

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

« Une étude française nationale prospective de l'impact à 1 an de la stimulation cérébrale profonde bilatérale du noyau subthalamique sur les troubles de la parole dans la maladie de Parkinson : facteurs pronostiques et propositions thérapeutiques ».

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2020 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Thomas OLLIVIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur David DEVOS

Monsieur le Professeur Serge PINTO

Monsieur le Docteur Gustavo TOUZET

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Caroline MOREAU

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

TABLE DES MATIÈRES

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | LISTE DES ABRÉVIATIONS | 1 |
| II. | RÉSUMÉ | 3 |
| III. | INTRODUCTION | 4 |
| 1. | Production normale de la parole, maladie de Parkinson et troubles de la parole | 4 |
| 2. | Méthodes d'analyses et critères de jugement des troubles de la parole dans la maladie de Parkinson | 8 |
| A. | Analyses perceptives | 8 |
| B. | Analyses acoustiques | 9 |
| C. | Analyses aérodynamiques | 10 |
| D. | Auto-évaluation de la parole et qualité de vie | 10 |
| 3. | Influence des traitements dopaminergiques sur la parole | 10 |
| A. | Sur la phonation | 10 |
| B. | Sur le débit et la prosodie | 11 |
| C. | Sur l'articulation | 11 |
| 4. | Stimulation cérébrale profonde et maladie de Parkinson | 11 |
| 5. | Noyau subthalamique (NST) | 11 |
| A. | Segmentation intrinsèque | 11 |
| B. | Tractographie et fibres adjacentes | 13 |
| 6. | Impact de la SCP du NST sur la parole : une controverse | 15 |
| A. | Modification de l'item 18 de l'UPDRS III | 15 |
| B. | Amélioration de l'intensité et du tremblement de la voix | 15 |
| C. | Description du phénotype d'aggravation | 15 |
| D. | Aggravation de l'intelligibilité | 17 |
| E. | Instabilité du rythme de parole, dégradation du débit de parole et modifications des pauses du langage | 17 |
| 7. | Facteurs prédictifs de dégradation de l'intelligibilité | 18 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 8. | Mécanismes de dégradation de la parole | 18 |
| A. | Le « medial speech » | 18 |
| B. | Le « lateral speech » | 19 |
| 9. | Connectivité et données d'imagerie fonctionnelle | 20 |
| A. | Chez les patients non stimulés | 20 |
| B. | Chez les patients SCP-NST | 21 |
| 10. | Données selon le genre | 21 |
| 11. | Réglages paramétriques de la SCP et influence sur la parole | 22 |
| A. | Algorithme de Toronto | 22 |
| B. | Directionnalité | 22 |
| C. | Importance de la stimulation gauche | 23 |
| D. | Modifications d'amplitude ou d'intensité | 24 |
| E. | Modifications de la largeur d'impulsion | 24 |
| F. | Modifications de fréquence | 24 |
| G. | Volume tissulaire activé (VTA) et énergie électrique totale délivrée (TEED) | 25 |
| H. | Stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS) | 25 |
| 12. | Objectifs et hypothèse | 26 |
| IV. | RÉFÉRENCES | 26 |
| V. | ARTICLE | 30 |
| 1. | ABSTRACT | 31 |
| 2. | ABREVIATIONS | 33 |
| 3. | INTRODUCTION | 34 |
| 4. | MATERIALS AND METHODS | 36 |
| A. | Study design and data collection | 36 |
| B. | Population | 36 |
| a) | Inclusion criteria | 36 |
| b) | Non-inclusion criteria | 36 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| c) | Period of analyse _____ | 37 |
| C. | Judgement criteria and analysis plan _____ | 37 |
| D. | Statistical analysis _____ | 39 |
| 5. | RESULTS _____ | 40 |
| A. | Patient characteristics (variables of analysis) _____ | 40 |
| B. | Results of the evolution of the 7 scores _____ | 43 |
| C. | Search for correlation between changes in score 1, 2, 3 and 7 and 36 of the variables tested _____ | 44 |
| D. | Correlation between variables and evolution status of score 1 _____ | 47 |
| E. | Representation of the distribution of MDS-UPDRS III.1 scores at V0 ON, according to the evolution status of score 1 _____ | 48 |
| 6. | DISCUSSION _____ | 49 |
| VI. | RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE _____ | 56 |
| VII. | DISCUSSION _____ | 60 |
| VIII. | RÉFÉRENCES DE LA DISCUSSION _____ | 67 |
| IX. | ANNEXES DE L'INTRODUCTION DE THESE _____ | 70 |
| | Annexe 1 : échelle MDS-UPDRS III.1 ou item 18 _____ | 70 |
| | Annexe 2 : échelle VIH-30 : VOICE HANDICAP INDEX-30 items _____ | 71 |
| | Annexe 3 : échelle VIH-10 : VOICE HANDICAP INDEX-10 items _____ | 72 |
| X. | ANNEXES TO THE ARTICLE _____ | 73 |
| | Annex 1 : eligibility criteria for bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease _____ | 73 |
| | Annex 2 : Montreal Cognitive Assessment _____ | 74 |
| | Annex 3 : échelle MDS-UPDRS III.1 ou item 18 _____ | 75 |
| | Annex 4 : Simplified Intelligibility Score (SIS) _____ | 76 |
| | Annex 5 : PDQ-39 (3 pages) _____ | 77 |
| | Annex 6 : ECMP-part 1 _____ | 80 |

| | |
|---|----|
| Annex 7 : MDS-UPDRS I.3 and I.4 | 81 |
| Annex 8 : HAM-A | 82 |
| Annex 9 : MDS-UPDRS II.1 | 83 |
| Annex 10 : FOG questionnaire (3 pages) | 84 |
| Annex 11 : MINI BEST (2 pages) | 87 |
| Annex 12 : Origin of patients included in the study | 89 |

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| AIDS | : ASSESSMENT OF INTELLIGIBILITY IN DYSARTHIC SPEAKERS |
| AMS | : AIRE MOTRICE SUPPLÉMENTAIRE |
| AMSD | : ASSESSMENT OF MOTOR SPEECH FOR DYSARTHRIA |
| aDBS | : ADAPTATIVE DEEP BRAIN STIMULATION |
| CGIS | : CLINICAL GLOBAL IMPRESSION OF SEVERITY |
| cZI | : ZONA INCERTA CAUDALE |
| COV | : COEFFICIENT OF VARIANCE |
| DDK | : DIADOCHOKINESIS |
| ECMP | : EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON |
| ECD | : EVALUATION CLINIQUE DE LA DYSARTHRIE |
| EV | : ESPACE DES VOYELLES |
| F0 | : FREQUENCE FONDAMENTALE |
| FH | : CHAMPS DE FORREL H OU FAISCEAU DE FORREL H |
| FOG | : FREEZING OF GAIT |
| fDRT | : FAISCEAU DENTATORUBROTHALAMIQUE |
| GPI | : GLOBUS PALLIDUS INTERNE |
| GRBAS | : GRADE, BREATHNESS, ROUGHNESS, ASTHENICITY, STRAIN |
| HD | : HYPOKINETIC DYSARTHRIA |
| LEDD | : LEVODOPA EQUIVALENT DAILY DOSE |
| LSVT | : LEE SILVERMAN VOICE TREATMENT |
| MDS-UPDRS | : MOVEMENT DISORDER SOCIETY- UNIFIED PARKINSON DISEASE RATING SCALE |
| MOCA | : MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT |
| MP | : MALADIE DE PARKINSON |
| nhR | : NOISE TO HARMONICS RATIO ou RATIO HARMONICS/BRUIT SONORE |

| | |
|----------------|--|
| NST | : NOYAU SUBTHALAMIQUE |
| PHRC | : PROGRAMME HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE |
| PIO | : PRESSION INTRA-ORALE |
| PP | : PRODUCTION DE LA PAROLE |
| PS | : PAROLE SILENCIEUSE |
| PT | : PYRAMIDAL TRACT |
| SCP | : STIMULATION CEREBRALE PROFONDE |
| SIS | : SIMPLIFIED INTELLIGIBILITY SCORE |
| SCP-NST | : STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DU NOYAU SUBTHALAMIQUE |
| SCP-GPI | : STIMULATION CEREBRALE PROFONDE DU GPI |
| SPL | : SOUND PRESSURE LEVEL ou NIVEAU DE PRESSION DU SON |
| STSD | : SEMITONE STANDARD DEVIATION |
| SVP | : SUSTAINED VOWEL PHONATION |
| SWT | : STAND UP AND WALKING TEST |
| TEED | : TOTAL ELECTRICAL ENERGY DELIVERED |
| TFS | : TIME FOR SWALLOWING |
| VAI | : VOWEL ARTICULATION INDEX |
| VFS | : VARIABLE FREQUENCY STIMULATION |
| VHI | : VOICE HANDICAP INDEX |
| VTA | : VOLUME OF ACTIVATED TISSU |
| ZI | : ZONA INCERTA |

II. RÉSUMÉ

Contexte : L'effet de la stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique sur la parole dans la maladie de Parkinson, bien que longuement étudiée, fait encore débat. Ce symptôme axial de la maladie semble plutôt s'aggraver en post-opératoire, mais les résultats sont très hétérogènes en termes d'outil de mesure ou de taille d'échantillon et les facteurs prédictifs d'aggravation de la parole sont peu connus.

Objectifs : 1) Décrire l'évolution de scores de parole sur une large cohorte à 1 an de la chirurgie. 2) Recherche de facteurs prédictifs de l'évolution postopératoire de la parole, par corrélation entre variables d'analyse et scores d'évolution de parole.

Méthode : Les données de 467 patients issues de la cohorte française du PHRC national PREDISTIM ont été récoltées en préopératoire (V0) et à 1 an de la chirurgie (V1). La première analyse descriptive a consisté en un calcul de 7 scores : score 1 (MDS-UPDRS III.1 VO ON - MDS-UPDRS III.1 V1 Drug ON Stim ON appelé BEST ON), score 2 (MDS-UPDRS III.1 VO OFF - MDS-UPDRS III.1 Drug OFF Stim ON), score 3 (MDS-UPDRS III.1 V1 Drug OFF Stim OFF (appelé WORST OFF) - MDS-UPDRS III.1 Drug OFF Stim ON), score 4 (MDS-UPDRS III.1 V1 WORST OFF - MDS-UPDRS III.1 Drug ON stim OFF), score 5 (MDS-UPDRS III WORST OFF – MDS-UPDRS III Drug OFF Stim ON), score 6 (MDS-UPDRS III WORST OFF – MDS-UPDRS III Drug ON Stim OFF), score 7 (score d'intelligibilité V0 – V1).

La seconde analyse a consisté en un calcul de corrélation entre 36 variables préopératoires sélectionnées au préalable et l'évolution des scores 1, 2, 3 et 7. Puis, une nouvelle variable « évolution du score 1 » en 3 statuts : amélioration – stabilité – dégradation, a été créée, permettant la recherche d'une association statistique entre le statut d'évolution du score 1 et l'une des 36 variables sélectionnées. Enfin, nous avons représenté les scores MDS-UPDRS III.1 à V0 des patients pour chacun des 3 statuts d'évolution.

Résultats : Nous n'avons observé aucune modification significative des 7 scores mentionnés. Une faible intensité du contact thérapeutique gauche a été retrouvée comme étant corrélée significativement (Pearson) à l'évolution des scores 1, 2, et 3. Concernant le score 1 : il existait

une corrélation significative (Pearson) entre la durée d'évolution de la maladie, la sévérité de la maladie mesurée à V0, et un faible score de MOCA mesuré à V0. Concernant le score 2, il existait une corrélation significative (Pearson) entre la présence d'une apathie, une forte dopasensibilité et l'intensité des fluctuations motrices. En conditions thérapeutiques (score 1), 2/3 des patients présentaient une stabilité ou une amélioration de leur parole, tandis que seuls 1/3 des patients présentaient une dégradation significative. Les facteurs associés à une détérioration de la qualité vocale à 1 an étaient une maladie peu sévère (CGIS) ($p=0,006$), une durée d'évolution de la maladie courte ($p=0,008$), une intensité de stimulation élevée ($p<0,001$). 80,4% des patients présentant une amélioration de leur parole (score 1) étaient des hommes.

Conclusion : Cette étude réalisée sur 467 patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde bilatérale du noyau subthalamique dans l'ensemble des centres experts de France révèle que la stimulation cérébrale n'altère pas significativement la parole à 1 an. Elle révèle également certains facteurs de risque moteurs (durée d'évolution courte, peu sévère, faiblement dopasensible, mais présentant de fortes fluctuations motrices), non moteurs (absence de déclin cognitif, apathie), ainsi que l'effet des réglages (forte intensité de stimulation sur le contact thérapeutique gauche) dans la genèse et l'aggravation de la dysarthrie de ces parkinsoniens opérés. Ces résultats devraient nous aider à mieux sélectionner, et informer les patients ainsi qu'à permettre une meilleure optimisation des réglages de stimulation.

III. INTRODUCTION

1. Production normale de la parole, maladie de Parkinson et troubles de la parole

La production de la parole passe par deux composantes : la voix et l'articulation. La voix est le résultat d'une combinaison entre l'expiration et la phonation par contraction des muscles laryngés qui permet la vibration des cordes vocales. L'articulation structure le son. La dysarthrie est définie par l'altération d'une production motrice (1).

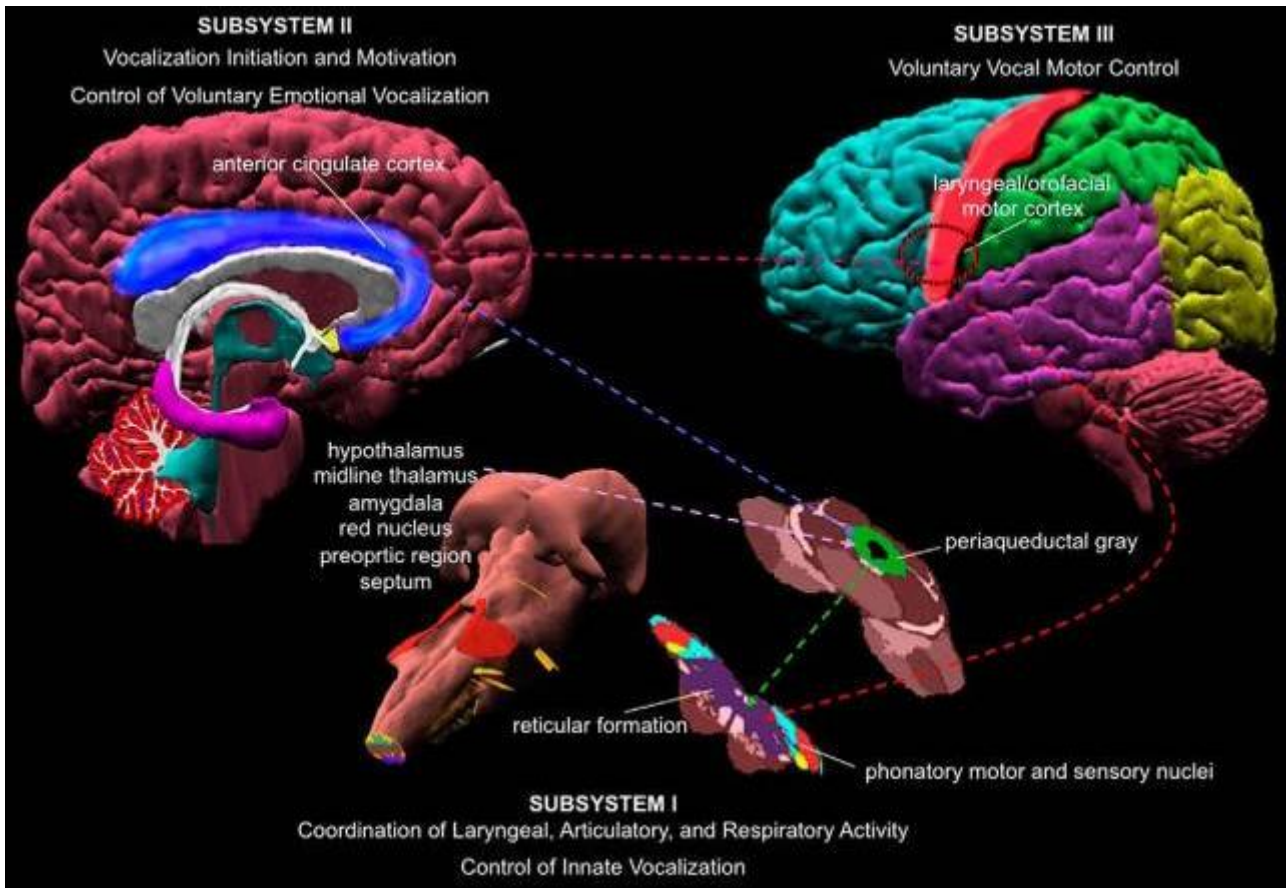


Figure 1- tirée de l'article « *New Developments in Understanding the Complexity of Human Speech Production* » Kristina Simonyan et al. 2016.

Cette illustration tirée d'un article de 2016 par Simonyan et al., propose une organisation de la production de la parole en 3 sous-systèmes : le premier composé de noyaux situés dans la partie inférieure du tronc cérébral et dans la moelle épinière intervient essentiellement dans le contrôle des vocalisations innées. Le second, composé de la substance grise périaqueducule, des structures limbiques et du cortex cingulaire intervient dans l'initiation de la vocalisation, dans la motivation, et dans l'expression de la vocalisation émotionnelle volontaire. Enfin, les études utilisant l'électrocorticographie, apportant une précision jusqu'ici inégalée, ont permis de mieux analyser le rôle du cortex moteur laryngé et orofacial intervenant dans le contrôle de la motricité vocale volontaire (2). La substance grise périaqueducule permettrait la coordination entre respiration et phonation (3). Actuellement, l'organisation de l'activation des neurones au sein du cortex moteur primaire ventral n'est pas complètement élucidée : cette organisation représente-elle la cinématique du mouvement, les cibles acoustiques de la production vocale, ou bien des caractéristiques plus complexes, telle que la trajectoire du mouvement vocal ou les

gestes permettant la vocalisation ? Il existe également une interaction du cortex moteur primaire avec diverses zones corticales pour permettre la production de la parole. Ces zones corticales impliquées concernent notamment le gyrus temporal postérosupérieur et ses cellules « d'erreur auditive », le gyrus frontal inférieur (zone de Broca), impliqué dans le contrôle du rythme et de la planification de la parole (2). Brown et al. suggèrent que nous pouvons séparer les zones corticales impliquées dans le contrôle de la parole en deux parties : cortex moteur laryngé, cortex prémoteur, zones du cervelet et AMS sont les principales zones corticales activées puis suivent les autres, appelées zones corticales secondaires de la parole (4). Les structures temporelles telles que le cortex insulaire et le cortex auditif sont activées par la prononciation de mots sans signification. L'activation auditive est un retour de sons prononcés mais le rôle insulaire est beaucoup plus difficile à analyser. Le cortex insulaire gauche joue un rôle dans la précision des mouvements. Les structures sous-corticales telles que les noyaux gris centraux et le cervelet participent également à la régulation de la parole (2). Le striatum dorsal postérieur intervient notamment dans la coordination et l'exécution des mouvements. Le cervelet (notamment les lobules 6 et 8 (4)) coordonne les mouvements en recevant un rétrocontrôle d'informations sensorielles. L'une des hypothèses défendues par Rektorova et al. et développée ci-dessous, est que le dysfonctionnement des noyaux gris centraux, comme celui de la maladie de Parkinson, est compensé par une suractivation de certaines des zones corticales (3).

La parole résulte également de l'interaction entre l'articulation et la modulation prosodique. La prosodie transmet des informations qui ne sont pas contenues dans la couche verbale du langage, c'est sa composante suprasegmentale (1).

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative causée par la perte de neurones dopaminergiques dans la pars compacta du locus niger. Les troubles de la parole font partie intégrante des signes cliniques de la maladie. Les 3 principaux types de dysfonctionnements cortico-sous-corticaux intervenant dans les troubles de la maladie de Parkinson sont résumés ci-dessous dans cette figure tirée d'une review de 2004 de Pinto et al.

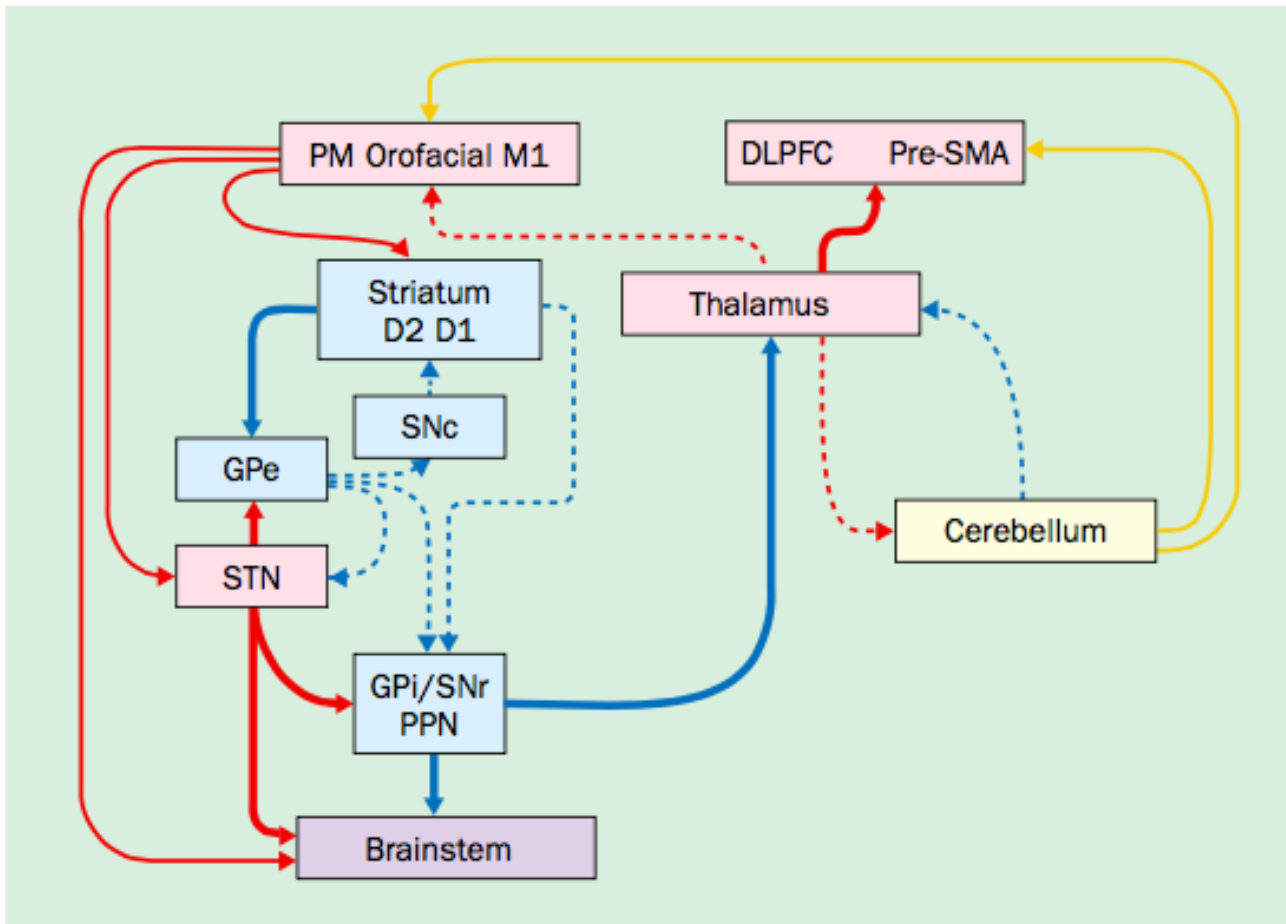


Figure 2 - tirée de « *Treatments for dysarthria in Parkinson's disease* », Pinto et al., 2004. Anomalies de l'activation cérébrale pendant la parole dans la MP. Les trois principaux types de dysfonctionnement cérébrocortical pendant la parole dans la MP sont : une suractivation de la partie rostrale du pré-SMA et du cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral (DLPFC) ; une sous-activation du cortex M1 orofacial ; et une sous-activation du cervelet. Ces résultats renforcent le fait que deux voies neuronales parallèles sont impliquées dans le contrôle moteur de la production de la parole : les ganglions de la base sont impliqués dans la première et le cervelet dans la seconde. Dans la MP, le dysfonctionnement de la première voie semble affecter la seconde. D1, D2=D1 et D2 récepteurs striataux de dopamine ; GPe=globus pallidus externe ; GPi=globus pallidus interne ; M1 orofacial=cortex moteur primaire correspondant à la somatotopie orofaciale ; PM=cortex moteur primaire ; PPN=noyau pédiculopontin ; SNc=substantia nigra pars compacta ; SNr=substantia nigra pars reticulata ; STN = noyau subthalamique ; lignes rouges = projections glutamatergiques excitatrices ; lignes bleues = projections GABAergiques inhibitrices ; lignes pointillées = sous-activité de la projection, et l'épaisseur des lignes continues représente la gamme des activités supposées normales (minces) et hyperactives (épaisses) ; lignes jaunes = connexions corticocérébelleuses.

La dysarthrie hypokinétique est classiquement connue comme un symptôme très faiblement voire non dopaminergique et peut s'aggraver après la chirurgie. Elle peut rapidement nuire à la qualité de vie des patients et à leurs interactions sociales. Deux études de 1978 et 1998 ont montré que la dysphonie (89%) était beaucoup plus fréquente que la dysarthrie (45%) et les anomalies du débit de parole (20%). La dysphonie semble apparaître plus tôt que les troubles de l'articulation et du rythme qui nuisent à l'intelligibilité. L'item 18 de la MDS-UPDRS, soit le III.1 (annexe 1) reflète l'évolution de la maladie: les niveaux 1 et 2 sont liés à l'hypophonie et à

la dysprosodie, tandis que les niveaux 3 et 4 concernent l'intelligibilité et la dysarthrie (5). Dans la MP, les altérations peuvent concerner des parties isolées ou associées du système, on parle de dysarthro-pneumo-phonie (3). Le phénotype des troubles de la parole de la MP comprend des consonnes imprécises (les occlusives étant perçues parfois comme des fricatives (6)), une absence de variation du volume sonore qui est de faible intensité, une fréquence ou hauteur anormale, peu variable, de brèves accélérations de la parole, un tremblement de la voix, une voix enrouée, une qualité de voix haletante, des sons répétés, une hypernasalité, un débit anormal et très variable (7)(8).

2. Méthodes d'analyses et critères de jugement des troubles de la parole dans la maladie de Parkinson

Les mesures électromyographiques, les mesures oromotrices telles que la force des lèvres, les analyses de mouvement de la parole telles que l'analyse de la langue sont volontairement non détaillées car elles sont notamment peu reproductibles (9).

A. Analyses perceptives

On appelle perceptif ce que l'auditeur perçoit. C'est le gold standard de l'analyse de la dysarthrie, utilisé dans les travaux sémiologiques de neurologie pour décrire les différents types de dysarthrie (10).

L'échelle GBRAS (Hirano, 1989) est une échelle globale et perceptive utilisée pour graduer la dysphonie, selon cinq items : chaque item est noté en 4 grades : normal, léger, modéré et sévère (de 0 à 3) (10).

L'item 18 de la MDS-UPDRS (III.1) est un outil imprécis et peu reproductible pour évaluer la parole. C'est avec l'expression faciale, la seule partie de la section motrice, qui a une mauvaise fiabilité inter-observateurs selon deux études (11). Il reste néanmoins pratique car utilisé dans le monde entier et correspond également à une analyse perceptive. A noter que le discours n'intervient que pour 4 points sur 108 sur le MDS-UPDRS III. Özsancak et al. (2002) ont mis en

évidence une corrélation entre les altérations perceptives et la baisse du score d'intelligibilité (5).

Une grille française, intitulée « évaluation perceptive de la dysarthrie » (Parais et Auzou, 2001), a été développée afin de rassembler les critères les plus courants dans la littérature, pour caractériser les traits vocaux (10).

Le degré de compréhension du message verbal indique l'intelligibilité. C'est le résultat de tous les composants de langage décrits. Les tests ont été validés dans différentes langues : en anglais pour le Frenchay Dysarthria Assessment (FDA, Enderby, 1983), ou Assessment of Intelligibility in Dysarthric Speakers (AIDS), en français pour l'évaluation clinique de la dysarthrie (ECD, Auzou et al., 1998). Le dernier donne un score d'intelligibilité sur 24, et on parle de dysarthrie si le score est égal ou inférieur à 23. L'ECD contrairement à d'autres tests ("Test phonétique d'intelligibilité" et "Test Lillois de communication") ne donne pas l'information des erreurs phonétiques encourues. Ces méthodes indiquent le pourcentage de mots compris par un locuteur de la même langue maternelle (10). AIDS, est l'outil le plus utilisé à travers le monde pour évaluer l'intelligibilité, il nécessite la lecture de 22 phrases, chacune de 5 à 15 mots pour un total de 220 mots (12).

B. [Analyses acoustiques](#)

C'est une mesure instrumentale et paraclinique. La voix notamment étudiée par les composantes suivantes: fréquence fondamentale (F0), intensité et timbre (5). Skodda et al., apportent des définitions de ces paramètres de la parole (12).

La MP est connue pour être caractérisée par une augmentation de F0, qui semble être un mécanisme compensatoire à la fuite d'air entre les cordes vocales pendant l'expiration. Le manque de rapprochement glottique est corrigé par l'augmentation de l'étirement des cordes vocales. Il faut être prudent lors de l'interprétation de l'augmentation de F0 car l'âge l'augmente spontanément, et change selon le sexe du locuteur. F0 est également moins variable, responsable d'un discours monotone (5). « Jitter » correspond à une instabilité fréquentielle

(microperturbations) cycle à cycle (13). La prosodie est indirectement étudiée en rapportant l'écart type de F0, ou l'écart type des demi-tons (STSD), représentant une mesure de la variabilité de la hauteur (13)(14).

C. Analyses aérodynamiques

Ils comprennent les pressions, les flux d'air et aussi les mouvements respiratoires grâce à la cinématique de la paroi thoracique. Ces paramètres sont souvent mesurés simultanément. Les consonnes imprécises sont liées à de faibles mouvements articulatoires. Une faible intensité sonore peut facilement être liée à de faibles pressions sous-glottiques, qui sont indirectement évaluées par une faible pression intra-orale (PIO) dans la MP par rapport aux témoins (15).

D. Auto-évaluation de la parole et qualité de vie

Faiblement utilisées, car peu validées, ces évaluations sont surtout utilisées dans l'étude de la dysphonie. Ces outils doivent être adaptés au niveau de handicap : une appréciation de l'intelligibilité est plus adaptée aux stades tardifs du trouble alors que les analyses perceptives sont adaptées aux troubles légers (5).

L'échelle d'auto-évaluation de la voix la plus utilisée est l'index de handicap vocal (VHI), créé par Jacobson et al. Deux versions sont disponibles et citées ci-dessous en français : VIH-30 (annexe 2) et VIH-10 (version abrégée, annexe 3). Le VHI-30 comprend 30 items, divisés en 3 parties : physique (10 items), fonctionnel (10 items) et émotionnel (10 items) (1). Nous pouvons trouver une corrélation entre le VHI et les scores d'intelligibilité, ce qui renforce l'idée que les patients perçoivent bien leurs difficultés d'élocution. Remarquez qu'au contraire, il n'y a pas de corrélation entre le VHI et l'item 18 de la MDS-UPDRS (16).

3. Influence des traitements dopaminergiques sur la parole

A. Sur la phonation

Des résultats discordants sont soulignés par Pinto et al. dans une étude mettant en évidence une amélioration du « sound pressure level », ou une augmentation de la fréquence fondamentale après administration de levodopa. A l'inverse Poluha et al. en 1998 ne

retrouvaient pas de modification phonatoire après administration de levodopa. Cela souligne l'existence possible d'une variabilité de l'effet médicamenteux sur la phonation, selon l'avancée de la maladie et de la dysarthrie (8).

B. [Sur le débit et la prosodie](#)

La même équipe rapporte une amélioration de la variabilité de hauteur, des modifications des fluences, mais pas de modification du débit de parole après administration de levodopa (8).

C. [Sur l'articulation](#)

Enfin, les études électromyographiques démontrent que la levodopa diminue l'hypertonie labiale et améliore les mouvements mandibulaires restaurant ainsi le contrôle moteur lors de la parole. Cependant, la force des organes de la parole serait altérée et ceux-ci seraient moins précis. Certains résultats sont contradictoires mais les seuls à être constants sont ceux concluant à une amélioration de la motilité labiale (8).

4. [Stimulation cérébrale profonde et maladie de Parkinson](#)

Le premier traitement chirurgical de la MP a été introduit en 1987 par Benabid et al. Depuis 1987, il a été considérablement développé dans le monde entier grâce, entre autres, aux progrès de l'imagerie médicale. Les deux principales indications du traitement chirurgical de la maladie de Parkinson sont les tremblements résistants aux médicaments et les fluctuations motrices liées à la levodopa (17). Les critères d'inclusion sont repris dans le tableau II de l'article de Fraix et al. en annexe (17).

5. [Noyau subthalamique \(NST\)](#)

A. [Segmentation intrinsèque](#)

Le NST a une orientation en bas en en avant. Il est asymétrique avec la partie antéro-médio-inférieure plus fine que sa partie dorsolatérale qui est plus globuleuse (18). Les zones les plus dorsolatérales du noyau ont des connexions motrices (avec une somatotopie des membres inférieurs dans les régions plus médiales, et des membres supérieurs dans la partie la plus

latérale), alors que celles plus antéromédiales un rôle cognitif et affectif (19). Le NST peut être radiologiquement identifié en IRM grâce aux séquences pondérées T2 avec un long temps d'acquisition (17).

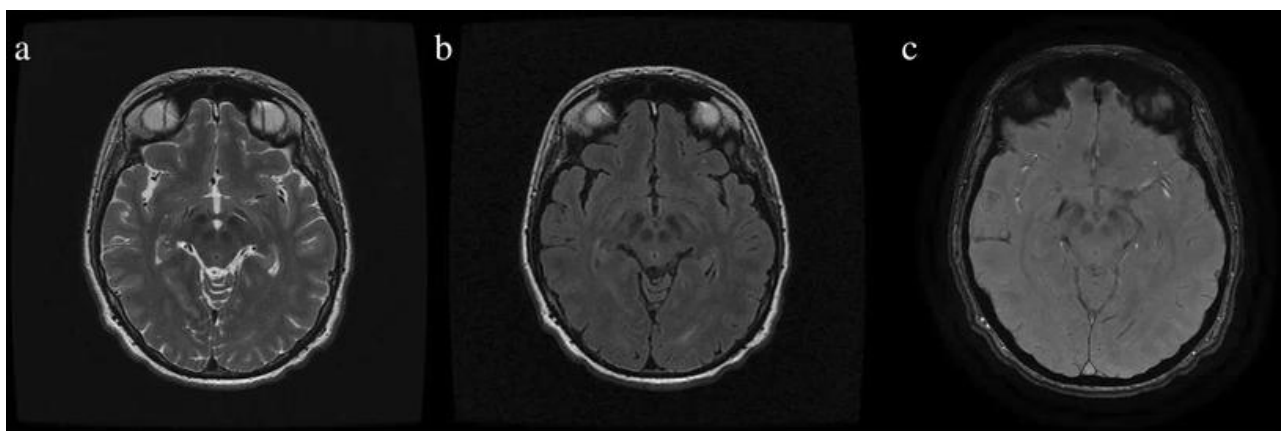


Figure 3 - tirée de l'article « Accuracy of subthalamic nucleus targeting by T2, FLAIR and SWI-3-Tesla MRI confirmed by microelectrode recordings » qui permet un exemple de visualisation du NST sur IRM 3-T en séquence pondérée T2 (a), en séquence FLAIR (b) et en SWI coupes axiales.

Des effets secondaires peuvent directement être mis en lien avec les zones stimulées anatomiquement : c'est le cas des effets secondaires neuropsychologiques ou psychiatriques en cas de stimulation de la portion antérieure du NST, connectée aux zones limbiques (18).

Bien qu'il soit bien connu que le NST exerce son activité sur le cortex à travers le pallidum interne, la substance noire réticulée et le thalamus, en 1996, Nambu et al. ont mis en évidence (en utilisant le modèle de singe et la microstimulation), une double représentation somatotopique motrice du NST (connexion directe entre les parties latérales du noyau et le cortex moteur primaire, et entre le noyau médial et l'AMS). La modulation de l'activité neuronale corticale par la SCP-NST pourrait être basée sur un indice de représentation topographique où les parties du corps les plus représentées dans le cortex moteur primaire sont les plus sensibles à la stimulation. Ainsi, ce modèle pourrait expliquer l'amélioration partielle des signes axiaux par la SCP-NST (15). Josue M. Avecillas-Chasin et al. ont mené une étude en décembre 2018 dans laquelle ils réalisent une segmentation du NST en 4 parties : le NST moteur mNST qui comprend 2 parties : celle liée à l'aire motrice supplémentaire plutôt centrale amsNST, et celle plus dorsolatérale liée au cortex moteur primaire, m1NST. Le reste, ventromédial, est nommé nmNST pour non-moteur NST, c'est la partie qui reçoit des projections limbiques et

associatives. Sans surprise, les études de corrélation clinique associées au calcul de recouvrement volume de tissu activé (VTA) et zones du NST citées, ont montré que : la stimulation du NST moteur améliorerait le syndrome akinéto-rigide controlatéral ainsi que le score moteur de la MDS-UPDRS, celle de l'amsNST améliore la bradykinésie, mais pas celle du nmNST. C'est d'ailleurs la stimulation de la zona incerta (ZI) qui permet d'obtenir les meilleurs résultats sur le plan moteur (18). Ils ont également mis en évidence une amélioration de la fluence verbale catégorique proportionnelle au pourcentage de VTA out (20).

B. Tractographie et fibres adjacentes

Le NST est encadré par : au-dessus directement en contact avec la ZI, latéralement par la capsule interne et ses faisceaux pyramidaux. En avant, on retrouve les zones limbiques, médialement on retrouve le noyau rouge ainsi que les radiations prélemnisciales (12). La figure 1 extraite d'un article de Nakano et al. résume bien cette organisation anatomique (21).

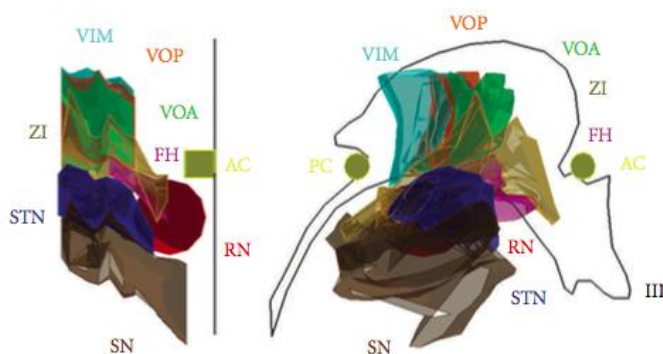


FIGURE 1: A three-dimensional atlas of the subthalamic nucleus and its adjacent structures (3D-Subthalamus). Left: anterior view. Right: right outside view. VIM: ventrointermedius, VOP: ventralis oralis posterior, VOA: ventralis oralis anterior, ZI: zona incerta, FH: field of Forel H, RN: red nucleus, SN: substantia nigra, STN: subthalamic nucleus, AC: anterior commissure, PC: posterior commissure, and III third ventricle.

Figure 4 - tirée de « *Computed Three-Dimensional Atlas of Subthalamic Nucleus and Its Adjacent Structures for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease* » de Nakano et al. 2011.

La ZI, faite de substance blanche recouvre la partie supérieure du NST comme un manteau. Elle contient plusieurs faisceaux dont les 3 suivants qui concourent vers la partie ventrolatérale du thalamus : le tractus **cérébellothalamique**, le tractus **pallidothalamique** (ansa lenticularis + fasciculus lenticularis (22)), et le système **lenticulothalamique** de la formation réticulaire mésencéphalique. Les fibres pallidofugales sont plus antérieures que les fibres

cérébellothalamiques. De façon encore plus médiale, on retrouve le faisceau dentatorubrothalamique (fDRT), fait de fibres liant les noyaux cérébelleux au noyau rouge, avant de rejoindre le thalamus (23). Les champs de Forrel H (FH), représentent également des faisceaux qui sont antéromédiaux par rapport au NST avec la même orientation. La ZI tout comme les FH sont des zones validées de stimulation. Murata et al. ont effectivement démontré l'intérêt de stimuler chez 8 patients parkinsoniens la ZI en cas de tremblement invalidant. L'une des conclusions de cette étude serait que les axones sont plus excitable que les corps cellulaires eux-mêmes. Les dyskinésies, dans le cas de la chirurgie du GPI sont diminuées par un mécanisme direct, contrairement à celles dans le cas de la chirurgie du NST, où c'est la diminution du traitement dopaminergique qui en est à l'origine. Cependant, 2 cas ont été décrits avec diminution des dyskinésies sans diminution de la LEDD. Ces cas correspondaient à une stimulation des FH (18).

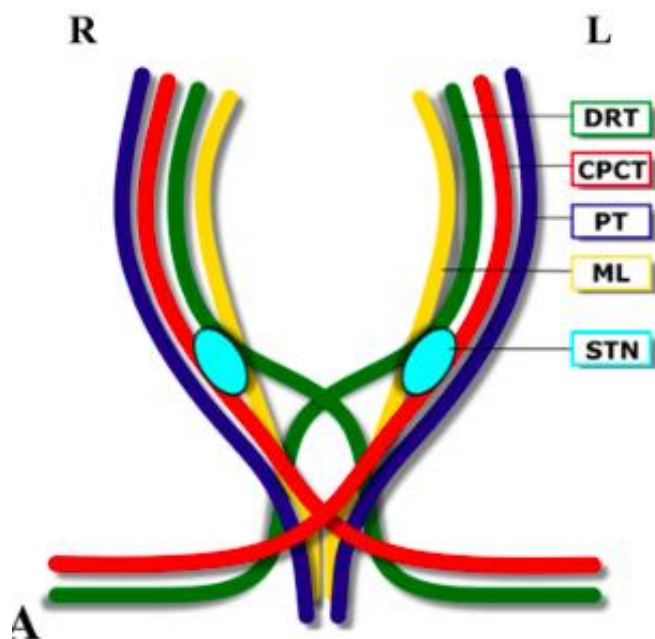


Figure 5 - tirée de « Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson's disease » publié en 2019 par Prent et al. DRT= faisceau dentatorubrothalamique, CPCT= faisceau corticopontocérébelleux, PT = faisceau pyramidal, ML= lemnisque médian, STN= noyau subthalamique.

6. Impact de la SCP du NST sur la parole : une controverse

A. Modification de l'item 18 de l'UPDRS III

Gervais-Bernard et al. ont mesuré l'évolution de l'item 18 de la MDS-UPDRS III, les modifications sont non significatives : on retrouve cependant d'abord une amélioration du score de 0 à 1 an qui passe de 1,30 à 1,17, puis une légère augmentation de 1,17 à 1,65 à 5 ans (23). Gentil et al. avaient également mis en évidence une amélioration du score médian de l'item 18 de la MDS-UPDRS passant de 2 en préopératoire à 1 entre 3 mois et 3 ans après la chirurgie. Cependant là encore, l'échantillon était très faible avec seulement 10 parkinsoniens évalués (24).

B. Amélioration de l'intensité et du tremblement de la voix

En 2000, Dromey et al. ont montré une augmentation faible mais significative de l'intensité de la voix 6 mois après la chirurgie, ainsi qu'une augmentation de la variabilité de la fréquence fondamentale en "best on" pour l'épreuve du monologue (25). Ils lient ces modifications à une diminution de la raideur des muscles laryngés. En 2014, Skodda et al. a confirmé une amélioration de l'intensité sonore, une augmentation de la variabilité de la hauteur et une réduction du tremblement de la voix après SCP-NST (7)(12). Abeysekera et al. rapporta une aggravation de l'intensité et une diminution de la variabilité de la fréquence (diminution de STSD) 6 mois après la chirurgie, mais qui étaient réversibles à l'allumage de la stimulation (13). En 2019, une diminution du tremblement de la voix par stimulation du NST est mise en évidence, avec des résultats plus mitigés concernant la cZI, c'est-à-dire de la partie caudale de la zona (26).

C. Description du phénotype d'aggravation

Tsuboi et al. distinguèrent 5 phénotypes d'évolution de parole au moins 6 mois après chirurgie : aucune modification dans 25%, un bégaiement dans 24% des cas, une voix haletante dans 16% (par fuite d'air laryngée), une voix tendue dans 16% des cas et une dysarthrie spastique dans 18% des cas (7). La dysarthrie spastique est associée à une atteinte labiale, de la langue

ou vélaire. Il s'agit du cluster qui montrait le plus de consonnes dissonantes, et le plus d'hypernasalité. La désactivation de la stimulation permet d'améliorer considérablement la dysarthrie spastique et la voix tendue, ce qui n'était pas le cas pour la voix haletante qui n'était pas du tout modifiée, et ils ont constaté une légère amélioration du bégaiement. Ils concluent (en utilisant les emplacements anatomiques des dérivations) que la dysarthrie spastique et la voix tendue étaient liées à la diffusion du courant corticobulbaire, et que le bégaiement et la voix haletante étaient principalement liés à l'âge ou à la maladie elle-même. Plusieurs limites sur l'emplacement des sondes doivent être soulignées : la localisation anatomique des sondes a été trouvée latéralement même dans le groupe qui n'a montré aucune modification. Il n'y a aucune mention d'une éventuelle diffusion de propagation cérébellothalamique, et ils n'ont trouvé aucun lien entre l'emplacement anatomique des dérivations et les phénotypes vocaux spastiques et tendus (7). Cette évaluation OFF seulement 30 minutes après avoir désactivé la stimulation et l'absence d'évaluation spontanée du langage représentent certainement deux autres limites de cette étude.

2 ans plus tard, l'équipe de Tsuboi et al. a repris l'analyse des différents phénotypes d'aggravation de la parole en montrant que la dysarthrie spastique et la voix « tendue » détaillée dans leur précédent article apparaissent dès 3 mois après l'opération, et sont bien réversibles à l'arrêt de la stimulation (27).

Le bégaiement, que Tsuboi et al. rapportent comme étant secondaire à la stimulation dans 24% des cas, ne peut pas être considéré comme un trouble de la parole à proprement parler, mais plus comme un trouble de la fluence. Il s'agit d'une répétition de syllabes en association avec des pauses. Les patients parkinsoniens stimulés souffrant d'un bégaiement ont d'après les études fonctionnelles, une hyperactivation corticale hémisphérique droite et cérébelleuse. L'état « ON » engendrerait une augmentation du flux sanguin vers le cortex moteur M1 droit, vers l'AMS gauche, vers le cortex cingulaire antérieur et les hémisphères cérébelleux de façon bilatérale, alors qu'était enregistrée une diminution du flux sanguin en direction de l'aire de Wernicke gauche. L'hypothèse serait que la stimulation libérerait l'inhibition exercée en

direction du cortex M1 droit. L'un des facteurs de risque de bégaiement rapporté par Burghaus et al. en post-opératoire, était l'existence d'un bégaiement durant l'enfance (28). Au contraire, en 2013, Thiriez et al. ont rapporté un cas d'amélioration de bégaiement post-stimulation aussi bien en OFF qu'en ON (29). Les résultats en la matière restent donc assez contradictoires.

En 2015, Tanaka et al. confirment un phénotype d'aggravation de la parole : une voix tendue avec davantage de pauses dans le groupe SCP-NST que dans le groupe traité médicalement (30).

D. Aggravation de l'intelligibilité

Les résultats des différentes études au sujet de l'intelligibilité sont relativement concordants pointant une dégradation : Tripoliti et al. retrouvèrent une aggravation moyenne de 14,2% de l'intelligibilité sur une cohorte de 22 patients stimulés contre 3,6% dans le groupe traité médicalement, en utilisant la méthode d'évaluation AIDS (16). Un certain nombre d'autres équipes ont confirmé cette dégradation de l'intelligibilité (12)(13). Aviles-Olmos et al. rapporte l'évolution de l'intelligibilité à 5 ans et 8 ans en post-opératoire (31).

E. Instabilité du rythme de parole, dégradation du débit de parole et modifications des pauses du langage

L'idée de l'équipe de Skodda et al. était que l'altération des mouvements articulatoires liée à l'hypokinésie globale est notamment responsable d'une instabilité du rythme de la parole. Cette dernière a pu être étudiée par cette équipe, via la répétition de syllabes, comme le « pa », répété 25 fois chez 14 patients stimulés, comparés à 22 parkinsoniens non stimulés et à 30 sujets contrôles sains. Ils ont analysé la variabilité sur la répétition des 4 premières syllabes de la moyenne de l'intervalle entre les syllabes, appelée « COV » pour « coefficient of variance ». L'augmentation de la COV illustre l'incapacité du maintien d'un rythme stable au cours de la répétition. Les résultats de leur étude montrent une absence de sensibilité de la COV à l'administration de levodopa chez les patients parkinsoniens non opérés, qui présentent déjà une COV plus élevée que les sujets contrôles, liée à des accélérations, et à des pauses

inattendues. En revanche, la seule différence significative de leur étude, est l'augmentation de la COV à l'allumage de la SCP-NST, suggérant un mécanisme différent d'un simple déficit dopaminergique (32).

L'études des pauses lors de la parole sort du cadre de cette étude concernant strictement les troubles de la parole. Cependant, soulignons que la stimulation cérébrale modifierait également la fluence verbale en modifiant les pauses du langage : Sook Ahn. et al. rapporte en 2014 une augmentation du nombre de pauses « longues », c'est-à-dire celles dont la longueur est comprise entre 250 et 3000 ms, mais qui seraient statistiquement également plus courtes que celles du groupe non stimulé (33).

7. Facteurs prédictifs de dégradation de l'intelligibilité

Tripoliti et al. ont mis en évidence 3 facteurs prédictifs : la détérioration préexistante en préopératoire, une longue durée d'évolution de la maladie, et la stimulation médiale hémisphérique gauche. Contrairement au résultat moteur, ils n'ont pas mis en évidence de différence selon l'âge au moment de la chirurgie (34).

8. Mécanismes de dégradation de la parole

Deux principales théories existent concernant une diffusion éventuelle du courant de la SCP-NST aux fibres adjacentes :

A. Le « medial speech »

Proposé en 2008 par l'équipe de Tripoliti et al, et confirmé ensuite par d'autres équipes (18)(35)(36). Ce modèle donne des caractéristiques de dysarthrie post- opératoire qui ne correspondent pas à celles de la dysarthrie parkinsonienne hypokinétique : la voix est plus nasale et plus tendue. La diffusion médiale et/ou postérieure correspond à une atteinte des fibres cérébellothalamiques et pallidothalamiques (ansa lenticularis + fasciculus lenticularis (35)), et explique le délai post-opératoire de survenue de la dysarthrie (36). En 2017, J. Fenoy et al. rapportent également par l'utilisation de la tractographie l'atteinte du fDRT responsable d'une dysarthrie par une stimulation trop médiale au niveau de l'électrode gauche. Un certain

nombre d'études viennent corroborer l'hypothèse du « medial speech », mais ne mentionnant que la cZI. Or, cette dernière, comme décrit dans la partie 5.B) contient les fibres citées précédemment. La stimulation de la cZI, est d'un grand intérêt sur le plan moteur, que ce soit pour le contrôle du syndrome akinétorigide ou encore du tremblement. Or, les effets sur le plan arthriques sont souvent remis au second plan (37).

Johansson et al. en 2014, puis Eklund et al. en 2015, menèrent une étude comparaison de stimulation stricte du NST et de la cZI. Ils montrèrent un taux de troubles arthriques (mais aussi une baisse légère à modérée de l'intelligibilité) en ON comparé au OFF, 1 an en post-opératoire, significativement plus élevé, mais uniquement de façon nette en cas de stimulation de la cZI. Les résultats concernant celle du NST étaient plus mitigés (37)(38). L'étude de Johansson et al. a ensuite été complétée 1 an plus tard par l'équipe de Sandström et al., qui mirent en évidence une prédominance de l'aggravation de l'intelligibilité à 6 mois et non à 1 an par stimulation de la cZI (39).

B. [Le « lateral speech »](#)

Rapporté par plusieurs équipes et correspondrait à une diffusion du courant de façon latérale, atteignant le faisceau pyramidal (PT) de la capsule interne. En 2008, Tommasi et al. rapportent une description des effets secondaires de la stimulation par augmentation de l'intensité et diffusion du courant au niveau du PT : une dysarthrie était retrouvée dans 25% des cas et dans 5/7^{ème} des cas par augmentation de l'intensité de l'électrode gauche. Les modifications induites de la parole étaient une voix brouillée, hypophone, affaiblie, associées à des hésitations fréquentes et de longues pauses (40). En 2017, Mahlke et al. a mené une étude utilisant de la tractographie : il distingue au sein du PT : les fibres corticobulbaires, c'est à dire celles connectées aux zones du cortex moteur primaire dédiées à la face, et les fibres corticospinales, plus postérieures, sont celles connectées aux zones du cortex moteur primaire dédiées à la main. Ces 2 faisceaux circulent au niveau du bras postérieur de la capsule interne, puis vont passer par le crus cerebri du pédoncule cérébral. L'étude rapporte une corrélation entre une

contraction bilatérale (prédominante en controlatéral) des muscles concernés, et le recouplement entre VTA et PT (41). Tsuboi et al. rapporte une corrélation entre une voix tendue liée à l'hypertonie laryngée, secondaire à une diffusion du courant au niveau du PT (42). En juillet 2019, Prent et al. retrouve des résultats concordants par utilisation de la tractographie, en mettant en évidence une majoration de la dysarthrie à l'approche du PT (43).

9. Connectivité et données d'imagerie fonctionnelle

A. Chez les patients non stimulés

En 2003, Liotti et al. avaient déjà mis en évidence une augmentation de l'activation de certaines aires corticales comme le cortex moteur primaire orofacial, le cortex prémoteur inférolatéral et l'AMS chez les parkinsoniens, mais persistaient certains biais comme celui d'absence de sujets contrôles et le faible effectif de 5 patients.

Un an plus tard, Pinto et al. a mené une étude d'imagerie fonctionnelle dans laquelle a été mise en évidence chez les patients parkinsoniens non opérés, une diminution de l'activité corticale dans certaines régions (cortex moteur orofacial, et cortex cérébelleux) et une augmentation de l'activité corticale dans d'autres régions (cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, AMS et cortex prémoteur supérieur) (44). Le résultat de l'étude était donc concordant avec la première concernant l'AMS mais pas concernant le cortex M1.

En 2007, Rektorova et al., montrèrent une hyperactivation corticale de la zone sensorimotrice orofaciale primaire droite en OFF chez les parkinsoniens traités médicalement, vient palier à un défaut des ganglions de la base dans la MP. Cette hyperactivation disparaît en ON médication .

En 2012, ces mêmes équipes montrent que la maladie de Parkinson induit une augmentation de la connectivité entre la substance grise périaqueducule et les zones corticales droites suivantes : cortex temporal postérosupérieur, cortex supramarginal, gyrus fusiforme, et lobule pariétal inférieur (3). En 2018, L. Manes et al. ont réalisé une étude d'imagerie fonctionnelle qui avait permis de comparer des sujets sains, des parkinsoniens sans et avec troubles de la parole selon l'item 18 de la MDS-UPDRS. Leurs résultats montrèrent que les parkinsoniens

présentant des troubles de la parole avaient une diminution de la connectivité entre leur putamen et leur cortex du gyrus temporal supérieur gauches, ainsi qu'une augmentation de connectivité entre leur GPI et leur cortex laryngé moteur gauches. La baisse de connectivité décrite précédemment est interprétée comme étant une baisse d'intégration du discours ou une altération du feedback auditif (45).

B. Chez les patients SCP-NST

En 2004, Pinto et al. menèrent une seconde étude où ils comparèrent le niveau d'activation corticale en imagerie fonctionnelle (flux sanguin) chez 10 parkinsoniens ayant été opérés d'une SCP-NST en ON et en OFF stim comparé à 10 sujets sains. Ils ont étudié 2 types de parole : la production de la parole (PP) et la parole silencieuse (PS). Ils ont mis en évidence chez les sujets sains au cours de la PP, une augmentation de flux sanguin au niveau des 4 régions corticales suivantes : cortex orofacial moteur primaire, AMS, cortex auditif associatif, et cortex cérébelleux. La PS entraîne une perte de l'activation au niveau de l'AMS et du cortex auditif dans cette population. Chez des parkinsoniens stimulés améliorant leur parole en ON, on retrouve le même schéma d'activation corticale en ON que chez les sujets contrôles. En revanche, en OFF, que ce soit en PP ou en PS, on met en évidence une augmentation de l'activation de l'AMS et du cortex prémoteur supérieur droits, en association à une diminution de l'activation au niveau des cortex orofacial moteur primaire et cérébelleux. Ils retrouvent aussi en PP une hyperactivation du cortex préfrontal dorsolatéral, et en PS du cortex insulaire gauche. Ils concluent donc que la dysarthrie post SCP-NST serait associée à un défaut de recrutement de certaines régions corticales, compensé par une augmentation de l'implication d'autres régions corticales (44).

10. Données selon le genre

En 2010, Xie et al. ont mené une étude sur 11 parkinsoniens, dont 5 hommes et 6 femmes, en cherchant à mesurer l'impact du genre sur la parole de la SCP-NST dans les mois post-opératoires. En se basant sur l'item 18 de la MDS-UPDRS, aucune différence n'avait été mise

en évidence. En revanche, en se basant sur la SVP, le sexe féminin semble être un facteur de risque significatif de diminution du temps de SVP sur la voyelle « i » au passage de l'état ON à l'état OFF stimulation (46). Tanaka et al. mettaient également en évidence une différence significative avec davantage de handicap, avec des scores de VHI plus élevés chez les femmes du groupe SCP-NST que chez les hommes. Une tentative d'explication est proposée par cette équipe : les femmes auraient une anatomie laryngée différente de celle des hommes avec des cordes vocales et un larynx plus petits, et un temps de fermeture des cordes vocales plus court (30).

11. Réglages paramétriques de la SCP et influence sur la parole

A. Algorithme de Toronto

Cet algorithme, proposé par Picillo et al. après une revue de la littérature en 2016 proposa l'ordre suivant des réglages afin de pallier les troubles de la parole. Ces propositions concernent des dispositifs de stimulation ne faisant pas appel à la directionnalité. Ils proposent premièrement une réduction d'amplitude de stimulation, puis une stimulation en mode bipolaire, puis de faire de la stimulation par entrelacement (interleaving stimulation), puis d'appliquer dans l'ordre ces 3 mesures à l'électrode controlatérale, puis d'utiliser une basse fréquence de stimulation, et enfin en cas de gêne segmentaire motrice trop importante liée à la basse fréquence de limiter l'usage de la basse fréquence à la parole, en utilisant une fréquence alternée de stimulation (47).

B. Directionnalité

Certains auteurs ont travaillé à la description des effets secondaires par stimulation du NST, et décrits ceux-ci dans un plan axial. Prenons pour exemple une coupe axiale, dans laquelle l'avant du NST est considérée comme le niveau 0 et tournons dans le sens des aiguilles d'une montre. Ils ont rapporté une diminution des effets secondaires de façon générale entre 200 et 260 degrés mais avec une majoration de la dysarthrie (région postéromédiale) (48). En 2011, Paek et al. montrèrent qu'en comparant la stimulation selon 3 groupes : 2 électrodes de

stimulation au sein du NST, 1 électrode de stimulation au sein du NST et aucune, seul le premier décrit rapportait une amélioration de la parole 1 an en post-opératoire (49).

L'hypothèse de la stimulation directionnelle, est une limitation de la diffusion du courant aux structures adjacentes au NST. En 2016, Paul Reker et al. rapportèrent un cas d'un homme droitier de 56 ans, chez qui l'utilisation d'une stimulation directionnelle a permis d'augmenter le seuil d'intensité déclenchant une dysarthrie (50).

C. [Importance de la stimulation gauche](#)

Certaines études ont été menées sur des parkinsoniens opérés de façon unilatérale. Ces patients ne sont pas directement comparables avec ceux de notre étude car même éteinte de façon unilatérale, il est admis que la stimulation cérébrale induit un effet microlésionnel. Cependant ces études restent intéressantes, afin d'appréhender le rôle de chaque côté de stimulation, pris de façon séparée. C'est le cas par exemple de l'étude de Wang et al. en 2006 qui comparant 10 parkinsoniens ayant une stimulation du côté droit et 10 ayant une stimulation du côté gauche de leur NST, montra une altération significativement plus importante de la précision de l'articulation pour les SCP-NST gauche que droit concernant les syllabes « pah » et « tah ». La précision de la syllabe « kah » était la plus altérée de façon bilatérale, probablement parce que la MP altère davantage l'articulation utilisant le dos de la langue que la lame de la langue (51).

Tripoliti et al. ne rapportèrent aucun impact de la directionnalité concernant la stimulation du NST droit. Au contraire, ils démontrèrent que la parole était en moyenne améliorée en stimulant les plots localisés dans la partie supérieure du noyau. Ils trouvèrent également de façon bilatérale que plus l'intensité de stimulation était élevée, plus la détérioration du langage était importante, mais avec une claire prépondérance du côté gauche de la stimulation un an après l'opération (16).

D. Modifications d'amplitude ou d'intensité

Augmenter l'intensité de stimulation réduit significativement l'intelligibilité tout en améliorant les autres paramètres moteurs ; maintenir un niveau le plus faible possible d'intensité fait donc partie des possibilités d'amélioration des troubles de la parole (34). Krack et Tommasi et al. rapportèrent également une détérioration de la parole avec une augmentation de l'intensité par contraction tonique de la face (40).

E. Modifications de la largeur d'impulsion

L'utilisation d'une faible largeur d'impulsion, c'est-à-dire à 30 μ s au lieu de 60 μ s, sur une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, chez des parkinsoniens stimulés depuis plus de 6 ans, avec une évaluation à 1 mois des réglages, de l'intelligibilité, ne retrouvait pas de différence significative. Les auteurs soulignent que cette absence de démonstration d'effet devrait être répétée par une étude plus précoce en post-opératoire. Baisser la largeur d'impulsion permet en revanche d'obtenir une plus grande fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire l'utilisation de seuils d'intensité plus élevés pour déclencher les autres effets secondaires (52).

F. Modifications de fréquence

Krack et al. et Tommasi et al. en 2008 ont rapporté une détérioration du langage avec une fréquence de stimulation augmentée. En 2011, Moreau et al. étudièrent l'influence de la basse fréquence, c'est-à-dire à 60 hertz, sur la dysarthro-pneumo-phonie, chez 11 parkinsoniens à 5 ans en post-opératoire, dans une étude randomisée en double aveugle. Ils ont mis en évidence une amélioration significative de l'item 18 de la MDS UPDRS, mais pas de différence significative concernant le score d'intelligibilité (6). En 2018, Grover et al. montrent dans une étude comportant 15 patients stimulés, une amélioration de l'intelligibilité à des fréquences de stimulation de 60 à 80 hertz (53).

Le freezing, la marche et probablement la parole, c'est à dire finalement les troubles axiaux seraient améliorés en baissant la fréquence de stimulation. Mais augmenter la fréquence de stimulation peut permettre d'améliorer le tremblement. Changer ce paramètre risque donc d'en

détériorer un autre. Dans ce contexte, certaines équipes rapportent l'intérêt de la VFS pour « variable-frequency stimulation », qui correspond à l'utilisation alternée durant des cycles de 1 minute de plusieurs phases d'une dizaine de seconde où la fréquence varie (en restant élevée). Ce réglage aurait permis d'améliorer à la fois les signes axiaux dont la parole mais également le tremblement. Plus la durée des phases du cycle est courte, et meilleure est l'amélioration clinique rapportée (54)(55). Un essai thérapeutique comparant la VFS et stimulation cérébrale à fréquence constante est en cours actuellement (56).

G. Volume tissulaire activé (VTA) et énergie électrique totale délivrée (TEED)

Abeysekera et al. (2019), ont montré une corrélation faible mais existante entre TEED et paramètres vocaux : une corrélation de Pearson positive a été trouvée pour TEED et le shimmer, et négative entre TEED et intensité vocale ou rapport harmoniques / bruit (nhR) (13). Cependant ces travaux contiennent un certain nombre de limites parmi lesquelles l'absence d'étude de la parole en préopératoire.

Il faut être méfiant quant à l'interprétation de la fréquence de stimulation, car la baisse de la fréquence est souvent associée à une augmentation de l'intensité de stimulation, qui au final entraîne une augmentation de la TEED. Plus la TEED est faible, moindres sont les effets secondaires. Koss et al rapportent une formule pour évaluer la TEED (57).

H. Stimulation cérébrale profonde adaptative (aDBS)

Le modèle de l'aDBS propose un ajustement automatique grâce à un marqueur neurophysiologique de l'état clinique comme l'activité beta-oscillatoire qui varie de 12 à 30 hertz. Cette technique, encore au stade expérimental, permet d'améliorer les signes cliniques moteurs, comme l'intelligibilité de façon significative en utilisant le SIT (speech intelligibility test) (58).

12. Objectifs et hypothèse

L'**objectif principal** de l'étude sera de comparer l'évolution à 1 an de la parole, selon la présence ou non d'une dysarthrie en pré-opératoire, en utilisant comme critère de jugement principal l'item 18 de la MDS-UPDRS. **Les objectifs secondaires** seront de corrélérer l'évolution des troubles arthriques à une série de variables concernant : le phénotype clinique de la maladie et du patient (comprenant notamment une série de scores axiaux), la LEDD avant opération, ou encore les réglages choisis de la SCP.

IV. RÉFÉRENCES

1. Özşancak C, Auzou P. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson. Marseille: Solal; 2005.
2. Simonyan K, Ackermann H, Chang EF, Greenlee JD. New Developments in Understanding the Complexity of Human Speech Production. *J Neurosci*. 9 nov 2016;36(45):11440-8.
3. 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*. févr 2012;313(1-2):7-12.
4. Brown S, Laird AR, Pfordresher PQ, Thelen SM, Turkeltaub P, Liotti M. The somatotopy of speech: Phonation and articulation in the human motor cortex. *Brain Cogn*. juin 2009;70(1):31-41.
5. Rektorova I, Barrett J, Mikl M, Rektor I, Paus T. Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 31 oct 2007;22(14):2043-51.
6. 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: Modulation of Dysarthropneumophonia. *Mov Disord*. mars 2011;26(4):659-63.
7. 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.
8. Pinto S, Özşancak 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.
9. Weismer G, Yunusova Y, Bunton K. Measures to evaluate the effects of DBS on speech production. *J Neurolinguistics*. mars 2012;25(2):74-94.
10. Amosse C, Vannier F, Cabrejo L, Auzou P, Hannequin D. Les troubles de la parole. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. févr 2004;4(19):11-4.
11. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. juill 2003;18(7):738-50.
12. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Effect of Subthalamic Stimulation on Voice and Speech in Parkinson's Disease: For the Better or Worse? *Front Neurol* [Internet]. 2014 [cité 15 sept 2020];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00218/abstract>
13. Abeyesekera A, Adams S, Mancinelli C, Knowles T, Gilmore G, Delrobaei M, et al. Effects of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Settings on Voice Quality, Intensity, and Prosody in Parkinson's Disease: Preliminary Evidence for Speech Optimization. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. mai 2019;46(3):287-94.

14. Martel-Sauvageau V, Tjaden K. Vocalic transitions as markers of speech acoustic changes with STN-DBS in Parkinson's Disease. *J Commun Disord.* nov 2017;70:1-11.
15. Sarr MM, Pinto S, Jankowski L, Teston B, Purson A, Ghio A, et al. Contribution de la mesure de la pression intra-orale pour la compréhension des troubles de la coordination pneumophonique dans la dysarthrie parkinsonienne. *Rev Neurol (Paris).* déc 2009;165(12):1055-61.
16. 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.
17. Sidtis JJ, Alken AG, Tagliati M, Alterman R, Van Lancker Sidtis D. Subthalamic Stimulation Reduces Vowel Space at the Initiation of Sustained Production: Implications for Articulatory Motor Control in Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 26 mai 2016;6(2):361-70.
18. Fenoy AJ, McHenry MA, Schiess MC. Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: involvement of the dentatorubrothalamic tract. *J Neurosurg.* sept 2016;126(6):2017-27.
19. Aldridge D, Theodoros D, Angwin A, Vogel AP. Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2016;33:3-11.
20. Frost E, Tripoliti E, Hariz MI, Pring T, Limousin P. Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Int J Speech Lang Pathol.* oct 2010;12(5):399-404.
21. Nakano N, Taneda M, Watanabe A, Kato A. Computed Three-Dimensional Atlas of Subthalamic Nucleus and Its Adjacent Structures for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *ISRN Neurol.* 2012;2012:1-13.
22. Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, et al. La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris).* mai 2004;160(5):511-21.
23. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol.* févr 2009;256(2):225-33.
24. Gentil M, Garcia-Ruiz P, Pollak P, Benabid A-L. Effect of stimulation of the subthalamic nucleus on oral control of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 sept 1999;67(3):329-33.
25. Dromey C, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Mov Disord.* 2000;15(6):1132-8.
26. Karlsson F, Malinova E, Olofsson K, Blomstedt P, Linder J, Nordh E. Voice Tremor Outcomes of Subthalamic Nucleus and Zona Incerta Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *J Voice.* juill 2019;33(4):545-9.
27. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Hattori M, Kawabata K, et al. Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study. *J Neural Transm.* déc 2017;124(12):1547-56.
28. Burghaus L, Hilker R, Thiel A, Galdiks N, Lehnhardt FG, Zaro-Weber O, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reversibly deteriorates stuttering in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm.* mai 2006;113(5):625-31.
29. Thiriez C, Roubreau B, Ouerchefani N, Gurruchaga J-M, Palfi S, Fénelon G. Improvement in developmental stuttering following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mars 2013;19(3):383-4.
30. 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.

31. Avecillas-Chasin JM, Alonso-Frech F, Nombela C, Villanueva C, Barcia JA. Stimulation of the Tractography-Defined Subthalamic Nucleus Regions Correlates With Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 1 août 2019;85(2):E294-303.
32. Skodda S, Flasskamp A, Schlegel U. Instability of syllable repetition in Parkinson's disease-Influence of levodopa and deep brain stimulation: Instability of Syllable Repetition in PD. *Mov Disord*. mars 2011;26(4):728-30.
33. Ahn JS, Van Lancker Sidtis D, Sidtis JJ. Effects of Deep Brain Stimulation on Pausing During Spontaneous Speech in Parkinson's Disease. *J Med Speech-Lang Pathol*. 2014;21(3):179-86.
34. 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 Off J Mov Disord Soc*. avr 2014;29(4):532-8.
35. Aström M, Tripoliti E, Hariz MI, Zrinzo LU, Martinez-Torres I, Limousin P, et al. Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(4):224-33.
36. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tisch S, Frost E, Borrell E, et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation: Effects on Speech and Movement in STN-DBS. *Mov Disord*. 15 déc 2008;23(16):2377-83.
37. Johansson L, Möller S, Olofsson K, Linder J, Nordh E, Blomstedt P, et al. Word-level intelligibility after caudal zona incerta stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. juill 2014;130(1):27-33.
38. Eklund E, Qvist J, Sandström L, Viklund F, Van Doorn J, Karlsson F. Perceived articulatory precision in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation of subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Clin Linguist Phon*. févr 2015;29(2):150-66.
39. Sandström L, Hägglund P, Johansson L, Blomstedt P, Karlsson F. Speech intelligibility in Parkinson's disease patients with zona incerta deep brain stimulation. *Brain Behav*. oct 2015;5(10):n/a-n/a.
40. Tommasi G, Krack P, Fraix V, Le Bas J-F, Chabardes S, Benabid A-L, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2008;79(7):813-9.
41. Mahlke P, Akram H, Georgiev D, Tripoliti E, Candelario J, Zacharia A, et al. Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. août 2017;32(8):1174-82.
42. 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.
43. Prent N, Potters WV, Boon LI, Caan MWA, de Bie RMA, van den Munckhof P, et al. Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 26 juill 2019;1-10.
44. 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 J Neurol*. mars 2004;127(Pt 3):602-15.
45. Manes JL, Tjaden K, Parrish T, Simuni T, Roberts A, Greenlee JD, et al. Altered resting-state functional connectivity of the putamen and internal globus pallidus is related to speech impairment in Parkinson's disease. *Brain Behav*. sept 2018;8(9):e01073.
46. Xie Y, Zhang Y, Zheng Z, Liu A, Wang X, Zhuang P, et al. Changes in speech characters of patients with Parkinson's disease after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *J Voice Off J Voice Found*. nov 2011;25(6):751-8.
47. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A. Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimulat*. juin 2016;9(3):425-37.

48. Asahi T, Ikeda K, Yamamoto J, Tsubono H, Sato S. Pilot Study for Considering Subthalamic Nucleus Anatomy during Stimulation Using Directional Leads. *J Mov Disord.* mai 2019;12(2):97-102.
49. Paek SH, Lee J-Y, Kim H-J, Kang D, Lim YH, Kim MR, et al. Electrode position and the clinical outcome after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *J Korean Med Sci.* oct 2011;26(10):1344-55.
50. Reker P, Dembek TA, Becker J, Visser-Vandewalle V, Timmermann L. Directional deep brain stimulation: A case of avoiding dysarthria with bipolar directional current steering. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;31:156-8.
51. Wang EQ, Metman LV, Bakay RAE, Arzbaecher J, Bernard B, Corcos DM. Hemisphere-Specific Effects of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Speaking Rate and Articulatory Accuracy of Syllable Repetitions in Parkinson's Disease. *J Med Speech-Lang Pathol.* 2006;14(4):323-34.
52. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, Milabo C, Salazar M, Candelario-McKeown J, et al. Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison. *Mov Disord.* janv 2020;35(1):101-8.
53. Grover T, Georgiev D, Kalliola R, Mahlknecht P, Zacharia A, Candelario J, et al. Effect of Low versus High Frequency Subthalamic Deep Brain Stimulation on Speech Intelligibility and Verbal Fluency in Parkinson's Disease: A Double-Blind Study. *J Park Dis.* 5 févr 2019;9(1):141-51.
54. Jia F, Hu W, Zhang J, Wagle Shukla A, Almeida L, Meng F, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Rationale and hypothesis. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2017;39:27-30.
55. Jia F, Zhang J, Wang H, Liang Z, Liu W, Wang X, et al. Variable- versus constant-frequency deep-brain stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* déc 2019;20(1):749.
56. Phokaewvarangkul O, Boonpang K, Bhidayasiri R. Subthalamic deep brain stimulation aggravates speech problems in Parkinson's disease: Objective and subjective analysis of the influence of stimulation frequency and electrode contact location. *Parkinsonism Relat Disord.* sept 2019;66:110-6.
57. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol.* juill 2005;58(1):168-168.
58. Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogosyan A, Cagnan H, Herz D, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2016;87(12):1388-9.

V. ARTICLE

« A French national prospective study of the impact at 1 year of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on speech disorders in Parkinson's disease: prognostic factors and therapeutic proposals »

Project of publication

1. ABSTRACT

Context: The effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on speech in Parkinson's disease, although extensively studied, is still debated. This axial symptom of the disease seems to worsen rather in the post-operative period, but the results are very heterogeneous in terms of measurement tool or sample size. Moreover, factors predictive of speech aggravation are not well known.

Objectives: 1) To describe the evolution of speech scores over a large cohort at 1 year of surgery. 2) Search for factors predictive of the postoperative evolution of speech, by calculating correlation scores between previously calculated scores and previously selected variables.

Method: Data from 467 patients from the French cohort of the national PHRC PREDISTIM were collected preoperatively (V0) and at 1 year of surgery (V1). The first analysis consisted of a calculation of 7 scores: score 1 (MDS-UPDRS III.1 VO ON - MDS-UPDRS III.1 V1 Drug ON Stim ON called BEST ON), score 2 (MDS-UPDRS III.1 VO OFF - MDS-UPDRS III.1 Drug OFF Stim ON), score 3 (MDS-UPDRS III.1 V1 Drug OFF Stim OFF (called WORST OFF) - MDS-UPDRS III.1 Drug OFF Stim ON), score 4 (MDS-UPDRS III.1 V1 WORST OFF - MDS-UPDRS III.1 Drug ON Stim OFF), score 5 (MDS-UPDRS III WORST OFF - MDS-UPDRS III Drug OFF Stim ON), score 6 (MDS-UPDRS III WORST OFF - MDS-UPDRS III Drug ON Stim OFF), score 7 (intelligibility score V0 - V1). The second analysis consisted of a calculation of Pearson correlation scores between 36 pre-operative variables selected beforehand and the evolution of scores 1, 2, 3 and 7. Then, a new variable "evolution of score 1" in 3 statuses: improvement - stability - deterioration, was created, allowing the performance of Chi-Deux, ANOVA and Kruskal-Wallis tests, in search of a statistical association between the evolution status of score 1 and one of the 36 selected variables. Finally, we chose to represent the MDS-UPDRS III.1 to V0 scores of the patients for each of the 3 evolution statuses.

Results: We observed no significant change in the 7 scores mentioned. A low intensity of left therapeutic contact was found to be significantly correlated (Pearson) with the evolution of scores 1, 2, and 3. Concerning score 1: there was a significant correlation (Pearson) between

the duration of the disease evolution, the severity of the disease measured at V0, and a low MOCA score measured at V0. Concerning score 2, there was a significant correlation (Pearson) between the presence of apathy, a high dopasensitivity and a low intensity of motor fluctuations. In therapeutic conditions (score 1), 2/3 of the patients showed stability or improvement in their speech, while only 1/3 of the patients showed a significant deterioration. Factors associated with a deterioration in speech quality at 1 year were a mild disease (CGIS) ($p=0.006$), short duration of disease progression ($p=0.008$), high intensity of stimulation ($p<0.001$). 80.4% of the patients with improved speech (score 1) were male.

Conclusion: This study carried out on 467 Parkinson's patients who benefited from bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in all the expert centres in France reveals that brain stimulation does not significantly impair speech at 1 year of age. It also reveals certain motor risk factors (short duration of evolution, not very severe, weakly dopasensitive, but with strong motor fluctuations), non-motor risk factors (absence of cognitive decline, apathy), as well as the effect of adjustments (high intensity of stimulation on the left therapeutic contact) in the genesis and aggravation of the dysarthria of these operated parkinsonians. These results should help us to better select and inform the patients, as well as to allow a better optimisation of the stimulation settings.

Keywords: Parkinson's disease, speech disorders, deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, MDS-UPDRS, preoperative predictive factors.

2. ABBREVIATIONS

| | |
|------------------|--|
| AIDS | : ASSESSMENT OF INTELLIGIBILITY IN DYSARTHIC SPEAKERS |
| CGIS | : CLINICAL IMPRESSION OF SEVERITY |
| DBS | : DEEP BRAIN STIMULATION |
| ECMP | : BEHAVIOURAL ASSESSMENT OF PARKINSON DISEASE |
| FOG | : FREEZING OF GAIT |
| HAM-A | : HAMILTON SCALE OF ANXIETY |
| HAM-D | : HAMILTON SCALE OF DEPRESSION |
| HD | : HYPOKINETIC DYSARTHRIA |
| LARS | : LILLE APATHY RATING SCALE |
| LEDD | : LEVODOPA EQUIVALENT DAILY DOSE |
| MDS-UPDRS | : MOVEMENT DISORDER SOCIETY-UNIFIED PARKINSON DISEASE RATING SCALE |
| MOCA | : MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT |
| PD | : PARKINSON DISEASE |
| PHRC | : HOSPITAL CLINICAL RESEARCH PROGRAM |
| SIS | : SIMPLIFIED INTELLIGIBILITY SCORE |
| STN | : SUBTHALAMIC NUCLEUS |
| STN-DBS | : SUBTHALAMIC NUCLEUS-DEEP BRAIN STIMULATION |
| SWT | : STAND UP AND WALKING TEST |
| TFS | : TIME FOR SWALLOWING |
| VHI | : VOICE HANDICAP INDEX |

3. INTRODUCTION

Hypokinetic dysarthria (HD) is classically known as a non-dopaminergic symptom. It can rapidly affect the quality of life of patients and their social interactions. Dysphonia seems to appear earlier than disorders of articulation and rhythm that impair intelligibility. Item 18 of the MDS-UPDRS, III.1, reflects the course of the disease: levels 1 and 2 are related to hypophonia and dysprosody, while levels 3 and 4 relate to intelligibility and HD (1). In PD, impairments may concern isolated or associated parts of the system, known as dysarthro-pneumo-ponia (2).

The impact of levodopa medication on speech is either negative or very limited, and the only positive results showed an improvement in lip motility (5). After severe motor fluctuations, PD patients are referred for subthalamic nucleus deep brain stimulation (STNDBS). Dysarthria is a symptom that may worsen in some cases after STN DBS (7).—But until now there is a real controversy in the medical literature about the impact of DBS on speech. Gervais-Bernard et al. measured the evolution of MDS-UPDRS categories over a 5-year period, but only 23 patients could be followed through to the end. With regard to item 18 of MDS-UPDRS, the changes were not significant: however, there was first an improvement in the score from 0 to 1 year, from 1.30 to 1.17, and then a slight increase from 1.17 to 1.65 at 5 years (7). Gentil et al. also showed an improvement in the median score of item 18 of the MDS-UPDRS from 2 preoperatively to 1 between 3 months and 3 years after surgery. Again, however, the sample was very small with only 10 Parkinson's patients evaluated (8). Results of various studies on intelligibility are relatively consistent, pointing to a deterioration: Tripoliti et al. found a mean worsening of 14.2% in intelligibility in a cohort of 22 patients stimulated against 3.6% in the medically treated group, using the AIDS evaluation method (9). A number of other teams have confirmed this deterioration in intelligibility (5)(10)(11). Aviles-Olmos et al. reports the evolution of intelligibility at 5 years and 8 years post-operatively (12). Tripoliti et al. highlighted 3 predictive factors: pre-existing preoperative deterioration, a long duration of disease progression, and left hemispheric medial stimulation. Contrary to the motor result, they did not show any difference according to age at the time of surgery (13). Small impact has been found concerning gender on speech

evolution. Tanaka et al. also found a significant difference with more disability, with higher VHI scores in the STN-DBS group for females than for males. An attempt at explanation is proposed by this team: women would have a different laryngeal anatomy than men with smaller vocal cords and larynx, and a shorter vocal cord closure time (14).

Analogous to language impairment, the settings of the left electrode should be considered to study its impact on speech impairment. Santens et al. in 2003, reported that selective stimulation of the left side (in patients with bilateral implanted electrodes) resulted in significant deterioration of prosody, articulation and therefore intelligibility (15). Tripoliti et al. reported no impact of directionality on right STN stimulation. On the contrary, they showed that speech was on average improved by stimulating the pads located in the upper part of the nucleus. They also found bilaterally that the higher the intensity of stimulation, the greater the deterioration of language, but with a clear preponderance on the left side of the stimulation one year after the operation (9). Increasing the intensity of stimulation significantly reduces intelligibility while improving other motor parameters; keeping the intensity as low as possible is therefore part of the potential for improving speech impairment (16). Krack and Tommasi et al. also reported deterioration in speech with an increase in intensity by tonic contraction of the face (17). The use of a low pulse width, i.e. 30 μ s instead of 60 μ s, in a monocentric, randomized, double-blind study in Parkinson's patients stimulated for more than 6 years, with an evaluation at 1 month of the settings and intelligibility, did not find a significant difference.

Our main hypothesis is that dysarthria is a symptom of the disease that evolves on its own and independently of the other signs of the disease. As described, many factors influence speech after STN-DBS: surgical technique, setting parameters, disease progression, psychotropic drugs and levodopa equivalent daily dose, individual micro-differences in neuro-anatomy. Thus, there is probably not a single key but a combination of factors that are responsible for post-operative speech impairment.

In this sense, this prospective study, carried out on a large French cohort of 467 patients, claims to present results of better statistical power. **The main objective of the study** is first to

describe the perceptual evolution of speech disorders under different therapeutic conditions. **The secondary objectives** will be to correlate this evolution with the different analysis variables, in search of risk factors for speech impairment.

4. MATERIALS AND METHODS

A. Study design and data collection

Patients first gave their written consent to be enrolled in the multicentric study called “PREDI-STIM” which began in 2012 and studies the predictive factors of therapeutic response on quality of life after subthalamic stimulation in Parkinson’s disease. PREDI-STIM is an interventional biomedical research without health products with biological and radiological collection. *Approval by the Medical Ethical Committee was obtained previously for the PREDISTIM study creation. Patients had no modification from their usual care. The study presented here uses this database, it’s a speech disorders study, from hypophonia to severe arthritic disorders, that can occur following 1 to 5 years after bilateral STN-DBS in PD. Data was collected in each of the 20 French centres, then centralized by a product manager (map in appendix).*

B. Population

a) *Inclusion criteria*

Our inclusion criteria first include those of the PREDISTIM study, i.e. patients eligible for DBS, who may be able to give their free and informed consent, and who have a social protection. Only patients who had all data for the primary endpoint, i.e., the MDS-UPDRS III.1 score, were selected.

b) *Non-inclusion criteria*

Were not included those who weren’t able to provide their consent, obviously those who didn’t fulfilled selection criteria such as (annex 1): age < 75 years old, typical PD meeting Gibb’s criteria and disease progressing for more than 5 years. They should not have severe cognitive impairment, or dementia: MOCA (annex 2) should be > or equal to 24, they should not suffer from parkinsonian psychosis, they should have a dopasensitivity higher than 30%, operative

prohibition. They should not have a severe brain atrophy or brain MRI abnormality. Any serious life-threatening condition represents a non-inclusion criterion.

c) Period of analyse

The principal judgement criteria developed below has been collected at V0 and V1 which represent respectively the visits at the time of patient inclusion in the study in pre-operative and at 1 year in post-operative.

C. Judgement criteria and analysis plan

First part of the analysis: 7 scores

The principal judgment criterion chosen is the MDS-UPDRS III.1 (annex 3), which represents the speech evaluation by the neurologist. It's a perceptual scale from 0 (no speech impairment) to 4 (unintelligible speech), exactly like the other items of the MDS-UPDRS. This criterion is divided into 6 sub-categories at V0 in 2 conditions: OFF drug (without dopaminergic drug (L-dopa) for 12 hours), and ON drug. And in 4 conditions at V1: OFF drug ON stim (i.e. with stimulation and without drug), WORST OFF (without stimulation and deprived of medication), ON drug OFF stim (means with levodopa but without stimulation), and BEST ON (with both stimulation and medication). Another more qualitative score was studied: the simplified intelligibility score (SIS) (annex 4).

From these measurement scores, 7 scores were established followed by 3 statuses concerning score 1. Scores 1, 2 and 7 are comparison scores between V0 and V1. Scores 3, 4, 5, and 6 are comparison scores that only concern data at V1.

Score 1 represents the evaluation under therapeutic conditions, i.e. comparing the V0 ON drug and the V1 BEST ON of the MDS-UPDRS III.1 score. Score 2 is intended to measure only the effect of stimulation by comparing the V0 OFF drug and the V1 ON stim and OFF drug. Finally, score 7 compares the SIS between V0 and V1.

Concerning the comparison scores at V1: score 3 compares the MDS-UPDRS III.1 worst off and ON stim score at V1. Score 4 compares the MDS-UPDRS III.1 worst off and ON drug score

to V1. Scores 5 and 6 are total MDS-UPDRS III global motor assessment scores. Score 5 is the worst OFF and ON stim comparison and score 6 is the worst OFF and ON drug comparison.

A comparison of the evolution scores 3 and 5, and a comparison of the evolution scores 4 and 6 was then performed to compare the evolution of speech, and that of the overall motor score.

Our null hypothesis being that speech evolves on its own account, and that it is not related to the evolution of the global motor score.

Second part of the analysis: statuses of score 1

Then, we chose to determine three stimulation response profiles (3 statuses) in dysarthria considering the most favourable therapeutic conditions, i.e. between V1 BEST ON and V0 ON drug (score 1): 1) MDS-UPDRS III.1 score decreases (**status 1**), 2) score remains stable (**status 2**), and 3) score increases (**status 3**).

Variables studied

We study the following associated variables at V0 looking for predictive factors of the evolution of the MDS-UPDRS scores: age, sex, the duration of evolution between the first symptoms of the disease and V0, Hoehn and Yahr scale ON and OFF, (which represents the fifth part of the MDS-UPDRS is a global score of severity of the illness in 5 levels (69)), clinical global impression of severity (CGIS) (mostly based on evaluation of motor signs, disability, motor complications and cognitive impairment), levodopa equivalent daily dose (LEDD), PDQ-39 (annex 5, a 39 items self-questionnaire which assesses the quality of life of these patients from a motor and psychological perspective according to the past month. Each question is rated from 0 (no disturbance) to 4 (maximal disturbance) and the items are divided in 8 dimensions described in annex. An overall score, the PDQ-39 summary index is calculated, as well as a score per dimension, in percentage, and the higher the score, the poorer the quality of life in that dimension (69)), MOCA, part 1 (psychological one) of the " ECMP " (annex 6, behavioural assessment of PD) is a score between 0 to 24 which represents the sum of 6 items as developed in annex from 0 (absent) to 4 (severe). Another variable studied is LARS (Lille Apathy Rating Scale) was developed to evaluate apathy among patients with Parkinson disease

but may be used for patients suffering from Alzheimer disease. It contains about 33 items divided into 9 sub-categories and is fulfilled with the patient himself (LARS) or the caregiver (LARSi). The period of reference to answer the questionnaire is the last month (89) and gives a score between -36 to +36. The higher the score, the more apathetic the patient is. We chose part 3 (depression) and 4 (anxiety) of the MDS-UPDRS I (annex 7), as well as Hamilton scale of anxiety (HAM-A) (annex 8) and Hamilton scale of depression (HAM-D) to study the impact of mood disorders at V0 on speech disorders at V1. What is more, we looked for a correlation between each part of the MDS-UPDRS score at V0 (i.e. the MDS-UPDRS I total, the MDS-UPDRS II total ON and OFF, the MDS-UPDRS II.1 ON and OFF (annex 9), dopasensitivity (the percentage reduction in the total MDS-UPDRS III score), the MDS-UPDRS IV total, percentage reduction of LEDD between V0 and V1, and axial scores as well at V0 and speech evolution 1 year after surgery. The assessment of axial disorders in this study included SIS at V0, freezing of gait questionnaire at V0 (FOG) (annex 10), Mini Best questionnaire ON and OFF at V0 (annex 11), time for swallowing a 200 ml glass of water (TFS) in OFF and ON state at V0, Stand up and walking test (SWT) ON and OFF in its three components: time in seconds, number of steps, and number of freezings at V0. We also investigated the influence of 3 settings of DBS (set between V0 and V1 but measured at V1) on the evolution of speech disorders between V0 and V1.

D. [Statistical analysis](#)

The qualitative parameters were described in terms of frequency and percentage. Gaussian numerical parameters were described in terms of mean and standard deviation and non-Gaussian numerical parameters in terms of median and interquartile range. The normality of the numerical parameters was verified graphically and tested using the Shapiro-Wilk test.

Comparisons of scores before and after the procedure were performed using a signed rank test. Factors associated with changes in scores were analysed in univariate using Spearman correlations for quantitative variables and a Mann-Whitney U test for gender comparison.

Patients were then separated into three groups according to their pre-stimulation and post-stimulation speech score (improvement, stability and worsening). The factors associated with these 3 statuses were analysed using a Chi-square test for gender, an analysis of variance (ANOVA) for Gaussian quantitative variables and a Kruskal-Wallis analysis for non-Gaussian continuous variables. A comparison of the 3 statuses with post-hoc comparisons 2 to 2 (with a Bonferonni correction) was then carried out.

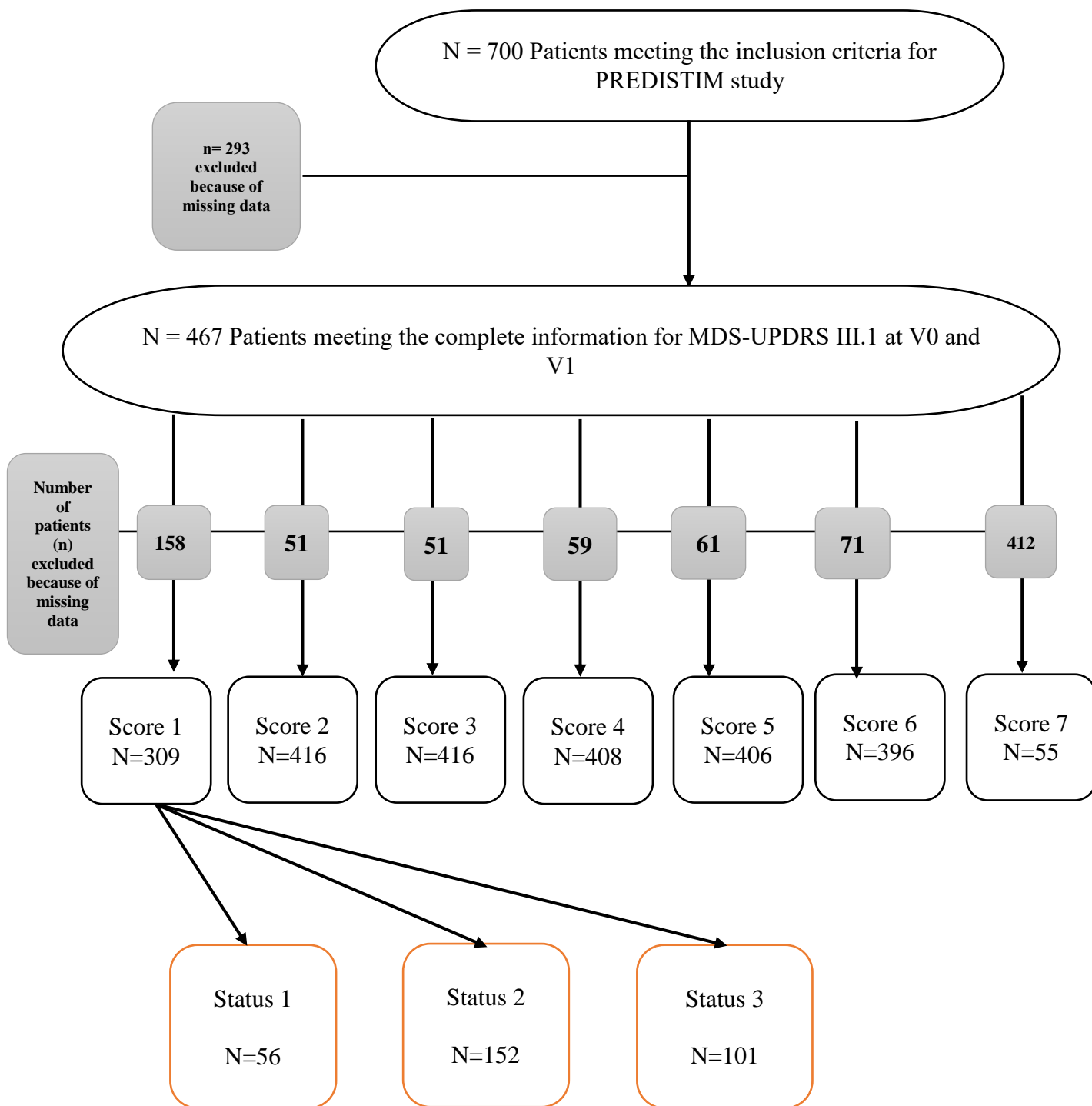
The statistics were carried out by the Biostatistical Methodology Unit of the CHRU of Lille. The significance level was set at 5%. Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute version 9.4).

5. RESULTS

A. Patient characteristics (variables of analysis)

467 patients were included in the study and their origin is indicated in Annex 12.

Figure 1: Flow chart of the selection process



Patient characteristics that also represent the analysis variables are summarized in **Table 1**.

Main judgment criterion is in bold in **Table 1**.

Table 1: Patient characteristics

| PATIENTS CHARACTERISTICS | VALUES | NUMBER OF PATIENTS CONCERNED N |
|--|-------------|-----------------------------------|
| Gender: Male | 297 (63,6) | 467 |
| Female | 170 (36,4) | |
| Age at V0, years | 60,1 ± 7,5 | 467 |
| Duration of the evolution of the symptoms at V0, years | 11,3 ± 4,2 | 464 |
| CGIS at V0 | 4,5 ± 0,9 | 433 |
| Hoehn and Yahr V0 ON | 1,3 ± 0,8 | 447 |
| OFF | 2,6 ± 0,9 | 426 |
| LEDD at V0 | 1503 ± 1377 | 433 |
| PDQ39 at V0 | 52,2 ± 19,9 | 463 |
| MOCA at V0 | 26,9 ± 2,4 | 392 |
| ECMP part 1 at V0 | 2,6 ± 2,1 | 455 |
| LARS total at V0 | -27,9 ± 5,9 | 446 |
| HAMA at V0 | 5,9 ± 5,1 | 442 |
| HAMD at V0 | 4,9 ± 4,1 | 467 |
| MDS-UPDRS I.3 at V0 | 0,1 ± 0,4 | 461 |
| MDS-UPDRS I.4 at V0 | 0,3 ± 0,6 | 461 |
| FOG at V0 | 16,0 ± 11,5 | 467 |
| Mini Best V0 OFF | 16,4 ± 10,3 | 10 |
| ON | 19,7 ± 8,5 | 10 |
| Swallowing time in seconds V0 OFF | 15,7 ± 13,5 | 396 |
| ON | 9,7 ± 7,2 | 395 |
| SWT: time in seconds V0 OFF | 23,3 ± 23,6 | 425 |
| ON | 12,7 ± 9,0 | 455 |
| SWT: number of steps V0 OFF | 34,6 ± 26,2 | 423 |
| ON | 22,0 ± 7,8 | 454 |
| SWT: number of freezing VO OFF | 1,1 ± 4,3 | 425 |

| | | |
|---|---------------------------------|------------|
| ON | $0,1 \pm 0,8$ | 454 |
| Stimulation intensity of the left pad measured at V1 (mA or Volt) | $2,3 \pm 0,8$ | 316 |
| Stimulation frequency of the left pad measured at V1 | $133,2 \pm 21,3$ | 315 |
| Pulse width of the left pad measured at V1 | $61,1 \pm 11,2$ | 314 |
| SIS V0 | $21,7 \pm 3,0$ | 81 |
| V1 | $21,3 \pm 3,2$ | 62 |
| MDS-UPDRS I total at V0 | $10,4 \pm 5,4$ | 467 |
| MDS-UPDRS II total at V0 OFF | $18,6 \pm 7,5$ | 412 |
| ON | $6,3 \pm 5,7$ | 441 |
| MDS-UPDRS II.1 at V0 OFF | $1,5 \pm 1,0$ | 100 |
| ON | $0,7 \pm 0,8$ | 101 |
| Dopasensitivity in % (decrease in total MDS UPDRS III score) | $73,5 \pm 14,0$ | 454 |
| MDS-UPDRS III.1 at V0 OFF | $1,1 \pm 0,7$ | 465 |
| ON | $0,7 \pm 0,7$ | 344 |
| MDS-UPDRS III.1 at V1 WORST OFF | $1,3 \pm 0,9$ | 416 |
| ON drug OFF stim | $0,9 \pm 0,8$ | 408 |
| OFF drug ON stim | $1,0 \pm 0,9$ | 418 |
| BEST ON | $0,9 \pm 0,8$ | 414 |
| MDS-UPDRS III total at V1 WORST OFF | $44,5 \pm 16,1$ | 407 |
| ON drug OFF stim | $19,1 \pm 12,0$ | 399 |
| OFF drug ON stim | $22,0 \pm 12,4$ | 409 |
| BEST ON | $10,8 \pm 7,2$ | 457 |
| MDS-UPDRS IV total at V0 | $8,3 \pm 4,0$ | 467 |

Categorical variables are expressed with n (%), and continuous variables with mean \pm SD.

B. [Results of the evolution of the 7 scores](#)

Evolution of the 7 scores is represented in **Table 2**.

Table 2: Evolution of the 7 scores

| SCORES AND STATUSES | MEANS ± STANDARD DEVIATIONS | NUMBER OF PATIENTS CONCERNED |
|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Score 1 | $-0,2 \pm 0,9$ | 309 |
| Score 2 | $0,1 \pm 0,9$ | 416 |
| Score 3 | $0,3 \pm 0,7$ | 416 |
| Score 4 | $0,4 \pm 0,6$ | 408 |
| Score 5 | $22,5 \pm 11,9$ | 406 |
| Score 6 | $25,6 \pm 13,5$ | 396 |
| Score 7 | $0,7 \pm 3,5$ | 55 |
| Status 1 | NA | 56 (18,1) |
| 2 | NA | 152 (49,2) |
| 3 | NA | 101 (32,7) |

Categorical variables are expressed with n (%), and continuous variables with mean ± SD.

C. [Search for correlation between changes in score 1, 2, 3 and 7 and 36 of the variables tested](#)

For each of the 4 scores quoted, Spearman correlation coefficients were calculated. Figure 2 summarizes only the correlation coefficients with significant results, i.e. those which $\text{Prob} > |r|$ under $H_0: \text{Rho} = 0$.

Figure 2: Spearman correlation coefficients and significant results



On the abscissa are represented the 4 scores describing the evolution of speech described above. The correlations of the different variables with the Pearson indexes are displayed on the ordinate.

Before going into the details of the correlations found, it should be noted that the only variable found for the 4 scores and in an inversely proportional way is the **intensity** of the left electrode.

For score 1, 2 positive and 2 negative correlations emerged. As the duration of the disease progression at V0 increases, and as the severity of the disease assessed by the clinician at V0 increases (CGIS V0), the score 1 increases (i.e. the less patients worsen their speech under therapeutic conditions). Conversely, the MOCA and the intensity of the left electrode measured at V1 were inversely correlated. In other words, the lower the MOCA score at V0, and the lower the intensity of the left electrode when measured at V1, the higher the score 1, i.e. patients do not impair their speech. Note that intensity has the highest correlation score. No correlation was found between score 1 and the following variables: age, sex, Hoehn and Yahr OFF and ON, LEDD at V0, PDQ39 at V0, ECMP part 1 at V0, total LARS score at V0, MDS-UPDRS I.3, I.4 and I total at V0, HAMA score at V0, HAMD score at V0, MDS-UPDRS II.1 ON and OFF, II total ON and OFF at V0, dopasensitivity, MDS-UPDRS IV total at V0, FOG score at V0, MINI BEST ON and OFF at V0, swallowing test ON and OFF at V0, SWT run time, number of steps, and

number of freezing ON and OFF at V0, stimulation frequency measured at V1, and pulse width measured at V1.

Concerning score 2, (i.e. the one measuring only the effect of stimulation between V0 and V1), 2 positive correlations were found concerning dopasensitivity and the total LARS score at V0, as well as 2 negative correlations: concerning the total MDS-UPDRS IV score and the intensity of the left electrode measured at V1. Similarly, it can be summarized that the more apathetic patients are at V0 and dopasensitive, the less their speech score will worsen by turning on the stimulation at V1 only. And the greater the motor complications at V0 and the higher the intensity of the left electrode measured at V1, the greater the degradation of speech at V1 will be when only the stimulation is turned on. No correlation was found between score 2 and the following variables: age, sex, Hoehn and Yahr OFF and ON, CGIS at V0, duration of disease progression at V0, LEDD at V0, PDQ39 at V0, MOCA at V0, ECMP part 1 at V0, MDS-UPDRS I.3, I.4 and I total at V0, HAMA score at V0, HAMD score at V0, MDS-UPDRS II.1. ON and OFF, II total ON and OFF at V0, FOG score at V0, SIS at V0, MINI BEST ON and OFF at V0, swallowing test ON and OFF at V0, SWT run time, number of steps, and number of freezing ON and OFF at V0, stimulation frequency measured at V1, and pulse width measured at V1.

Finally, **for scores 3 and 7**, only the intensity of the left electrode appears to be correlated with the evolution of the scores. However, there is still a negative correlation concerning the MDS-UPDRS III.1 score, but a weakly positive correlation concerning the intelligibility score. No correlation was found between these 2 scores and the following variables: age, sex, Hoehn and Yahr OFF and ON, CGIS at V0, duration of disease progression at V0, LEDD at V0, PDQ39 at V0, MOCA at V0, ECMP part 1 at V0, LARS total score at V0, MDS-UPDRS I.3, I.4 and I total at V0, HAMA score at V0, HAMD score at V0, MDS-UPDRS II.1 ON and OFF, II total ON and OFF at V0, dopasensitivity, MDS-UPDRS IV total score at V0, FOG score at V0, SIS at V0, MINI BEST ON and OFF at V0, swallowing test ON and OFF at V0, SWT run time, number of steps, and number of freezing ON and OFF at V0, stimulation frequency measured at V1, and pulse width measured at V1.

D. Correlation between variables and evolution status of score 1

Two-thirds of the patients had stable or improved speech, while one-third had speech impairment under therapeutic conditions. 5 factors were found to be associated with these 3 statuses: gender, duration of disease progression at first symptoms, total MDS-UPDRS II score in OFF at V0, left electrode intensity measured at V1, and CGIS at V0. To make these results more readable, we have chosen to present on **Table 3** only these 5 significant results, with first the p-value of the statistical test and then the post-hoc analysis. We therefore found a difference in the proportion of men that was significantly higher in status 1 than in status 2. Note the disappearance of this difference between statuses 1 and 3. Status 3 had a significantly shorter duration of disease progression at V0 than statuses 1 and 2. Status 3 had a significantly higher total MDS-UPDRS II score than status 2, and a stimulation intensity of the left electrode measured at V1 significantly higher than those of statuses 1 and 2. Finally, the median CGIS score for status 1 was significantly higher than those for status 2 and 3. No correlation was found between the evolution status of score 1 and the following variables: age, Hoehn and Yahr OFF and ON, LEDD at V0, PDQ39 at V0, MOCA at V0, ECMP part 1 at V0, LARS total score at V0, MDS-UPDRS I.3, I.4 and I total at V0, HAMA score at V0, HAMD score at V0, MDS-UPDRS II.1. ON and OFF, II total ON to V0, dopasensitivity, MDS-UPDRS IV total score to V0, FOG score to V0, SIS to V0, MINI BEST ON and OFF to V0, swallowing test ON and OFF to V0, SWT run time, number of steps, and number of freezing ON and OFF to V0, stimulation frequency measured at V1, and pulse width measured at V1.

Table 3: Factors statistically significantly associated with the separation into 3 statuses of score 1

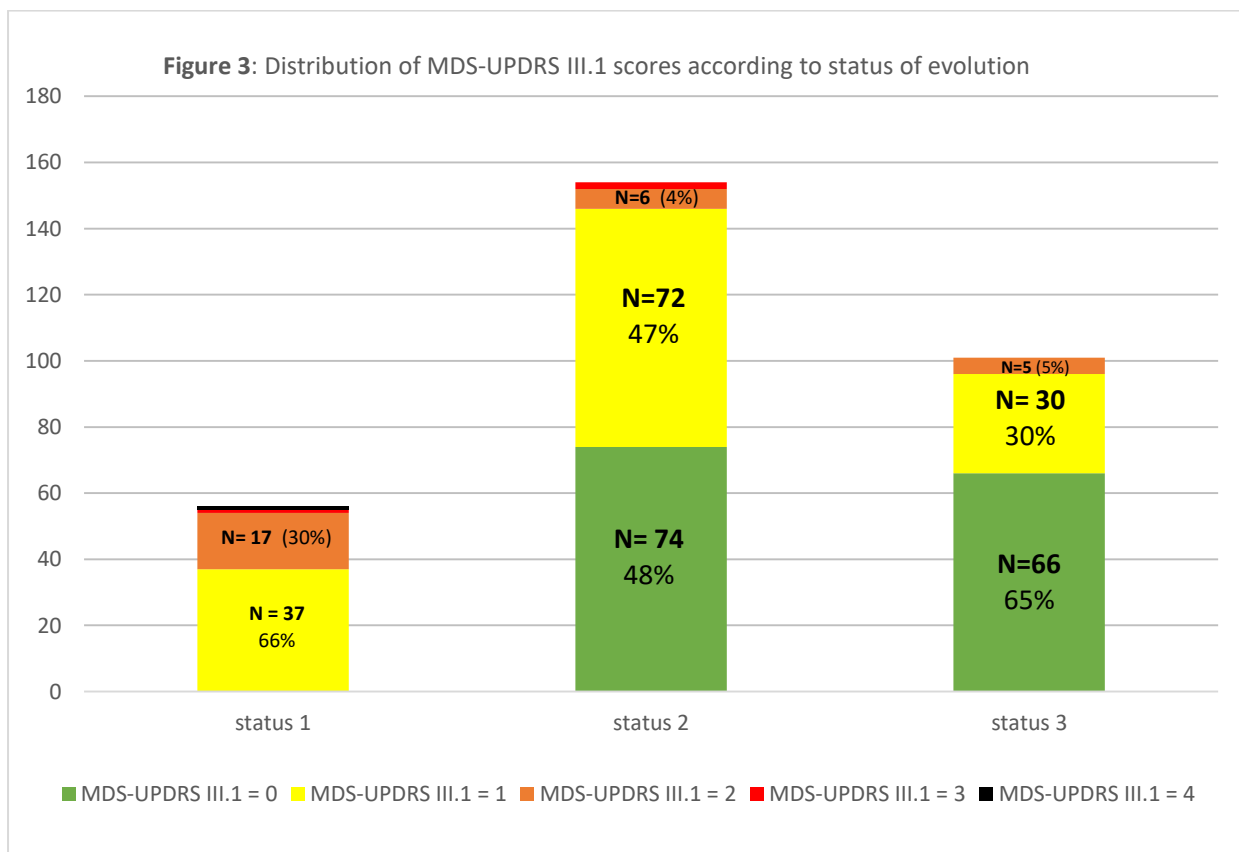
| <i>FACTORS</i> | <i>MODALITY</i> | <i>STATUS 1</i> | <i>STATUS 2</i> | <i>STATUS 3</i> | <i>TEST</i> | <i>P-VALUE</i> | <i>P VALUE AFTER CORRECTION FOR BONFERONNI</i> |
|--|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------|----------------|--|
| <i>Gender:</i> <i>Male</i> <i>Female</i> | | 45 (80,4) 11 (19,6) | 90 (60,2) 62 (40,8) | 68 (67,3) 33 (32,7) | Khi-Deux | 0,016 | |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | 2 | | Khi-Deux | | 0,014 |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | | 3 | Khi-Deux | | 0,24 |
| | Comparison 2 to 2 | | 2 | 3 | Khi-Deux | | 0,58 |
| <i>Disease duration (years)</i> | Mean \pm standard deviation | 12,3 \pm 5,2 | 11,6 \pm 4,3 | 10,3 \pm 3,4 | ANOVA | 0,008 | |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | 2 | | T-Test | | 0,95 |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | | 3 | T-Test | | 0,033 |
| | Comparison 2 to 2 | | 2 | 3 | T-Test | | 0,024 |
| <i>MDS-UPDRS II total OFF at V0</i> | Mean \pm standard deviation | 19,8 \pm 8,1 | 17,5 \pm 7,7 | 19,9 \pm 7,2 | ANOVA | 0,032 | |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | 2 | | T-Test | | 0,23 |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | | 3 | T-Test | | 1,00 |
| | Comparison 2 to 2 | | 2 | 3 | T-Test | | 0,048 |
| <i>Stimulation intensity of the left pad measured at V1 (mA or Volt)</i> | Mean \pm standard deviation | 2,2 \pm 0,8 | 2,2 \pm 0,8 | 2,6 \pm 0,8 | ANOVA | < 0,001 | |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | 2 | | T-Test | | 1,00 |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | | 3 | T-Test | | 0,015 |
| | Comparison 2 to 2 | | 2 | 3 | T-Test | | < 0,001 |
| <i>CGIS at V0</i> | Median \pm (Q1; Q3) | 5,0 (4,0; 5,0) | 4,0 (4,0; 5,0) | 4,0 (4,0; 5,0) | Kruskal-Wallis | 0,006 | |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | 2 | | Dunn's test | | 0,013 |
| | Comparison 2 to 2 | 1 | | 3 | Dunn's test | | 0,008 |
| | Comparison 2 to 2 | | 2 | 3 | Dunn's test | | 0,86 |

Categorical variables are expressed with n (%) and continuous data with mean \pm SD or median (IQR).

E. [Representation of the distribution of MDS-UPDRS III.1 scores at V0 ON, according to the evolution status of score 1](#)

Figure 3, which shows the number of patients, as well as the percentage of the status category concerned, provides further information. Two thirds of the patients who worsened their speech

at 1 year had no pre-existing disorder, and one third had only a mild score of 1/4. These results can in fact be simplified by remembering that half of the patients whose speech will be unchanged had a speech score of 0 and the other half had a score of 1. Finally, two thirds of the patients who will improve their speech had a mild score of 1, and one third had an intermediate score of 2.



On the abscissa, the 3 statuses described above, and, on the ordinate, the number of patients concerned. For each of the 3 statuses is represented the number of patients as well as the percentage of patients corresponding to the status concerned.

6. DISCUSSION

The main finding of this study remains the absence of deterioration of speech one year after STN-DBS, either with or without drug (score 1&2). Dysarthria worsening after one year was only observed in 33% of the patients. Associated factors for speech worsening were a short disease duration, a low disease severity, a high MOCA, a low apathy score, and a low dopasensitivity.

Our population, whose characteristics are summarized in Table 1, was similar to that of patients usually candidates for DBS in PD (22-25). The main finding of this study remains the known dissociation between the evolution of the motor score and that of speech. Indeed, we found no significant difference based on the MDS-UPDRS III.1 score between V0 and V1 neither under therapeutic conditions (score 1), nor by activating stimulation only in a patient who was not taking any dopaminergic medication (score 2). The results concerning the evolution of the MDS-UPDRS III.1 score are very heterogeneous in the literature, with some showing improvement (26-27), or deterioration (28-31). This result can also be verified by comparing only the speech scores to V1 by activating and deactivating only the stimulation in a patient who was not taking dopaminergic drugs (score 3). This lack of difference was also found only at V1 by considering only the taking of levodopa (score 4). Unfortunately, the insufficient number of patients (55) who underwent SIS probably contributes to the lack of significant results obtained by the study of score 7. The results in the literature are rather in favour of a degradation of intelligibility (9)(32). On the other hand, and as expected, a significant difference was found in the overall MDS-UPDRS III motor score, under the same comparison conditions as for speech (parallel score 3 and 5 and parallel score 4 and 6)(90)(92). It should be noted that, even if no score evolution is statistically significant, the tendency is towards a slight worsening (-0.2) in therapeutic conditions (score 1), whereas the tendency is towards a slight improvement (+0.1) when the stimulation is switched on.

Our results confirm those found as early as 2008 by Tripoliti's team: the increase in stimulation intensity at the level of the left electrode leads to a deterioration in speech (16). A negative Pearson's correlation coefficient was found for scores 1, 2 and 3. The intensity/score 7 correlation results showing a positive correlation are not explained and remain surprising. A centre effect, only 2 centres out of the 20 that participated used this judging criterion, perhaps explains this difference.

These results seem to us to be fully explainable. Let's first take the case of score 1: a patient whose disease is more severe (higher CGIS score), a patient whose disease evolution duration

is longer, and often associated with a more impaired MOCA cognitive score, would represent the phenotype of the patient who, under therapeutic conditions (score 1), would worsen his speech the least. It seems unlikely that the difference in results stems from a smaller possible margin of deterioration, as 75.5% of patients in OFF and 90% of patients in ON have an MDS-UPDRS III.1 score (item 18) between 0 and 1. The second hypothesis is the one formulated from the outset: as dysarthria is a symptom of the disease evolving on its own account, unrelated to other dopasensitive signs, it is not surprising to find that a particular phenotype of patient has little or no impairment of speech 1 year after surgery. Great care must be taken in interpreting these results as they represent only one year of disease progression (and only need to be confirmed on tests at 3 and 5 years). It should be noted that the team from Tripoliti et al. showed in 2008 that the longer the duration of disease progression, the greater the deterioration in speech (13).

Dopaminergic drugs and brain stimulation modify the effect of surgery on speech. This postulate is verified when looking at the variables correlated with scores 1 and 2, which are all different apart from intensity. The result found can be formulated as follows concerning score 2: the less apathetic the patients are (total LARS score V0), the more dopasensitive they are (dopasensitivity score) and the fewer motor complications they have (total MDS-UPDRS IV score) (confirmed by Fabbri and al. 2019 (25)), the less their speech deteriorates by switching on the stimulation alone 1 year after the operation, compared to the OFF state at V0 (score 2). These results are more intuitive than those obtained on score 1 and underline the fact that the 3 results highlighted above are not verified by switching on the stimulation alone! A priori, the duration of disease evolution, the severity of the disease, and MOCA are only correlated with speech by associating a drug intake and the effect of the stimulation.

Finally, with regard to score 3, we note the disappearance of the statistical association with the total LARS score, dopasensitivity and the total MDS-UPDRS IV score. The hypothesis that can be formulated is that the mechanism by which these 3 factors promote dysarthria is lesional,

since the only difference outside the year of evolution that elapsed between V0 and V1, is the intraparenchymal introduction of bilateral electrodes targeting the subthalamic nucleus. **To our knowledge, this study is the first to demonstrate a statistical association between apathy and speech.** To date, the alterations in verbal communication shown to be related to apathy have more to do with impairment of phonemic and semantic fluency (33)(34).

All of the results discussed above are significant. A certain number of remarks can be underlined concerning these results. It should be noted, for example, that it is the length of time the disease has progressed that is relevant, and not the age at which the patient was operated on. It should also be noted that psychological scores such as ECMP part 1, MDS-UPDRS I.3 and I.4, HAMA and HAMD scores never emerged significantly associated, unlike the apathy score (LARS total score). To date, to our knowledge, no study has shown any influence of depression or anxiety on post-DBS speech disorders in PD. It should also be noted that self-report scales for self-assessment of one's own speech, such as the MDS-UPDRS II.1 score, and quality of life such as the PDQ39 did not emerge significantly associated with the different scores. This latter result is not, however, in agreement with certain data in the literature which underline a good appreciation by patients of their own speech impairment (35). No correlation was established between LEDD at V0 and the different speech scores. In 2004, Pinto et al. conducted a study in which they investigated the influence of dopaminergic drugs on speech (5). The results, very heterogeneous, are consistent with those found here in the sense that taking the dopaminergic drugs completely modifies the correlation scores found when the stimulation is switched on, without however significantly modifying the evolution of the MDS-UPDRS score between V0 and V1. No correlation has been established for the 2 other stimulation parameters studied, i.e. the stimulation frequency and the pulse width measured at V1. However, other teams had demonstrated an influence of the stimulation frequency on speech on smaller numbers of people by using item 18 or other speech tests (2)(19)(20). However, this improvement was only transitory and conditioned by a deterioration in other segmental parameters such as tremor, limiting its use over the long term and reserved for the

sub-group with severe pre-operative dysarthria, i.e. a score of item 18 greater than or equal to 3 (25).

Our study is consistent with the literature reporting no influence of pulse width on speech (18). Finally, no correlation was established between the evolution of speech scores and the other axial tests available at V0, some of which are easy to explain because the lack of data was too great, as was the case for the MINI BEST score in ON and OFF, which was not the case for the swallowing test, the FOG or the 3 tested dimensions of the SWT. However, previous studies have demonstrated the link between the evolution of HD and certain axial tests such as the FOG-questionnaire. The absence of a positive correlation between the deterioration of walking and that of other axial tests therefore represents, in our opinion, one of the pitfalls of this work.

Two thirds of the patients had stable or improved speech scores. By 2015, Tsuboi et al. show more degradation (25% stability only and up to 70% degradation with different subtypes) (10).

Considering only the therapeutic condition, i.e. score 1, five variables listed in the results section emerged significantly associated with the mode of evolution of speech disorders. It is interesting to note that 3 of these variables emerged significantly associated whether comparing the whole population or only certain subgroups: the intensity of stimulation of the left electrode measured at 1 year, the duration of disease progression, and the severity of the disease (CGIS). The post-hoc analyses made it possible to clarify the differences observed, since the statistical tests had been carried out on 3 groups. Of these 3 variables, 2 showed a significant difference only for the group worsening their speech score compared separately to those with no change or to those with improved speech: the duration of disease progression and the intensity of stimulation of the left electrode measured at 1 year. With regard to CGIS, it is status 1 which emerges significantly different from both status 2 and status 3 taken separately. **To summarise these results in a different way, it can be said that those who worsen their speech at 1 year under therapeutic conditions have a significantly higher intensity of stimulation of the left electrode measured at 1 year than the others, and a shorter duration of disease progression than the others.** It can also be summarised that the subgroup improving their

speech under therapeutic conditions has a significantly more severe disease than the other two groups (CGIS). This probable underlying phenotype of the disease had been discussed above. Finally, 2 variables give significant results only when comparing the subgroups: gender, and the motor aspects of everyday life experiences in OFF to V0 (MDS-UPDRS II OFF to V0). The subgroup of patients improving their speech is significantly more men (at 80%) than women than the subgroup with unchanged speech scores. This difference, although likely between group 1 and group 3, has not been demonstrated. We would point out that in 2010, Xie et al. were unable to demonstrate this difference on a small number of people (39). Tanaka et al. proposed an anatomical explanation for the fact that women more often worsen their HIV after stimulation than men (14). Similarly, a significantly higher MDS-UPDRS II OFF to V0 score was found when comparing statuses 2 and 3, i.e. in patients who worsened their speech compared to those who were stable. However, as stated above, the self-assessment and quality of life scores did not reveal any significant difference. Perhaps the statistical power was not yet sufficient, as the degree of significance was 0.048 in this T-test after an ANOVA test, barely showing a difference. This result is consistent with the conclusion that patients feel their discomfort is working well (35). To our knowledge, there is no study to date linking the evolution of the MDS-UPDRS III.1 score in postoperative care with the MDS-UPDRS II score. It should be noted that the MOCA, which was correlated with the overall evolution of the score 1 for all populations combined, no longer appears to be statistically associated with an evolutionary status. The cognitive status of the patient is not known, to our knowledge, in the medical literature to be correlated with the evolution of speech in postoperative speech. The other variables, not significantly associated with the 3 statuses, have already been discussed above. Our results therefore disagree with part of the work of Tripoliti et al. which concluded that preoperative speech deterioration was a risk factor for postoperative worsening, since two thirds of patients who worsened their speech had a score of 0 in our study.

The strength of our work comes from its multicentric character, and from the size of the population which ideally could have been 467 patients, but which in terms of the main judging criterion was only 309, due to missing data. Most dysarthria studies use either an acoustic (11)(40), or phonemic (14)(41), or intelligibility (42) criterion, in which case the number of patients was relatively small, or the MDS-UPDRS score, but with much smaller numbers of patient (26-27-28-29)(31). The methods of analysis were chosen a priori, and no changes were made after the results were obtained to avoid this bias. A large number of variables certainly allows us to look for unknown statistical associations but increases the inflation risk of alpha risk. To avoid the bias of multiple comparisons, a Bonferonni correction was implemented by the Lille biostatistics unit in order to maintain a 5% alpha risk when creating the 3 statuses concerning score 1, allowing subgroup analyses without increasing the risk of wrongly concluding a significant difference. However, as the inflation of the alpha risk was not corrected on the search for statistically associated variables in the 2nd part, significant differences could be erroneously highlighted. As this study is intended to be exploratory, we have deliberately chosen to focus on the power of the study. The correlation coefficients highlighted will have to be verified by subsequent studies.

The greatest limitation of this work is probably the use of a perceptual tool, item 18 of the MDS-UPDRS, representing a probable measurement bias, which is certainly easy to use but nevertheless presents a certain inter-observer variability, which is why the literature review of Aldridge et al. of 2016 excluded articles using this tool as the main judgement criterion (43). Nevertheless, this scale remains useful as it is used worldwide and remains a sensitive and relatively reproducible tool (44). Furthermore, the 20 centres that participated in this study are all expert centres for Parkinson's disease, the neurologists in question having been certified to achieve the MDS-UPDRS score.

Let's also mention the limit which is to confuse the amplitude of stimulation by mixing the 2 units which are milliamps or volts, or not to consider the presence of rechargeable boxes. This choice

was made to overcome the difficulty of a new subgroup analysis. However, an average difference of 0.6V exists between a rechargeable and a non-rechargeable box (45). In addition, a certain number of data that could influence speech, such as the patient's laterality, or the complications of surgery, are missing. The number of psychotropic drugs has also not been considered, and a certain degree of drowsiness hinders a correct articulation. One of the limitations of this study is the lack of directionality data. As the electrodes used in France do not all have the same segmentation, it was not possible to standardise the data. Postmedial (16)(41)(46), affecting the cerebellothalamic fibres or too lateral (10)(17)(47), affecting the internal capsule are known to be factors which aggravate speech.

Our results are not consistent with those of Fabbri et al. in 2019, since they find speech aggravation in patients with the highest MDS-UPDRS IV score, and in those whose quality of life is most impaired preoperatively. However, their study is based on only 9 patients with bilateral DBS (25).

The evaluation of speech using the MDS-UPDRS did not reveal any significant difference in the evolution of speech between the pre-therapy and 1-year evaluation of surgery on a large sample of patients. This study, which was intended to be exploratory, thus favouring the statistical power of alpha risk inflation, made it possible to highlight a certain phenotype of the disease at risk of speech deterioration. A better identification of these patients is crucial in order to better adapt the concordance between the patient's expectations and the post-surgical outcome.

VI. RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Özsancak C, Auzou P. Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson. Marseille: Solal; 2005.
2. 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: Modulation of Dysarthropneumophonia. *Mov Disord.* mars 2011;26(4):659-63.
3. Amosse C, Vannier F, Cabrejo L, Auzou P, Hannequin D. Les troubles de la parole. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* févr 2004;4(19):11-4.

4. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord.* juill 2003;18(7):738-50.
5. 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.
6. Fraix V, Pollak P, Chabardes S, Ardouin C, Koudsie A, Benazzouz A, et al. La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris).* mai 2004;160(5):511-21.
7. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *J Neurol.* févr 2009;256(2):225-33.
8. Gentil M, Garcia-Ruiz P, Pollak P, Benabid A-L. Effect of stimulation of the subthalamic nucleus on oral control of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 sept 1999;67(3):329-33.
9. 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.
10. 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.
11. Martel Sauvageau V, Macoir J, Langlois M, Prud'Homme M, Cantin L, Roy J-P. Changes in Vowel Articulation with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Dysarthric Speakers with Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2014;2014:1-9.
12. Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2014;85(12):1419-25.
13. 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: Speech Intelligibility after STN-DBS. *Mov Disord.* avr 2014;29(4):532-8.
14. 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.
15. Santens P, De Letter M, Van Borsel J, De Reuck J, Caemaert J. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain Lang.* nov 2003;87(2):253-8.
16. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tisch S, Frost E, Borrell E, et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation: Effects on Speech and Movement in STN-DBS. *Mov Disord.* 15 déc 2008;23(16):2377-83.
17. Tommasi G, Krack P, Fraix V, Le Bas J-F, Chabardes S, Benabid A-L, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juill 2008;79(7):813-9.
18. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, Milabo C, Salazar M, Candelario-McKeown J, et al. Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison. *Mov Disord.* janv 2020;35(1):101-8.
19. Grover T, Georgiev D, Kalliola R, Mahlknecht P, Zacharia A, Candelario J, et al. Effect of Low versus High Frequency Subthalamic Deep Brain Stimulation on Speech Intelligibility and Verbal Fluency in Parkinson's Disease: A Double-Blind Study. *J Park Dis.* 5 févr 2019;9(1):141-51.

20. Phokaewvarangkul O, Boonpang K, Bhidayasiri R. Subthalamic deep brain stimulation aggravates speech problems in Parkinson's disease: Objective and subjective analysis of the influence of stimulation frequency and electrode contact location. *Parkinsonism Relat Disord.* sept 2019;66:110-6.
21. Dujardin K. Échelle lilloise d'apathie – Lille apathy rating scale (LARS). *Prat Neurol - FMC.* févr 2010;1(1):16-30.
22. Chiou S-M, Lin Y-C, Huang H-M. One-year Outcome of Bilateral Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: An Eastern Experience. *World Neurosurg.* nov 2015;84(5):1294-8.
23. Jafari N, Pahwa R, Nazzaro JM, Arnold PM, Lyons KE. MDS-UPDRS to assess non-motor symptoms after STN DBS for Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2 janv 2016;126(1):25-9.
24. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A, et al. Exhaustive, ONE-YEAR FOLLOW-UP OF SUBTHALAMIC NUCLEUS DEEP BRAIN STIMULATION IN A LARGE, SINGLE-CENTER COHORT OF PARKINSONIAN PATIENTS. *Neurosurgery.* 1 août 2007;61(2):297-305.
25. Fabbri M, Zibetti M, Ferrero G, Accornero A, Guimaraes I, Rizzone MG, et al. Is lowering stimulation frequency a feasible option for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with dysarthria? *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2019;64:242-8.
26. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 15 oct 1998;339(16):1105-11.
27. Rousseaux M, Krystkowiak P, Kozłowski O, Zsancak C, Blond S, Destée A. Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian dysarthria and speech intelligibility. *J Neurol.* 1 mars 2004;251(3):327-34.
28. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 13 nov 2003;349(20):1925-34.
29. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Iacoangeli M, Bentivoglio AR, Albanese A. Bilateral high frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: long-term neurological follow-up. *J Neurosurg Sci.* sept 2003;47(3):119-28.
30. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Capus L, Gioulis M, Zambito Marsala S, et al. 'Speech Initiation Hesitation' following Subthalamic Nucleus Stimulation in a Patient with Parkinson's Disease. *Eur Neurol.* 2003;49(4):251-3.
31. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2000;15(1):136-9.
32. Sidtis JJ, Van Lancker Sidtis D, Ramdhani R, Tagliati M. Speech Intelligibility During Clinical and Low Frequency. *Brain Sci.* 2 janv 2020;10(1):26.
33. Houvenaghel J-F, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert GH, Péron J, et al. Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? Toft M, éditeur. *PLOS ONE.* 8 oct 2015;10(10):e0140083.
34. Foley JA, Foltynie T, Zrinzo L, Hyam JA, Limousin P, Cipolotti L. Apathy and Reduced Speed of Processing Underlie Decline in Verbal Fluency following DBS. *Behav Neurol.* 2017;2017:1-10.
35. Frost E, Tripoliti E, Hariz MI, Pring T, Limousin P. Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Int J Speech Lang Pathol.* oct 2010;12(5):399-404.
36. Karl JA, Ouyang B, Goetz S, Metman LV. A Novel DBS Paradigm for Axial Features in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Study. *Mov Disord.* août 2020;35(8):1369-78.

37. Park HK, Yoo JY, Kwon M, Lee J-H, Lee SJ, Kim SR, et al. Gait freezing and speech disturbance in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* mars 2014;35(3):357-63.
38. Mekyska J, Galaz Z, Kiska T, Zvoncak V, Mucha J, Smekal Z, et al. Quantitative Analysis of Relationship Between Hypokinetic Dysarthria and the Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Cogn Comput.* déc 2018;10(6):1006-18.
39. Xie Y, Zhang Y, Zheng Z, Liu A, Wang X, Zhuang P, et al. Changes in Speech Characters of Patients With Parkinson's Disease After Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *J Voice.* nov 2011;25(6):751-8.
40. Mate MA, Cobeta I, Jiménez-Jiménez FJ, Figueiras R. Digital Voice Analysis in Patients With Advanced Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Therapy. *J Voice.* juill 2012;26(4):496-501.
41. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Effect of Subthalamic Stimulation on Voice and Speech in Parkinson's Disease: For the Better or Worse? *Front Neurol* [Internet]. 2014 [cité 31 août 2020];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2013.00218/abstract>
42. 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.
43. Aldridge D, Theodoros D, Angwin A, Vogel AP. Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 2016;33:3-11.
44. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol.* janv 2013;260(1):228-36.
45. Waln O, Jimenez-Shahed J. Rechargeable Deep Brain Stimulation Implantable Pulse Generators in Movement Disorders: Patient Satisfaction and Conversion Parameters: Rechargeable DBS IPGs. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* juill 2014;17(5):425-30.
46. Åström M, Tripoliti E, Hariz MI, Zrinzo LU, Martinez-Torres I, Limousin P, et al. Patient-Specific Model-Based Investigation of Speech Intelligibility and Movement during Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(4):224-33.
47. Prent N, Potters WV, Boon LI, Caan MWA, de Bie RMA, van den Munckhof P, et al. Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson's disease. *J Neurosurg.* juill 2019;1-10.

VII. DISCUSSION

La principale conclusion de cette étude reste l'absence de détérioration de la parole un an après le STN-DBS, que ce soit avec ou sans médicament (score 1&2). Une aggravation de la dysarthrie après un an n'a été observée que chez 33% des patients. Les facteurs associés à l'aggravation de la parole étaient une courte durée de la maladie, une faible gravité de la maladie, un MOCA élevé, un faible score d'apathie et une faible dopasensibilité.

Notre population, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1, était similaire à celle des patients habituellement candidats au SDP dans la DP (1-4). Le principal résultat de cette étude reste la dissociation connue entre l'évolution du score moteur et celle de la parole. En effet, nous n'avons trouvé aucune différence significative basée sur le score MDS-UPDRS III.1 entre V0 et V1 ni dans des conditions thérapeutiques (score 1), ni en activant la stimulation uniquement chez un patient ne prenant aucun médicament dopaminergique (score 2). Les résultats concernant l'évolution du score MDS-UPDRS III.1 sont très hétérogènes dans la littérature, certains montrant une amélioration (5-6), d'autres une détérioration (7-10). Ce résultat peut également être vérifié en comparant uniquement les scores de parole à V1 en activant et en désactivant uniquement la stimulation chez un patient qui ne prenait pas de médicaments dopaminergiques (score 3). Cette absence de différence n'a également été constatée qu'à V1 en ne considérant que la prise de lévodopa (score 4). Malheureusement, le nombre insuffisant de patients (55) ayant subi un SIS contribue probablement à l'absence de résultats significatifs obtenus par l'étude du score 7. Les résultats dans la littérature sont plutôt en faveur d'une dégradation de l'intelligibilité (11)(12). En revanche, et comme prévu, une différence significative a été trouvée dans le score moteur global MDS-UPDRS III, dans les mêmes conditions de comparaison que pour la parole (score parallèle 3 et 5 et score parallèle 4 et 6)(90)(92). Il est à noter que, même si aucune évolution du score n'est statistiquement significative, la tendance est à une légère détérioration (-0,2) dans les conditions thérapeutiques (score 1), alors que la tendance est à une légère amélioration (+0,1) lorsque la stimulation est activée.

Nos résultats confirment ceux constatés dès 2008 par l'équipe de Tripoliti : l'augmentation de l'intensité de la stimulation au niveau de l'électrode gauche entraîne une détérioration de la parole (13). Un coefficient de corrélation de Pearson négatif a été trouvé pour les scores 1, 2 et 3. Les résultats de la corrélation intensité/score 7 montrant une corrélation positive ne sont pas expliqués et restent surprenants. Un effet de centre, seuls 2 centres sur les 20 qui ont participé ont utilisé ce critère de jugement, explique peut-être cette différence.

Ces résultats nous semblent tout à fait explicables. Prenons d'abord le cas du score 1 : un patient dont la maladie est plus sévère (score CGIS plus élevé), un patient dont la durée d'évolution de la maladie est plus longue, et souvent associé à un score cognitif MOCA plus altéré, représenterait le phénotype du patient qui, dans des conditions thérapeutiques (score 1), aggraverait le moins son discours. Il semble peu probable que la différence de résultats découle d'une marge de détérioration possible plus faible, car 75,5% des patients en OFF et 90% des patients en ON ont un score MDS-UPDRS III.1 (item 18) compris entre 0 et 1. La deuxième hypothèse est celle qui a été formulée dès le départ : la dysarthrie étant un symptôme de la maladie évoluant par elle-même, sans lien avec d'autres signes dopasiques, il n'est pas surprenant de constater qu'un phénotype particulier de patient présente peu ou pas de trouble de la parole 1 an après l'intervention. Il convient d'interpréter ces résultats avec la plus grande prudence, car ils ne représentent qu'une année d'évolution de la maladie (et ne doivent être confirmés par des tests qu'à 3 et 5 ans). Il convient de noter que l'équipe de Tripoliti et al. a montré en 2008 que plus la durée de la progression de la maladie est longue, plus la détérioration de la parole est importante (14).

Les médicaments dopaminergiques et la stimulation du cerveau modifient l'effet de la chirurgie sur la parole. Ce postulat est vérifié lorsqu'on examine les variables corrélées avec les scores 1 et 2, qui sont tous différents, à l'exception de l'intensité. Le résultat trouvé peut être formulé comme suit concernant le score 2 : moins les patients sont apathiques (score total LARS V0), plus ils sont dopasensibles (score de dopasensibilité) et moins ils ont de complications motrices (score total MDS-UPDRS IV) (confirmé par Fabbri et al. 2019 (4)), moins leur parole se

détérioré en activant la stimulation seule 1 an après l'opération, par rapport à l'état OFF à V0 (score 2). Ces résultats sont plus intuitifs que ceux obtenus sur le score 1 et soulignent le fait que les 3 résultats mis en évidence ci-dessus ne sont pas vérifiés par la seule activation de la stimulation ! A priori, la durée d'évolution de la maladie, la gravité de la maladie et le MOCA ne sont corrélés avec la parole qu'en associant une prise de médicament et l'effet de la stimulation. Enfin, en ce qui concerne le score 3, on note la disparition de l'association statistique avec le score total LARS, la dopasensibilité et le score total MDS-UPDRS IV. L'hypothèse que l'on peut formuler est que le mécanisme par lequel ces 3 facteurs favorisent la dysarthrie est lésionnel, puisque la seule différence en dehors de l'année d'évolution qui s'est écoulée entre V0 et V1, est l'introduction intraparenchymateuse d'électrodes bilatérales ciblant le noyau subthalamique. À notre connaissance, cette étude est la première à démontrer une association statistique entre l'apathie et la parole. À ce jour, les altérations de la communication verbale dont on a montré qu'elles étaient liées à l'apathie ont davantage à voir avec une altération de la fluidité phonémique et sémantique (15-16).

Tous les résultats évoqués ci-dessus sont significatifs. Un certain nombre de remarques peuvent être soulignées concernant ces résultats. Il convient de noter, par exemple, que c'est la durée d'évolution de la maladie qui est pertinente, et non l'âge auquel le patient a été opéré. Il faut également noter que les scores psychologiques tels que les scores ECMP partie 1, MDS-UPDRS I.3 et I.4, HAMA et HAMD ne sont jamais apparus associés de manière significative, contrairement au score d'apathie (score total LARS). À ce jour, à notre connaissance, aucune étude n'a montré une quelconque influence de la dépression ou de l'anxiété sur les troubles de la parole post-BS dans le cadre de la DP. Il convient également de noter que les échelles d'auto-évaluation de la parole, comme le score MDS-UPDRS II.1, et de la qualité de vie, comme le PDQ39, ne sont pas apparues associées de manière significative aux différents scores. Ce dernier résultat n'est cependant pas en accord avec certaines données de la littérature qui soulignent une bonne appréciation par les patients de leur propre trouble de la parole (17). Aucune corrélation n'a été établie entre le LEDD à V0 et les différents scores de

parole. En 2004, Pinto et al. ont mené une étude dans laquelle ils ont examiné l'influence des médicaments dopaminergiques sur la parole (18). Les résultats, très hétérogènes, sont cohérents avec ceux trouvés ici dans le sens où la prise de médicaments dopaminergiques modifie complètement les scores de corrélation trouvés lors de la mise en route de la stimulation, sans toutefois modifier significativement l'évolution du score MDS-UPDRS entre V0 et V1. Aucune corrélation n'a été établie pour les 2 autres paramètres de stimulation étudiés, c'est-à-dire la fréquence de stimulation et la largeur d'impulsion mesurée à V1. Cependant, d'autres équipes ont démontré une influence de la fréquence de stimulation sur la parole sur un nombre plus restreint de personnes en utilisant l'item 18 ou d'autres tests de parole (19-21). Cependant, cette amélioration n'était que transitoire et conditionnée par une détérioration d'autres paramètres segmentaires tels que le tremblement, limitant son utilisation sur le long terme et réservée au sous-groupe présentant une dysarthrie préopératoire sévère, c'est-à-dire un score de l'item 18 supérieur ou égal à 3 (4).

Notre étude est conforme à la littérature qui ne fait état d'aucune influence de la largeur d'impulsion sur la parole (22). Enfin, aucune corrélation n'a été établie entre l'évolution des scores de parole et les autres tests axiaux disponibles à V0, dont certains sont faciles à expliquer car le manque de données était trop important, comme c'était le cas pour le MINI BEST score en ON et OFF, ce qui n'était pas le cas pour le test de déglutition, le FOG ou les 3 dimensions testées du SWT. Cependant, des études antérieures ont démontré le lien entre l'évolution de la HD et certains tests axiaux tels que le questionnaire FOG. L'absence de corrélation positive entre la détérioration de la marche et celle des autres tests axiaux représente donc, à notre avis, un des écueils de ce travail.

Deux tiers des patients ont obtenu des scores de parole stables ou améliorés. D'ici 2015, Tsuboi et al. montrent une dégradation plus importante (25% de stabilité seulement et jusqu'à 70% de dégradation avec différents sous-types) (23).

En considérant uniquement la condition thérapeutique, c'est-à-dire le score 1, cinq variables énumérées dans la section des résultats sont apparues associées de manière significative au

mode d'évolution des troubles de la parole. Il est intéressant de noter que 3 de ces variables sont apparues significativement associées, que l'on compare l'ensemble de la population ou seulement certains sous-groupes : l'intensité de la stimulation de l'électrode gauche mesurée à 1 an, la durée de la progression de la maladie et la gravité de la maladie (CGIS). Les analyses post-hoc ont permis de préciser les différences observées, les tests statistiques ayant été réalisés sur 3 groupes. Parmi ces 3 variables, 2 ne présentaient une différence significative que pour le groupe dont le score vocal s'était détérioré par rapport à ceux qui n'avaient pas changé ou dont la parole s'était améliorée : la durée de la progression de la maladie et l'intensité de la stimulation de l'électrode gauche mesurée à 1 an. En ce qui concerne le CGIS, c'est le statut 1 qui ressort significativement différent du statut 2 et du statut 3 pris séparément. Pour résumer ces résultats de manière différente, on peut dire que les personnes dont la parole se détériore à 1 an dans des conditions thérapeutiques ont une intensité de stimulation de l'électrode gauche mesurée à 1 an significativement plus élevée que les autres, et une durée de progression de la maladie plus courte que les autres. On peut également résumer que le sous-groupe qui améliore sa parole dans des conditions thérapeutiques présente une maladie significativement plus grave que les deux autres groupes (CGIS). Ce phénotype sous-jacent probable de la maladie a été discuté ci-dessus. Enfin, deux variables ne donnent des résultats significatifs que si l'on compare les sous-groupes : le sexe et les aspects moteurs des expériences de la vie quotidienne dans les groupes OFF à V0 (MDS-UPDRS II OFF à V0). Le sous-groupe de patients dont la parole s'améliore est nettement plus composé d'hommes (à 80 %) que de femmes que le sous-groupe dont les scores de parole restent inchangés. Cette différence, bien que probable entre le groupe 1 et le groupe 3, n'a pas été démontrée. Nous soulignons qu'en 2010, Xie et al. n'ont pas pu démontrer cette différence sur un petit nombre de personnes (24). Tanaka et al. ont proposé une explication anatomique au fait que les femmes aggravent plus souvent leur VIH après une stimulation que les hommes (25). De même, un score MDS-UPDRS II OFF à V0 significativement plus élevé a été trouvé en comparant les statuts 2 et 3, c'est-à-dire chez les patients qui ont aggravé leur discours par rapport à ceux qui étaient stables.

Toutefois, comme indiqué ci-dessus, l'auto-évaluation et les scores de qualité de vie n'ont pas révélé de différence significative. Peut-être la puissance statistique n'était-elle pas encore suffisante, puisque le degré de signification était de 0,048 dans ce test T après un test ANOVA, montrant à peine une différence. Ce résultat est conforme à la conclusion selon laquelle les patients estiment que leur malaise fonctionne bien (17). À notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude reliant l'évolution du score MDS-UPDRS III.1 en soins postopératoires avec le score MDS-UPDRS II. Il convient de noter que le MOCA, qui était corrélé avec l'évolution globale du score 1 pour toutes les populations combinées, ne semble plus être statistiquement associé à un statut évolutif. L'état cognitif du patient n'est pas connu, à notre connaissance, dans la littérature médicale pour être corrélé avec l'évolution de la parole en postopératoire. Les autres variables, non associées de manière significative aux 3 statuts, ont déjà été discutées ci-dessus.

Nos résultats sont donc en désaccord avec une partie des travaux de Tripoliti et al. qui ont conclu que la détérioration préopératoire de la parole était un facteur de risque d'aggravation postopératoire, puisque deux tiers des patients qui ont vu leur discours se détériorer ont obtenu un score de 0 dans notre étude.

La force de notre travail vient de son caractère multicentrique, et de la taille de la population qui aurait idéalement pu être de 467 patients, mais qui en termes de critère principal de jugement n'était que de 309, en raison de données manquantes. La plupart des études sur la dysarthrie utilisent soit un critère acoustique (26-27), soit phonémique (25)(28), soit d'intelligibilité (11), auquel cas le nombre de patients était relativement faible, soit le score MDS-UPDRS, mais avec un nombre de patients beaucoup plus faible (5-8)(10). Les méthodes d'analyse ont été choisies a priori, et aucune modification n'a été apportée après l'obtention des résultats pour éviter ce biais. Un grand nombre de variables permet certes de rechercher des associations statistiques inconnues mais augmente le risque d'inflation du risque alpha. Pour éviter le biais des comparaisons multiples, une correction de Bonferonni a été mise en place par l'unité de biostatistique de Lille afin de maintenir un risque alpha de 5% lors de la création des 3 statuts

concernant le score 1, permettant des analyses de sous-groupes sans augmenter le risque de conclure à tort à une différence significative. Cependant, l'inflation du risque alpha n'ayant pas été corrigée lors de la recherche de variables statistiquement associées dans la 2ème partie, des différences significatives pourraient être mises en évidence à tort. Cette étude se voulant exploratoire, nous avons délibérément choisi de nous concentrer sur la puissance de l'étude. Les coefficients de corrélation mis en évidence devront être vérifiés par des études ultérieures.

La plus grande limite de ce travail est probablement l'utilisation d'un outil perceptuel, le point 18 de la MDS-UPDRS, représentant un probable biais de mesure, certes facile à utiliser mais présentant néanmoins une certaine variabilité inter-observateurs, c'est pourquoi la revue de la littérature d'Aldridge et al. de 2016 a exclu les articles utilisant cet outil comme principal critère de jugement (29). Néanmoins, cette échelle reste utile car elle est utilisée dans le monde entier et reste un outil sensible et relativement reproductible (30). De plus, les 20 centres qui ont participé à cette étude sont tous des centres experts de la maladie de Parkinson, les neurologues en question ayant été certifiés pour obtenir le score MDS-UPDRS.

Mentionnons également la limite qui est de confondre l'amplitude de la stimulation en mélangeant les 2 unités qui sont des milliampères ou des volts, ou de ne pas considérer la présence de boîtes rechargeables. Ce choix a été fait pour surmonter la difficulté d'une nouvelle analyse de sous-groupe. Cependant, une différence moyenne de 0,6V existe entre une boîte rechargeable et une boîte non rechargeable (31). De plus, un certain nombre de données pouvant influencer la parole, comme la latéralité du patient ou les complications de la chirurgie, sont manquantes. Le nombre de psychotropes n'a pas non plus été pris en compte, et un certain degré de somnolence empêche une articulation correcte. L'une des limites de cette étude est le manque de données sur la directionnalité. Les électrodes utilisées en France n'ayant pas toutes la même segmentation, il n'a pas été possible de standardiser les données. Les postmédiales (13)(28)(32), affectant les fibres cérébelleuses ou trop latérales (23)(33)(34), affectant la capsule interne sont connues pour être des facteurs aggravants de la parole.

Nos résultats ne sont pas cohérents avec ceux de Fabbri et al. en 2019, puisqu'ils constatent une aggravation de la parole chez les patients ayant le score MDS-UPDRS IV le plus élevé, et chez ceux dont la qualité de vie est la plus altérée en préopératoire. Cependant, leur étude ne porte que sur 9 patients atteints de SPC bilatérale (4).

L'évaluation de la parole à l'aide du MDS-UPDRS n'a pas révélé de différence significative dans l'évolution de la parole entre l'évaluation préopératoire et l'évaluation à un an de la chirurgie sur un large échantillon de patients. Cette étude, qui se voulait exploratoire, favorisant ainsi la puissance statistique de l'inflation du risque alpha, a permis de mettre en évidence un certain phénotype de la maladie à risque de détérioration de la parole. Une meilleure identification de ces patients est cruciale afin de mieux adapter la concordance entre les attentes du patient et le résultat post-opératoire.

VIII. RÉFÉRENCES DE LA DISCUSSION

1. Chiou S-M, Lin Y-C, Huang H-M. One-year Outcome of Bilateral Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: An Eastern Experience. *World Neurosurg.* nov 2015;84(5):1294-8.
2. Jafari N, Pahwa R, Nazzaro JM, Arnold PM, Lyons KE. MDS-UPDRS to assess non-motor symptoms after STN DBS for Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2016;126(1):25-9.
3. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A, et al. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery.* août 2007;61(2):297-304; discussion 304-305.
4. Fabbri M, Zibetti M, Ferrero G, Accornero A, Guimaraes I, Rizzone MG, et al. Is lowering stimulation frequency a feasible option for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with dysarthria? *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:242-8.
5. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 15 oct 1998;339(16):1105-11.
6. Rousseaux M, Krystkowiak P, Kozlowski O, Ozsancak C, Blond S, Destée A. Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian dysarthria and speech intelligibility. *J Neurol.* mars 2004;251(3):327-34.
7. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 13 nov 2003;349(20):1925-34.
8. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Iacoangeli M, Bentivoglio AR, Albanese A. Bilateral high frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: long-term neurological follow-up. *J Neurosurg Sci.* sept 2003;47(3):119-28.
9. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Capus L, Gioulis M, Zambito Marsala S, et al. « Speech initiation hesitation » following subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2003;49(4):251-3.
10. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech

and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 2000;15(1):136-9.

11. 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.

12. Sidtis JJ, Sidtis DVL, Ramdhani R, Tagliati M. Speech Intelligibility During Clinical and Low Frequency. *Brain Sci.* 2 janv 2020;10(1).

13. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tisch S, Frost E, Borrell E, et al. Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 déc 2008;23(16):2377-83.

14. 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 Off J Mov Disord Soc.* avr 2014;29(4):532-8.

15. Houvenaghel J-F, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert GH, Péron J, et al. Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PloS One.* 2015;10(10):e0140083.

16. Foley JA, Foltynie T, Zrinzo L, Hyam JA, Limousin P, Cipolotti L. Apathy and Reduced Speed of Processing Underlie Decline in Verbal Fluency following DBS. *Behav Neurol.* 2017;2017:7348101.

17. Frost E, Tripoliti E, Hariz MI, Pring T, Limousin P. Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Int J Speech Lang Pathol.* oct 2010;12(5):399-404.

18. 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.

19. Phokaewvarangkul O, Boonpang K, Bhidayasiri R. Subthalamic deep brain stimulation aggravates speech problems in Parkinson's disease: Objective and subjective analysis of the influence of stimulation frequency and electrode contact location. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:110-6.

20. Grover T, Georgiev D, Kalliola R, Mahlknecht P, Zacharia A, Candelario J, et al. Effect of Low versus High Frequency Subthalamic Deep Brain Stimulation on Speech Intelligibility and Verbal Fluency in Parkinson's Disease: A Double-Blind Study. *J Park Dis.* 2019;9(1):141-51.

21. 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 Off J Mov Disord Soc.* mars 2011;26(4):659-63.

22. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, Milabo C, Salazar M, Candelario-McKeown J, et al. Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2020;35(1):101-8.

23. 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.

24. Xie Y, Zhang Y, Zheng Z, Liu A, Wang X, Zhuang P, et al. Changes in speech characters of patients with Parkinson's disease after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *J Voice Off J Voice Found.* nov 2011;25(6):751-8.

25. 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.

26. Martel Sauvageau V, Macoir J, Langlois M, Prud'Homme M, Cantin L, Roy J-P. Changes in Vowel Articulation with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Dysarthric Speakers with Parkinson's Disease [Internet]. Vol. 2014, *Parkinson's Disease*. Hindawi; 2014 [cité 30 août 2020]. p. e487035. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/pd/2014/487035/>

27. Mate MA, Cobeta I, Jiménez-Jiménez FJ, Figueiras R. Digital voice analysis in patients with advanced Parkinson's disease undergoing deep brain stimulation therapy. *J Voice Off J Voice Found.* juill 2012;26(4):496-501.
28. Skodda S, Grönheit W, Schlegel U, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease: for the better or worse? *Front Neurol.* 13 janv 2014;4:218.
29. Aldridge D, Theodoros D, Angwin A, Vogel AP. Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:3-11.
30. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). *J Neurol.* janv 2013;260(1):228-36.
31. Waln O, Jimenez-Shahed J. Rechargeable deep brain stimulation implantable pulse generators in movement disorders: patient satisfaction and conversion parameters. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* juill 2014;17(5):425-30; discussion 430.
32. Aström M, Tripoliti E, Hariz MI, Zrinzo LU, Martinez-Torres I, Limousin P, et al. Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(4):224-33.
33. Tommasi G, Krack P, Fraix V, Le Bas J-F, Chabardes S, Benabid A-L, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2008;79(7):813-9.
34. Prent N, Potters WV, Boon LI, Caan MWA, de Bie RMA, van den Munckhof P, et al. Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 26 juill 2019;1-10.

IX. ANNEXES DE L'INTRODUCTION DE THESE

Annexe 1 : échelle MDS-UPDRS III.1 ou item 18

| | |
|---|--------------------------|
| <p>3.1 PAROLE</p> <p><u>Instructions à l'investigateur</u> : Ecoutez le discours libre et fluide du patient et engagez la conversation si nécessaire. Sujets suggérés : renseignez vous sur le métier du patient, sur ses passe-temps favoris, ses exercices ou comment il s'est rendu au cabinet du médecin ? Évaluez le volume, la modulation (prosodie), la clarté, incluant l'articulation, la palilalie (répétitions de syllabes) et la tachyphémie (discours rapide liant les syllabes ensemble).</p> <p>0 : Normal : Pas de problème de parole.</p> <p>1 : Minimale : Perte de modulation, de diction ou de volume, mais tous les mots sont encore faciles à comprendre.</p> <p>2 : Léger : Perte de modulation, de diction ou de volume avec quelques mots peu clairs mais la majorité des phrases sont faciles à suivre.</p> <p>3 : Modéré : Le discours est difficile à comprendre à tel point que quelques phrases, mais pas la plupart, sont mal comprises.</p> <p>4 : Sévère : La plupart du discours est difficile à comprendre ou inintelligible.</p> | <input type="checkbox"/> |
|---|--------------------------|

Annexes 2 - VHI-10

Vous devez répondre à chacune des propositions en ne cochant qu'une seule case à chaque fois.

Rappel sur les notations employées dans le cadre de cette évaluation :

J = jamais, PJ = presque jamais, P = parfois, PT = presque toujours, T = toujours

| | | (0) | (1) | (2) | (3) | (4) |
|-----|--|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | J | PJ | P | PT | T |
| F1 | On m'entend difficilement à cause de ma voix | | | | | |
| F3 | On me comprend difficilement dans un milieu bruyant | | | | | |
| P10 | On me demande : " Qu'est-ce qui ne va pas avec ta voix ? " | | | | | |
| P14 | J'ai l'impression que je dois forcer pour produire la voix | | | | | |
| F16 | Mes difficultés de voix limitent ma vie personnelle et sociale | | | | | |
| P17 | La clarté est imprévisible | | | | | |
| F19 | Je me sens écarté(e) des conversations à cause de ma voix | | | | | |
| F22 | Mes problèmes de voix entraînent des pertes de revenus | | | | | |
| E23 | Mes problèmes de voix me contrarient | | | | | |
| E25 | Je me sens handicapé(e) à cause de ma voix | | | | | |

SCORE TOTAL :

X. ANNEXES TO THE ARTICLE

Annex 1 : eligibility criteria for bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease

Tableau II. – Critères d'inclusion en vue d'une neurochirurgie dans la maladie de Parkinson.
Inclusion criteria for neurosurgery in Parkinson's disease.

| Critères | Commentaires |
|-----------------------------------|--|
| État général | Absence d'insuffisance viscérale, de maladie grave ou cancer évolutif |
| État cognitif | Absence de démence (échelle Mattis > 130, indication à discuter si 120 < score < 130) Syndrome frontal mineur ou modéré accepté |
| État psychique/ comportemental | Pas de psychose ni de dépression sévère dans la période préopératoire Discussion si antécédent psychiatrique sévère Sujet compliant, capable d'anticiper les résultats attendus de la chirurgie, motivé, ouvert à l'accompagnement psychothérapeutique |
| Médicaments | Pas d'addiction aux médicaments antiparkinsoniens Pas d'anticoagulants, aspirine, AINS, lisuride (arrêt possible en période opératoire) |
| Type de syndrome parkinsonien | MP idiopathique [§] , ≥ 5 ans d'évolution pour assurer le diagnostic, < 70 ans Parkinsonisme dopasensible comme le parkinsonisme juvénile autosomique récessif |
| Sévérité | Invalidité intermittente pour certains AVQ, activité professionnelle compromise |
| Dopasensibilité | Persistance d'une bonne réactivité à la L-dopa, sauf forme tremblante prédominante (test à la dopa avec dose supraliminaire, réponse L-dopa prédictive de la réponse chirurgicale) |
| IRM | Pas d'atrophie sévère Pas d'hypersignaux en pondération T2 Pas d'anomalie sur le trajet théorique de la chirurgie (MAV, kyste arachnoïdien) |

[§] Ward et Gibb, 1990 ; AVQ : activités de la vie quotidienne ; MAV : malformation artério-veineuse.

Annex 3 : échelle MDS-UPDRS III.1 ou item 18

3.1 PAROLE

Instructions à l'investigateur : Ecoutez le discours libre et fluide du patient et engagez la conversation si nécessaire. Sujets suggérés : renseignez vous sur le métier du patient, sur ses passe-temps favoris, ses exercices ou comment il s'est rendu au cabinet du médecin ? Évaluez le volume, la modulation (prosodie), la clarté, incluant l'articulation, la palilalie (répétitions de syllabes) et la tachypnée (discours rapide liant les syllabes ensemble).

- 0 : Normal : Pas de problème de parole.
- 1 : Minimale : Perte de modulation, de diction ou de volume, mais tous les mots sont encore faciles à comprendre.
- 2 : Léger : Perte de modulation, de diction ou de volume avec quelques mots peu clairs mais la majorité des phrases sont faciles à suivre.
- 3 : Modéré : Le discours est difficile à comprendre à tel point que quelques phrases, mais pas la plupart, sont mal comprises.
- 4 : Sévère : La plupart du discours est difficile à comprendre ou inintelligible.

Annex 4 : Simplified Intelligibility Score (SIS)

| | |
|--|--|
| PROTOCOLE PREDI – STIM | |
| _ _ - _ _ _ _ / _ - _ N° Centre - N° Patient / Initiales | Visite de Screening V0 Evaluation optionnelle : marche et parole |

Score d'intelligibilité simplifié (/24)

Un score de 24 correspond à une parole normale, entre 18 et 24 : dysarthrie légère, entre 12 et 18 : dysarthrie modérée, < 12 : dysarthrie sévère.

On présente au sujet successivement :

| | |
|---|--|
| Partie 1: 10 cartes contenant un mot (ex : "taxe") | |
|---|--|

| | |
|---|--|
| Partie 2: 10 cartes contenant une phrase (ex : "l'enfant passe") | |
|---|--|

L'examinateur ne regarde pas les cartes.

Il est assis devant le sujet.

Il note ce qu'il a compris et compare systématiquement avec l'inscription sur la carte.

**Compter le nombre de mots correctement compris et établir le score :
1 point par phrase et mot compris :**

Total · /20

| | |
|--|--|
| Partie 3 : conversation spontanée : | |
|--|--|

engager la conversation pendant 5 minutes avec le patient.

- 4 = normal
- 3 = parole anormale mais reste intelligible
- 2 = parole sévèrement altérée qui reste intelligible la moitié du temps, répétitions fréquentes
- 1 = des mots déchiffrables occasionnellement
- 0 = patient inintelligible

Score total d'intelligibilité simplifié : | - / 24



PDQ-39 QUESTIONNAIRE

Please complete the following

Please tick one box for each question

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

| | | Never | Occasionally | Sometimes | Often | Always or cannot do at all |
|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 1 | Had difficulty doing the leisure activities which you would like to do? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Had difficulty looking after your home, e.g. DIY, housework, cooking? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Had difficulty carrying bags of shopping? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Had problems walking half a mile? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Had problems walking 100 yards? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Had problems getting around the house as easily as you would like? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Had difficulty getting around in public? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Needed someone else to accompany you when you went out? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Felt frightened or worried about falling over in public? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Been confined to the house more than you would like? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Had difficulty washing yourself? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Had difficulty dressing yourself? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Had problems doing up your shoe laces? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Please check that you have ticked **one** box for each question before going on to the next page*

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

Please tick one box for each question

| | | Never | Occasionally | Sometimes | Often | Always or cannot do at all |
|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 14 | Had problems writing clearly? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 | Had difficulty cutting up your food? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16 | Had difficulty holding a drink without spilling it? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | Felt depressed? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | Felt isolated and lonely? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | Felt weepy or tearful? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20 | Felt angry or bitter? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21 | Felt anxious? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22 | Felt worried about your future? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23 | Felt you had to conceal your Parkinson's from people? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24 | Avoided situations which involve eating or drinking in public? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25 | Felt embarrassed in public due to having Parkinson's disease? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26 | Felt worried by other people's reaction to you? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27 | Had problems with your close personal relationships? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28 | Lacked support in the ways you need from your spouse or partner? <i>If you do not have a spouse or partner tick here</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29 | Lacked support in the ways you need from your family or close friends? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Please check that you have ticked **one** box for each question before going on to the next page*

Due to having Parkinson's disease, how often during the last month have you....

Please tick one box for each question

| | | Never | Occasionally | Sometimes | Often | Always |
|----|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 30 | Unexpectedly fallen asleep during the day? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31 | Had problems with your concentration, e.g. when reading or watching TV? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32 | Felt your memory was bad? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33 | Had distressing dreams or hallucinations? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34 | Had difficulty with your speech? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 35 | Felt unable to communicate with people properly? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 36 | Felt ignored by people? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 37 | Had painful muscle cramps or spasms? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 38 | Had aches and pains in your joints or body? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39 | Felt unpleasantly hot or cold? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

*Please check that you have ticked **one box for each question** before going on to the next page*

Thank you for completing the PDQ 39 questionnaire

Annex 6 : ECMP-part 1

Evaluation Comportementale dans la Maladie de Parkinson

Nom :

date :

Age :

Profession :

Durée MP :

Cotation : 0 = absent ; 1 = léger ; 2 = modéré ; 3 = marqué ; 4 = sévère

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | Antécédents |
|---|---|---|---|---|---|-------------|
| I - EVALUATION PSYCHIQUE | | | | | | |
| 1) Humeur dépressive | | | | | | |
| 2) Humeur hypomaniaque, maniaque | | | | | | |
| 3) Anxiété | | | | | | |
| 4) Irritabilité, agressivité | | | | | | |
| 5) Hyperémotivité | | | | | | |
| 6) Symptômes psychotiques | | | | | | |
| II - FONCTIONNEMENT SUR LE MODE APATHIQUE | | | | | | |
| Mode apathique : | | | | | | |
| III - FLUCTUATIONS NON MOTRICES (ON - OFF) | | | | | | |
| 1) ON | | | | | | |
| 2) OFF | | | | | | |
| IV - COMPORTEMENTS HYPERDOPAMINERGIQUES | | | | | | |
| 1) Hyperactivité nocturne | | | | | | |
| 2) Somnolence diurne | | | | | | |
| 3) Comportement alimentaire | | | | | | |
| 4) Créativité | | | | | | |
| 5) Bricolage | | | | | | |
| 6) Punding | | | | | | |
| 7) Comportement à risque | | | | | | |
| 8) Achats compulsifs | | | | | | |
| 9) Jeux pathologique | | | | | | |
| 10) Hypersexualité | | | | | | |
| 11) Addiction dopaminergique | | | | | | |
| Fonctionnement sur le mode appétitif | | | | | | |

Traitement :

Annex 7 : MDS-UPDRS I.3 and I.4

1.3 HUMEUR DEPRESSIVE

Instructions à l'investigateur : Considérez la baisse d'humeur, la tristesse, la désespérance, les sentiments de vide ou la perte de plaisir. Déterminez leur présence et leur durée pendant la période de la semaine précédente et évaluez leur interférence avec l'aptitude du malade à mener sa routine quotidienne et à participer à des interactions sociales.

Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) sans ressort, triste, désespéré(e) ou incapable d'apprécier les choses ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'un jour à la fois ? Rendait-il difficile pour vous le fait de mener vos activités habituelles et d'être avec les autres ? **[Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information.]**

- 0 : Normal : Pas d'humeur dépressive.
- 1 : Minime : Episodes d'humeur dépressive ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 2 : Léger : Humeur dépressive durant plusieurs jours, mais sans interférence avec des activités et des interactions sociales normales.
- 3 : Modéré : Humeur dépressive interférant avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 4 : Sévère : Humeur dépressive empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

1.4 ETAT ANXIEUX

Instructions à l'investigateur : Déterminez les sensations de nervosité, de tension, d'inquiétude ou d'anxiété (incluant les attaques de panique) au cours de la semaine précédente et évaluez leur durée et les interférences avec l'aptitude du patient à mener des activités journalières routinières et à participer à des interactions sociales.

Instructions aux patients et à l'aidant : Au cours de la semaine précédente, vous êtes vous senti(e) nerveux, inquiet ou tendu(e) ? Si oui, ce sentiment durait-il plus d'1 jour à la fois. Est-ce que cela a constitué pour vous une difficulté pour suivre vos activités habituelles ou pour être avec d'autres personnes. **[Si oui, l'examineur demande au patient ou à l'aidant de donner des détails et des approfondissements pour information].**

- 0 : Normal : Pas de sentiment d'anxiété.
- 1 : Minime : Sentiments anxieux présents, mais ne durant pas plus d'un jour à la fois. Pas d'interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 2 : Léger : Sentiments anxieux persistant plus d'un jour à la fois, mais sans interférence avec l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 3 : Modéré : Sentiments anxieux interférant avec, mais n'empêchant pas, l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.
- 4 : Sévère : Sentiments anxieux empêchant l'aptitude du patient à mener des activités et des interactions sociales normales.

ÉCHELLE D'HAMILTON D'ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ

| | | | | | | |
|---|--|--------------------|---------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| E Évaluation de A l'Anxiété E Échelle de H Hamilton | Dans quelle mesure chacune des catégories de symptômes est-elle présente dans le tableau suivant ? | | | | | |
| | Consigne : Encerclez la cote qui correspond le mieux à l'état d'anxiété au cours des sept derniers jours. | | | | | |
| Catégories | Exemples | Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Énormément |
| Humeur anxieuse | Inquiétude, pessimisme, appréhension, irritabilité | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Tension | Sensation de tension, fatigabilité, réactions de sursaut, tremblement, impatience [besoin de bouger], incapacité de se détendre | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Craintes | De l'obscurité, des étrangers, d'être laissé seul, des animaux, des foules | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Insomnie | Difficulté de l'endormissement, fragilité du sommeil, réveils fréquents, sommeil non réparateur, fatigue au réveil, cauchemars | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dysfonction intellectuelle | Difficulté de concentration, « mauvaise mémoire » | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Humeur dépressive | Manque d'intérêt, tristesse, réveil, précoce, fluctuations diurnes de l'humeur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes musculaires | Douleurs musculaires, courbatures, crispation, tension musculaire, grincements de dents, voix mal assurée | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes sensoriels | Bourdonnement d'oreille, vision embrouillée, sensation de chaleur et de froid, sensation de faiblesse, sensation de picotement, démangeaisons de la peau | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes cardio-respiratoires | Accélération du rythme cardiaque, palpitations, douleurs thoraciques, battements des vaisseaux | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes respiratoires | Sensation d'oppression, longs soupirs, sensation d'étouffement | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes gastro-intestinaux | Difficulté à avaler, boule œsophagienne, douleur abdominale, gargouillements, mauvaise digestion, brûlures d'estomac, nausées, constipation | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes génito-urinaires | Aménorrhée [absence de menstruations], menstruations abondantes, début de frigidité, impuissance, miction impérieuse, mictions très fréquentes et peu abondantes, éjaculation précoce, perte de libido | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Symptômes neuro-végétatifs | Sécheresse de la bouche, bouffées de chaleur, pâleur, sudation fréquente, étourdissements, céphalée tensionnelle | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Comportement au cours de l'entrevue | Agitation, tremblement des mains, visage crispé, soupirs, respiration rapide, mouvements subits et rapides, yeux agrandis | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Score : ≤ 12, anxiété dite « normale » ; entre 12 et 20, anxiété légère ; entre 20 et 25, anxiété modérée ; > 25, anxiété grave à sévère. | | | | | | |

D'après : Hamilton MC. [1959], Hamilton Anxiety rating scale.

Annex 9 : MDS-UPDRS II.1

| PARTIE II : ASPECTS MOTEURS DES EXPERIENCES DE LA VIE QUOTIDIENNE | Score |
|--|--|
| <p>2.1 PAROLE (ELOCUTION)</p> <p>Au cours de la semaine précédente, avez-vous eu des problèmes avec votre élocution ?</p> <p>0 : Normal : Pas du tout (aucun problème).</p> <p>1 : Minimale : Mon élocution est faible, peu articulée et inégale, mais ne conduit pas les autres à me demander de me répéter.</p> <p>2 : Léger : Mon élocution conduit les gens à me demander de me répéter occasionnellement, mais pas tous les jours.</p> <p>3 : Modéré : Mon élocution est assez peu claire pour que les autres me demandent de répéter chaque jour, même si la plupart de mon discours est compris.</p> <p>4 : Sévère : La plupart ou tout mon discours ne peut être compris.</p> | <input data-bbox="1313 591 1375 656" type="checkbox"/> |

| PROTOCOLE PREDI - STIM | |
|---|--|
| - / - N° Centre - N° Patient / Initiales | Visite bilan à 1 an - V1 Questionnaire patient |

7 – Combien de temps dure en général vos épisodes de freezing survenant au demi-tour?

- 0 Aucun épisode de freezing
- 1 Demi-tour en 1- 2 secondes
- 2 Demi-tour en 3- 10 secondes
- 3 Demi-tour en 11- 30 secondes
- 4 Plus de 30 secondes pour faire un demi-tour

8 – Combien de temps dure en général vos épisodes de freezing au moment de l'arrivée : comme à l'approche d'une chaise pour vous assoir?

- 0 Aucun épisode de freezing
- 1 1- 2 secondes
- 2 3- 10 secondes
- 3 11- 30 secondes
- 4 Impossible de le faire en moins de 30 secondes

9- Combien de temps dure en général vos épisodes de freezing lors de la marche dans un espace réduit: comme au passage d'une porte?

- 0 Aucun épisode de freezing
- 1 Passage en 1- 2 secondes
- 2 Passage en 3- 10 secondes
- 3 Passage 11- 30 secondes
- 4 Impossible de faire en moins de 30 seconde

10- Combien de temps dure en général vos épisodes de freezing lors de la marche en ligne droite ?

- 0 Aucun épisode de freezing
- 1 1- 2 secondes
- 2 3- 10 secondes
- 3 11- 30 secondes
- 4 Impossible de le faire en moins de 30 secondes

11- Combien de temps dure en général vos épisodes de freezing lorsque vous êtes en situation de stress, comme une sonnerie de téléphone, un ascenseur ou traverser une rue ?

- 0 Aucun épisode de freezing
- 1 1- 2 secondes
- 2 3- 10 secondes
- 3 11- 30 secondes
- 4 Impossible de le faire en moins de 30 secondes

12- Quelle est la fréquence de vos chutes ?

- 0 Jamais
- 1 Très rarement – environ une fois/an
- 2 Rarement – environ une fois/mois
- 3 Souvent – environ une fois/semaine
- 4 Très souvent – environ une fois/jour

| PROTOCOLE PREDI – STIM | |
|--|--|
| _ _ - _ _ _ _ / _ - _ N° Centre - N° Patient / Initiales | Visite bilan à 1 an – V1 Questionnaire patient |

13 – Quelle est la fréquence de vos chutes lorsque vous êtes debout ?

- 0 Jamais
- 1 C'est arrivé une ou deux fois
- 2 C'est arrivé 3-12 fois au cours des 6 derniers mois
- 3 Plus de une fois par semaine
- 4 A chaque fois que j'essaye de marcher sans aide

14 – Quelle est la fréquence de vos chutes à cause de vos épisodes de freezing?

- 0 Jamais
- 1 C'est arrivé une ou deux fois
- 2 C'est arrivé 3-12 fois au cours des 6 derniers mois
- 3 Plus de une fois par semaine
- 4 A chaque fois que j'essaye de marcher sans aide

15 – Avez-vous des épisodes de festination de la marche ?

- 0 Jamais
- 1 Très rarement – environ une fois/mois
- 2 Rarement – environ une fois/semaine
- 3 Souvent – environ une fois/jour
- 4 A chaque fois que je marche

16 – Quelle est la fréquence de vos chutes à cause de vos épisodes de festination?

- 0 Jamais
- 1 C'est arrivé une ou deux fois
- 2 C'est arrivé 3-12 fois au cours des 6 derniers mois
- 3 Plus de une fois par semaine
- 4 A chaque fois que j'essaye de marcher sans aide

Annex 11 : MINI BEST (2 pages)

Mini-BESTest: Balance Evaluation Systems Test
© 2005-2013 Oregon Health & Science University. All rights reserved.

ANTICIPATORY

SUB SCORE: /6

1. SIT TO STAND

Instruction: "Cross your arms across your chest. Try not to use your hands unless you must. Do not let your legs lean against the back of the chair when you stand. Please stand up now."

- (2) Normal: Comes to stand without use of hands and stabilizes independently.
(1) Moderate: Comes to stand WITH use of hands on first attempt.
(0) Severe: Unable to stand up from chair without assistance, OR needs several attempts with use of hands.

2. RISE TO TOES

Instruction: "Place your feet shoulder width apart. Place your hands on your hips. Try to rise as high as you can onto your toes. I will count out loud to 3 seconds. Try to hold this pose for at least 3 seconds. Look straight ahead. Rise now."

- (2) Normal: Stable for 3 s with maximum height.
(1) Moderate: Heels up, but not full range (smaller than when holding hands), OR noticeable instability for 3 s.
(0) Severe: \leq 3 s.

3. STAND ON ONE LEG

Instruction: "Look straight ahead. Keep your hands on your hips. Lift your leg off of the ground behind you without touching or resting your raised leg upon your other standing leg. Stay standing on one leg as long as you can. Look straight ahead. Lift now."

Left: Time in Seconds Trial 1: _____ Trial 2: _____ **Right:** Time in Seconds Trial 1: _____ Trial 2: _____

- (2) Normal: 20 s. (2) Normal: 20 s.
(1) Moderate: < 20 s. (1) Moderate: < 20 s.
(0) Severe: Unable. (0) Severe: Unable

To score each side separately use the trial with the longest time.

To calculate the sub-score and total score use the side [left or right] with the lowest numerical score [i.e. the worse side].

REACTIVE POSTURAL CONTROL

SUB SCORE: /6

4. COMPENSATORY STEPPING CORRECTION- FORWARD

Instruction: "Stand with your feet shoulder width apart, arms at your sides. Lean forward against my hands beyond your forward limits. When I let go, do whatever is necessary, including taking a step, to avoid a fall."

- (2) Normal: Recovers independently with a single, large step (second realignment step is allowed).
(1) Moderate: More than one step used to recover equilibrium.
(0) Severe: No step, OR would fall if not caught, OR falls spontaneously.

5. COMPENSATORY STEPPING CORRECTION- BACKWARD

Instruction: "Stand with your feet shoulder width apart, arms at your sides. Lean backward against my hands beyond your backward limits. When I let go, do whatever is necessary, including taking a step, to avoid a fall."

- (2) Normal: Recovers independently with a single, large step.
(1) Moderate: More than one step used to recover equilibrium.
(0) Severe: No step, OR would fall if not caught, OR falls spontaneously.

6. COMPENSATORY STEPPING CORRECTION- LATERAL

Instruction: "Stand with your feet together, arms down at your sides. Lean into my hand beyond your sideways limit. When I let go, do whatever is necessary, including taking a step, to avoid a fall."

- | | |
|---|---|
| Left | Right |
| (2) Normal: Recovers independently with 1 step (crossover or lateral OK). | (2) Normal: Recovers independently with 1 step (crossover or lateral OK). |
| (1) Moderate: Several steps to recover equilibrium. | (1) Moderate: Several steps to recover equilibrium. |
| (0) Severe: Falls, or cannot step. | (0) Severe: Falls, or cannot step. |

Use the side with the lowest score to calculate sub-score and total score.

SENSORY ORIENTATION

SUB SCORE: /6

7. STANCE (FEET TOGETHER); EYES OPEN, FIRM SURFACE

Instruction: "Place your hands on your hips. Place your feet together until almost touching. Look straight ahead. Be as stable and still as possible, until I say stop."

Time in seconds: _____

- (2) Normal: 30 s.
(1) Moderate: < 30 s.
(0) Severe: Unable.

8. STANCE (FEET TOGETHER); EYES CLOSED, FOAM SURFACE

Instruction: "Step onto the foam. Place your hands on your hips. Place your feet together until almost touching. Be as stable and still as possible, until I say stop. I will start timing when you close your eyes."

Time in seconds: _____

- (2) Normal: 30 s.
- (1) Moderate: < 30 s.
- (0) Severe: Unable.

9. INCLINE- EYES CLOSED

Instruction: "Step onto the incline ramp. Please stand on the incline ramp with your toes toward the top. Place your feet shoulder width apart and have your arms down at your sides. I will start timing when you close your eyes."

Time in seconds: _____

- (2) Normal: Stands independently 30 s and aligns with gravity.
- (1) Moderate: Stands independently <30 s OR aligns with surface.
- (0) Severe: Unable.

DYNAMIC GAIT

SUB SCORE: _____ /10

10. CHANGE IN GAIT SPEED

Instruction: "Begin walking at your normal speed, when I tell you 'fast', walk as fast as you can. When I say 'slow', walk very slowly."

- (2) Normal: Significantly changes walking speed without imbalance.
- (1) Moderate: Unable to change walking speed or signs of imbalance.
- (0) Severe: Unable to achieve significant change in walking speed AND signs of imbalance.

11. WALK WITH HEAD TURNS – HORIZONTAL

Instruction: "Begin walking at your normal speed, when I say "right", turn your head and look to the right. When I say "left" turn your head and look to the left. Try to keep yourself walking in a straight line."

- (2) Normal: performs head turns with no change in gait speed and good balance.
- (1) Moderate: performs head turns with reduction in gait speed.
- (0) Severe: performs head turns with imbalance.

12. WALK WITH PIVOT TURNS

Instruction: "Begin walking at your normal speed. When I tell you to 'turn and stop', turn as quickly as you can, face the opposite direction, and stop. After the turn, your feet should be close together."

- (2) Normal: Turns with feet close FAST (≤ 3 steps) with good balance.
- (1) Moderate: Turns with feet close SLOW (≥ 4 steps) with good balance.
- (0) Severe: Cannot turn with feet close at any speed without imbalance.

13. STEP OVER OBSTACLES

Instruction: "Begin walking at your normal speed. When you get to the box, step over it, not around it and keep walking."

- (2) Normal: Able to step over box with minimal change of gait speed and with good balance.
- (1) Moderate: Steps over box but touches box OR displays cautious behavior by slowing gait.
- (0) Severe: Unable to step over box OR steps around box.

14. TIMED UP & GO WITH DUAL TASK [3 METER WALK]

Instruction TUG: "When I say 'Go', stand up from chair, walk at your normal speed across the tape on the floor, turn around, and come back to sit in the chair."

Instruction TUG with Dual Task: "Count backwards by threes starting at _____. When I say 'Go', stand up from chair, walk at your normal speed across the tape on the floor, turn around, and come back to sit in the chair. Continue counting backwards the entire time."

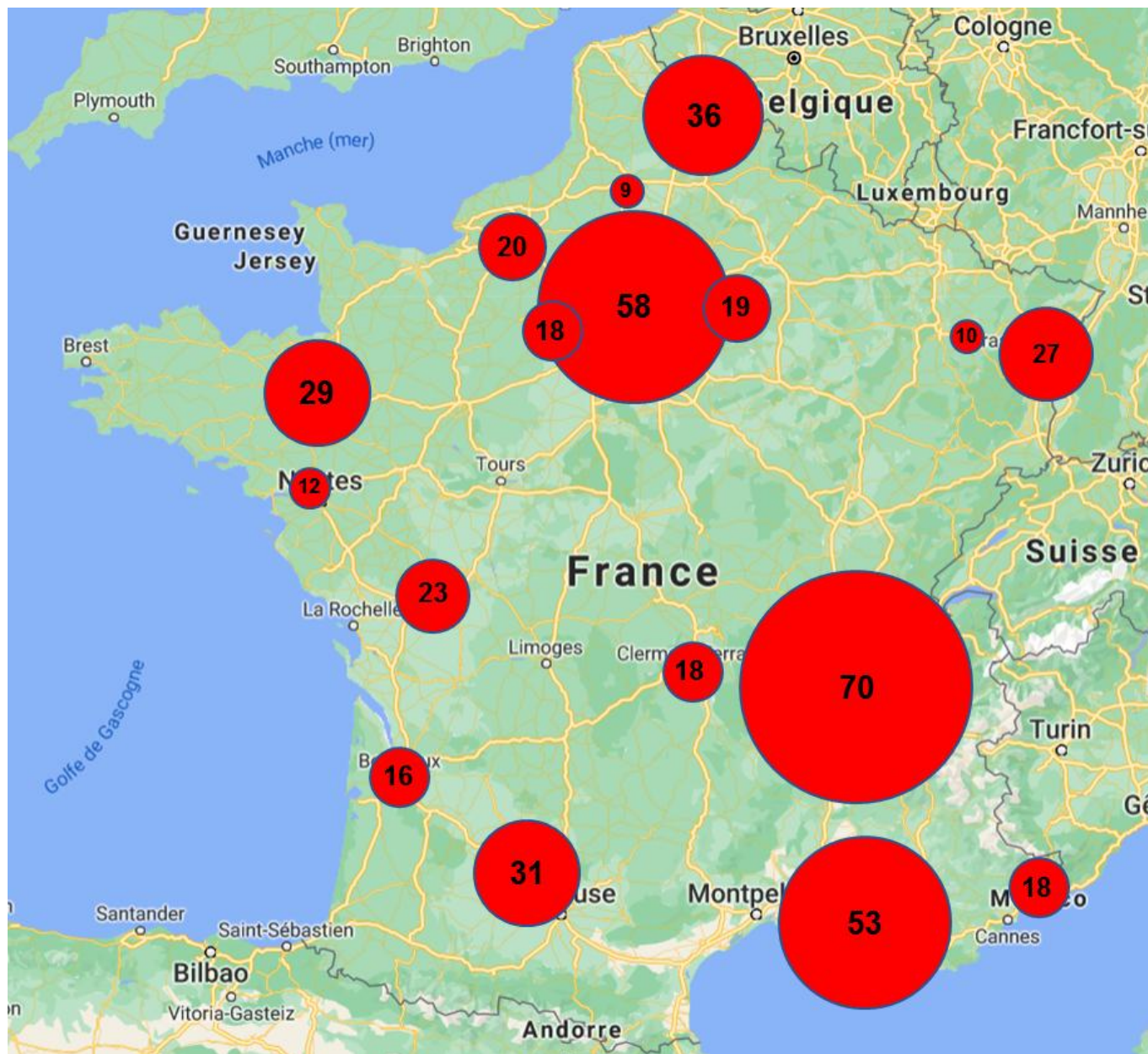
TUG: _____seconds; Dual Task TUG: _____seconds

- (2) Normal: No noticeable change in sitting, standing or walking while backward counting when compared to TUG without Dual Task.
- (1) Moderate: Dual Task affects either counting OR walking (>10%) when compared to the TUG without Dual Task.
- (0) Severe: Stops counting while walking OR stops walking while counting.

When scoring item 14, if subject's gait speed slows more than 10% between the TUG without and with a Dual Task the score should be decreased by a point.

TOTAL SCORE: _____/28

Annex 12 : Origin of patients included in the study



AUTEUR : Nom : OLLIVIER

Prénom : Thomas

Date de soutenance : 09/10/2020

Titre de la thèse : « Une étude française nationale prospective de l'impact à 1 an de la stimulation cérébrale profonde bilatérale du noyau subthalamique sur les troubles de la parole dans la maladie de Parkinson : facteurs pronostiques et propositions thérapeutiques ».

Thèse - Médecine - Lille « Année 2020 »

Cadre de classement : *Neurologie*

DES + spécialité : *Neurologie*

Mots-clés : maladie de Parkinson, troubles de la parole, stimulation cérébrale profonde des noyaux subthalamiques, échelle MDS-UPDRS, facteurs prédictifs préopératoires.

Résumé :

Contexte : L'effet de la SCP-NST sur la parole dans la MP, fait encore débat. Ce symptôme semble plutôt s'aggraver en post-opératoire, mais les résultats sont hétérogènes en termes d'outil de mesure ou de taille d'échantillon et les facteurs prédictifs d'aggravation de la parole sont peu connus.

Objectif : 1) Décrire l'évolution de scores de parole sur une large cohorte à 1 an de l'opération. 2) Recherche de facteurs prédictifs de dégradation, par corrélation entre variables d'analyse et scores d'évolution de parole.

Méthode : Les données de 467 patients ont été récoltées en préopératoire (V0) et à 1 an de la chirurgie (V1). La première analyse descriptive a consisté en un calcul de 7 scores à partir des valeurs de scores MDS-UPDRS et du score d'intelligibilité. La seconde analyse a consisté en un calcul de corrélation entre 36 variables préopératoires et l'évolution des scores 1, 2, 3 et 7. Une nouvelle variable (évolution du score 1) en 3 statuts : amélioration – stabilité – dégradation, a été créé, permettant la recherche d'une association statistique entre le statut d'évolution du score 1 et les variables sélectionnées.

Résultats : Nous n'avons observé aucune modification significative des 7 scores mentionnés. Une faible intensité à gauche a été retrouvée comme étant corrélée significativement à l'évolution des scores 1, 2, et 3. Concernant le score 1, il existait une corrélation significative entre la durée d'évolution de la maladie, la sévérité de la maladie mesurée à V0, et un faible score de MOCA mesuré à V0. Concernant le score 2, il existait une corrélation significative entre la présence d'une apathie, une forte dopasensibilité et l'intensité des fluctuations motrices. En conditions thérapeutiques (score 1), 2/3 des patients présentaient une stabilité ou une amélioration de leur parole, tandis que seuls 1/3 des patients présentaient une dégradation significative. Les facteurs associés à une détérioration de la qualité vocale à 1 an étaient une maladie peu sévère ($p=0,006$), une courte durée d'évolution de la maladie ($p=0,008$), une intensité de stimulation élevée ($p<0,001$).

Conclusion : Cette étude réalisée dans l'ensemble des centres experts de France révèle que la stimulation cérébrale n'altère pas significativement la parole à 1 an. Elle révèle également certains facteurs de risque **moteurs** (durée d'évolution courte, peu sévère, faiblement dopasensible, mais présentant de fortes fluctuations motrices), **non moteurs** (absence de déclin cognitif, apathie), ainsi que l'effet des **réglages** (forte intensité de stimulation gauche) dans la genèse et l'aggravation de la dysarthrie de ces patients opérés. Ces résultats devraient nous aider à mieux sélectionner, et informer les patients ainsi qu'à permettre une meilleure optimisation des réglages de stimulation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Asseseurs : Monsieur le Professeur David DEVOS, Monsieur le Professeur Serge PINTO, Monsieur le Docteur Gustavo TOUZET

Directeur de thèse : Madame le Professeur Caroline MOREAU