusieurs études longitudinales, menées par Skodda *et al.*, retrouvent une aggravation des différents paramètres acoustiques lors de la seconde visite ; cette aggravation n'est pas corrélée à l'aggravation motrice (37–40).

Les différentes composantes de la dysarthrie ne surviennent cependant pas simultanément : l'altération de la voix (hypophonie, voix rauque, soufflée) semble apparaître plus précocement que les autres symptômes, étant donné qu'il s'agit de l'atteinte de la parole la plus fréquemment rapportée chez les patients parkinsoniens (10), ainsi que chez les parkinsoniens précoces (36,41).

Efficacité des traitements sur la dysarthrie

La dopathérapie, traitement symptomatique de référence de la maladie de Parkinson, a une efficacité mitigée sur les troubles de la parole, synthétisée dans plusieurs revues de la littérature (42,43). L'évaluation d'un patient parkinsonien sous traitement dopaminergique est dite « en condition ON », et après arrêt des traitements est dite « en condition OFF ».

Rusz *et al.* (44) retrouvent une amélioration de paramètres acoustiques après dopathérapie chez 19 parkinsoniens de diagnostic récent, corrélée à la dose de L-dopa et à l'amélioration motrice globale. Une autre étude du même auteur (45) retrouve, entre 3 et 6 ans après le diagnostic et l'introduction de la dopathérapie, une préservation voire une légère amélioration des paramètres acoustiques chez deux tiers des 15 patients étudiés, corrélée à la dose quotidienne de L-dopa et à l'amélioration des symptômes moteurs.

Au contraire, Tykalova *et al.* (46) retrouvent une aggravation des troubles de la parole après 3 à 6 ans de dopa-thérapie chez des parkinsoniens nouvellement diagnostiqués, avec une aggravation corrélée à la dose cumulative de L-dopa administrée, et une aggravation plus marquée chez les patients présentant une meilleure réponse motrice au traitement dopaminergique.

Enfin, plusieurs études ne mettent pas en évidence de différence significative des paramètres acoustiques entre conditions ON et OFF, que ce soit après administration d'une dose unique de L-dopa (47), ou sous traitement habituel (47–50)

Après stimulation cérébrale profonde, les effets sur les troubles de la parole sont également mitigés (42,43). Si une amélioration de certains paramètres acoustiques comme de l'intensité ou la trémulation de la voix a pu être rapportée (51), la plupart

des études mettent en évidence une dégradation des paramètres acoustiques après l'implantation, ainsi qu'une diminution de l'intelligibilité (51–54), de façon variable selon la cible d'implantation (55), la fréquence de stimulation (56), la durée de la maladie (53) ou encore l'existence préalable à l'implantation d'une intelligibilité déjà diminuée (53).

La méthode LSVT (*Lee Silverman Voice Treatment*) constitue le traitement orthophonique de référence de la dysarthrie parkinsonienne. Elle consiste en 4 semaines de traitement intensif durant lesquelles le patient sera principalement entraîné à augmenter son intensité vocale. En plus d'une efficacité démontrée sur l'intensité à la fois à court et long terme, une amélioration de l'articulation est également rapportée (16,57–60).

Evaluation de l'activité cérébrale par imagerie fonctionnelle

Les corrélats neuronaux associés aux troubles de la parole dans la MP ont été étudiés selon deux techniques d'imagerie fonctionnelle : en Tomographie par Emission de Positons (TEP-H₂¹⁵O) et en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRM fonctionnelle). La plupart des articles traitant de ce sujet ont fait l'objet d'une revue de la littérature par Brabenec *et al.* (42). Les articles repris dans les paragraphes ci-après sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

Etude de l'activité cérébrale en TEP

Le principe de la TEP-H₂¹⁵O repose sur la mesure du débit sanguin cérébral régional, une augmentation de ce débit étant supposée en lien avec une augmentation de

l'activité neuronale. Les premières études ayant étudié les corrélats neuronaux de la dysarthrie au cours de la MP ont été réalisées selon cette technique d'imagerie et sont détaillées ci-après.

Une première étude menée en 2003 par Liotti *et al.* (61) compare 5 patients parkinsoniens droitiers présentant une dysarthrie marquée à 5 témoins droitiers. Deux tâches étaient réalisées : une phonation soutenue, et la lecture d'un paragraphe à voix normale puis à intensité élevée, avant et après LSVT.

Chez les parkinsoniens, lors de la tâche de phonation, on retrouvait une activité cérébrale augmentée par rapport aux sujets témoins (chez qui il n'y avait qu'une activation significative cérébelleuse), avec une activation de régions motrices et prémotrices, qui régressait après LSVT ; d'aires associatives (insula, cortex associatif auditif) et cérébelleuses dont l'activation persistait ou augmentait après LSVT ; et l'apparition après LSVT d'une activation en regard des noyaux gris centraux (putamen, noyau caudé, thalamus).

Durant la tâche de lecture d'un paragraphe, on retrouvait chez les parkinsoniens une activation significative de l'aire motrice supplémentaire et du cortex moteur primaire oral, non retrouvées après LSVT, et certaines régions cérébelleuses, qui persiste après traitement. Il n'y avait pas de différence selon l'intensité de la voix.

Après LSVT, le débit sanguin cérébral était significativement plus élevé en regard des noyaux gris centraux (noyau caudé droit, putamen droit), de l'insula droite, et du cortex préfrontal dorsolatéral droit, et diminué en regard des régions motrices et prémotrices (aire motrice supplémentaire, cortex moteur primaire oral, aire de Broca).

L'ensemble était interprété comme témoignant chez les patients parkinsoniens dysarthriques d'un défaut d'activation des ganglions de la base, réversible après LSVT, compensé par l'activation de régions corticales motrices et prémotrices.

En 2004, Pinto *et al.* (62) comparent 10 patients parkinsoniens droitiers, avant et après stimulation des noyaux subthalamiques, et 10 témoins droitiers. Les tâches réalisées étaient la production d'une phrase à voix haute, et l'articulation silencieuse cette même phrase.

Les auteurs retrouvent, chez les parkinsoniens en comparaison aux témoins, un recrutement cortical anormal avec un défaut d'activation du cortex moteur primaire orofacial, et une augmentation d'activation probablement compensatrice de l'aire motrice supplémentaire et du cortex prémoteur, ainsi que de l'insula et du cortex dorsolatéral préfrontal, lorsque la stimulation cérébrale profonde est arrêtée. Après activation de la stimulation cérébrale profonde, les patterns d'activation étaient superposables à ceux des contrôles.

En 2010, Naranaya *et al.* (63) étudient 10 patients Parkinsoniens dysarthriques droitiers, avant et après LSVT, par une tâche de lecture. Aucun témoin n'était recruté. Avant LSVT, on retrouvait une activation bilatérale en regard du cortex moteur primaire oral, l'aire motrice supplémentaire, le cortex dorsal prémoteur, et les aires visuelles (gyrus fusiforme, cortex occipital), et une activation à gauche uniquement du cortex cingulaire antérieur, de l'aire motrice supplémentaire rostrale, des gyri temporaux supérieur et moyen, ainsi que du précunéus droit. L'activation cérébrale était significativement plus élevée à gauche. Après LSVT, on observait toujours des

activations bilatérales de l'aire motrice supplémentaire, du cortex dorsal prémoteur, des aires visuelles et du cervelet, mais en plus on retrouvait une activation bilatérale des gyri temporaux supérieurs et moyens. A gauche, on retrouvait l'apparition d'une activation du gyrus frontal inférieur, et la disparition des activations des cortex moteur primaire orofacial, de l'aire motrice supplémentaire rostrale, et du cortex cingulaire antérieur. Plusieurs activations à droite apparaissaient, en regard du gyrus frontal moyen, de l'aire motrice supplémentaire, et des gyri temporaux supérieur et moyen. L'activation cérébrale était désormais plus importante au sein de l'hémisphère droit.

Les auteurs concluaient alors que la LSVT permettait un shift de l'activité cérébrale, de la gauche vers la droite, cette hypothèse étant renforcée par l'existence d'une corrélation entre l'activation de plusieurs régions cérébrales latéralisées à droite avec l'augmentation de l'intensité vocale après LSVT.

Etude de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle

La mesure de l'activité cérébrale par IRM fonctionnelle repose sur la mesure du signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébrale, appelé signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). Ce signal repose sur le principe qu'une augmentation de l'activité neuronale est responsable d'une augmentation locale des apports en oxygène, entraînant une diminution relative de la concentration en désoxyhémoglobine. L'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine ayant des propriétés magnétiques différentes, une diminution de la désoxyhémoglobine est responsable d'une augmentation du signal magnétique des tissus environnants. (64–66)

En 2007, Rektorova *et al.* (67) comparent 9 patientes parkinsoniennes droitières à 8 témoins droitières sur une tâche de lecture à voix haute, en condition ON. Dans les 2 groupes, durant la tâche de lecture, une augmentation du signal BOLD était notée bilatéralement en regard de l'insula antérieure, du cortex sensorimoteur primaire, de l'aire motrice supplémentaire, des ganglions de la base, du thalamus, et des gyri temporaux. Chez les patientes parkinsoniennes, par rapport aux témoins, on retrouvait une augmentation du signal BOLD dans le cortex sensorimoteur primaire droit, et une diminution du signal BOLD dans l'aire motrice supplémentaire gauche. Enfin, l'activation des différentes régions d'intérêt était plus significativement corrélée aux différents paramètres acoustiques mesurés chez les parkinsoniennes que chez les témoins, en particulier le cortex sensorimoteur primaire orofacial gauche. Les auteurs suggèrent alors que la qualité de parole préservée chez les patientes est la résultante de la mise en jeu de mécanismes de compensation, une activation plus intense étant corrélée à de meilleures performances acoustiques chez les parkinsoniennes.

En 2011, Pinto *et al.* (68) étudient chez 9 patients parkinsoniens droitiers dysarthriques en condition OFF et 15 témoins droitiers l'activation cérébrale lors des tâches de mouvement de la main, parole, et combinaison des deux. Chez les sujets témoins, l'activation lors de la combinaison des deux tâches correspondait à la somme des activations lors des tâches séparées. Chez les sujets parkinsoniens, durant la tâche combinée, seules les activations précédemment en lien avec le mouvement de la main étaient constatées, laissant supposer chez les parkinsoniens une incapacité de recruter l'ensemble des structures nécessaires au cours de la production de 2 tâches simultanées, et une priorisation des mouvements de la main. Au cours de la tâche

verbale, une augmentation du signal BOLD était retrouvée chez les témoins bilatéralement dans le cervelet, le cortex moteur orofacial primaire, le cortex prémoteur latéral, les aires associatives auditives et visuelles, ainsi qu'à gauche dans les cortex préfrontal dorsolatéral, préfrontal, somatosensoriel, parahippocampique, cingulaire postérieur, et le noyau caudé. Chez les patients parkinsoniens, on retrouvait principalement une augmentation du signal BOLD bilatéralement au niveau du cervelet, du cortex moteur primaire orofacial, du cortex associatif auditif, et de plusieurs aires pariétales gauches. Lors de la comparaison entre les deux groupes, il y avait chez les témoins une activation plus importante de structures profondes (noyaux caudés bilatéralement, pont à gauche), et chez les parkinsoniens de structures corticales (cortex cingulaire antérieur, cortex prémoteur dorsolatéral, gyrus temporal et parahippocampique). L'hypothèse émise était alors que les patients parkinsoniens présentaient une hyperactivation corticale compensatrice d'un défaut d'activation des structures plus profondes (pont et ganglions de la base).

En 2012, Maillet *et al.* (69) réalisent une étude similaire à la précédente chez 12 patients parkinsoniens droitiers dysarthriques, à la fois en condition ON et OFF. Au cours de la tâche de parole, les patterns d'activation étaient similaires avant et après administration de L-dopa, retrouvant une augmentation du signal BOLD en regard du cortex moteur primaire orofacial bilatéralement, ainsi qu'à gauche des cortex prémoteur gauche, cingulaire antérieur et supramarginal. L'activation cérébrale lors de la tâche combinée était dans les 2 conditions inférieure à la somme des activations lors des tâches séparées, mais était significativement plus étendue après administration de L-dopa, incluant des activations additionnelles pariéto-frontales.

Cette étude laisse entendre que la facilitation du recrutement cortical serait dopa-sensible.

En 2014, Saxena *et al.* (70) étudièrent en analyse acoustique et en IRM fonctionnelle 29 parkinsoniens, 20 patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS), 19 de paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) et 40 sujets contrôles, au cours d'une tâche de lecture de mots bisyllabiques. Chez les parkinsoniens, on retrouvait une augmentation significative de l'activation en regard du cortex moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire, non retrouvée chez les témoins, et dont la présence est associée à une dégradation des paramètres acoustiques. Il est alors difficile de déterminer si cette hyperactivation correspond à un mécanisme pathogène, ou à un mécanisme de compensation imparfaitement efficace.

En 2014, Arnold *et al.* (71) comparent 20 parkinsoniens précoces, non dysarthriques, en condition ON et OFF, et 20 contrôles appariés, au cours de la préparation puis de l'exécution de la lecture de phrases, avec une intonation neutre ou « heureuse ». Lors de la préparation de la lecture, quelle que soit l'intonation, l'activation cérébrale était similaire entre les groupes : tous les patients montraient une activation significative bilatérale en regard des noyaux caudés, des aires préfrontales mésiales et inféro-latérales et de l'insula antérieure. Au cours de la lecture à voix haute, une large activation des régions pérysylviennes, des ganglions de la base et de régions cérébelleuses est notée dans les 2 groupes, avec chez les parkinsoniens une suractivation des régions préfrontales (cortex dorsal prémoteur, gyrus frontal inférieur), et une diminution de l'activation au niveau du cortex auditif. Les résultats

étaient semblables entre condition ON et OFF. Ces altérations précèdent donc l'apparition de la dysarthrie.

Enfin, en 2018, Baumann *et al.* (72) étudièrent l'impact de la LSVT sur l'activité cérébrale : 11 parkinsoniens droitiers dysarthriques étaient enregistrés avant et après 4 semaines de LSVT, et comparés à 11 contrôles, en réalisant une tâche de lecture silencieuse (mentale) de 4 à 6 syllabes, à voix d'intensité normale et élevée. Les patients parkinsoniens montraient, avant LSVT, une diminution d'activation de l'aire motrice supplémentaire, non retrouvée après LSVT. Après LSVT, on retrouvait une augmentation du recrutement lors de la lecture à voix élevée en regard du gyrus temporal moyen gauche, interprétée comme la conséquence d'une facilitation du recrutement cortical après LSVT.

Etude de la connectivité cérébrale en IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle permet également l'étude de la connectivité entre différentes structures : deux régions d'intérêt au sein desquelles les variations du signal BOLD sont synchrones sont considérées comme connectées. Cette étude peut se faire soit au cours d'une tâche d'activation, soit au repos (*resting state*).

En 2012, Rektorova *et al.* (73) étudient à partir des données de leur étude précédente la connectivité entre la substance grise périaqueducale, structure clé de la vocalisation, et d'autres régions cérébrales. Ils retrouvent chez les patientes parkinsoniennes une connectivité augmentée par rapport aux témoins entre la

substance grise périaqueducule et les ganglions de la base, les gyri fusiformes et supramarginaux et le lobule pariétal inférieur, à droite ; par ailleurs, l'intensité de la connectivité avec le putamen droit et le gyrus supramarginal droit est corrélée à la variabilité de la hauteur, et celle avec le lobule pariétal inférieur droit est corrélée avec le volume de la voix. Ils concluent que les patientes parkinsoniennes présentent une réorganisation fonctionnelle, à la fois concernant les structures motrices, mais aussi celles en lien avec le feedback auditif et somatosensoriel, permettant le contrôle de la parole. L'intensité de ces modifications étant associée à une amélioration des paramètres acoustiques, les auteurs interprètent cette réorganisation comme un mécanisme de compensation.

En 2014, Arnold *et al.* (71) ont également étudié au cours de l'étude précédemment décrite la connectivité fonctionnelle entre les différentes structures impliquées dans la parole. Au cours de la préparation d'une lecture « heureuse », la connectivité cérébrale était diminuée chez les parkinsoniens au niveau cortico sous cortical (entre le noyau caudé gauche, et plusieurs structures corticales (cortex préfrontal dorsolatéral, gyrus frontal inférieur, aire motrice supplémentaire)), sans différence entre condition ON et OFF. Elle était augmentée entre des structures sous-corticales (noyau caudé et putamen) en OFF, et corticales (aire motrice supplémentaire et cortex prémoteur dorsal) en ON.

Lors de l'exécution de la lecture, une connectivité cérébrale diminuée entre cortex prémoteur dorsal et cortex auditif à gauche était mise en évidence, ainsi qu'entre ces deux structures et le noyau caudé gauche ; ceci peut témoigner également d'un défaut de connectivité cortico-sous cortical, et d'un défaut de connectivité dans les circuits permettant la modulation de la parole en fonction du feedback auditif. Par ailleurs, une

augmentation de la connectivité était observée en OFF entre le putamen et des structures corticales (cortex prémoteur dorsal gauche, gyrus frontal inférieur, cortex préfrontal dorsolatéral, sulcus temporal supérieur), mais n'était pas retrouvée en ON, et pourrait alors être interprétée comme en rapport avec la déplétion dopaminergique.

En 2015, New et al. (74) ont étudié la connectivité fonctionnelle en *resting-state* chez 56 parkinsoniens, sous traitement habituel, et 56 contrôles appariés. Ils mettent en évidence, chez les patients parkinsoniens, une connectivité conservée entre les noyaux gris centraux (putamen gauche et droit, thalamus gauche et droit) et entre les lobes cérébelleux, mais ne retrouvent pas de connectivité entre les structures sous corticales et corticales, alors que celle-ci existe chez les témoins (entre thalamus et operculum rolandique notamment). Au niveau inter-hémisphérique, les parkinsoniens présentent également une connectivité diminuée par rapport aux témoins. Ces diminutions de connectivité sont corrélées aux paramètres cliniques évaluant la dysarthrie. La comparaison entre groupes retrouve chez les parkinsoniens une connectivité diminuée au niveau cortical (entre operculum rolandique et gyrus temporal supérieur), sous cortical (entre les putamens) et cortico-sous cortical (entre thalamus et gyrus temporal supérieur et operculum rolandique).

En 2016, Elfmarkova et al. (48) étudient la connectivité fonctionnelle en *resting-state* chez 19 parkinsoniens étudiés en condition ON et OFF et 15 témoins ; on retrouve chez les patients parkinsoniens en comparaison aux témoins, une diminution de l'intensité de la connectivité corticale avec le cortex cingulaire antérieur droit, le cortex primaire sensorimoteur orofacial droit, et la tête du noyau caudé droit. Il n'y avait pas de différence entre conditions ON et OFF. On notait des modifications de connectivité à partir du noyaux caudé droit et du cortex primaire sensorimoteur orofacial droit induits par la dopathérapie, et corrélées à l'amélioration de la prosodie.

Tableau 1 : Revue de la littérature portant sur l'activation cérébrale au cours d'une tâche de lecture chez les patients parkinsoniens, en TEP et IRM fonctionnelle

Etude	Imagerie	Patients	Latéralité	Tâche Verbale	Résultats principaux
Liotti et al, 2003	TEP	5 parkinsoniens dysarthriques 5 témoins	droitiers	Phonation soutenue Lecture à voix normale puis intensité élevée avant et après LSVT	Défaut d'activation des ganglions de la base, réversible après LSVT, compensé par l'activation de régions corticales motrices et prémotrices.
Pinto et al, 2004	TEP	10 parkinsoniens neurostimulés 10 témoins	droitiers	Une phrase prononcée à voix haute et articulée silencieusement avec et sans neurostimulation	Recrutement cortical anormal chez les parkinsoniens avec augmentation de l'étendue probablement compensatrice réversible après neurostimulation
Narayana et al, 2010	TEP	10 parkinsoniens dysarthriques, pas de témoins	droitiers	Lecture à voix haute avant et après LSVT	Après LSVT, shift de l'activité cérébrale, de l'hémisphère gauche vers le droit
Rektorova et al, 2007	IRMf	9 parkinsoniens, 8 témoins	droitiers	Lecture à voix haute	Intensité de l'activation cérébrale dans certaines régions d'intérêt corrélée aux différents paramètres acoustiques
Pinto et al, 2011	IRMf	9 parkinsoniens dysarthriques 15 témoins	droitiers	Tâche combinée mouvement de main + parole et tâches individuelles	Activation lors de la tâche combinée inférieure à la somme de l'activation lors des tâches individuelles chez les parkinsoniens. Au cours de la tâche verbale, activations corticales plus intenses chez les parkinsoniens
Maillet et al, 2012	IRMf	12 parkinsoniens dysarthriques Pas de témoins	droitiers	Tâche combinée mouvement de main + parole et tâches individuelles, avant et après L-dopa	Idem Pinto 2014 + Recrutement cortical plus étendu après administration de L-dopa : la facilitation du recrutement cortical serait dopa-sensible
Saxena et al, 2014	IRMf	29 parkinsoniens, 20 AMS, 19 PSP, 40 témoins	non précisé	Lecture de mots bisyllabiques	Activation plus intense chez les parkinsoniens du cortex moteur primaire et de l'aire supplémentaire, associée à une dégradation des paramètres acoustiques
Arnold et al, 2014	IRMf	20 parkinsoniens non dysarthriques 20 témoins	non précisé	Préparation et réalisation d'une lecture à intonation normale et "heureuse"	Pas de différence lors de la préparation A la lecture, suractivation chez les parkinsoniens des régions préfrontales, et sous-activation du cortex auditif Les altérations en IRMf précèdent la dysarthrie
Baumann et al, 2018	IRMf	11 parkinsoniens dysarthriques 11 témoins	droitiers	Tâche de lecture mentale à intensité normale et élevée, Avant et après LSVT	Facilitation du recrutement cortical après LSVT

Tableau 2 : Revue de la littérature portant sur la connectivité cérébrale chez les patients parkinsoniens au cours de tâches verbales ou en *resting-state*

Etude	Imagerie	Patients	Latéralité	Conditions d'étude	Résultats principaux
Rektorova et al, 2012	IRMf	9 parkinsoniens 8 témoins	droitiers	Tâche verbale : lecture à voix haute	Réorganisation de la connectivité cérébrale L'intensité de la connectivité est corrélée à divers paramètres acoustiques La réorganisation serait alors un mécanisme de compensation
Arnold et al, 2014	IRMf	20 parkinsoniens non dysarthriques 20 témoins	non précisé	Tâche verbale : Préparation et réalisation d'une lecture à intonation normale et "heureuse"	Réorganisation de la connectivité cérébrale A la lecture, certaines connectivités diminuées en OFF se normalisent en ON
New et al, 2015	IRMf	56 parkinsoniens 56 témoins	non précisé	<i>resting-state</i>	Chez les parkinsoniens, connectivité diminuée entre structures corticales et sous-corticales et entre structures corticales ; dans une moindre mesure entre structures sous-corticales
Elfmarkova et al, 2016	IRMf	19 parkinsoniens Pas de témoins	non précisé	<i>resting-state</i>	Connectivité diminuée entre structures corticales et sous-corticales L'intensité de la modification de connectivité dopa-induite est corrélée à l'amélioration de la prosodie

Hypothèses de travail et objectifs

L'hypothèse la plus généralement retenue dans la littérature est que les parkinsoniens présentent une hyperactivation corticale correspondant à un mécanisme de compensation à une connectivité diminuée entre les différentes structures impliquées dans la parole.

Cependant, les études citées diffèrent par leur recrutement (parkinsoniens dysarthriques ou non), la tâche réalisée, et les conditions dopaminergiques. A notre connaissance, aucune étude ne compare des patients parkinsoniens dysarthriques à des patients non dysarthriques. Or, cette distinction nous semble essentielle : selon l'hypothèse retenue d'un mécanisme compensateur, celui-ci serait efficace chez les patients non dysarthriques, et insuffisamment efficace chez les dysarthriques. La présence d'un groupe de témoins sains semble également nécessaire afin de rapporter les activations observées à une référence.

Ainsi, cette étude a pour objectif de décrire et comparer l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle de patients parkinsoniens dysarthriques, parkinsoniens non dysarthriques et sujets sains, au cours d'une tâche verbale.

Nous formulons l'hypothèse que les patients parkinsoniens non dysarthriques devraient présenter au cours d'une tâche verbale une augmentation de l'étendue des régions cérébrales activées, d'une part par rapport aux témoins, conformément aux données de la littérature, mais également par rapport aux patients parkinsoniens dysarthriques, chez qui la dysarthrie pourrait correspondre à une perte de ce recrutement étendu.

Ensuite, nous supposons que, similairement aux principes de la LSVT, la réalisation d'une tâche verbale plus complexe permettrait une augmentation du recrutement cérébral chez les patients dysarthriques.

Enfin, nous faisons l'hypothèse que l'intensité de l'activation cérébrale de certaines structures corticales serait corrélée à la sévérité de la dysarthrie, ce qui pourrait également témoigner d'une forme de compensation à la dysarthrie.

Matériels et méthodes

Cette étude est une étude monocentrique, épidémiologique, analytique, ancillaire à l'étude PRODIGY-PARK 2.

Etudes PRODIGY-PARK 1 et 2

Entre 2011 et 2015, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, 70 patients ont été inclus dans l'étude PRODIGY-PARK, dont l'objectif était l'étude prospective de la dysarthrie et de l'apparition des signes non dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Dans le cadre de cette cohorte, ces patients ont été suivis 2 ans.

Afin de poursuivre l'étude PRODIGY, l'étude PRODIGY-PARK 2 a été débutée, dans le but de recueillir de nouvelles données cliniques d'évolution par une visite à 5 ans, et de nouvelles données paracliniques notamment d'imagerie fonctionnelle. Un groupe témoin de volontaires sains a également été constitué.

L'objectif principal de l'étude PRODIGY-PARK 2 était la comparaison entre patients parkinsoniens en condition OFF et des témoins pathologiques et sains, des niveaux d'activation des régions d'intérêt évalués en IRM fonctionnelle pendant la réalisation d'une tâche cognitive : le *symbol digit modality test*® (75)

Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour l'étude PRODIGY-PARK, les critères d'inclusion étaient :

- un diagnostic de maladie de Parkinson retenu selon les critères diagnostics de Gibb et Lees (76),
- une durée d'évolution des symptômes inférieure à 5 ans à l'inclusion,

- un score de Hoehn et Yahr inférieur à 3 (77),
- une absence de troubles cognitifs (*Mini Mental State Examination* (MMSE) supérieur ou égal à 24/30, version consensuelle du GRECO (78)),
- et l'absence de pathologie neurologique, respiratoire ou ORL intercurrente.

Pour la participation à l'étude PRODIGY-PARK 2, les critères d'inclusion étaient :

- la participation à l'étude PRODIGY-PARK,
- un diagnostic de maladie de Parkinson toujours retenu selon les critères de Gibb et Lees,
- un âge supérieur à 18 ans et inférieur à 85 ans,
- et un suivi toujours en cours dans le service de neurologie et pathologie du mouvement du CHU de Lille.

Pour l'étude PRODIGY-PARK 2, des sujets témoins, volontaires sains, ont été recrutés au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Lille. Il s'agissait soit de volontaires déjà connus du CIC, soit de proches de patients dont il avait été fait mention du protocole au cours d'une consultation, soit de volontaires sains au cours d'autres études, de nouveau volontaires. Les critères d'inclusion étaient :

- un âge supérieur à 18 ans,
- et l'absence de toute pathologie neurologique évolutive, après examen clinique et passation du *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (79).

Pour l'ensemble des participants à l'étude, les critères d'exclusion étaient :

- une incapacité à marcher de façon autonome sur 10m,
- une femme enceinte ou allaitante,
- une pathologie respiratoire sévère extra-neurologique, une insuffisance cardiaque terminale, une pathologie ORL intercurrente,

- une contre-indication à l'IRM cérébrale (excluant notamment les patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde depuis l'étude précédente),
- une absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale,
- et un refus, retrait ou impossibilité de donner son consentement.

Recueil des données cliniques

Les témoins sains ont été uniquement convoqués pour la réalisation d'une IRM cérébrale sans contrainte horaire, réalisée en externe. Ils ont également bénéficié au CIC d'un examen clinique ainsi que de la passation d'une MoCA, afin de s'assurer de l'absence de contre-indication à la réalisation de l'IRM et de l'absence de pathologie neuro-dégénérative évolutive.

Les patients ont été convoqués pour 2 visites en hôpital de jour, aux mêmes conditions et aux mêmes horaires, espacées de 3 mois environ. Une visite était réalisée en condition ON, sous traitement habituel, et l'autre en condition OFF, 12 heures après arrêt de tout traitement dopaminergique et 72 heures après arrêt des traitements agonistes dopaminergiques. L'ordre des visites a été tiré au sort.

Au cours de la visite en condition ON, les patients ont bénéficié :

- D'une évaluation clinique auprès d'un neurologue expert en pathologies du mouvement, comprenant notamment une grille d'évaluation MDS-UPDRS I à IV (*Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (80)
- D'un bilan orthophonique, comprenant la passation de la grille perceptive de la Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie (BECD) (81),

- D'un bilan neuropsychologique, comprenant notamment une MoCA et une échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) (82),
- De questionnaires de handicap et qualité de vie : *Parkinson's Disease Questionnaire-8* (PDQ-8) (83), *Voice Handicap Index* (VHI) (84).

Au cours de la visite en condition OFF, les patients ont bénéficié :

- D'une évaluation clinique comprenant uniquement la partie III de la grille MDS-UPDRS
- D'un bilan orthophonique, comprenant la passation de la grille perceptive et du score d'intelligibilité simplifié de la Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie (BECD).

Acquisition des données d'imagerie

Toutes les données d'imagerie ont été acquises au CHU de Lille, sur une IRM 3T Philips Achieva (Philips, The Netherlands). Les témoins étaient convoqués pour la réalisation de cette IRM uniquement. L'IRM des patients était réalisée au cours de leur hôpital de jour, à la fois en condition ON et OFF.

Pour chaque patient, des séquences morphologiques 3D-T1 ont été acquises (Temps de Répétition (TR) : 7 ms; Champ de vue (Field of View FOV) : 256x256x176 mm³ ; taille des voxels : 1x1x1 mm³ ; Temps d'Excitation (TE) : 3 ms; angle de bascule : 9°).

Des séquences fonctionnelles avec mesure du signal BOLD au cours de plusieurs tâches d'activation ont été acquises (TR: 2400 ms; FOV: 192x192x135 mm³, taille des voxels : 3x3x3 mm³, TE: 30 ms; angle de bascule: 90°; Dyn: 206).

La tâche verbale utilisée ici était une tâche diadococinétique orale, consistant en la répétition de la syllabe /pa/, à fréquence imposée (2 Hz et 4 Hz) (85). Un métronome visuel a été utilisé, consistant en un point affiché sur un écran à la fréquence désirée. La tâche verbale était séparée en 8 blocs de 30 secondes. L'ordre des blocs était identique pour tous les patients et consistait en une tâche verbale à 2 ou 4 Hz séparé par un temps de repos de 30 secondes. La séquence était la suivante : bloc 2Hz – repos – bloc 4Hz – repos - bloc 4Hz – repos - bloc 2Hz – repos – bloc 4Hz – repos - bloc 2Hz – repos - bloc 2Hz – repos – bloc 4Hz.

Etude de la dysarthrie et définition des patients dysarthriques

L'échelle MDS-UPDRS est une échelle d'évaluation clinique de la MP, composée de 4 parties. Parmi la partie III, qui correspond à l'évaluation motrice, l'item 3.1 évalue la parole. L'investigateur a instruction d'écouter le discours libre et fluide du patient, et d'engager la conversation si nécessaire, afin d'évaluer le volume, la modulation, la clarté, incluant l'articulation, la palilalie et la tachyphémie. Un score de 0 correspond à l'absence de problème de parole. Un score entre 1 et 4 correspond à une altération de la parole, un score plus élevé correspondant à une atteinte plus sévère. (80)

A partir de cet item, trois groupes de patients ont été définis : les patients parkinsoniens dysarthriques, définis par un score MDS-UPDRS 3.1 supérieur ou égal à 1 en condition ON ; les patients parkinsoniens non-dysarthriques, dont le même score était égal à 0 ; et les patients témoins.

La Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie (BECD) comporte différents outils d'évaluation de la dysarthrie à l'utilisation des orthophonistes (81). Parmi ces outils, on trouve :

- Une grille perceptive, qui permet d'évaluer les caractéristiques de la dysarthrie sur 35 items notés de 0 (pas d'anomalie) à 4 (anomalie sévère ou quasi-permanente), pour un total pouvant varier de 0 à 140.
- Le Score Perceptif (SP) est tiré de 5 items de la grille perceptive, chacun évaluée de 0 à 4: la qualité vocale, la réalisation phonétique, l'altération de la prosodie, l'intelligibilité et le caractère naturel de la parole. Il permet de quantifier la sévérité de la dysarthrie entre 0 et 20, un score plus élevé indiquant une dysarthrie plus sévère.
- Le Score d'Intelligibilité Simplifié (SIS), centré sur l'intelligibilité de la lecture et de la parole spontanée, et évalué de 0 à 24, un score de 24 correspondant à une intelligibilité préservée.

Le score perceptif de la BECD en condition ON a été choisi pour l'étude des corrélations entre sévérité de la dysarthrie et l'activation cérébrale.

Analyse des données d'imagerie

Les séquences morphologiques 3D-T1 ont été traitées avec le logiciel Freesurfer (version 6.0.1, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA). Le pré-traitement a principalement consisté en différentes normalisations (spatiales et des niveaux de gris de l'image) et segmentations de tissus (matière blanche, matière grise et liquide cébrospinal).

Les séquences d'IRM fonctionnelle ont été traitées avec le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping software, version 12, Wellcome Trust Center for Imaging Neuroscience). Le pré-traitement réalisé consiste en une succession d'étapes :

- Suppression des 3 premiers volumes

- Réalignement dans les 3 dimensions (volume central comme référence)
- Correction du temps d'acquisition (toutes les coupes du volume n'étant pas acquises exactement au même instant)
- Filtrage passe-bas avec un seuil à 0.1 Hz
- Lissage spatial (filtre gaussien de 6 mm à mi-hauteur) et lissage temporel
- Recalage linéairement (rigide) sur l'imagerie morphologiques 3D-T1 du patient.
- Standardisation pour établir des cartes de groupe, grâce à un recalage non-linéaire (élastique) sur l'atlas standard « MNI 152 ».

Pour chaque groupe, deux cartes d'activation ont été établies à partir des contrastes « 2Hz versus repos » et « 4Hz versus repos ». Pour chacun de ces contrastes, les régions dont 10 voxels ou plus montraient un signal BOLD plus élevé lors de la tâche qu'au repos (test T pour données appariées à l'échelle du voxel, seuil $p < 0,001$ sans correction pour comparaisons multiples) et étant séparées de plus de 5mm étaient considérées comme témoignant d'une activation cérébrale significative.

Ensuite, chez tous les patients parkinsoniens confondus, la corrélation entre l'intensité de l'augmentation du signal BOLD lors de la tâche verbale, à 2Hz et à 4Hz, et le score perceptif issu de la BECD en condition ON a été testée à l'échelle du voxel par un test T pour données appariées ; les clusters comprenant 10 voxels ou plus ont été retenus comme statistiquement significatifs au seuil $p < 0,001$, sans correction pour comparaisons multiples.

Enfin, les régions considérées comme statistiquement significatives ont été identifiées automatiquement par leurs coordonnées à l'aide du *Harvard-Oxford cortical structural atlas* (86–89). Certaines régions n'ont pu être identifiées automatiquement et l'ont alors été manuellement : celles-ci-correspondaient pour la plupart à des régions incluses dans les ventricules cérébraux, la substance blanche, ou le cervelet. Concernant les

régions incluses dans les ventricules cérébraux et la substance blanche, nous avons considéré qu'il s'agissait de régions significatives par effet d'inflation du risque alpha ; en l'absence de substrat physiologique, nous ne les avons pas reportés dans les résultats. Concernant les régions incluses dans le cervelet, en raison d'une contrainte technique, le volume d'acquisition était différent pour chaque patient et chez certains n'incluait pas la totalité du cervelet ; nous avons donc choisi de ne pas inclure de régions cérébelleuses dans les résultats.

Statistiques

Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites en médiane et intervalle interquartile, en raison des faibles effectifs d'une part, et de l'absence de distribution gaussienne de la plupart des variables au sein des différents groupes étudiés (testée par un test de Shapiro et Wilk).

Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées par un test du X^2 , et les comparaisons de données quantitatives entre deux groupes ont été réalisées par un test U de Mann et Whitney, et entre trois groupes par un test de Kruskal-Wallis. Les tests statistiques réalisés sont bilatéraux, et le risque alpha est fixé à 5%.

Ces statistiques descriptives et comparatives ont été réalisées au moyen du logiciel SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Cadre réglementaire

L'étude PRODIGY-PARK 2 a bénéficié d'un financement de l'association France Parkinson.

Elle a obtenu l'approbation du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV, a été déclarée à la CNIL et à l'ANSM. Elle est enregistrée sous le N° 2016 A01544 47.

Le consentement écrit de tous les participants à l'étude a été obtenu.

Résultats

Sélection des participants

Au moment de l'analyse, 28 patients Parkinsoniens et 13 témoins étaient inclus dans l'étude PRODIGY-PARK 2.

Parmi ces patients, une patiente n'avait pas encore bénéficié de son IRM fonctionnelle au moment de l'élaboration des résultats. Deux patients ont bénéficié de l'évaluation clinique et de l'imagerie, mais ont vu leur diagnostic réévalué au cours du suivi vers une paralysie supra-nucléaire progressive ou une maladie à corps de Lewy diffus. Enfin, une patiente ne s'est pas montrée compliant lors de l'évaluation clinique et de l'imagerie. Ces 4 patients ont été exclus de la présente étude.

Ainsi, 24 patients et 13 témoins ont bénéficié d'une IRM fonctionnelle comprenant une tâche d'activation verbale et ont été inclus dans l'analyse de notre étude.

L'ensemble des cartes de contraste 2Hz versus repos et 4 Hz versus repos ont été relues par un médecin et un ingénieur de recherche en imagerie. Malgré le pré-traitement des images, des artefacts de mouvement rendaient impossible l'utilisation de plusieurs cartes de contraste.

Chez les patients parkinsoniens dysarthriques, parmi les 13 patients ayant bénéficié d'une IRM fonctionnelle, seuls 10 patients avaient une IRM fonctionnelle (IRMf) exploitable dans au moins l'un des deux contrastes : 9 étaient utilisables dans le contraste 2Hz vs repos et 10 dans le contraste 4Hz vs repos.

Chez les patients parkinsoniens non dysarthriques, parmi les 11 patients ayant bénéficié d'une IRM fonctionnelle, seuls 9 patients avaient une IRMf exploitable dans au moins l'un des deux contrastes : 8 étaient utilisables dans chaque contraste.

Chez les témoins, parmi les 13 patients ayant bénéficié d'une IRM fonctionnelle, seuls 7 patients avaient une IRMf exploitable dans au moins l'un des deux contrastes : 6 étaient utilisables dans le contraste 2Hz vs repos et 6 dans le contraste 4Hz vs repos.

Au total, seules les données d'imagerie issues de 13 parkinsoniens dysarthriques, 11 parkinsoniens non dysarthriques et 7 témoins ont été utilisées.

Ces informations sont présentées dans la figure 1.

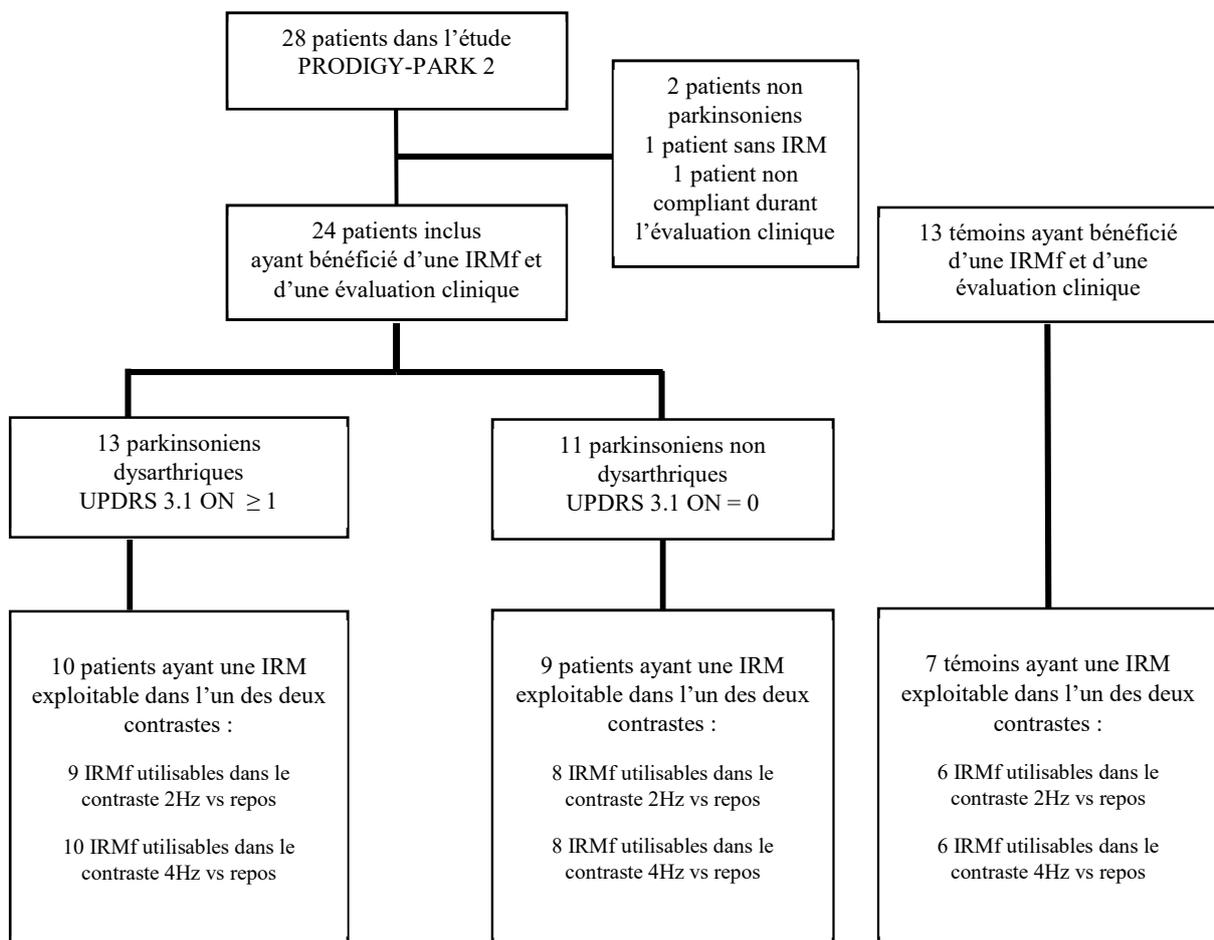


Figure 1 : Diagramme de flux

Description des caractéristiques initiales

Parmi les participants initialement inclus dans cette étude

Parmi les 24 patients, 13 présentaient un score MDS-UPDRS à l'item 3.1 supérieur ou égal à 1 et étaient considérés comme dysarthriques (10 patients dont le score était égal à 1, 3 patients dont le score était égal à 2) et 11 présentaient un score à 0, considérés comme non dysarthriques.

Les trois groupes étudiés ne différaient pas significativement en âge, ni par leurs résultats à la MoCA. Les deux groupes de patients parkinsoniens ne différaient pas par la durée d'évolution de la maladie, leur MMS ou leur score MDS-UPDRS 3 total (En ON, 15 [11-24] chez les parkinsoniens non dysarthriques versus 21 [15,5-32] chez les dysarthriques ; en OFF, 28,5 [19,75-37,5] versus 32 [26,5-53] respectivement).

Entre les patients parkinsoniens considérés comme dysarthriques et non dysarthriques en condition ON, on ne retrouve pas de différence significative lors de l'évaluation en OFF sur le score MDS-UPDRS 3.1 médian (1 [1-1,5] et 1 [0-1,25] respectivement ($p = 0,103$)). On ne retrouve pas de différence significative sur la grille perceptive de la BECD en ON (19 [10-30] versus 8 [2-17], $p = 0,072$) ou en OFF (19 [11,5 ; 30,5] versus 14 [2,5 - 19,25], $p = 0,067$), sur le score d'intelligibilité simplifié (réalisé en OFF uniquement : 22 [23-23,75] versus 24 [23-24], $p = 0,119$) ni sur le score perceptif en ON (6 [3-9,5] versus 2 [1-5], $p = 0,067$).

Seul le score perceptif en OFF était significativement différent entre les 2 groupes (6 [3-9,5] versus 4 [1-5], $p = 0,046$).

En ce qui concerne les échelles de qualité de vie et handicap, seul le VHI était significativement différent entre les deux groupes (27 [14,5-36,5] versus 8 [1-16], $p = 0,016$).

Ces résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients initialement inclus

	Parkinsoniens non dysarthriques (n=11)	Parkinsoniens dysarthriques (n=13)	Témoins (n=13)	p
Age	66 [58-73]	68 [64-76,5]	69 [62-73]	0,936
Durée d'évolution	7 [5-9]	8 [6,5 -9]	NA	0,361
MMS	28 [27-30]	28 [25,75-29,75]	NR	0,812
MOCA	28 [25-28]	28 [25-29]	29 [28-30]	0,062
Condition ON				
BECD (grille perceptive)	8 [2-17]	19 [10-30]	NA	0,072
Score perceptif	2 [1-5]	6 [3-9,5]	NA	0,067
UPDRS 3.1	NA	1 [1-1,5]	NA	NA
UPDRS 3 total	15 [11-24]	21 [15,5-32]	NA	0,147
Condition OFF				
BECD (grille perceptive)	14 [2,5 - 19,25]	19 [11,5 ; 30,5]	NA	0,067
Score perceptif	4 [1-5]	6 [3,5-9,5]	NA	0,046
Score d'intelligibilité	24 [23-24]	22 [23-23,75]	NA	0,119
UPDRS 3.1	1 [0-1,25]	1 [1-1,5]	NA	0,103
UPDRS 3 total	28,5 [19,75-37,5]	32 [26,5-53]	NA	0,368
Qualité de vie et handicap				
VHI	8 [1-16]	27 [14,5-36,5]	NA	0,016
HAD	11 [7-16]	12 [8,5-17]	NA	0,663
PDQ8	8 [4-14]	7 [2,5-11,5]	NA	0,728

Les données quantitatives sont décrites en médiane et intervalle interquartile.

Les comparaisons entre les trois groupes sont réalisées via un test de Kruskal Wallis, et entre les deux groupes de patients parkinsoniens sont réalisées par un test U de Mann et Whitney.

Les données de 2 participants sont manquantes pour le MMS, 1 pour le BECD en ON, et en OFF 2 pour le score perceptif, 1 pour le score d'intelligibilité simplifié, 1 pour l'UPDRS 3.1 et 1 pour l'UPDRS 3 total.
NA : Non attribuable

Parmi les participants dont les données d'imagerie ont été analysées

Parmi les 3 groupes de patients ayant bénéficié d'une IRMf exploitable dans au moins l'un des deux contrastes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'âge et de MoCA. Parmi les 2 groupes de patients parkinsoniens, il n'y avait pas de différence en termes de durée d'évolution de la maladie et de MMS.

Lors de l'évaluation en condition ON, il existait une différence statistiquement significative entre parkinsoniens dysarthriques et non dysarthriques sur la grille perceptive de la BECD (21,5 [9,5-29] contre 8 [4-15], $p = 0,043$) et le score perceptif (6 [3-10,5] contre 2 [1-4], $p = 0,019$).

Lors de l'évaluation en condition OFF, il existait une différence statistiquement significative entre parkinsoniens dysarthriques et non dysarthriques sur la grille perceptive de la BECD (23 [14,5-32,5] contre 9,5 [1,5-16], $p = 0,016$) et le score perceptif (7 [3-10] contre 3,5 [1-4,75], $p = 0,036$), mais pas le score d'intelligibilité simplifiée.

Le score UPDRS 3 total ne différait pas significativement entre parkinsoniens dysarthriques et non dysarthriques, en condition ON ou OFF.

Il n'y avait pas non plus de différence significative sur les échelles PDQ8 et HAD, et la différence sur l'échelle VHI est au seuil de significativité ($p = 0,053$).

Ces résultats sont présentés dans le tableau 4.

Activation cérébrale au cours de la tâche verbale

Les projections des clusters d'activation significatifs au cours de la tâche verbale, pour chaque groupe et chaque contraste, sont représentés dans la figure 2.

L'ensemble des clusters détaillés ci-dessous est détaillé dans les tableaux 5 et 6, et les planches représentant leur localisation sont données en annexe 1 à 6.

Chez les sujets témoins

Pour le contraste 2 Hz vs repos, 7 clusters d'activation sont identifiés : le gyrus fusiforme occipital gauche ; le gyrus temporal moyen gauche ; le gyrus précentral gauche, l'aire motrice supplémentaire gauche ; le cortex insulaire droit, le cortex occipital latéral droit, et le gyrus supramarginal droit. En totalité, ces 7 clusters contiennent 81 voxels.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients analysés

	Parkinsoniens non dysarthriques (n=9)	Parkinsoniens dysarthriques (n=10)	Témoins (n=7)	p
Age	66 [62-72,5]	67,5 [64-75]	63 [61-71]	0,379
Durée d'évolution	7 [5-8]	7,5 [7-9]	NA	0,243
MMS	28,5 [27,25-30]	28 [24-29,5]	NA	0,46
MOCA	28 [23,5-28,5]	28 [25,5-29,25]	28 [27-30]	0,577
Condition ON				
BECD (grille perceptive)	8 [4-15]	21,5 [9,5-29]	NA	0,043
Score perceptif	2 [1-4]	6 [3-10,5]	NA	0,019
UPDRS 3.1	1 [1-1,25]	NA	NA	NA
UPDRS 3 total	16 [12,5-25]	22 [15,75-31,75]	NA	0,278
Condition OFF				
BECD (grille perceptive)	9,5 [1,5-16]	23 [14,5-32,5]	NA	0,016
Score perceptif	3,5 [1-4,75]	7 [3-10]	NA	0,036
Score d'intelligibilité	24 [23-24]	22,5 [22-24]	NA	0,095
UPDRS 3.1	0,5 [0-1,75]	1 [1-2]	NA	0,146
UPDRS 3 total	31 [17,25-44,5]	32 [26,75-39,5]	NA	0,762
Qualité de vie et handicap				
VHI	8 [1,5-20]	27 [19,75-36,25]	NA	0,053
HAD	15 [8-16,5]	11 [7,75-16]	NA	0,661
PDQ8	9 [6-15]	7 [1,75-10,25]	NA	0,278

Les données quantitatives sont décrites en médiane et intervalle interquartile.

Les comparaisons entre les trois groupes sont réalisées via un test de Kruskal Wallis, et entre les deux groupes de patients parkinsoniens sont réalisées par un test U de Mann et Whitney.

Les données de 2 participants sont manquantes pour le MMS, 1 pour le score perceptif en ON, et en OFF 1 pour le BECD, 2 pour le score perceptif, 1 pour l'UPDRS 3.1 et 1 pour l'UPDRS 3 total.

NA : Non attribuable

Pour le contraste 4 Hz vs repos, 5 clusters d'activation sont identifiés : le noyau caudé droit ; le gyrus paracingulaire gauche ; les gyri temporaux supérieurs et moyen (à deux reprises) gauche. En totalité, ces 6 clusters contiennent 77 voxels.

Chez les sujets parkinsoniens non dysarthriques

Pour le contraste 2 Hz vs repos, 17 clusters d'activation sont identifiés : gyrus précentral bilatéralement (2 clusters à gauche, 1 à droite), cortex occipital latéral bilatéralement, aire motrice supplémentaire droite, pôle occipital bilatéralement, gyrus frontal inférieur droit, planum temporale bilatéralement, operculum frontal droit, pôle frontal droit, gyrus frontal supérieur bilatéralement, gyrus frontal inférieur droit, thalamus droit. En totalité, ces 17 clusters contiennent 1043 voxels.

Pour le contraste 4 Hz vs repos, 9 clusters d'activation sont identifiés : gyrus précentral bilatéralement, cortex occipital latéral gauche, pôle occipital droit, gyrus occipital fusiforme droit, aire motrice supplémentaire gauche, gyrus frontal moyen droit, gyrus post central droit, putamen droit. En totalité, ces 9 clusters contiennent 530 voxels.

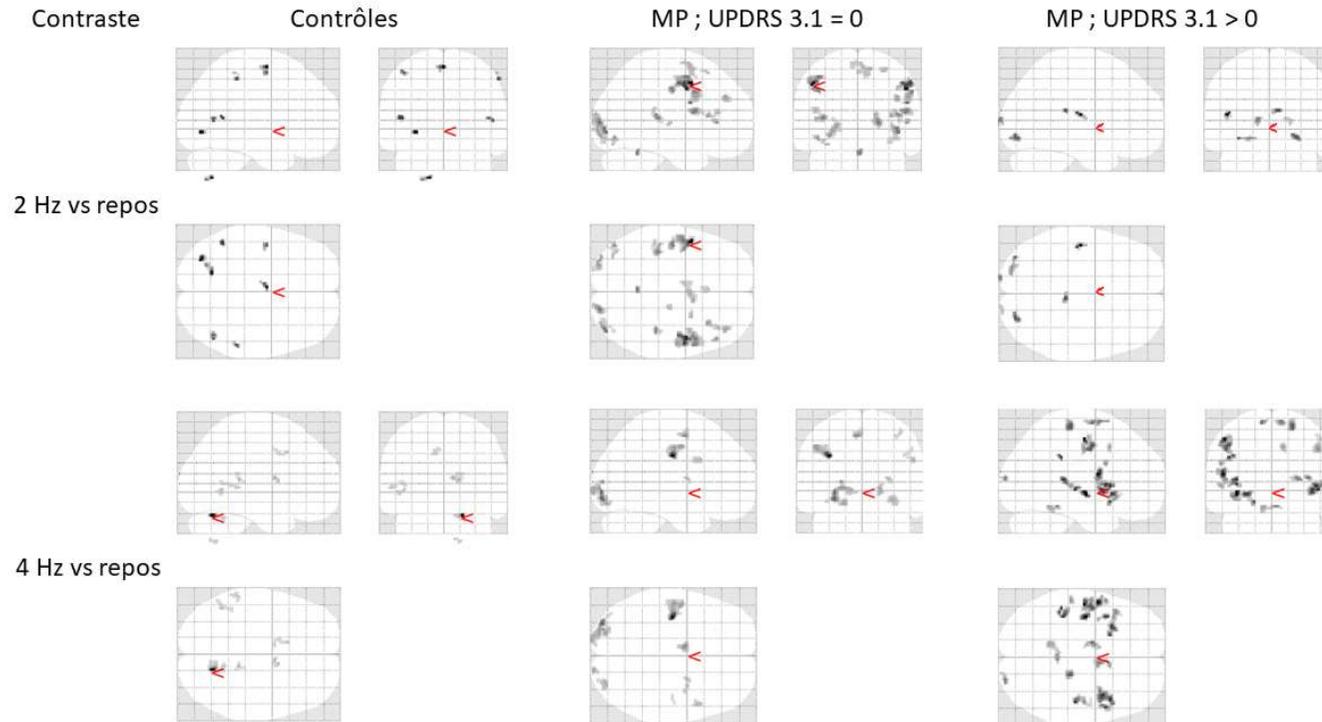
Chez les sujets parkinsoniens dysarthriques

Pour le contraste 2 Hz vs repos, 5 clusters d'activation sont identifiés : cortex occipital latéral gauche ; pôle occipital bilatéralement ; gyrus fusiforme occipital droit ; cortex operculaire central gauche. En totalité, ces 5 clusters contiennent 98 voxels.

Pour le contraste 4 Hz versus repos, 17 clusters d'activation sont identifiés : cortex frontal operculaire bilatéralement ; gyrus post central gauche ; gyrus pré central bilatéralement (à deux reprises à droite, 1 à gauche); cortex insulaire gauche ; aire

motrice supplémentaire droite ; planum temporale gauche (à deux reprises) ; gyrus frontal supérieur gauche ; cortex insulaire bilatéralement ; gyrus temporal supérieur gauche ; pole occipital droit ; cortex frontal operculaire gauche ; gyrus paracingulaire droit ; cortex pariétal operculaire gauche ; gyrus frontal inférieur gauche. En totalité, ces 17 clusters contiennent 777 voxels.

Figure 2 : Projection selon les plans sagittal, frontal et axial des clusters d'activation significatifs au cours de la tâche verbale, pour chaque fréquence au sein de chaque groupe



Pour chaque contraste et chaque groupe :

En haut à gauche : projection sagittale (avant à droite, arrière à gauche) ;

En haut à droite : projection frontale (gauche à gauche, droite à droite) ;

En bas à gauche : projection axiale (avant à droite, arrière à gauche ; gauche en haut, droite en bas)

Tableau 5 : Clusters d'activation significatifs pour le contraste 2 Hz vs repos parmi les 3 groupes de patients

Témoins	Parkinsoniens non dysarthriques	Parkinsoniens dysarthriques	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Voxels
Gyrus précentral			-44	-7	55	12
Cortex moteur supplémentaire			-2	-7	61	12
	Gyrus précentral		50	-1	39	249
	Gyrus précentral		-48	3	45	141
	Cortex moteur supplémentaire		10	7	59	91
	Gyrus frontal inférieur		50	9	17	68
	Cortex operculaire frontal		34	21	11	40
	Gyrus précentral		-44	-15	37	31
	Gyrus frontal supérieur		0	21	55	13
	Gyrus frontal supérieur		26	5	57	11
	Gyrus frontal inférieur		50	31	5	10
		Cortex operculaire central	-46	-17	13	22
Gyrus supramarginal			56	-39	49	10
Gyrus temporal moyen			-46	-53	9	13
Cortex insulaire			34	-27	9	11
	Planum temporale		-44	-77	-11	67
	Planum temporale		42	-33	13	15
Gyrus fusiforme occipital			-30	-77	-5	13
Cortex occipital latéral			42	-33	13	10
	Cortex occipital latéral		40	-87	-1	95
	Pôle occipital		20	-93	5	84
	Pôle occipital		-30	-93	-7	63
	Cortex occipital latéral		-44	-77	-11	29
	Pôle occipital		40	41	29	25
		Cortex occipital latéral	-34	-85	-11	26
		Gyrus fusiforme occipital	26	-85	-9	26
		Pôle occipital	-14	-101	7	14
		Pôle occipital	20	-99	5	10
	Thalamus		20	-19	5	11

Les clusters sont détaillés selon les coordonnées de leur pic d'activation dans l'atlas MNI 152, selon l'axe coronal (x ; négatif à gauche, positif à droite), sagittal (y ; axe dirigé vers l'avant) et axial (z ; axe dirigé vers le haut)

Tableau 6 : Clusters d'activation significatifs pour le contraste 4 Hz vs repos parmi les 3 groupes de patients

Témoins	Parkinsoniens non dysarthriques	Parkinsoniens dysarthriques	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Voxels
	Gyrus précentral		-36	-17	33	188
	Gyrus précentral		50	11	29	26
	Cortex moteur supplémentaire		-8	-3	53	45
	Gyrus frontal moyen		32	-1	53	13
		Gyrus précentral	-52	1	15	68
		Gyrus précentral	20	-27	63	53
		Gyrus précentral	46	-13	39	35
		Cortex moteur supplémentaire	8	3	67	41
		Gyrus frontal supérieur	-12	-5	65	26
		Gyrus frontal inférieur	-54	9	25	11
		Cortex operculaire frontal	44	13	3	137
		Cortex operculaire frontal	-38	9	5	20
Gyrus temporal supérieur			-58	-41	3	13
Gyrus temporal moyen			-44	-45	5	13
Gyrus temporal moyen			-44	-55	1	11
Gyrus paracingulaire			-10	13	39	20
	Gyrus postcentral		44	-17	35	11
		Gyrus postcentral	-50	-13	49	132
		Gyrus paracingulaire	10	13	41	14
		Cortex operculaire pariétal	-46	-37	31	12
		Planum temporale	-38	-35	9	34
		Planum temporale	-54	-27	3	12
		Gyrus temporal supérieur	46	-23	-1	22
		Cortex insulaire	-28	15	-5	97
		Cortex insulaire	-38	-11	-5	25
		Cortex insulaire	36	3	11	16
	Cortex occipital latéral		-30	-91	-9	173
	Gyrus fusiforme occipital		30	-87	-11	47
	Pôle occipital		16	-99	1	17
		Pôle occipital	24	-95	11	22
Noyau caudé			8	1	13	20
	Putamen		24	-3	11	10

Les clusters sont détaillés selon les coordonnées de leur pic d'activation dans l'atlas MNI 152, selon l'axe coronal (x ; négatif à gauche, positif à droite), sagittal (y ; axe dirigé vers l'avant) et axial (z ; axe dirigé vers le haut)

Corrélation entre score perceptif et activation cérébrale

Pour le contraste 2 Hz vs repos, 7 clusters présentent une activation dont l'intensité est significativement corrélée au score perceptif : le cortex intra-calcarin gauche, le gyrus post central gauche, le gyrus cingulaire droit, le planum temporale gauche, le gyrus cingulaire droit, l'aire motrice supplémentaire droite, le cortex occipital latéral gauche.

Pour le contraste 4 Hz vs repos, 8 clusters présentent une activation dont l'intensité est significativement corrélée au score perceptif : le cortex intracalcarin gauche, le gyrus post central gauche, le gyrus cingulaire droit (à deux reprises), le planum temporale gauche, le gyrus précentral gauche, le gyrus post central droit, le cortex latéral occipital gauche.

Les clusters significativement corrélés à la dysarthrie sont détaillés dans le tableau 7, et les planches représentant leur localisation sont données en annexe 7 et 8.

Tableau 7 : Clusters significativement corrélés à l'intensité de la dysarthrie (score perceptif) pour les deux fréquences de tâche diadococinétique

2Hz	4Hz	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Voxels
Cortex moteur supplémentaire		-4	-5	67	14
	Gyrus précentral	-60	1	19	12
Gyrus postcentral		-58	-9	19	36
	Gyrus postcentral	-58	-9	19	24
	Gyrus postcentral	8	-43	73	10
Planum Temporale		-42	-41	7	21
	Planum Temporale	-42	-41	7	19
Gyrus cingulaire		12	-37	3	33
Gyrus cingulaire		6	25	11	19
	Gyrus cingulaire	12	-37	3	17
	Gyrus cingulaire	6	27	11	10
Cortex intracalcarin		-26	-67	7	36
Cortex latéral occipital		-24	-69	53	11
	Cortex intracalcarin	-26	-67	7	37
	Cortex latéral occipital	-24	-67	53	10

Les clusters sont détaillés selon les coordonnées de leur pic d'activation dans l'atlas MNI 152, selon l'axe coronal (x ; négatif à gauche, positif à droite), sagittal (y ; axe dirigé vers l'avant) et axial (z ; axe dirigé vers le haut)

Discussion

Rappel des principaux résultats et interprétation

Dans cette étude monocentrique, épidémiologique, analytique, nous avons étudié l'activation cérébrale en IRM fonctionnelle au cours d'une tâche verbale diadococinétique orale chez des patients parkinsoniens dysarthriques, non dysarthriques et des sujets témoins.

Chez les sujets témoins, outre les aires visuelles (gyrus fusiforme, cortex occipital), il est retrouvé une activation d'aires motrices et pré-motrices (gyrus pré-central et aire motrice supplémentaire aux 2 contrastes, gyrus frontal moyen à 4Hz), auditives et associatives (gyrus temporal moyen, gyrus supramarginal, cortex insulaire à 2 Hz, gyrus postcentral à 4Hz), et du putamen à 4Hz. Si les clusters d'activation significative ne sont pas identiques sous les deux contrastes, l'étendue totale des régions activées est similaire.

Lors de la réalisation de la tâche diadococinétique à 2 Hz, on retrouve chez les parkinsoniens non dysarthriques une activation nettement plus étendue que chez les témoins, concernant, outre les aires visuelles (cortex occipital, pole occipital), les aires motrices et prémotrices (gyrus précentral, gyrus frontal inférieur et supérieur, aire motrice supplémentaire, opercule frontal), auditives et associatives (planum temporale, gyrus temporal supérieur). On retrouve également un cluster en regard du thalamus. Chez les parkinsoniens dysarthriques, l'activation est peu étendue, et concerne uniquement des aires occipitales, sans autre activation significative en dehors de l'operculum central.

Ces résultats concordent avec notre hypothèse d'un recrutement cortical plus étendu chez les parkinsoniens non dysarthriques, qui n'est pas retrouvé chez les

parkinsoniens dysarthriques. Ce recrutement étendu pourrait donc correspondre à un mécanisme de compensation, permettant de conserver une parole préservée, tandis que son absence pourrait être responsable de la dysarthrie.

Lors de la tâche diadococinétique à 4 Hz, dans le groupe des parkinsoniens non dysarthriques, l'activation est environ deux fois moins étendue qu'à 2 Hz mais reste plus étendue que chez les témoins, et concerne en plus des aires visuelles des aires motrices et prémotrices (gyrus précentral, aire motrice supplémentaire gauche, gyrus frontal moyen droit, gyrus post central droit, et le putamen droit). Cette diminution de l'étendue de l'activation cérébrale pourrait correspondre à un phénomène de dépassement des capacités de compensation.

Enfin, chez les parkinsoniens dysarthriques, lors de la tâche à 4 Hz, l'activation cérébrale est nettement plus étendue qu'à 2 Hz et concerne, outre les aires visuelles (pôle occipital), des aires motrices et prémotrices (gyrus post central gauche ; gyrus pré central, gyrus frontal supérieur et inférieur, aire motrice supplémentaire), et des aires auditives et associatives (cortex insulaire, planum temporale, gyrus temporal supérieur, cortex frontal et pariétal operculaire, gyrus paracingulaire).

Cette apparition d'une activation cérébrale étendue chez les parkinsoniens dysarthrique, absente pour une tâche plus simple, laisse supposer que si l'augmentation de l'activation corticale correspond bien à un mécanisme de compensation, alors cette possibilité n'est pas perdue, mais pourrait simplement être déclenchée de manière retardée, pour des tâches plus complexes.

Notre étude met également en évidence que, tous parkinsoniens confondus, l'activation de différentes régions (gyrus précentral, cortex moteur supplémentaire, gyrus postcentral, planum temporale, gyrus cingulaire, cortex occipital latéral, cortex

intracalcarin) est corrélée à la sévérité de la dysarthrie, évaluée par le score perceptif issu de la BECD. De premier abord, ces résultats semblent contradictoires avec les résultats précédents. Cependant, alors que les comparaisons entre groupe étudiaient l'étendue de l'activation cérébrale durant la tâche verbale entre patients dysarthriques ou non, la corrélation étudie le lien entre l'intensité de l'activation et la sévérité de la dysarthrie. Ainsi, il est possible que ces régions cérébrales présentent une activation plus intense chez les sujets dysarthriques, qui pourrait être le témoin d'une tentative de compensation en l'absence de recrutement d'aires corticales supplémentaires. Il n'est pas déterminé si cette activation plus intense serait la cause ou la conséquence de la dysarthrie.

Comparaison aux données de la littérature

Implication des régions activées dans les mécanismes de parole

En dehors des aires visuelles, dont l'activation peut être mise en lien avec le métronome nécessaire à la tâche verbale, les clusters d'activation retrouvés dans notre étude correspondent à des régions dont la participation à la parole, dans toutes ses composantes, est connue, et a déjà été retrouvée dans des études similaires.

Le gyrus précentral, comprenant le cortex moteur primaire, en particulier orofacial, et l'aire motrice supplémentaire sont des régions motrices engagées dans la vocalisation : l'aire motrice supplémentaire permet l'initiation de la parole, et le cortex moteur orofacial primaire permet sa génération, son exécution motrice et son ajustement (48,67,90). L'aire motrice supplémentaire est également impliquée dans le contrôle de la réalisation motrice de la parole, et l'articulation (48,67,72,90,91).

Le cortex préfrontal est impliqué, pour sa portion médiale, dans l'initiation motrice, et sa lésion peut être responsable de mutisme akinétique. Pour sa portion dorsolatérale, elle est impliquée dans les processus de planification et les fonctions exécutives, et contribue au recrutement d'autres aires cérébrales pour la réalisation de tâches (71,92–95).

Le gyrus frontal inférieur, où se trouve notamment l'aire de Broca, contient les représentations motrices de la parole, et joue un rôle clé dans sa production (71,96).

Le cortex pariétal pourrait contribuer à la parole en contribuant à monitorer et adapter la production de parole (71,97).

Le gyrus temporal supérieur est impliqué dans les mécanismes permettant la prosodie, notamment les variations de hauteur, dans le feedback auditif au cours de la parole, et dans l'intensité de la voix (74,98). Le planum temporale, à la partie supérieure du gyrus temporal supérieur, contient l'aire de Wernicke, région clé de la parole (96). De plus, de vastes activations temporales sont fréquemment observées durant les tâches de parole, probablement en lien avec le feedback auditif (72,90,96,99).

Les ganglions de la base interviennent dans la production de parole par l'intermédiaire de leurs efférences corticales. Le putamen joue un rôle clef dans l'initiation motrice (74,100). Le noyau caudé, par sa connectivité avec les cortex cingulaires antérieur et postérieur, et l'amygdale, est impliqué dans la modulation cognitive de la parole, et par sa connectivité avec le cortex préfrontal dorsolatéral il est impliqué dans la prosodie (48,101,102). Le thalamus intervient dans la production de la parole par son interaction avec l'aire motrice supplémentaire, les ganglions de la base et le cervelet, et serait impliqué dans la réalisation des mouvements orofaciaux nécessaires à la parole (67,103).

Le cortex cingulaire antérieur a une implication prouvée dans la modulation de la hauteur de la voix, en lien avec les changements d'humeur (48,71,104).

L'operculum rolandique, par ses liens avec le gyrus temporal supérieur et le cervelet, est également impliqué dans les mécanismes d'adaptation de la parole en fonction du feedback auditif (74).

Le cortex insulaire, notamment gauche, est particulièrement impliqué dans la planification de l'articulation (67,72,105,106).

Le gyrus supramarginal serait impliqué dans l'intonation de la voix, et le lobule pariétal inférieur, duquel il fait partie, est impliqué dans l'intégration des commandes motrices et du feedback auditif au cours de la production de la parole (42,73).

Comparaison des régions activées aux études similaires.

Chez les témoins, les activations au cours de la tâche verbale, des d'aires motrices et pré-motrices (gyrus pré-central, aire motrice supplémentaire) correspondent à celles retrouvées dans la littérature (43,68), de même que les aires auditives et associatives (gyrus temporal supérieur, cortex insulaire, gyrus temporal moyen et paracingulaire) (68,71). Alors que nous retrouvons une activation en regard du noyau caudé, la littérature décrit également des activations des ganglions de la base (71).

Chez les patients parkinsoniens, la littérature s'accorde pour décrire une activation plus étendue que chez les témoins au cours des tâches verbales (61,62,67,68,70,71). Les activations que nous retrouvons en regard des aires motrices et prémotrices (gyrus précentral, gyrus frontal inférieur et supérieur, aire motrice supplémentaire, opercule frontal) sont également retrouvées dans d'autres études (61,68–71), de même que

celle des aires associatives et auditives (cortex insulaire, planum temporale, gyrus temporal supérieur, gyrus paracingulaire) (61,68,69,71,107).

Parmi les études testant des tâches d'intensité différente, Liotti *et al.* ont étudié chez 5 patients dysarthriques la lecture d'un paragraphe à intensité normale et élevée et ne retrouve pas de différence d'activation (61). En 2018, une étude de Baumann *et al.* retrouve lors de la lecture à intensité élevée, par rapport à une intensité normale, une augmentation de l'activation corticale assez diffuse (en regard de l'aire motrice supplémentaire bilatéralement, à gauche de l'operculum rolandique, l'aire de Broca, le cortex cingulaire et l'insula, et à droite des aires précentrales et temporales médiales) (72). A notre connaissance, aucune étude n'a évalué les corrélats neuronaux associés à modification de rythme de la parole, ou une répétition à un rythme imposé chez des patients parkinsoniens. Notre découverte, à savoir activation plus étendue lors d'une tâche verbale un rythme plus élevé chez les patients parkinsoniens dysarthriques, est similaire aux résultats de Baumann *et al.*

Concernant la corrélation entre intensité de l'activation cérébrale et dysarthrie, nos résultats sont en opposition aux données de la littérature (67), dans lesquelles des activations plus intenses sont associées à de meilleurs paramètres acoustiques. Des études supplémentaires seront donc nécessaires et l'interprétation de ces résultats doit être soumise à caution.

Implications thérapeutiques

La rééducation orthophonique, par la méthode LSVT, consiste à entraîner pendant 4 semaines le patient à augmenter son intensité vocale, et a prouvé son efficacité à long terme (16,57–60). Plusieurs études ont montré qu'elle permettait une réorganisation

de l'activation corticale. L'étude de Liotti *et al.* chez 5 patients dysarthriques retrouvait une réduction d'activation après LSVT, en ne retrouvant plus d'activation significative des cortex moteurs et prémoteurs (61). Une étude de Narayana *et al.* retrouve chez 10 parkinsoniens dysarthriques, après LSVT, une activation supplémentaire en regard des gyri temporaux supérieurs et moyens bilatéralement, ainsi qu'un déplacement de l'activité cérébrale de l'hémisphère gauche vers le droit (63). En 2018, Baumann *et al.* retrouvent après LSVT chez 11 parkinsoniens dysarthriques une normalisation de régions auparavant sous-activées par rapport aux témoins, et l'apparition d'une activation à voix élevée en regard du gyrus temporal supérieur gauche (72).

La modification de l'intensité de la voix s'accompagne donc de modifications de l'activité cérébrale à court terme, mais également d'une réorganisation de cette activité après un entraînement orthophonique prolongé, permettant une amélioration de l'intensité vocale avec un effet prolongé dans le temps (16,57,58). Il serait intéressant d'étudier si, de façon similaire, une prise en charge orthophonique comprenant un travail sur le rythme de la parole entraîne également des modifications prolongées tant sur le plan de l'activité cérébrale que sur la dysarthrie, et si celles-ci sont identiques ou complémentaires à celles provoquées par le travail sur l'intensité vocale, ce qui pourrait ouvrir sur une amélioration de la prise en charge orthophonique de la dysarthrie.

Limites de l'étude

Une première limite de notre étude concerne la latéralité des patients étudiés. La plupart des études sur la dysarthrie en imagerie fonctionnelle n'incluent que des patients droitiers (61–63,67–69,72) . Pour certaines études, la latéralité des patients

n'était pas précisée (70,71). En ce qui concerne notre étude, la latéralité n'était pas une donnée recueillie, que ce soit au cours de l'étude PRODIGY-PARK 2 ou dans la cohorte PRODIGY initiale ; elle n'a donc pas pu être utilisée comme critère de sélection.

L'étude de Narayana *et al.* (63), réalisée chez des patients droitiers uniquement, met en évidence, avant LSVT, une activité cérébrale prédominant dans l'hémisphère gauche, alors qu'après LSVT elle prédomine à droite. Aucune étude ne porte à notre connaissance sur les patients parkinsoniens gauchers. Ainsi, nous avons décidé de porter notre analyse sur l'étendue et la nature des régions cérébrales activées, sans porter de conclusion quant à la latéralité de ces activations.

Une autre limite de notre étude correspond à une limitation technique : les volumes d'acquisition au cours de l'IRM fonctionnelle ne comprenaient pas chez certains patients l'intégralité du cervelet ; ainsi, il n'était pas possible de procéder à la comparaison de l'activité cérébelleuse au cours de la tâche verbale entre les différents groupes de patients, et nous avons alors choisi de ne pas reporter les clusters cérébelleux pourtant statistiquement significatifs.

Le pourcentage de patients dysarthriques, selon la définition de notre étude, est avant exclusion sur critères d'imagerie de 54% (13 parkinsoniens dysarthriques parmi 24). Cette proportion est inférieure à la fréquence de la dysarthrie rapportée dans la littérature, entre 70 et 90% (10–13). Cela peut être expliqué principalement par deux facteurs : d'abord, par la définition utilisée : le score MDS-UPDRS est un outil d'évaluation clinique, à l'usage du neurologue ; quand bien même celui-ci est expert dans la maladie de Parkinson et ses manifestations, et habitué à repérer et évaluer la

dysarthrie, cette évaluation rapide ne peut être aussi sensible que celle réalisée au cours d'un bilan orthophonique complet, ni que le repérage de troubles perceptibles uniquement au moyen d'une étude acoustique du langage. Par ailleurs, il est possible que les patients inclus dans notre étude soient moins sévèrement atteints qu'un échantillon de patients « tout venant », d'une part en raison des critères d'inclusion restrictifs de participation, mais également du protocole de l'étude en lui-même, supposant deux journées complètes d'évaluation, dont une en condition OFF, ce qui a amené certains patients à refuser la participation à PRODIGY-PARK 2 par la peur de ne pas supporter cette journée sans traitement dopaminergique, dont on peut raisonnablement supposer qu'ils étaient plus sévèrement atteints.

L'utilisation de l'item 3.1 du score MDS-UPDRS comme critère pour définir la dysarthrie pourrait alors paraître comme une limite de l'étude, pour les raisons énoncées ci-dessus. Au contraire, nous considérons qu'il s'agit d'une de ses forces, car cette échelle est un outil clinique, de pratique courante, réalisable par le neurologue, faisant partie de l'évaluation standard de tout patient parkinsonien. De plus, dans notre étude, l'ensemble des évaluations cliniques ont été réalisées par des neurologues experts en pathologie du mouvement, entraînés à la passation de cette échelle. Enfin, l'existence de différences significatives ou au seuil de significativité entre les deux groupes sur le score à la BECD, à son sous-score perceptif, à la fois en condition ON et OFF, et au VHI, témoigne d'une concordance avec les autres outils d'évaluation de la dysarthrie d'une part, et avec le ressenti de handicap vocal des patients d'autre part.

Nous avons choisi d'exclure de l'analyse un certain nombre de contrastes d'activation, en raison d'artefacts de mouvement majeurs malgré les procédures de correction

adaptées détaillées dans les méthodes. Aucune des études citées en introduction dans notre revue de littérature ne mentionne de sélection des IRM analysées en raison de cette limite technique. Cependant, ces artefacts semblent correspondre à une réelle difficulté. D'une part, certains auteurs, pour s'affranchir des artefacts de mouvements, ont adopté un paradigme de lecture « mentale », sans vocalisation (72). Certains auteurs choisissent d'utiliser une TEP plutôt qu'une IRM fonctionnelle en raison d'une moindre susceptibilité aux artefacts de mouvements (61). De plus, une récente étude propose un paradigme de tâche verbale permettant de minimiser les artefacts de mouvement en IRM fonctionnelle (107). Ces artefacts de mouvement ont été constatés car l'intégralité des IRM a bénéficié d'une double relecture, initialement par un neurologue, puis par un ingénieur de recherche en charge de l'analyse des IRM. Il est possible que cette étape, qui n'est mentionnée dans aucune des études précédemment citées, n'ait alors pas été réalisée. Dans ce cas, cette sélection des contrastes non artefactés est une force de l'étude, même si elle est responsable d'une diminution de l'effectif analysé.

Conclusion

Dans cette étude analytique monocentrique comparant l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle au cours d'une tâche diadococinétique orale de 10 patients parkinsoniens dysarthriques, 9 patients parkinsoniens non dysarthriques, et 7 témoins, nous avons mis en évidence que les patients parkinsoniens non dysarthriques présentaient une activation cérébrale plus étendue que les témoins, témoignant d'un mécanisme de compensation. Cette activation est moins étendue chez les patients parkinsoniens dysarthriques, mais semble retrouvée lors de la réalisation de la même tâche à une fréquence deux fois plus élevée, pouvant correspondre à un retard de déclenchement de ces mécanismes de compensation. Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation entre l'activation de certaines régions cérébrales et l'intensité de la dysarthrie, qui pourrait être une tentative de compensation de l'absence de recrutement plus étendu. Ces résultats pourraient amener à faire envisager une évolution dans les pratiques de rééducation orthophonique de la dysarthrie parkinsonienne, en associant au travail actuel sur l'intensité un travail sur le rythme.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Revue de la littérature portant sur l'activation cérébrale au cours d'une tâche de lecture chez les patients parkinsoniens, en TEP et IRM fonctionnelle	28
Tableau 2 : Revue de la littérature portant sur la connectivité cérébrale chez les patients parkinsoniens au cours de tâches verbales ou en resting-state.....	29
Tableau 3 : Caractéristiques des patients initialement inclus.....	44
Tableau 4 : Caractéristiques des patients analysés.....	46
Tableau 5 : Clusters d'activation significatifs pour le contraste 2 Hz vs repos parmi les 3 groupes de patients	50
Tableau 6 : Clusters d'activation significatifs pour le contraste 4 Hz vs repos parmi les 3 groupes de patients	51
Tableau 7 : Clusters significativement corrélés à l'intensité de la dysarthrie (score perceptif) pour les deux fréquences de tâche diadococinétique	52

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	42
Figure 2 : Projection selon les plans sagittal, frontal et axial des clusters d'activation significatifs au cours de la tâche verbale, pour chaque fréquence au sein de chaque groupe	49
Annexe 1 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les témoins	75
Annexe 2 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les parkinsoniens non dysarthriques	76
Annexe 3 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les parkinsoniens dysarthriques	77
Annexe 4 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les témoins	78
Annexe 5 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les parkinsoniens non dysarthriques	79
Annexe 6 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les parkinsoniens dysarthriques	80
Annexe 7 : Clusters d'activation cérébrale significativement corrélés au score perceptif, tous parkinsoniens confondus, au contraste 2 Hz versus repos	81
Annexe 8 : Clusters d'activation cérébrale significativement corrélés au score perceptif, tous parkinsoniens confondus, au contraste 4 Hz versus repos	82

Références bibliographiques

1. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the « common » neurologic disorders? *Neurology*. 30 janv 2007;68(5):326-37.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2014;29(13):1583-90.
3. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 1 août 2005;15(4):473-90.
4. Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. 2018;Santé publique France:69.
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. avr 2003;24(2):197-211.
6. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601.
7. Defebvre L. Les nouveaux critères diagnostiques de maladie de Parkinson. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 févr 2017;8(1):3-7.
8. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 29 août 2015;386(9996):896-912.
9. S. Pinto FV A Ghio, B Teston. La dysarthrie au cours de la maladie de Parkinson. Histoire naturelle de ses composantes : dysphonie, dysprosodie et dysarthrie. *Revue Neurologique*. 2010;1675(10):755-857.
10. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Disord*. févr 1978;43(1):47-57.
11. Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatr Logop*. 1994;46(1):9-17.
12. Ho AK, Iansek R, Marigliani C, Bradshaw JL, Gates S. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 1998;11(3):131-7.

13. Miller N, Allcock L, Jones D, Noble E, Hildreth AJ, Burn DJ. Prevalence and pattern of perceived intelligibility changes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2007;78(11):1188-90.
14. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*. 1969;12(2):246-69.
15. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech Hear Res*. sept 1969;12(3):462-96.
16. Ramig LO, Fox C, Sapir S. Parkinson's disease: speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Semin Speech Lang*. mai 2004;25(2):169-80.
17. Fox Cynthia M., Ramig Lorraine Olson. 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*. 1 mai 1997;6(2):85-94.
18. Ho AK, Iansek R, Bradshaw JL. Motor instability in parkinsonian speech intensity. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. juin 2001;14(2):109-16.
19. Viallet F, Teston B, Jankowski L, Purson A, Meynadier Y, Lagrue B. Analyse acoustique de la production vocale: contribution à l'évaluation de la dysprosodie parkinsonienne. *Revue de Neurologie*. 2003;159:1S16-8.
20. Gentil M, Pollak P, Perret J. [Parkinsonian dysarthria]. *Rev Neurol (Paris)*. févr 1995;151(2):105-12.
21. Jiménez-Jiménez FJ, Gamboa J, Nieto A, Guerrero J, Orti-Pareja M, Molina JA, et al. Acoustic voice analysis in untreated patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1 avr 1997;3(2):111-6.
22. Galaz Z, Mekyska J, Mzourek Z, Smekal Z, Rektorova I, Eliasova I, et al. Prosodic analysis of neutral, stress-modified and rhymed speech in patients with Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed*. avr 2016;127:301-17.
23. Illes J, Metter EJ, Hanson WR, Iritani S. Language production in Parkinson's disease: Acoustic and linguistic considerations. *Brain and Language*. 1 janv 1988;33(1):146-60.
24. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Capus L, Gioulis M, Marsala SZ, et al. 'Speech Initiation Hesitation' following Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient with Parkinson's Disease. *ENE*. 2003;49(4):251-3.
25. Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord*. mai 1997;12(3):302-5.
26. Novotný M, Ruzs J, Čmejla R, Růžička E. Automatic Evaluation of Articulatory Disorders in Parkinson's Disease. *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*. sept 2014;22(9):1366-78.

27. Rusz J, Čmejla R, Tykalová T, Ruzicková H, Klempíř J, Majerová V, et al. Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: Effect of speaking task. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 26 août 2013;134(3):2171-81.
28. Miller N, Noble E, Jones D, Burn D. Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age Ageing*. mai 2006;35(3):235-9.
29. 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*. janv 2008;22(1):14-22.
30. Rektorová I, Mekyska J, Janoušová E, Kostalová M, Eliášová I, Mracková M, et al. Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;29:90-5.
31. Gago MF, Garrett MC, Fonseca MR, Rosas MJ, Simões MF, Vieira S, et al. How do cognitive and axial motor signs correlate in Parkinson's disease? A 6-year prospective study. *J Neurol*. 1 oct 2009;256(10):1655-62.
32. Schalling E, Johansson K, Hartelius L. Speech and Communication Changes Reported by People with Parkinson's Disease. *Folia Phoniatr Logop*. 2017;69(3):131-41.
33. Moreau C, Pinto S. Misconceptions about speech impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1471-5.
34. Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: a longitudinal case study. *Brain Cogn*. oct 2004;56(1):24-9.
35. Hlavnička J, Čmejla R, Tykalová T, Šonka K, Růžička E, Rusz J. Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Sci Rep*. 02 2017;7(1):12.
36. Moreau C, Devos D, Baille G, Delval A, Tard C, Perez T, et al. Are Upper-Body Axial Symptoms a Feature of Early Parkinson's Disease? *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162904.
37. Skodda S, Grönheit W, Mancinelli N, Schlegel U. Progression of voice and speech impairment in the course of Parkinson's disease: a longitudinal study. *Parkinsons Dis*. 2013;2013:389195.
38. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U. Impairment of Vowel Articulation as a Possible Marker of Disease Progression in Parkinson's Disease. *PLoS One* [Internet]. 28 févr 2012 [cité 20 août 2020];7(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289640/>
39. Skodda S, Flasskamp A, Schlegel U. Instability of syllable repetition as a marker of disease progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Mov Disord*. janv 2011;26(1):59-64.

40. Skodda S, Rinsche H, Schlegel U. Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time--a longitudinal study. *Mov Disord.* 15 avr 2009;24(5):716-22.
41. Stewart C, Winfield L, Hunt A, Bressman SB, Fahn S, Blitzer A, et al. Speech dysfunction in early Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 1995;10(5):562-5.
42. Brabenec L, Mekyska J, Galaz Z, Rektorova I. Speech disorders in Parkinson's disease: early diagnostics and effects of medication and brain stimulation. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(3):303-34.
43. Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* sept 2004;3(9):547-56.
44. Rusz J, Čmejla R, Růžicková H, Klempíř J, Majerová V, Picmausová J, et al. Evaluation of speech impairment in early stages of Parkinson's disease: a prospective study with the role of pharmacotherapy. *J Neural Transm.* 1 févr 2013;120(2):319-29.
45. Rusz J, Tykalová T, Klempíř J, Čmejla R, Růžicka E. Effects of dopaminergic replacement therapy on motor speech disorders in Parkinson's disease: longitudinal follow-up study on previously untreated patients. *J Neural Transm.* 1 avr 2016;123(4):379-87.
46. Tykalová T, Rusz J, Čmejla R, Klempíř J, Růžicková H, Roth J, et al. Effect of dopaminergic medication on speech dysfluency in Parkinson's disease: a longitudinal study. *J Neural Transm (Vienna).* août 2015;122(8):1135-42.
47. Skodda S, Visser W, Schlegel U. Short- and long-term dopaminergic effects on dysarthria in early Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* févr 2010;117(2):197-205.
48. Elfmarková N, Gajdoš M, Mračková M, Mekyska J, Mikl M, Rektorová I. Impact of Parkinson's disease and levodopa on resting state functional connectivity related to speech prosody control. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2016;22 Suppl 1:S52-55.
49. 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.* juill 2011;25(4):e199-205.
50. Santos LLM, Reis LO dos, Bassi I, Guzella C, Cardoso F, Reis C, et al. Acoustic and hearing-perceptual voice analysis in individuals with idiopathic Parkinson's disease in « on » and « off » stages. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* oct 2010;68(5):706-11.
51. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, et al. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2015;86(8):856-64.

52. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*. 4 janv 2011;76(1):80-6.
53. Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, Candelario J, Aviles-Olmos I, Hariz MI, et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. avr 2014;29(4):532-8.
54. Tanaka Y, Tsuboi T, Watanabe H, Kajita Y, Fujimoto Y, Ohdake R, et al. Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol*. mai 2015;262(5):1173-81.
55. Pinto S, Ferraye M, Espesser R, Fraix V, Maillet A, Guirchoum J, et al. Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain*. oct 2014;137(Pt 10):2759-72.
56. Moreau C, Pennel-Ployart O, Pinto S, Plachez A, Annic A, Viallet F, et al. Modulation of dysarthropneumophonia by low-frequency STN DBS in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. mars 2011;26(4):659-63.
57. Ramig Lorraine Olson, Countryman Stefanie, Thompson Laetitia L., Horii Yoshiyuki. Comparison of Two Forms of Intensive Speech Treatment for Parkinson Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1 déc 1995;38(6):1232-51.
58. 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*. déc 1996;47(6):1496-504.
59. 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*. août 2007;50(4):899-912.
60. Sapir S, Ramig L, Fox C. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. juin 2008;16(3):205-10.
61. Liotti M, Ramig LO, Vogel D, New P, Cook CI, Ingham RJ, et al. Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*. 11 févr 2003;60(3):432-40.
62. Pinto S, Thobois S, Costes N, Le Bars D, Benabid A-L, Broussolle E, et al. Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain*. mars 2004;127(Pt 3):602-15.
63. Narayana S, Fox PT, Zhang W, Franklin C, Robin DA, Vogel D, et al. Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Hum Brain Mapp*. févr 2010;31(2):222-36.
64. Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*. févr 2002;3(2):142-51.

65. Bandettini PA, Ungerleider LG. From neuron to BOLD: new connections. *Nature Neuroscience*. sept 2001;4(9):864-6.
66. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 12 juill 2001;412(6843):150-7.
67. Rektorova I, Barrett J, Mikl M, Rektor I, Paus T. Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22(14):2043-51.
68. Pinto S, Mancini L, Jahanshahi M, Thornton JS, Tripoliti E, Yousry TA, et al. Functional MRI exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Mov Disord*. oct 2011;26(12):2212-9.
69. Mailliet A, Krainik A, Debû B, Troprès I, Lagrange C, Thobois S, et al. Levodopa Effects on Hand and Speech Movements in Patients with Parkinson's Disease: A fMRI Study. *PLOS ONE*. 9 oct 2012;7(10):e46541.
70. Saxena M, Behari M, Kumaran SS, Goyal V, Narang V. Assessing speech dysfunction using BOLD and acoustic analysis in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. août 2014;20(8):855-61.
71. Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell CA. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *Neuroimage Clin*. 2014;4:82-97.
72. Baumann A, Nebel A, Granert O, Giehl K, Wolff S, Schmidt W, et al. Neural Correlates of Hypokinetic Dysarthria and Mechanisms of Effective Voice Treatment in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(12):1055-66.
73. Rektorova I, Mikl M, Barrett J, Marecek R, Rektor I, Paus T. Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15 févr 2012;313(1-2):7-12.
74. New AB, Robin DA, Parkinson AL, Eickhoff CR, Reetz K, Hoffstaedter F, et al. The intrinsic resting state voice network in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. mai 2015;36(5):1951-62.
75. Grolez G, Viard R, Lopes R, Kuchcinski G, Defebvre L, Devos D, et al. Functional correlates of cognitive slowing in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 19 mai 2020;76:3-9.
76. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1988;51(6):745-52.
77. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. mai 1967;17(5):427-42.
78. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination:a useful method for the evaluation of the cognitive

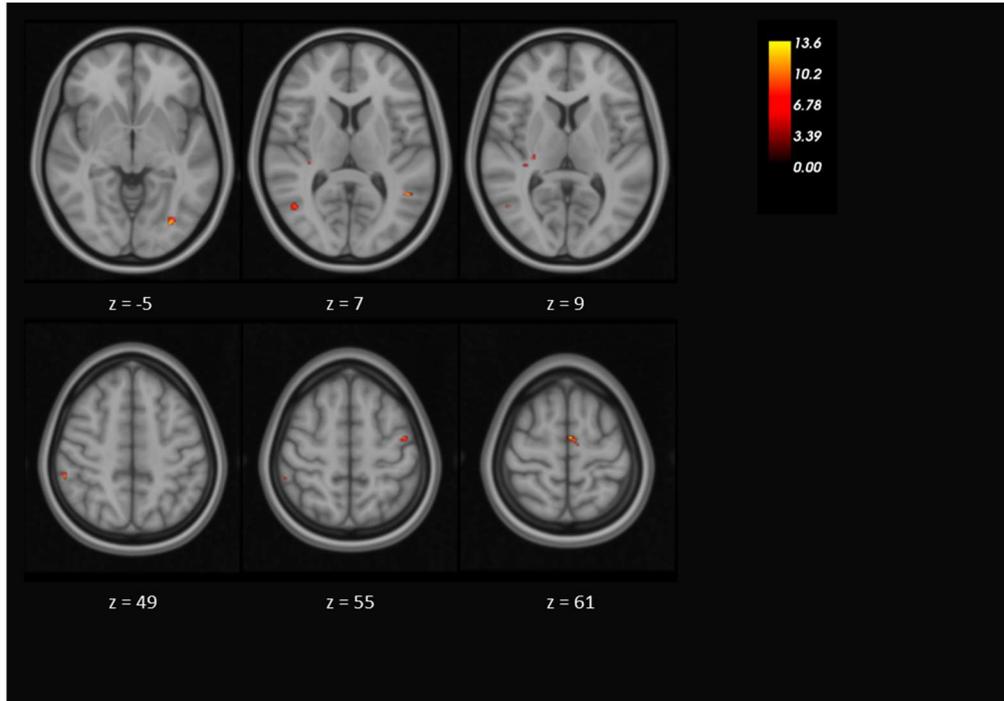
- status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Med.* 12 juin 1999;28(21):1141-8.
79. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):695-9.
 80. Goetz CG. [Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* janv 2010;166(1):1-4.
 81. Auzou P, Rolland-Monnoury V. *Batterie Clinique d'Evaluation de la Dysarthrie.* Edition Ortho. 2006.
 82. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 1960;23(1):56-62.
 83. Auquier P, Sapin C, Ziegler M, Tison F, Destée A, Dubois B, et al. [Validation of the French language version of the Parkinson's Disease Questionnaire - PDQ-39]. *Rev Neurol (Paris).* janv 2002;158(1):41-50.
 84. Woisard V, Bodin S, Puech M. [The Voice Handicap Index: impact of the translation in French on the validation]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2004;125(5):307-12.
 85. Moreau C, Ozsancak C, Blatt J-L, Derambure P, Destee A, Defebvre L. Oral festination in Parkinson's disease: Biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Movement Disorders.* 2007;22(10):1503-6.
 86. Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Hodge SM, Caviness VS, Faraone SV, et al. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia. *Schizophr Res.* avr 2006;83(2-3):155-71.
 87. Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, Makris N, Lange N, Kennedy DN, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* juill 2005;162(7):1256-65.
 88. Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS, et al. Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biol Psychiatry.* 15 avr 2007;61(8):935-45.
 89. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage.* 1 juill 2006;31(3):968-80.
 90. Sakurai Y, Momose T, Iwata M, Sudo Y, Ohtomo K, Kanazawa I. Cortical activity associated with vocalization and reading proper. *Brain Res Cogn Brain Res.* août 2001;12(1):161-5.
 91. Alario F-X, Chainay H, Lehericy S, Cohen L. The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Res.* 3 mars 2006;1076(1):129-43.

92. Kouneiher F, Charron S, Koechlin E. Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*. juill 2009;12(7):939-45.
93. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 29 mai 2007;362(1481):901-15.
94. Dosenbach NUF, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, et al. A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron*. 1 juin 2006;50(5):799-812.
95. Sakai K, Passingham RE. Prefrontal Set Activity Predicts Rule-Specific Neural Processing during Subsequent Cognitive Performance. *J Neurosci*. 25 janv 2006;26(4):1211-8.
96. Blank SC, Scott SK, Murphy K, Warburton E, Wise RJS. Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain*. 1 août 2002;125(8):1829-38.
97. Shum M, Shiller DM, Baum SR, Gracco VL. Sensorimotor integration for speech motor learning involves the inferior parietal cortex. *European Journal of Neuroscience*. 2011;34(11):1817-22.
98. Flagmeier SG, Ray KL, Parkinson AL, Li K, Vargas R, Price LR, et al. The neural changes in connectivity of the voice network during voice pitch perturbation. *Brain Lang*. mai 2014;132:7-13.
99. Schulz GM, Varga M, Jeffires K, Ludlow CL, Braun AR. Functional Neuroanatomy of Human Vocalization: An H215O PET Study. *Cereb Cortex*. 1 déc 2005;15(12):1835-47.
100. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia--normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat*. juill 2001;22(1-2):3-12.
101. Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, Blangero J, Sanghera MK, Pessoa L, et al. The functional connectivity of the human caudate: an application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage*. mars 2012;60(1):117-29.
102. Pichon S, Kell CA. Affective and Sensorimotor Components of Emotional Prosody Generation. *J Neurosci*. 23 janv 2013;33(4):1640-50.
103. McClean MD, Dostrovsky JO, Lee L, Tasker RR. Somatosensory neurons in human thalamus respond to speech-induced orofacial movements. *Brain Research*. 1990;513(2):343-7.
104. Barrett J, Pike GB, Paus T. The role of the anterior cingulate cortex in pitch variation during sad affect. *European Journal of Neuroscience*. 2004;19(2):458-64.
105. Ackermann H, Riecker A. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and a hypothesis. *Brain Lang*. mai 2004;89(2):320-8.

106. Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*. 14 nov 1996;384(6605):159-61.
107. Narayana S, Parsons MB, Zhang W, Franklin C, Schiller K, Choudhri AF, et al. Mapping typical and hypokinetic dysarthric speech production network using a connected speech paradigm in functional MRI. *Neuroimage Clin*. 1 juin 2020;27:102285.

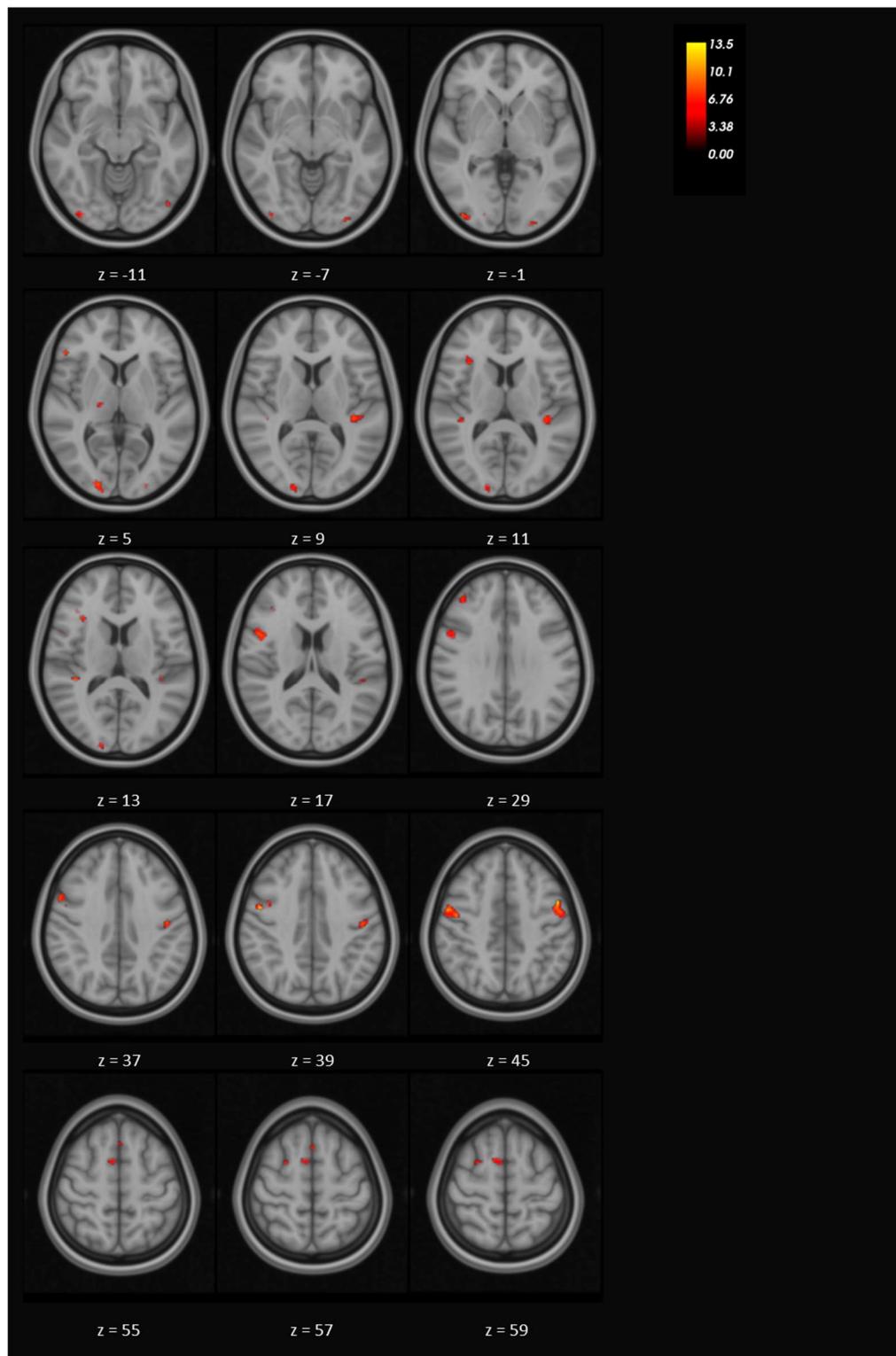
Annexes

Annexe 1 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les témoins



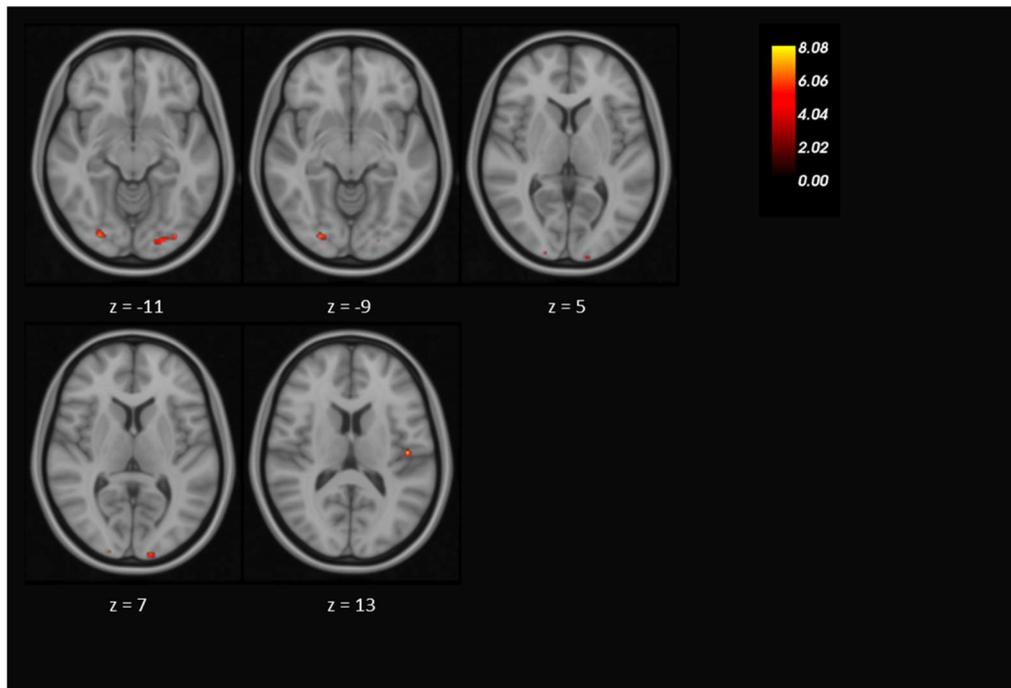
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 5

Annexe 2 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les parkinsoniens non dysarthriques



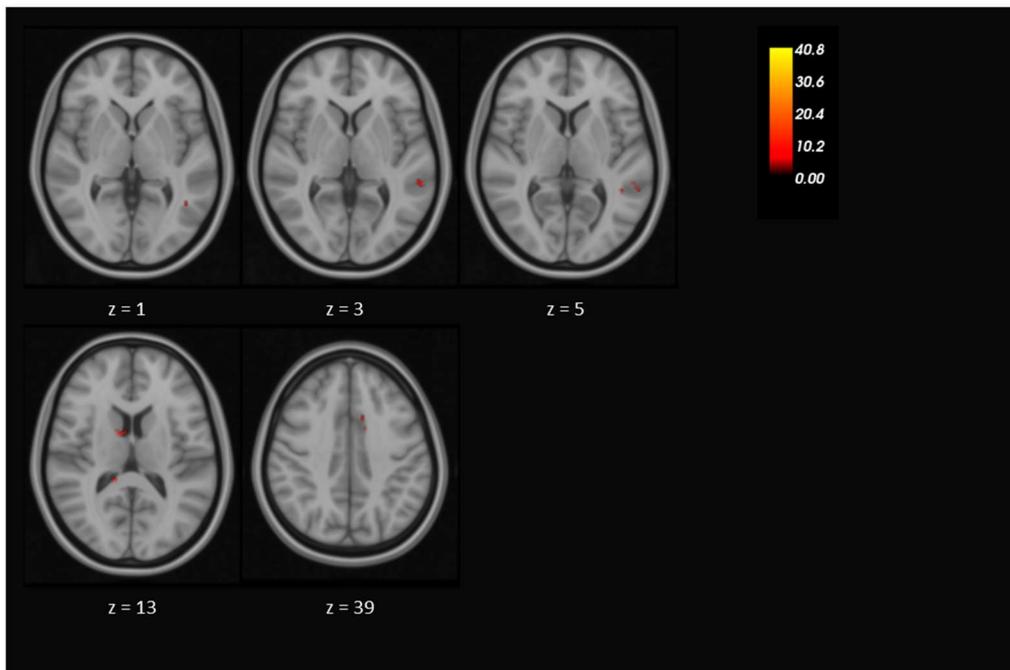
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 5

Annexe 3 : Clusters d'activation significative pour le contraste 2 Hz vs repos chez les parkinsoniens dysarthriques



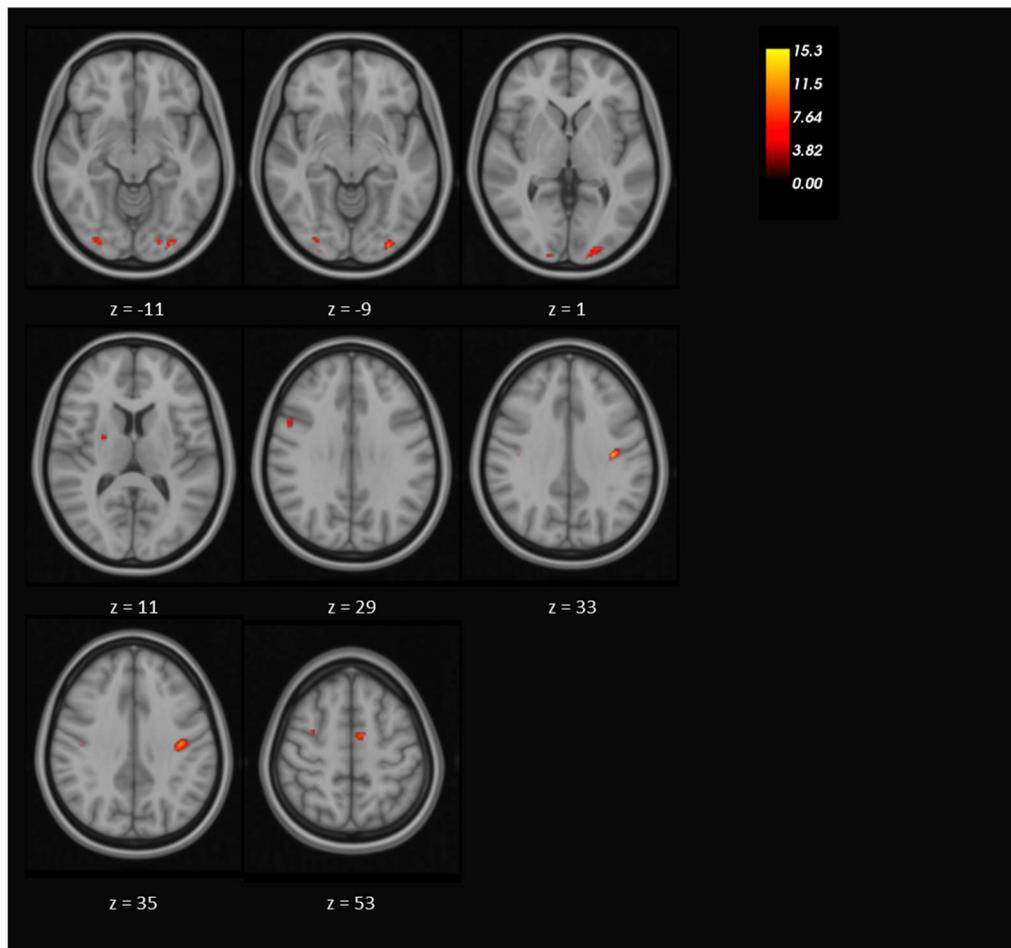
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 5

Annexe 4 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les témoins



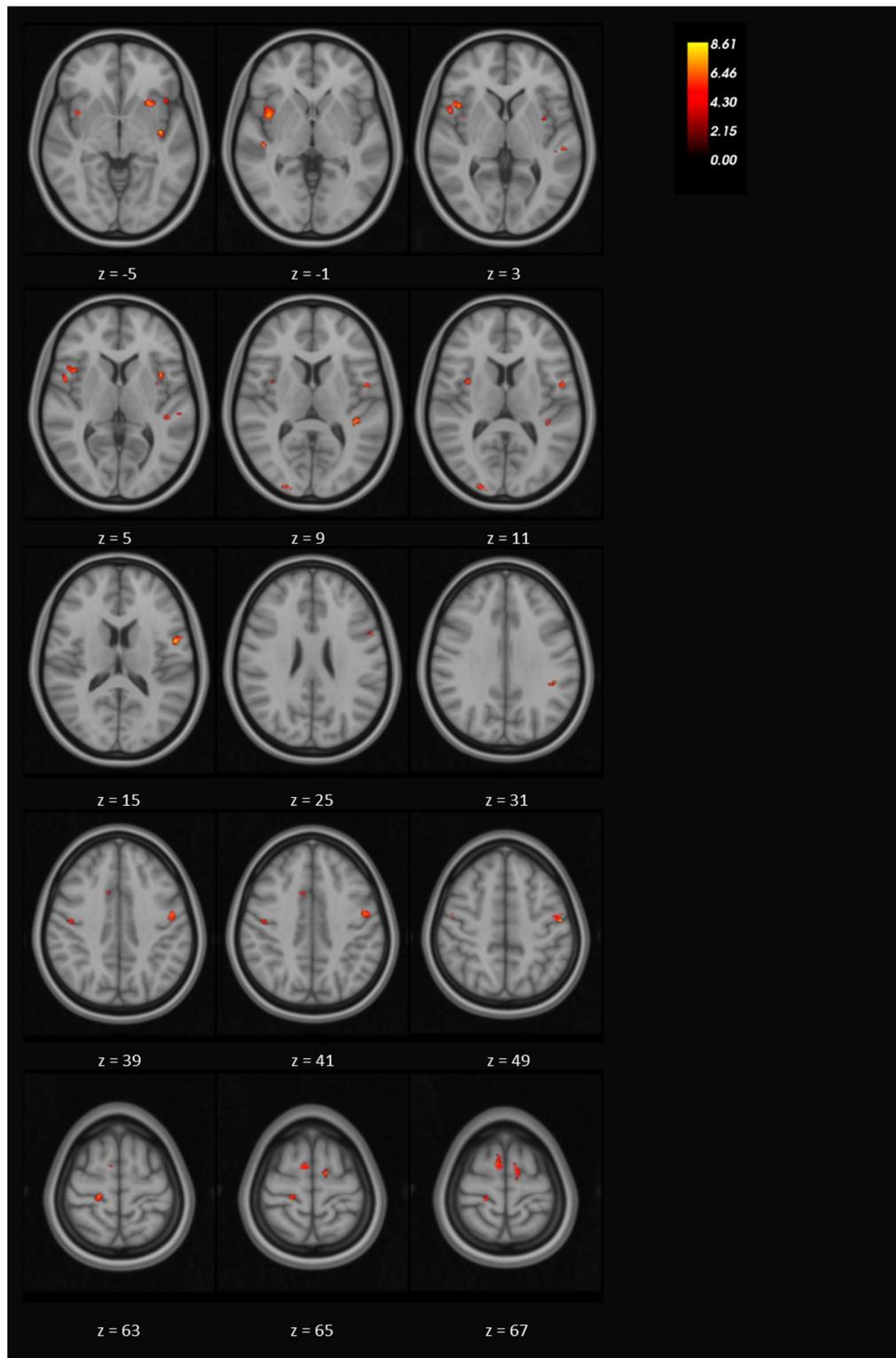
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 6

Annexe 5 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les parkinsoniens non dysarthriques



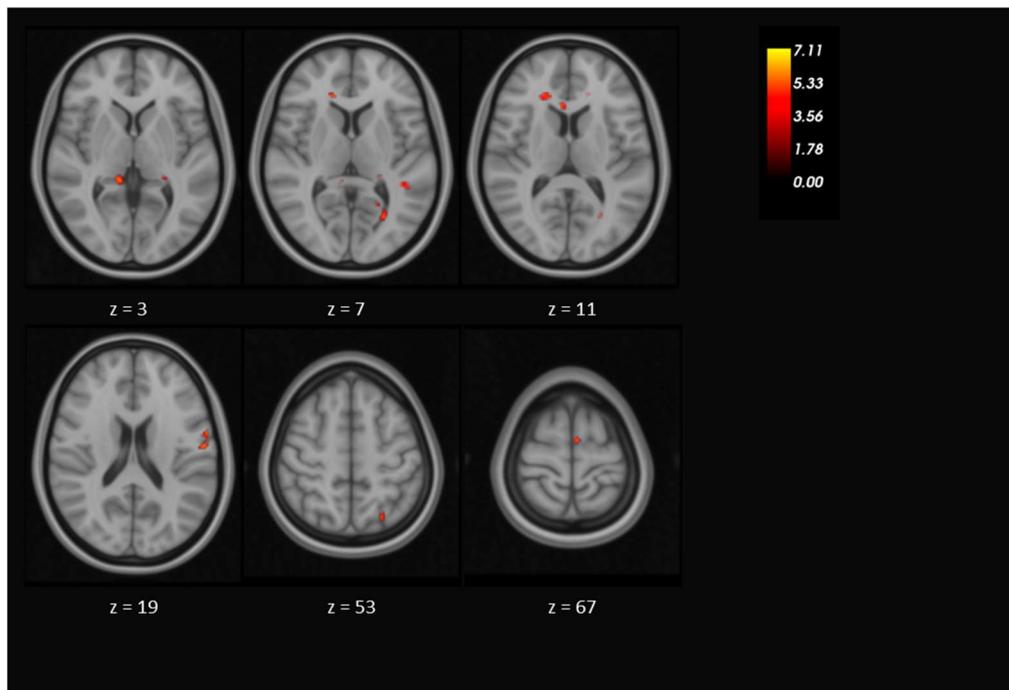
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 6

Annexe 6 : Clusters d'activation significative pour le contraste 4 Hz vs repos chez les parkinsoniens dysarthriques



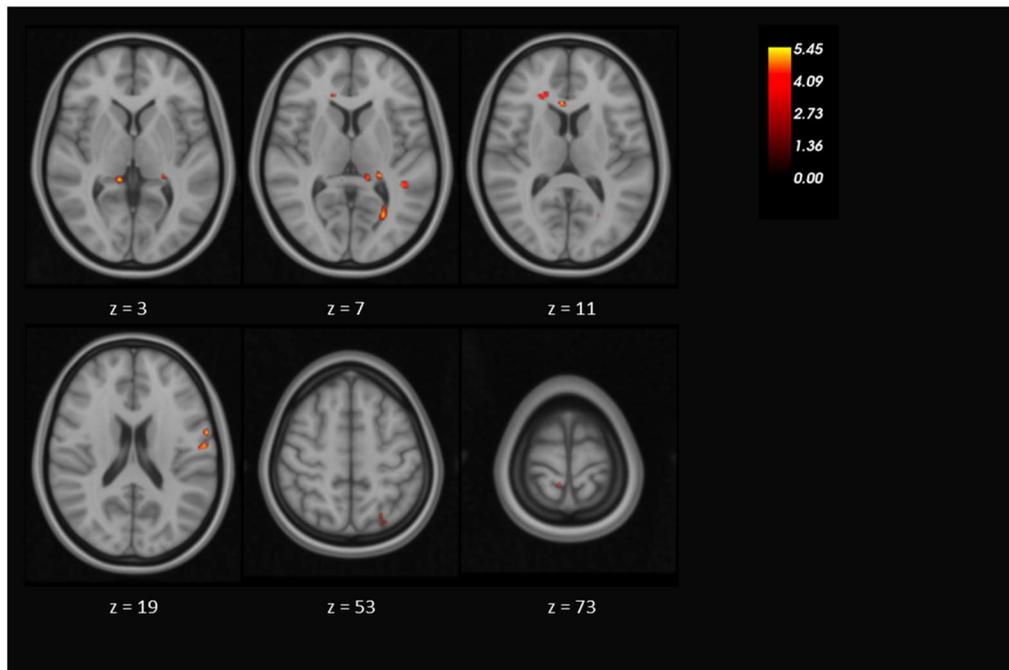
Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 6

Annexe 7 : Clusters d'activation cérébrale significativement corrélés au score perceptif, tous parkinsoniens confondus, au contraste 2 Hz versus repos



Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 7

Annexe 8 : Clusters d'activation cérébrale significativement corrélés au score perceptif, tous parkinsoniens confondus, au contraste 4 Hz versus repos



Pour l'identification des clusters, se rapporter au Tableau 7

AUTEUR : Nom : NIGUET

Prénom : Jean-Paul

Date de soutenance : Jeudi 1^{er} Octobre 2020

Titre de la thèse : Comparaison de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle entre patients parkinsoniens dysarthriques, non dysarthriques et sujets sains.

Thèse - Médecine - Lille - Année 2020

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : DES de Neurologie

Mots-clés : Maladie de Parkinson ; Dysarthrie ; IRM fonctionnelle

Résumé

Contexte : La dysarthrie est un symptôme fréquent au cours de la maladie de Parkinson, concernant 70 à 90% des patients. Elle associe plusieurs dimensions (phonation, prosodie, articulation) et répond peu aux traitements dopaminergiques ou chirurgicaux. Son traitement repose principalement sur l'orthophonie. Peu d'études portent sur les corrélats neuronaux de la dysarthrie parkinsonienne, et aucune ne compare des patients dysarthriques et non dysarthriques.

Objectif : Nous avons souhaité étudier l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle au cours d'une tâche verbale chez des patients parkinsoniens dysarthriques, non dysarthriques, et des témoins sains.

Méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, analytique, ancillaire à l'étude PRODIGY-PARK 2. 28 patients et 13 témoins étaient initialement inclus et ont bénéficié d'une évaluation neurologique et orthophonique. Une tâche diadococinétique orale a été conduite (répétition de la syllabe /pa/ à une fréquence imposée de 2 et 4Hz) durant une IRM fonctionnelle, permettant la mesure du signal BOLD. La dysarthrie était définie par un score ≥ 1 à l'item 3.1 de la MDS-UPDRS en condition ON. Une carte d'activation a été générée pour chaque groupe et chaque contraste, et les clusters d'activation significative ont été identifiés via leur coordonnées dans un atlas de référence. Enfin, la corrélation entre l'activation cérébrale et la sévérité de la dysarthrie (score perceptif de la BECD) a été étudiée.

Résultats : En raison d'artefacts de mouvements, seules les IRM de 7 contrôles, 9 patients non dysarthriques et 10 patients dysarthriques étaient analysables dans au moins l'un des deux contrastes. Au contraste 2Hz vs repos, on retrouve une activité cérébrale plus étendue chez les parkinsoniens non dysarthriques que chez les témoins ou les dysarthriques. Au contraste 4 Hz vs repos, l'activité cérébrale est plus étendue chez les parkinsoniens dysarthriques. L'activation de plusieurs régions cérébrales était corrélée à une dysarthrie plus sévère.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les patients parkinsoniens non dysarthriques pourraient avoir une qualité de parole préservée grâce à une activation cérébrale plus étendue, correspondant à une forme de compensation, qui serait absente chez les parkinsoniens dysarthriques mais pourrait être déclenchée lors d'une tâche plus complexe. Ces résultats pourraient amener à évaluer l'association à la rééducation actuelle, basée sur le travail de l'intensité, d'un travail du rythme.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Patrick HAUTECOEUR

Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Caroline MOREAU