

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université

Le 27 Novembre 2020 par

Marie-Charlotte CUARTERO

Stimulation cérébrale profonde dans la dystonie généralisée isolée : impact sur la parole et la voix

Discipline

Cognition, langage, éducation

Spécialité

Sciences du langage

École doctorale

356

Laboratoire/Partenaires de recherche

Laboratoire Parole et Langage - LPL

Composition du jury

• Cécile FOUGERON Rapporteure

• LPP – Université Sorbonne-Nouvelle

• Elena MORO Rapporteure

• INSERM U1416-CHU de Grenoble

• Rui ROTHE-NEVES Examineur

• Université de lettre UFMG (Brésil)

• Marie VIDAILHET Examinatrice

• ICM – Université Pierre-Marie Curie

• Christine MEUNIER Examinatrice

• LPL -Aix-Marseille Université

• Serge PINTO Directeur de thèse

• LPL -Aix-Marseille Université

• Roxane BERTRAND Co-directrice de thèse

• LPL -Aix-Marseille Université

Affidavit

Je soussignée, Marie-Charlotte Cuartero, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de Serge Pinto (directeur de thèse) et Roxane Bertrand (co-directrice de thèse), dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisées dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Aix-en-Provence, le 31/08/2020

Affidavit

I, undersigned, Marie-Charlotte Cuartero, hereby declare that the work presented in this manuscript is my own work, carried out under the scientific direction of Serge Pinto (supervisor) and Roxane Bertrand (co-supervisor), in accordance with the principles of honesty, integrity and responsibility inherent to the research mission. The research work and the writing of this manuscript have been carried out in compliance with both the French national charter for Research Integrity and the Aix-Marseille University charter on the fight against plagiarism.

This work has not been submitted previously either in this country or in another country in the same or in a similar version to any other examination body.

Place Aix-en-Provence, date 31/08/2020

Résumé

L'impact de la stimulation cérébrale profonde (SCP) du globus pallidus interne (GPi) dans la dystonie généralisée isolée (DGI) a largement été étudié. Seulement, l'étiologie de la dystonie semble parfois conditionner la réponse thérapeutique sur les symptômes moteurs. Par conséquent, la combinaison du GPi à d'autres cibles comme le thalamus centromédian (CM) ou le noyau sous-thalamique (NST) a été une alternative pour nos patients atteints de DGI. Les études dans la DGI portent principalement sur la SCP et ses effets sur les mouvements anormaux, cependant, il manque cruellement d'investigation montrant les effets de ce traitement sur la parole dystonique. Construit autour de deux études, ce projet doctoral a pour objectif de montrer la pertinence de caractériser la parole dans la DGI, grâce aux évaluations cliniques, de perception et de production de la parole. Puis, de montrer l'impact de la SCP du GPi associé à une autre cible (le CM ou le NST) dans la parole dystonique. Les résultats de la première étude mettent en évidence une prédominance de la dysphonie chez tous les patients atteints de DGI ; des troubles de l'organisation temporelle de la parole et de la fluence verbale chez les patients ayant une dysarthrie hyperkinétique sévère. Enfin, les résultats de la deuxième étude montrent que la SCP du GPi améliore les mouvements anormaux et les caractéristiques hyperkinétiques de la parole dans la DGI. A l'inverse, elle aggrave ou induit des caractéristiques hypokinétiques de la parole. Enfin, la stimulation de deux cibles chirurgicales est une alternative, seulement en cas d'efficacité incomplète du GPi seul.

Mots clés : dysarthrie hyperkinétique, stimulation cérébrale profonde, évaluations cliniques, perception parole, production parole.

Abstract

Impact of deep brain stimulation (DBS) of the globus pallidus intern (GPi) in isolated generalized dystonia (IGD) has been widely explored. However, the etiology of dystonia could bias the therapeutic response to motor symptoms, probably due to the intra- and inter- heterogeneity in IGD. Therefore, the stimulation of GPi in combination with other targets, such as the centromedial thalamus (CM) or the subthalamic nucleus (NST) has been an alternative treatment option for our patients with IGD. However, studies in IGD focus mainly on the effects of DBS on abnormal movements and postures. In fact, very few studies explore the effects of this treatment on the characteristics of dystonic speech. However, impaired speech in IGD is one of the symptoms. This doctoral project aimed to demonstrate, in a first study, the importance of characterizing speech in IGD, using clinical evaluations, perception, and acoustic features. The second study shows the impact of DBS of GPi associated with another target (CM or NST) in hyperkinetic dysarthria of IGD. In our first study, our results indicate that speech in IGD is strongly characterized by a predominance of dysphonia. Then, disorders of the temporal organization of speech and verbal fluency are found in patients with severe hyperkinetic dysarthria. In our second study, our results indicate that DBS of GPi improves abnormal movements and hyperkinetic characteristics of speech IGD; on the other hand, it worsens or induces hypokinetic characteristics of speech. Finally, stimulation of two surgical targets is an alternative, only in cases of incomplete efficiency of GPi.

Keywords : hyperkinetic dysarthria, deep brain stimulation, clinical assessment, perceptual speech, speech production.

Remerciements

Serge, ces années, à travailler à tes côtés ont été un réel plaisir, tant pour mon évolution professionnelle que personnelle. Je te remercie pour ta bienveillance, ta pédagogie, ta disponibilité quotidienne et tes conseils si précieux. Grâce à ton soutien permanent, à la confiance et à l'autonomie que tu m'as accordée, j'ai tous les outils nécessaires pour la suite. Merci pour tout.

Roxane, je te remercie pour ton soutien, ta confiance et tes encouragements. Grâce à ton expertise, tu m'as fait découvrir une autre approche de la linguistique tout autant passionnante et enrichissante pour le futur. Ces moments de partage ont été essentiels et d'une grande aide pour préciser et affiner mon travail.

Je remercie l'ensemble des membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse, Mesdames Moro Elena, Fougeron Cécile, Meunier Christine, Vidailhet Marie et Monsieur Rothe-Neves Rui. En espérant que la lecture du manuscrit aura été satisfaisante.

Marie, merci de m'avoir donné l'opportunité d'accéder à l'étude SPIDY3. Je te remercie également pour ton aide et ta disponibilité durant ces années de thèse. David, pour ta participation à mon comité de suivi de thèse. Tes remarques et tes suggestions ont fortement contribué à l'enrichissement de ce travail.

A l'ensemble des doctorants du LPL pour nos échanges quotidiens. A la *team* Pinto, pour notre cohésion de groupe. Lauriane et Cyril, votre expertise et vos conseils ont largement contribué à ce travail de thèse.

Au Laboratoire parole et langage, pour son accueil et les conditions de travail privilégiées qui m'ont été offertes. Plus particulièrement, je tiens à remercier Nadera, Nadia, Stéphanie et Catherine pour leurs disponibilités et leurs sympathies. Merci aussi à Cyril et Sébastien, ainsi qu'à Claudia et Joëlle. Pauline, pour ton aide et ta pédagogie. Stéphane, ta contribution, a été indispensable à la réalisation de la thèse. Ta compagnie et ton humour ont été très appréciables dans ces moments.

Mes remerciements vont aussi à mes ami(e)s, plus particulièrement, Aurélie, tu es la plus belle des rencontres. Ta disponibilité et tes conseils sont indispensables dans mon quotidien. Abdessadek, pour tes conseils, ton grand cœur, ta générosité et ton soutien sur le plan humain. Mille merci.

A mes êtres chers, les membres de ma famille, qui m'ont soutenue et qui m'ont permis de ne jamais dévier. Mes Chers parents, votre accompagnement a été essentiel pour affronter les moments de doute. Papa, pour tes encouragements. Maman, la confiance que tu me donnes chaque jour, a été une force pour persévérer dans ce travail.

Mon Cher Théo, merci pour ton soutien, ton enthousiasme et ta joie de vivre. A tous nos moments d'évasions. Merci, infiniment.

Je dédie cette thèse... A pierrot, mon grand-père qui m'a souvent répété : "on est que de passage".

Table des matières

Affidavit.....	2
Affidavit.....	3
Résumé	4
Abstract	5
Remerciements.....	6
Table des matières	8
Table des abréviations	11
Les postures dystoniques à travers l'expressionnisme d'Egon Schiele.....	13
Contexte du projet doctoral.....	14
Chapitre 1 Dystonie et dysarthrie hyperkinétique	16
1. Dystonie(s).....	17
1.1. <i>Classification des dystonies.....</i>	19
1.1.1. Caractéristiques cliniques.....	22
1.1.2. Caractéristiques étiologiques.....	26
1.1.3. Symptômes non-moteurs dans la dystonie	29
1.2. <i>Physiopathologie de la dystonie.....</i>	29
1.3. <i>Traitements.....</i>	33
1.3.1. Toxine botulique (BoNT).....	33
1.3.2. Traitements médicamenteux.....	34
1.3.3. Neurochirurgie fonctionnelle	35
2. La dysarthrie dans la dystonie	40
2.1. <i>Définition de la dysarthrie.....</i>	40
2.2. <i>Classification clinico-perceptive des dysarthries.....</i>	41
2.3. <i>La dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie selon Darley et ses collaborateurs</i>	48
2.4. <i>Au-delà de la classification perceptive des dysarthries</i>	52
2.4.1. Limites et atouts de l'évaluation perceptive	52
2.4.2. Nécessité d'une objectivation acoustique	52
2.4.3. Impact de la dysarthrie sur le ressenti des patients.....	53
2.5. <i>Objectifs</i>	54
2.6. <i>Article 1 – Atkinson-Clement et al, 2019.....</i>	56
Chapitre 2 Méthodologie	65
1. Méthodes et méthodologie expérimentale	66

1.1.	<i>Participants</i>	66
1.2.	<i>Évaluations cliniques</i>	68
1.2.1.	Évaluation de la motricité globale.....	68
1.2.2.	Évaluation de la qualité de la voix.....	70
1.2.3.	Évaluation de la parole.....	70
1.3.	<i>Auto-évaluations</i>	72
1.4.	<i>Perception et production</i>	74
1.4.1.	Protocole d'enregistrement audio.....	74
1.4.2.	Intelligibilité de la parole.....	75
1.4.3.	Contrôle aérophonatoire.....	77
1.4.4.	Qualité de la voix.....	78
1.4.5.	Contrôle articulatoire supra-laryngé.....	81
1.4.6.	Prosodie.....	83
1.4.7.	Fluence verbale.....	86
Chapitre 3 Production de la parole dans la dystonie généralisée isolée		90
1.	Introduction générale	91
1.1.	<i>Modèle neurologique de la production de la voix et de la parole</i>	92
1.1.1.	Neurophysiologie périphérique.....	92
1.2.	<i>Réseaux neuronaux sous-tendant la production de la voix et de la parole</i>	95
1.3.	<i>Modèles neurolinguistiques de production de la parole</i>	100
2.	Caractérisation de la voix et de la parole dans la DGI (étude 1)	105
2.1.	<i>Études acoustiques sur la parole dans la dystonie</i>	105
2.1.1.	Problématique.....	107
2.1.2.	Hypothèses.....	108
2.2.	<i>Analyses statistiques</i>	108
2.3.	<i>Résultats</i>	109
2.3.1.	Évaluations cliniques.....	109
2.3.2.	Auto-évaluations.....	111
2.3.3.	Intelligibilité.....	112
2.3.4.	Evaluations acoustiques.....	114
2.3.5.	Corrélations.....	126
2.4.	<i>Discussion</i>	129
2.4.1.	Prédominance de la dysphonie dans la DGI.....	129
2.4.2.	Interprétation physiopathologique de la dysphonie dans la DGI.....	130
2.4.3.	Insuffisance prosodique dans la DGI.....	132
2.4.4.	Excès prosodique dans la DGI.....	133
2.4.5.	Fluence verbale dans la DGI.....	135
2.5.	<i>Conclusion</i>	138
2.6.	<i>Article 2 – Cuartero et al, 2018</i>	140
2.7.	<i>Article 3 – Cuartero et al, Draft</i>	148
Chapitre 4 Stimulation cérébrale profonde dans la DGI : impact sur la voix et la parole		179
1.	Stimulation cérébrale profonde : impact sur la parole	180
1.1.	<i>Stimulation cérébrale profonde du thalamus : impact sur la parole</i>	181
1.1.1.	Améliorations.....	181
1.1.2.	Dégradations.....	181
1.2.	<i>Stimulation cérébrale profonde du NST : impact sur la parole</i>	183

1.2.1.	Améliorations	183
1.2.2.	Dégradations.....	184
1.3.	<i>Stimulation cérébrale profonde du GPi : impact sur la parole</i>	190
1.3.1.	Améliorations	190
1.3.2.	Dégradations.....	191
1.4.	<i>Problématique</i>	193
1.5.	<i>Hypothèses</i>	194
2.	Méthodes et méthodologie	198
2.1.	<i>Procédure expérimentale</i>	198
2.2.	<i>Paramètres de stimulation</i>	200
2.3.	<i>Analyses statistiques</i>	202
2.4.	<i>Résultats</i>	203
2.4.1.	Évaluations cliniques	203
2.4.2.	Auto-évaluations	206
2.4.3.	Intelligibilité.....	208
2.4.4.	Évaluations acoustiques	209
3.	Discussion	222
3.1.	<i>SCP du GPi : impact sur les mouvements dystoniques</i>	222
3.1.1.	Amélioration des mouvements dystoniques	222
3.1.1.	Effets mitigés sur les mouvements dystoniques.....	223
3.1.2.	Piste interprétative : typologie des mouvements dystoniques	224
3.1.3.	Piste interprétative : neurophysiologie	224
3.2.	<i>SCP du GPi : impact sur la parole</i>	225
3.2.1.	Effets mitigés sur les caractéristiques hyperkinétiques de la parole et de la voix.....	226
3.2.2.	Induction de caractéristiques hypokinétiques de la parole	229
3.3.	<i>SCP du GPi-CM</i>	232
3.3.1.	Mouvements dystoniques	232
3.3.2.	Voix et parole.....	233
3.4.	<i>SCP du GPi-NST</i>	237
3.4.1.	Mouvements dystoniques	237
3.4.2.	Voix et parole.....	238
3.5.	<i>Conclusion</i>	242
Chapitre 5	Perspectives	243
1.	Vers une typologie de la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie	244
2.	Vers une prise en charge adaptée à chaque patient atteint de DGI	247
2.1.	<i>Article 4 – Puyjarinet et al., 2019</i>	250
	Bibliographie	257
	Annexes	295

Table des abréviations

ABSD	Abduction Spasmodic Dysphonia
ADJ	Adjectifs
ADV	Adverbes
ADSD	Adduction Spasmodic Dysphonia
AMR	Alternative Motion Rate
AMS	Aire Motrice Supplémentaire
BECD	Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie
BoNT	Botulinum NeuroToxin
BFMDRS	Burke-Fahn-Mardsen-Disability-Rating-Scale
CM	Noyau Centromédian du thalamus
CDQ-24	craniocervical dystonia questionnaire-24
CGA	Cingular Gyrus Anterior
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
DF	Dystonie Focale
DIP	Dysarthria impact profile
DIVA	Direction Into Velocities of Articulators
DGI	Dystonie Généralisée Isolée
DMRF	Dystonia Medical Research Foundation
DS	Dysphonie Spasmodique
FDA	Frenchay Dysarthria Assessment
F0	Fréquence fondamentale
FR	Formation Réticulée
(GO)DIVA	(Gradient order) Directions into velocities of articulators
GPe	Globus Pallidus externe
GPi	Globus pallidus interne
GRBAS	Grade, Rough, Breathy, Asthény, Strain
HNR	Harmonic Noise Ratio
I	Interregnum
IFG	Inferior Frontal Gyrus

M1 Cortex Moteur Primaire
MG Matière Grise
MP Maladie de Parkinson
NGC Noyaux Gris Centraux
N Noms
NR Noyau Rouge
NST Noyau subthalamique
OPERA Overlap, precision, emotion, repetition, attention
OMD Oromandibular Dystonia
PAG Periacqueducal Gray
PMC Premotor Cortex
PREP Prépositions
PPN Noyau pédonculopontin
R Reparandum
RA Reparans
S1 Cortex Somatosensoriel Primaire
SCP Stimulation cérébrale profonde
SEP Sound envelope processing & Synchronization and entrainment to a pulse
SMR Sequential Motion Rate
SNc Substance noire pars compacta
SF-36 Short Form-36
SP score perceptif
TWSTRS Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
TMP Temps Maximal de Phonation
VBM Voxel Based Morphometry
V Verbes
VHI Voice handicap Index
Vim Noyau ventro-intermédiaire du thalamus
VL Noyau Ventro-latéral du thalamus
VP Préposition Verbale

Les postures dystoniques à travers l'expressionnisme d'Egon Schiele

Interprétation des Œuvres d'Egon Schiele à partir de l'article d'Erbguth (2010).

Egon Leo Adolf Schiele est né le 12 juin 1890 dans la ville autrichienne de Tulln sur le Danube. C'est le quatrième enfant du chef de gare Adolf Eugen Schiele et de son épouse Marie. Egon Schiele était un des premiers grands peintres expressionnistes autrichiens du début du XXe siècle. Il accède au poste de principal représentant de l'avant-garde expressionniste de Vienne en 1918 et meurt la même année. La plus grande collection d'œuvres de ce peintre se trouve au Musée Léopold de Vienne.

Dans ses autoportraits, Egon Schiele représentait les postures de son corps comme des torsions semblables à la dystonie. Ces œuvres ont soulevé des questions sur la possibilité qu'Egon Schiele soit atteint de dystonie. En effet, une partie de ces œuvres montre des postures déformées à divers endroits du corps, similaires aux troubles du mouvement anormaux de la dystonie. De plus, afin de créer son propre style artistique, il est possible qu'Egon Schiele se soit inspiré des photographies (hôpital de la Salpêtrière) de patients atteints de dystonie. Dans l'objectif, d'utiliser les mouvements et les postures dystoniques comme **éléments stylistiques de l'expressionnisme**. Ainsi, l'inspiration à partir de photographies et de sa potentielle dystonie faisait probablement partie de la stratégie moderniste d'Egon Schiele.

Contexte du projet doctoral

Mon projet de thèse s'inscrit dans le contexte suivant. Marie Vidailhet (neurologue à l'hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris), porteuse de l'étude SPIDY3 (« optimisation du bénéfice thérapeutique dans la dystonie : impact sur le handicap et la qualité de vie », P060235, CPP3207, ENR2006-A00477-44, IDRCB2006-A00477-44) a donné son accord pour que nous récupérions les données cliniques et les enregistrements audio de cette étude. L'objectif principal de l'étude SPIDY3 était d'évaluer les effets de la stimulation pallidale et d'une autre cible thérapeutique (thalamus et noyau sous-thalamique) dans la dystonie isolée. Cette étude multicentrique s'est déroulée dans différents services de neurologie des hôpitaux de Grenoble, Paris, Nantes et Bordeaux (France). Onze patients atteints de dystonie isolée généralisée ou étendue ont participé à cette étude. Les données recueillies des 11 patients ont permis de construire mon projet de thèse et de réaliser 2 études :

- Étude 1 : caractérisation multiparamétrique de la parole dans la DGI ;
- Étude 2 : impact de la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) du GPi-seul et associé au CM ou au NST dans la DGI.

L'originalité de cette thèse réside dans le fait qu'elle combine une approche mêlant **évaluations cliniques, perception et production de la parole** afin d'avoir une vision multiparamétrique de la complexité de la parole dans la DGI. Ma contribution au laboratoire parole et langage a été d'analyser les données recueillies de l'étude SPIDY3 (étude 1, avant la SCP; étude 2, avant et après la SCP), d'enregistrer un groupe de 11 participants contrôles (PC) et de programmer les passations d'expériences pour l'intelligibilité de la parole. Ainsi, cinq tâches de production de la parole ont été enregistrées pour chaque participant (DGI et PC), dans le but d'analyser par la suite **l'intelligibilité**, le **contrôle aérophonatoire**, la **qualité de la voix**, le **contrôle supralaryngé**, la **prosodie** et la **fluence verbale**. Afin de mettre en évidence ces aspects de la parole, j'ai réalisé différentes étapes d'analyse du signal audio : **pré-traitement** manuel (*e.g.* vérification des enregistrements, labellisation des fichiers), **traitement** manuel (*e.g.* annotation, segmentation) et

traitement semi-automatique (*e.g.* annotation et extraction des valeurs à l'aide de scripts). Enfin, le même protocole expérimental a été utilisé dans les 2 études.

Dans le chapitre 1 « dystonie et dysarthrie » je présenterai dans une première partie la dystonie, dans une seconde partie la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie puis dans une troisième partie une remise en question de la classification de Darley et ses collaborateurs (1969).

Dans le chapitre 2 « méthodologie », je décrirai les participants, les évaluations, les tâches de production de la parole, les étapes de prétraitement, de traitements et les variables dépendantes qui ont été analysées dans les 2 études (chapitre 3 et 4).

Dans le chapitre 3 « production de la parole dans la dystonie généralisée isolée », je présenterai les modèles neurophysiologiques de la parole et de la voix, les études acoustiques sur la parole dans la dystonie puis l'étude 1 qui vise à mieux caractériser la parole dans la DGI.

Dans le chapitre 4, j'exposerai en introduction une revue de la littérature sur l'impact de la SCP dans la parole et l'étude 2 qui vise à montrer les effets de la SCP du Gpi-seul et associé au CM ou au NST dans la DGI.

Enfin, dans le chapitre 5, j'énoncerai les perspectives qui ont émergé de ce travail de thèse.

Chapitre 1 Dystonie et dysarthrie hyperkinétique

« Mon pauvre corps est raccourci ... »

Paul Scarron (1610–1660) dans Newby et al., (2017).



Egon Schiele (1913)

©Leopold Museum/ Manfred Thumberger

1. Dystonie(s)

Qu'est-ce que la dystonie ?

« La dystonie est une maladie neurologique [...] c'est un trouble du tonus musculaire lié à un mauvais signal envoyé par le cerveau. Notre cerveau décide de chaque geste. Lorsqu'il envoie un mauvais signal à une partie du corps, elle adopte un mauvais geste. Les personnes atteintes de dystonie souffrent de contractions musculaires involontaires. Elles se traduisent par des postures ou des mouvements anormaux, comme par exemple un torticolis chronique, la crampe de l'écrivain ou du musicien. Selon les cas et les moments, la dystonie peut être très handicapante et douloureuse et perturber les mouvements du quotidien » (article intitulé « qu'est-ce que la dystonie » dans amadys.fr).

Le terme dystonie est introduit en 1911 par Hermann Oppenheim (1858-1919) lorsqu'il décrit quatre enfants ayant des symptômes similaires. A partir de cette observation, il propose le terme *dystonia musculorum deformans* qui deviendra par la suite la dystonie idiopathique de torsion. Les enfants qu'il a décrits présentaient des spasmes musculaires soutenus des membres, avec un tonus musculaire hypotonique du corps et du tronc provoquant des torsions ; une altération de la marche ; des mouvements rapides et répétés. Oppenheim précise qu'avec le temps, ces symptômes deviennent des déformations posturales maintenues (Albanese et al., 2013; Klein & Fahn, 2013).





En 1984, le comité scientifique de la *Dystonia Medical Research Foundation* (DMRF) aux Etats-Unis se réunit. David Marsden, neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement, propose d'uniformiser le concept de dystonie afin de le considérer comme « *un syndrome consistant en des contractions musculaires soutenues, provoquant fréquemment des torsions et des mouvements répétitifs, ou des postures anormales* » (Albanese et al., 2013).

Malgré ses atouts, la définition de la dystonie proposée en 1984 possède des limites, comme le manque de précision sur les spécificités des mouvements dystoniques. Elle introduit seulement une des caractéristiques de la dystonie : les « contractions musculaires soutenues ». Cette définition exclut : les mouvements dystoniques discontinus et irréguliers, la nature structurée et stéréotypée des mouvements, l'initiation et l'excès des mouvements. La définition de 1984 se concentrait sur le rôle des muscles plutôt que sur les particularités des mouvements dystoniques. Or, les aspects les plus représentatifs de la dystonie et qui la distinguent des autres troubles hyperkinétiques, sont la relation avec le mouvement et la posture et le caractère stéréotypé des mouvements.

Actuellement, la dystonie se définit comme :

« Un trouble du mouvement caractérisé par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes provoquant des mouvements anormaux, souvent répétitifs, ou les deux. Les mouvements dystoniques se manifestent généralement par des torsions et parfois par des tremblements. La dystonie est souvent initiée ou aggravée par une action volontaire et associée à une activation musculaire excessive » (Albanese et al., 2013).

Cette nouvelle définition proposée en 2013 par la DMRF est plus représentative de la dystonie puisqu'elle exclut les « postures anormales » mentionnées auparavant (Albanese et al., 2013).

Cette définition met en évidence la relation qui existe entre les mouvements et la posture ainsi que le caractère stéréotypé ou structuré des mouvements dystoniques. Cela permet de distinguer la dystonie des autres troubles du mouvement « hyperkinétiques ». En effet, la dystonie est un trouble neurologique qui se manifeste par des contractions musculaires « excessives » et involontaires qui entraînent des mouvements musculaires et des postures anormales du corps. Les contractions musculaires peuvent être continues, provoquant des postures prolongées des membres et du tronc. Elles peuvent être également discontinues et irrégulières, voire intermittentes. Enfin, les postures peuvent changer et devenir spasmodiques et/ou toniques, mais aussi dynamiques et/ou fixes (Albanese et al., 2013).

1.1. Classification des dystonies

La dystonie représente une affection concernant 20% des patients dans les cliniques spécialisées pour les troubles du mouvement. Cependant, il est difficile de déterminer la prévalence exacte, même si les formes idiopathiques et génétiques isolées sont les plus courantes. La véritable prévalence de la dystonie reste inconnue, la plupart des cas ne sont pas diagnostiqués car les phénotypes de la dystonie sont nombreux. De fait, la classification de la dystonie demeure difficile à cause de l'hétérogénéité des patients (Balint et al., 2018).

Malgré cette difficulté, diverses classifications ont été proposées. Les premières reposaient sur trois sur 3 facteurs : l'étiologie, l'âge d'apparition des symptômes et la distribution anatomique des symptômes (Albanese et al., 2013; Fahn, 1988; Fahn et al., 1998). En se basant uniquement sur **l'étiologie**, ces classifications caractérisaient la dystonie comme pouvant être :

- **Primaire** : la dystonie est le seul signe clinique, comprenant des troubles idiopathiques ou génétiques sans anomalies neuropathologiques ;
- **Secondaire** : la dystonie est la résultante soit d'une neurodégénérescence, soit de causes acquises comme des lésions cérébrales.

Cependant, la terminologie a été modifiée et enrichie par la DRMF en 2013 (Albanese et al., 2013). Les termes « primaire » et « secondaire » ont été abandonnés au profit des termes « isolé » et « combiné ». Ainsi, la dystonie avec des formes pures, ou primaire, est considérée comme une dystonie isolée, tandis que la « dystonie secondaire » est désormais considérée comme une dystonie combinée. Dans la nouvelle classification, le terme isolé ou combiné fait référence à la compréhension des symptômes sans avoir d'incidence sur l'étiologie sous-jacente. Dans les formes combinées, la dystonie n'est pas forcément le trouble du mouvement prédominant. Elle peut être présente dans une autre pathologie comme la maladie de Parkinson (*e.g.* dystonie oromandibulaire) (Albanese et al., 2013). Ainsi, la mise à jour de la phénoménologie et de la classification proposée dans la revue de littérature d'Albanese et al. (2013), considère que le diagnostic de la dystonie s'établit principalement à partir de 2 axes :

- Les caractéristiques cliniques (axe regroupant l'âge et la distribution anatomique) ;
- Les caractéristiques étiologiques (axe à lui seul).

Les caractéristiques cliniques décrivent la phénoménologie de la dystonie chez un patient à partir de 4 catégories : l'âge d'apparition des symptômes, la distribution anatomique des symptômes, l'évolution de la maladie et les caractéristiques associées (Figure 1.1a) (Balint et al., 2018). Les deux caractéristiques étiologiques importantes pour la classification de la dystonie sont les changements anatomiques cérébraux et les modes de transmission (Figure 1.1b) (Balint et al., 2018). Cependant, étant donné que la dystonie est complexe, il est important de prendre en considération l'évolution des connaissances sur ces causes (Albanese et al., 2013).

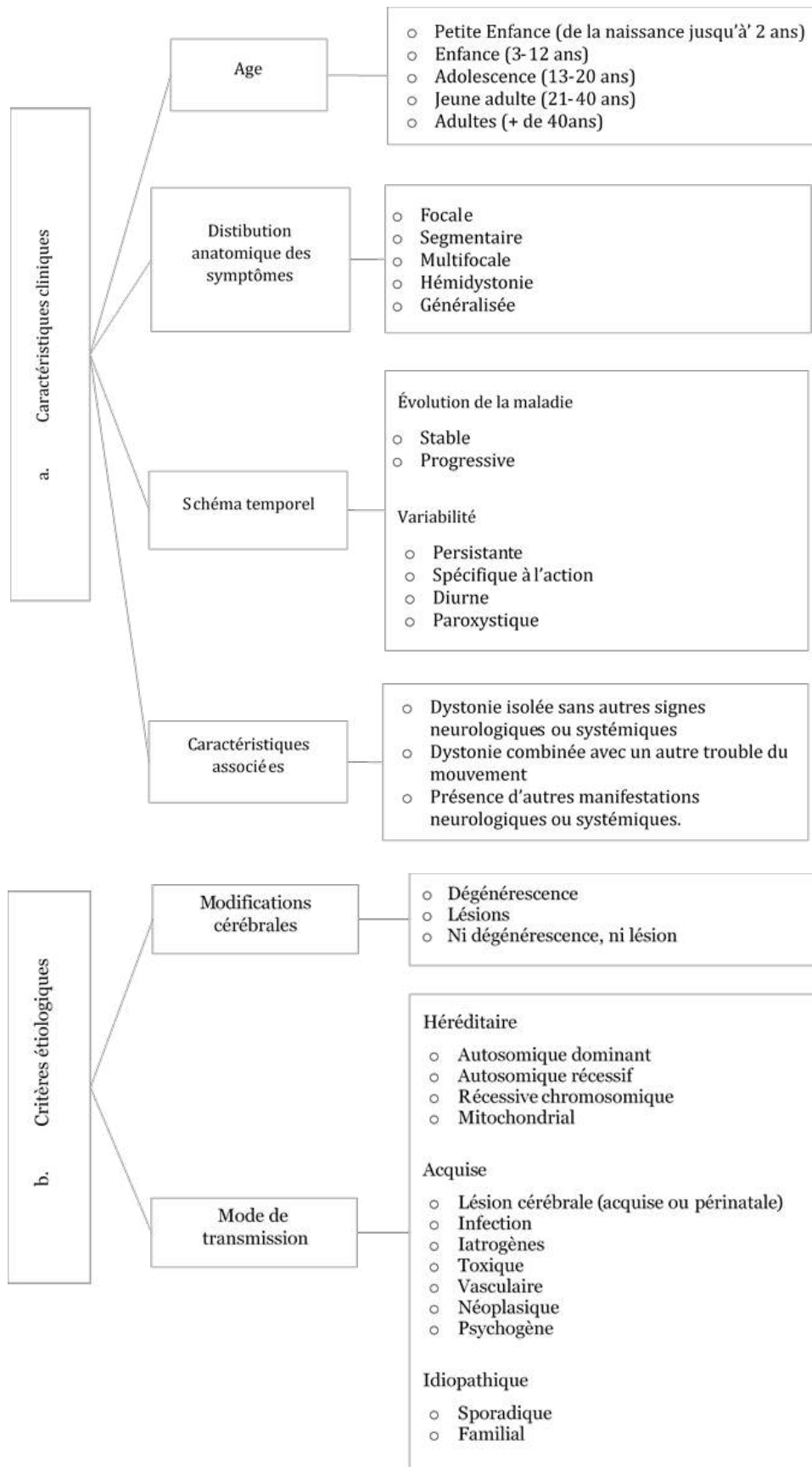


Figure 1.1 Diagnostic de la dystonie établi à partir de deux axes : a. les caractéristiques cliniques, b. les caractéristiques étiologiques (adaptation de Balint et al., 2018).

1.1.1. Caractéristiques cliniques

La localisation des parties atteintes du corps est importante puisqu'elle permet notamment de distinguer la dystonie **focale**, dont les mouvements anormaux se situent exclusivement au niveau d'un membre du corps, de la dystonie **généralisée**, qui débute sur l'axe du corps et touche au moins un membre inférieur. Par ailleurs, il existe d'autres catégories de dystonie, dont la distribution anatomique des symptômes peut se situer sur l'ensemble du corps comme :

- La dystonie **multifocale** (impliquant au moins deux groupes musculaires proches ou éloignés) ;
- La dystonie **segmentaire** (impliquant deux groupes musculaires voisins) ;
- La dystonie **plurisegmentaire** (impliquant plus de deux groupes musculaires voisins) ;
- L'**hémi-dystonie** (atteinte de plusieurs régions du corps, mais d'un seul côté).

Aussi, la localisation de l'atteinte corporelle et la propagation des symptômes moteurs au fil du temps sont des éléments cliniquement importants à prendre en considération pour le diagnostic et la prise en charge.

1.1.1.1. Dystonie focale

Symptomatologie

Les formes focales ont souvent été considérées comme des symptômes spécifiques à une tâche. C'est en 1975, lors du 1^{er} symposium international sur la dystonie, que les caractéristiques cliniques de ces formes spécifiques ont été reconsidérées comme des entités nosologiques à part entière. A partir de 1987, Fahn, Marsden et Calne ont proposé de les considérer comme des troubles appartenant au groupe des dystonies (Fahn, 1988), en les nommant : « dystonies focales ». La particularité des dystonies focales (DF) est qu'elles se développent chez l'adulte et qu'une seule région du corps est atteinte (Albanese et al., 2013; Balint et al., 2018):

- Le *blépharospasme* se manifeste par des spasmes des paupières, entraînant la fermeture des yeux.

- La *dystonie cervicale* est une atteinte se situant au niveau du cou pouvant s'accompagner de postures anormales de la tête. Il existe des sous-catégories comme : le *torticolis*, la tête se tourne d'un côté ; le *laterocollis*, l'inclinaison du cou est latérale ; le *rétrocollis*, le cou est en extension ; le *antérocollis*, le cou est en flexion.
- La *dystonie oromandibulaire* affecte la bouche et/ou la mâchoire et elle entraîne des mouvements involontaires, avec une ouverture ou une fermeture de la bouche.
- La *dystonie laryngée*, également appelée *dysphonie spasmodique*, affecte les cordes vocales, la voix est étranglée et/ou grave avec de fréquentes variations de hauteur dans le cas de la dystonie laryngée en adduction (ADSD, *adduction spasmodic dysphonia*); tandis que, la voix est murmurante et haletante dans le cas de la dystonie laryngée en abduction (ABSD, *abduction spasmodic dysphonia*).
- La *dystonie de membre* est spécifique à une tâche qui nécessite une répétition du mouvement sur le long terme, comme la *crampe de l'écrivain* ou la *dystonie du musicien* (e.g. dystonie de l'embouchure pouvant être présente chez les trompettistes).

Épidémiologie

Les études cliniques sur la DF estiment une prévalence d'environ 16 cas pour 100 000 personnes (Balint et al., 2018). Or, l'étude de Muller et al., (2002) rapporte 732 cas pour 100 000 individus. La prévalence augmente avec l'âge, c'est pour cette raison que la DF à début tardif (3 à 732 cas /100000 individus) est beaucoup plus fréquente que les types de dystonies précoces (0.07 à 5.7 cas /100000 individus) (Das et al., 2007; Defazio, 2010; Defazio et al., 2004; Steeves et al., 2012). Par ailleurs, Steeves et al., 2012 ont réalisé une méta-analyse sur la prévalence dans la dystonie isolée. Les statistiques rapportent qu'en moyenne 1.24 cas /100000 individus ont une DF. Plus en détail, les données pour chaque DF rapportent :

- 1.65 cas /100000 individus dans la crampe de l'écrivain ;
- 0.52 cas /100000 individus dans la dystonie oromandibulaire ;
- 1.54 cas /100000 individus dans la dystonie laryngée ;
- 4.98 cas /100000 individus dans la dystonie cervicale ;

- 4.2 cas /100000 individus dans le blepharospasme.

La DF se manifeste généralement aux alentours des 40 ans. Dans certaines formes focales, le rapport femme/homme est déséquilibré. La dystonie du musicien concerne plus d'hommes que de femmes. Le début de la maladie est plus précoce, aux alentours de 32 ans. La dystonie cervicale est la plus courante chez les adultes. Elle touche deux fois plus les femmes que les hommes. Elle survient généralement entre 40 et 50 ans. La dystonie laryngée a un âge d'apparition légèrement plus tardif, à environ 50 ans. La prépondérance est féminine comme le blépharospasme, la dystonie oromandibulaire ou le syndrome de Meige. Ces dernières apparaissent en moyenne à environ 60 ans (Balint et al., 2018).

1.1.1.2. Dystonie généralisée isolée

Symptomatologie

La dystonie généralisée isolée (DGI) à début précoce (<30 ans) se manifeste par la présentation de symptômes au niveau du tronc avec une généralisation vers au moins deux autres membres du corps. Les membres inférieurs, les membres supérieurs, la sphère orofaciale, le larynx et le cou peuvent être atteintes (Balint et al., 2018). Pour la plupart des patients, les premiers signes cliniques sont l'inversion des pieds et de la marche « *pigeon-toed* ». En effet, les postures anormales des jambes et des pieds ainsi que les co-contractions musculaires provoquent des problèmes de marche (figure 1.2) (Barbosa & Warner, 2018, p. 229-236).



Figure 1.2 Photographie réalisé par le Dr Barraquer-Roviralta en 1897 d'un patient atteint de dystonie généralisée isolée (DGI) (Goetz et al., 2001).

Épidémiologie

La prévalence de la dystonie généralisée à début précoce est comprise entre 0.07 et 5.7 cas /100000 individus (Das et al., 2007; Defazio, 2010; Defazio et al., 2004; Elibol & Yalcin-Cakmakli, 2018; Steeves et al., 2012). La dystonie généralisée isolée débutant pendant l'enfance ou l'adolescence se manifeste sans prédilection de genre, bien que la mutation GNAL (DYT25) a une prépondérance féminine. Enfin, d'après la méta-analyse de Steeves et al., (2012) sur la prévalence de la dystonie isolée, les statistiques rapportent qu'il y a en moyenne 0.44 cas /100000 de dystonie généralisée. En France, la prévalence est estimée à 1 cas /12 000 soit environ 45000 personnes atteintes de dystonie (tous types confondus). Par ailleurs, la DGI est très fréquente dans la population juive Ashkénaze puisque la mutation TOR1A est présente pour environ 80% des cas.

1.1.2. Caractéristiques étiologiques

La dystonie focale et la dystonie généralisée isolée n'ont aucun autre trouble du mouvement associé. Leurs causes peuvent être :

- Idiopathiques, c'est-à-dire sans autres causes identifiables et d'origine inconnue ;
- Génétiques (*e.g.* mutations des gènes TOR1A [seulement DGI], THAP1, GNAL).

Elles peuvent se manifester à des degrés de gravité différents. L'évolution de la maladie se stabilise une fois que les symptômes sont complètement apparus et ancrés. Lorsque l'étiologie de la DF et de la DGI est génétique, il peut se produire différentes mutations telles que celles présentées dans Balint et al., (2018) et dans Balint, Erro et Bhatia (2018) (tableau 1.1):

- La modification de la protéine TorsinA (mutation du gène TOR1A) est responsable de la dystonie de type DYT1 (dystonie de torsion). C'est la cause la mieux caractérisée, la plus fréquente et la plus étudiée. Anciennement appelée « *dystonia musculorum deformans* » par Oppenheim en 1911, elle est appelée par la suite dystonie de torsion primaire. Ce premier gène a été identifié dans la population juive ashkénaze. Il se transmet comme un trait autosomique dominant avec une pénétrance d'environ 30% (Vercueil, 2007). Cette dystonie commence pendant l'enfance, les signes cliniques débutent au niveau des membres inférieurs du corps (site le plus touché) puis se propagent vers les membres supérieurs et le tronc, pour se généraliser dans certains cas (Bressman, 2004; Fasano et al., 2006).
- La mutation du gène THAP1 est responsable de la dystonie de type DYT6. Il se transmet comme un trait autosomique dominant avec environ 60% de pénétrance (Vercueil, 2007). La dystonie DYT6 peut débuter entre 10 et 30 ans. Elle est à l'origine de la dystonie focale, segmentaire ou généralisée. Les sites les plus souvent atteints sont le cou et les membres supérieurs. La sphère orofaciale, le larynx et les membres inférieurs peuvent également être touchés. La dystonie généralisée est présente chez les porteurs de mutations

THAP1 ou GNAL avec une variabilité intra-familiale (Fuchs et al., 2013; LeDoux, 2012).

- La mutation du gène GNAL est responsable de la dystonie de type DYT25. Le trait autosomique dominant se transmet entre 30% à 60% de pénétrance dans la dystonie généralisée (Fuchs et al., 2013). La dystonie DYT25 peut débuter dès l'âge de 10 ans, mais peut apparaître au-delà et jusqu'à 70ans. Elle est à l'origine de la dystonie focale, segmentaire ou généralisée. Le site le plus touché est le cou, mais d'autres membres peuvent être atteints, tels que la sphère orofaciale, le larynx et les membres supérieurs et/ou inférieurs.

Tableau 1.1 Identification des mutations génétiques dans la dystonie isolée (focale et généralisée), traduction et adaptation de Balint et al., (2018) et de Balint, Erro et Bhatia (2018).

Gène	Hérédité	Age d'apparition	Site prédominant en début de maladie	Type de dystonie	Parties du corps atteintes
TOR1A (DYT1)	Autosomique dominant	<10 ans	Membres inférieurs	Généralisée	Membres inférieurs Membres supérieurs Tronc
HPCA (DYT2)	Autosomique récessif	<25 ans		Généralisée Segmentaire	Craniocervicale
TUBB4A (DYT4)	Autosomique dominant	<25 ans	Larynx Sphère orofaciale	Focale Segmentaire Généralisée	Laryngée Orofaciale
THAP1 (DYT6)	Autosomique dominant (autosomique récessif dans des cas rares)	<30 ans	Cou Membres supérieurs	Focale Segmentaire Généralisée	Cou Membres supérieurs Sphère orofaciale Larynx Membres inférieurs
CIZ11 (DYT23)	Autosomique dominant	>15 ans	Cou	Focale	Cou (tremblement)
ANO3 (DYT24)	Autosomique dominant	>10 ans	Cou	Focale Segmentaire	Tremblement des cervicales
GNAL (DYT25)	Autosomique dominant (autosomique récessif dans des cas rares)	>30ans	Cou	Focale Segmentaire Généralisée (parfois)	Cou Sphère orofaciale Larynx Membres supérieurs Membres inférieurs
COL6A3 (DYT27)	Autosomique récessif	<25 ans	Cou Main	Segmentaire	Craniocervicale

1.1.3. Symptômes non-moteurs dans la dystonie

Les symptômes non-moteurs tels que les troubles cognitifs et psychiatriques ont une influence majeure dans la qualité de vie des patients atteints de dystonie (Jahanshahi, 2018). Il semblerait que les déficits neuropsychologiques soient liés à des aspects spécifiques de la cognition, y compris la fonction visuo-spatiale, la fluence verbale, la performance à une double tâche, l'attention soutenue, la praxie, la rotation mentale des mains et l'apprentissage de séquences explicites (Jahanshahi, 2018). Quant aux troubles psychiatriques, ils peuvent se manifester par une dépression, une anxiété et l'apparition de troubles obsessionnel-compulsif (TOC) (Jahanshahi, 2018). Dans certains cas, ils précèdent la survenue des mouvements anormaux (Jahanshahi 2005 ; Torkamani et Jahanshahi 2014). Enfin, les déficits d'intégrations sensorimotrices telles que la difficulté de discrimination temporelle et spatiale font partie des caractéristiques de la dystonie (Jahanshahi, 2018).

1.2. Physiopathologie de la dystonie

Le modèle de boucle cortico-sous-cortical est souvent utilisé pour expliquer la physiopathologie de la dystonie. Alexander, DeLong et Strick (1986) ont mis en évidence cinq boucles cortico-sous-corticales : une motrice, une oculomotrice, une dorso-latéro-préfrontale, une latéro-orbito-frontale et une cingulaire antérieure. Trois réseaux principaux agissent parallèlement et impliquent des fonctions différentes : sensorimotrice, associative et limbique (figure 1.3 a,b,c). Ces boucles connectent entre elles des structures corticales (e.g., cortex moteur, prémoteur) et des structures sous-corticales, elles-mêmes interconnectées entre elles dans un vaste réseau. Ces structures sous-corticales se nomment noyaux gris centraux (NGC) ou ganglions de la base.

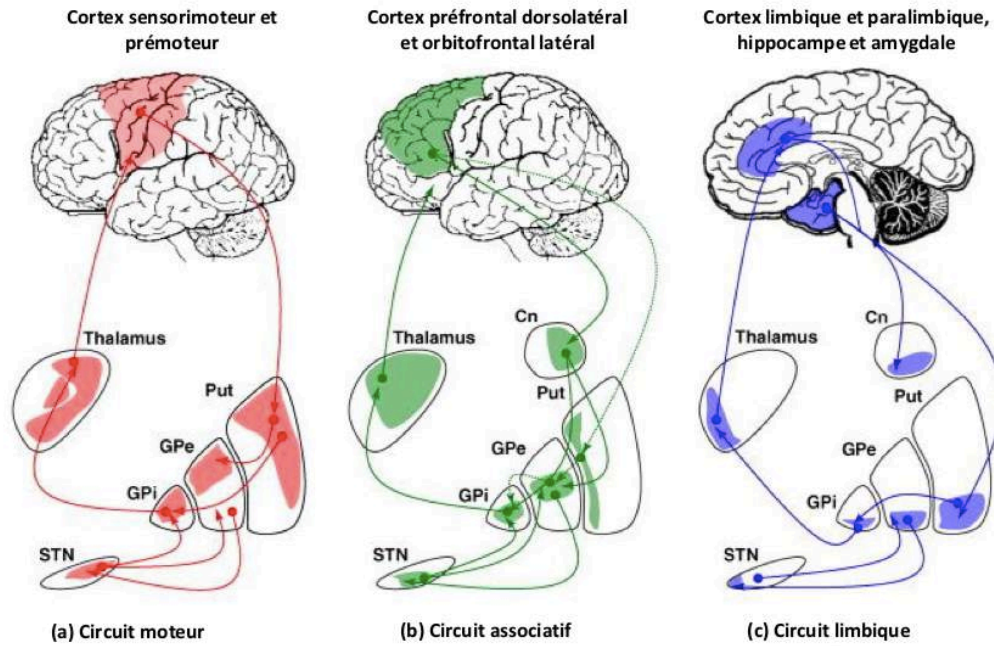


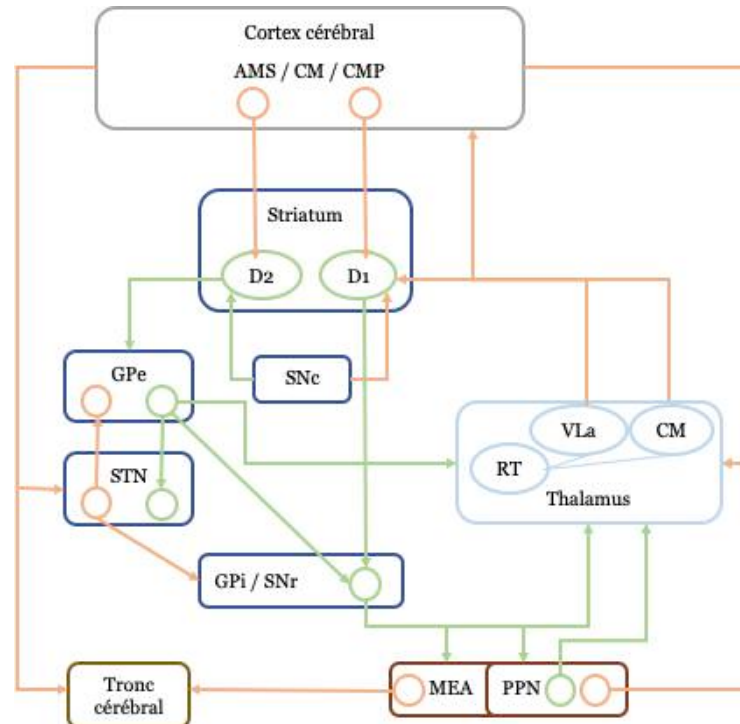
Figure 1.3 Boucles cortico-sous-corticales : (a) motrices, (b) associatives et (c) limbique, adaptation de Krack et al., (2010). Cm : noyau centromédian ; Put : putamen ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; STN : noyau sous-thalamique.

Plus en détail, le circuit moteur prend ses origines dans le cortex sensorimoteur et prémoteur, pour se projeter vers les parties motrices des NGC. Il existe deux projections principales (Figure 1.4 A) :

- La voie directe : putamen (récepteur dopaminergique D1) → complexe Globus pallidus interne (GPi), Substance Noire *pars réticula* (SNr) → thalamus → cortex ;
- La voie indirecte : putamen (récepteur dopaminergique D2) → Globus pallidus externe, noyau sous-thalamique (NST) → complexe GPi, SNr → thalamus → cortex.

La voie directe réduit les sorties inhibitrices du GPi vers le thalamus, facilitant ainsi l'activité motrice. La voie indirecte induit l'excitation des neurones du GPi et de la SNr et augmente l'inhibition des neurones thalamiques, réduisant ainsi l'activité motrice. Parallèlement, il existe la voie hyperdirecte, qui implique une projection excitatrice directe du cortex vers le NST (Figure 1.4 A)

A.



B.

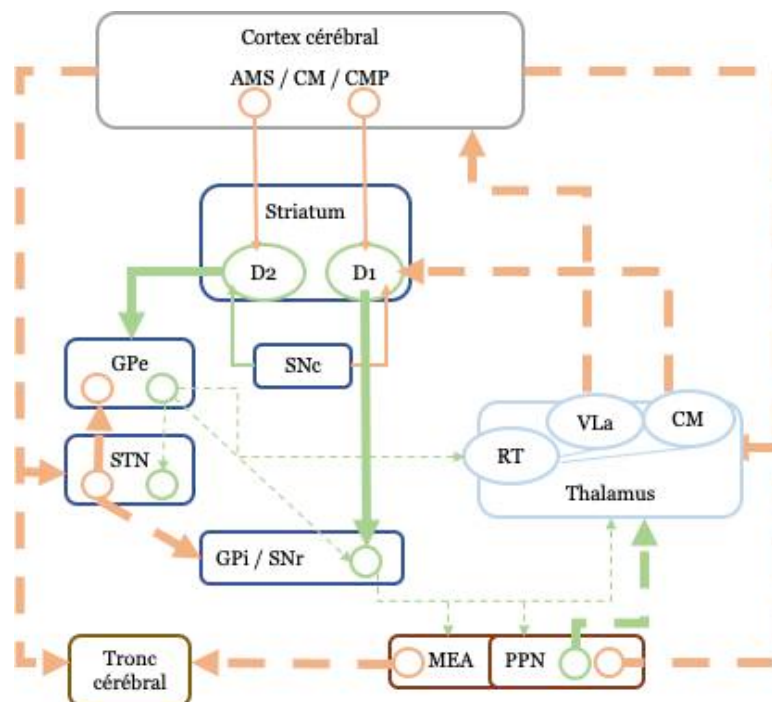


Figure 1.4 Modèle du réseau cortex-NGC-cortex dans la dystonie isolée (adaptation de Hendrix & Vitek, 2012; Vitek, 2002): A. normal; B. Dystonie. GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire *pars réticula* ; SNc, substance noire *pars compacta* ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, *midbrain extrapyramidal area*. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2. Lignes larges : augmentation de l'activité neuronale ; lignes fines : diminution de l'activité neuronale ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices ; pointillés fins : activité neuronale anormalement basse ; pointillés larges : activité anormalement augmentée.

Les enregistrements de microélectrodes chez les patients atteints de dystonie ont montré une diminution des taux de décharge moyens des neurones du GPe et du GPi, suggérant une augmentation des décharges inhibitrice provenant du striatum (Vitek et al., 1999; Vitek, 2002). Effectivement, la dystonie résulterait d'un déséquilibre entre la voie directe et indirecte (Figure 1.4 B.). Le taux de décharge est anormalement bas pour les projections inhibitrices du GPi et de la SNr vers le thalamus (figure 3 B, ligne verte en pointillé fine), réduisant ainsi l'inhibition du thalamus et augmentant l'excitabilité du cortex moteur (figure 1.4 B, ligne orange en pointillé large) (Hendrix & Vitek, 2012; Vitek, 2002). Ainsi, le dysfonctionnement des NGC dans la dystonie serait principalement causé par le GPi (Egger et al., 2007; Jinnah et al., 2017). Sur cette base, Jinnah et al., (2017) ont décrit trois niveaux neurophysiologiques défectueux des systèmes moteurs dans la dystonie :

- Des anomalies d'inhibition neurale se caractérisant par une perte d'inhibition du système nerveux comprenant la moelle épinière, le tronc cérébral et le cortex ;
- Des anomalies d'intégration sensorimotrice se caractérisant par des défauts infracliniques des seuils de discrimination somatosensorielle dans l'espace et dans le temps ;
- Une plasticité cérébrale « maladaptative » se manifestant par des anomalies de plasticité neurale plus fréquentes dans les dystonies spécifiques à une tâche (*e.g.* crampe de l'écrivain).

Le dysfonctionnement des NGC, en lien avec le thalamus et le tronc cérébral, participe à la physiopathologie de la dystonie isolée (Lehéricy et al., 2013; Vitek, 2002; Wichmann & DeLong, 2016). Une étude utilisant la *Voxel based morphométrie* (VBM) rapporte des différences de volume de la matière grise (MG) dans le noyau accumbens, le GPi et le cortex pré-frontal dans différents types de dystonie dont la DGI. Cette étude met en évidence le fait que le circuit cortex-NGC-cortex, y compris le cortex préfrontal bilatéral est altéré dans la dystonie (Egger et al., 2007). Toutefois, des études rapportent que la dystonie est aussi associée à un dysfonctionnement du thalamus et du cervelet (Argyelan et al., 2009; Hendrix & Vitek, 2012; Jinnah et al., 2017; Lehéricy et al., 2013). Des anomalies d'activation

cérébelleuse sont identifiées dans les études d'imagerie fonctionnelle chez des patients ayant une dystonie porteuse des gènes DYT1/DYT6 (Carbon & Eidelberg, 2009). Enfin, les études d'images cérébrales et fonctionnelles montrent que le dysfonctionnement est plus étendu, et que le réseau cortex-cervelet-cortex est aussi impliqué dans la physiopathologie de la dystonie (Hendrix & Vitek, 2012; Lehéricy et al., 2013; Jinnah et al., 2017).

1.3. Traitements

Cette partie est une synthèse de la revue de littérature *Dystonia* de Balint et al., (2018) qui met en évidence l'importance des caractéristiques cliniques dans la prise en charge de la dystonie. Le choix du traitement pour une dystonie focale adulte est très différent de celui d'une dystonie généralisée isolée à début précoce. Le traitement de référence pour une DF est l'injection de toxine botulique (BoNT, en anglais *Botulinum NeuroToxin*), tandis que pour une DGI, le traitement le plus efficace est la neurochirurgie fonctionnelle de type stimulation cérébrale profonde (SCP).

1.3.1. Toxine botulique (BoNT)

Dans les années 80, les premiers essais cliniques sur la BoNT sont réalisés (Balint et al., 2018; Jankovic, 2017). C'est en 1989 que la *Food and Drug Administration* (FDA) approuve la BoNT pour traiter le blépharospasme. La BoNT est un dérivé de la bactérie *clostridium botulinum*, ce traitement est principalement utilisé dans les dystonies focales et segmentaires. Ce traitement représente l'avancée la plus importante dans la dystonie. Une étude montre que parmi 2026 patients atteints de dystonie isolée (*e.g.* focale, généralisée, hémidystonie, multifocale et segmentaire), 61% étaient traités par BoNT (Pirio-Richardson et al., 2017).

La dose de BoNT est spécifique à chaque individu, elle est directement injectée dans le muscle atteint par les mouvements dystoniques, dont les co-contractions. Les injections sont réalisées plusieurs fois dans l'année, car les effets sont bénéfiques en quelques jours mais ne durent généralement que de 3 à 4 mois. Ce traitement réduit

considérablement les mouvements anormaux, la douleur et par conséquent, l'invalidité. En effet, il est très bénéfique pour la dystonie cervicale, le blépharospasme et la dystonie laryngée (meilleurs résultats pour le type en adduction que pour le type en abduction). Par ailleurs, les effets sont plus ou moins efficaces dans la dystonie oromandibulaire. L'effet indésirable le plus courant est le relâchement du muscle ciblé lors de l'injection. Par exemple, les principaux effets secondaires dans le blépharospasme, sont l'affaissement de la paupière supérieure (ptôse palpébrale, ou blépharoptose), la diplopie et la sécheresse oculaire ; dans la dystonie cervicale, l'affaissement des cervicales ; dans la dystonie oromandibulaire, la dysphagie ; dans la dystonie laryngée, l'aggravation de la raucité de la voix (Jinnah, 2019).

1.3.2. Traitements médicamenteux

Parmi les traitements pharmacologiques utilisés pour la dystonie, voici un résumé des avantages et des limites de ceux qui sont les plus couramment administrés. Ils ne sont que symptomatiques, et leur efficacité est extrêmement variable, dépendante à la fois du type de dystonie et de la réponse individuelle de chaque patient. Il manque cruellement d'études cliniques à grande échelle sur l'efficacité et les bénéfices des traitements pharmacologiques. Les résultats disponibles reposent principalement sur quelques essais cliniques de petits échantillons et les décisions de prises en charge proviennent de consensus d'experts (Jinnah, 2019).

Les médicaments **anticholinergiques** sont généralement utilisés dans la dystonie généralisée et la dystonie segmentaire. Le trihexyphénidyle s'est montré bénéfique pour 71% des patients avec une DGI, confirmant que cet agent anticholinergique était le plus utile dans ce type de dystonie (Burke et al., 1986). Certaines dystonies répondent aux traitements par **lévodopa**, malgré l'occurrence d'effets indésirables tels que des nausées et des somnolences. A l'inverse de la maladie de Parkinson, les patients atteints de dystonie dopa-responsive n'ont pas de fluctuations motrices ou de dyskinésies, puisque les doses de lévodopa sont plus faibles. D'autres médicaments influençant le fonctionnement dopaminergique, tels que la **tétrabénazine**, sont utilisés dans le traitement des troubles hyperkinétiques (*e.g.* Chorée de Huntington, tics, dystonie tardive iatrogène). Mais produisant des effets

secondaires importants (*e.g.* somnolence, dépression), ils sont généralement peu administrés. Le **baclofène** est un agoniste du récepteur GABA, il réduit notamment les mouvements dystoniques chez certains patients atteints de dystonie oromandibulaire. Il montre également un bénéfice dans la dystonie généralisée combinée à des paralysies cérébrales (Motta & Antonello, 2014). Les **benzodiazépines** (*e.g.* diazépam) sont couramment utilisées dans la dystonie isolée. Le principal effet de ces médicaments est de relaxer les muscles mais la somnolence et la toxicomanie sont des effets indésirables souvent induits. Des études rapportent que les relaxants musculaires ont des avantages cliniques chez les patients atteints de dystonie segmentaire ou généralisée (Thenganatt & Jankovic, 2014).

Pour l'ensemble de ces médicaments, le manque de données cliniques ne permet pas de conclure sur l'efficacité des molécules dans le traitement de la DGI. Ainsi, l'absence de traitements pharmacologiques efficaces et la sévérité de la DGI justifient le développement d'alternatives thérapeutiques comme les neurochirurgies.

1.3.3. Neurochirurgie fonctionnelle

Dès 1959, les 1^{ers} traitements neurochirurgicaux utilisés pour traiter la *dystonia musculorum deformans* sont la pallidotomie (ou la pallido-thalamotomie). Ce dernier consistait à détruire par injection d'agents chimiques les noyaux de structures sous-corticales tels que le globus pallidus et/ou le thalamus. Sur la base de ces premiers traitements, en 1977, une tentative d'utilisation de la SCP du thalamus a été réalisée pour la dystonie cervicale (Mundinger, 1977). La SCP est une neurochirurgie réversible et ajustable par rapport à la neurochirurgie lésionnelle qui est définitive. Enfin, en 2005, le 1^{er} essai clinique important sur la SCP du GPi dans la DGI a été réalisé par le groupe Français SPIDY (Marie Vidailhet et al., 2005).

1.3.3.1. Chirurgies lésionnelles

La revue de littérature de Krack & Vercueil (2001) retrace les études cliniques sur la neurochirurgie dans la dystonie. Les premiers essais cliniques utilisant la **thalamotomie** dans la dystonie généralisée (N=226) ont été réalisés entre 1955 et 1974. Les parties du thalamus ciblé ont été le noyau Ventro-latéral (VL) et le noyau centromédian (CM). En raison des risques de développer des troubles de la parole, l'opération était principalement effectuée de manière unilatérale. En effet, l'hypothèse de Bertrand et al., (1978) est que le tractus corticobulbaire de la capsule interne est beaucoup plus proche de la cible thalamique que le tractus corticospinal. Ainsi, c'est pour cette raison que la thalamotomie est préférentiellement réalisée de manière unilatérale. Par ailleurs, le suivi à long terme des effets de la thalamotomie sur les patients montre que 25% ont une bonne amélioration et 45% ont une amélioration modérée. D'autre part, Tasker et ses collaborateurs (1998, 1988) montrent que la thalamotomie améliore les symptômes de l'ordre de 50 à 80%, avec une stabilité dans le temps. Mais, ils constatent des complications graves dans 20% des cas (Tasker et al., 1988). Toutefois, la thalamotomie peut certainement induire une amélioration de la dystonie généralisée (Cooper, 1976).

La plupart des auteurs estiment que le nombre et la gravité des complications, comme la dysarthrie induite, sont plus importants après la thalamotomie que la **pallidotomie** (Bertrand et al., 1978; Ondo et al., 1998). La pallidotomie unilatérale et bilatérale est efficace dans le traitement de la dystonie généralisée. Ses effets bénéfiques continuent d'augmenter les mois suivant l'opération (52 à 5 jours puis 16 à 3 mois) (Lozano et al., 1997). Malgré des résultats bénéfiques pour la pallidotomie, très peu d'études ont été réalisées. Ainsi, il est difficile de généraliser les résultats. De plus, cette neurochirurgie a été abandonnée pour être remplacée par la stimulation cérébrale profonde (SCP).

1.3.3.2. Neurostimulation

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une alternative à la chirurgie lésionnelle. Elle présente des avantages non négligeables : elle est réversible et modulable, offrant ainsi une nouvelle potentialité au traitement neurochirurgical. La SCP consiste à implanter de manière bilatérale des électrodes de stimulation, stéréotaxiquement, dans des cibles spécifiques du cerveau. Les électrodes sont reliées à une batterie, génératrice d'impulsions et délivrant du courant vers les structures cibles. Elle est positionnée sous la peau, dans la paroi thoracique, généralement en position sous-claviculaire. Une fois la SCP mise en place, les cliniciens utilisent une commande télémétrique qui communique avec le générateur pour définir et ajuster les paramètres de stimulation. Dans les versions initiales et très courantes à ce jour, les électrodes possèdent à leurs extrémités quatre plots de contact, offrant la possibilité de délivrer du courant au niveau de ces quatre positions. Les paramètres de stimulation à ajuster sont l'amplitude (en Volts), la fréquence (en Hz) et la largeur d'impulsion (en microsecondes).

En 1987, les professeurs Alim-Louis Benabid (neurochirurgien et biophysicien) et Pierre Pollak (neurologue) ont développé la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. Leur première étude montre que la SCP du noyau ventral intermédiaire (Vim) du thalamus en plus de la thalamotomie est bénéfique. Plus particulièrement chez les patients présentant des dyskinésies (Benabid et al., 1987). Dans cette étude pilote, la SCP a été utilisée pour traiter des patients atteints de la maladie de parkinson (MP) et de tremblement essentiel. Les résultats montrent que la majorité des patients ont une réduction voire une absence des tremblements. Mais, en fonction des types de tremblement, la SCP a des effets plus ou moins bons. De fait, le tremblement au repos ou le tremblement postural est mieux contrôlé que le tremblement d'action. Le tremblement des membres distaux est plus facilement supprimé que le tremblement des membres proximaux ou axiaux. Dans le cas des patients Parkinsoniens uniquement, la bradykinésie (rigidité des membres) est modérément améliorée et le traitement médicamenteux (e.g. lévodopa) est réduit de plus de 30% chez 10 de ces patients.

Ainsi, l'étude princeps de la SCP met en évidence que cette technique neurochirurgicale évite l'ablation des noyaux par thalamotomie. Elle pourrait

inhiber la décharge rythmique neuronale, au moins si la fréquence de stimulation atteint un niveau supérieur à 100 Hz. De plus, la SCP bilatérale du VIM semble induire moins d'effets indésirables que la thalamotomie bilatérale. Cependant, la dysarthrie et les troubles de l'équilibre sont toujours présents. En effet, la SCP n'a pas ou peu d'effet sur les troubles axiaux, et lorsqu'elle en a, elle a tendance à induire des difficultés de parole (Benabid et al., 1991). Mais, l'avantage de cette technique est d'être réversible, la baisse des paramètres de stimulation et l'arrêt de la stimulation peut diminuer les effets indésirables (Benabid et al., 1987, 1991). Depuis l'étude princeps de Benabid et al., (1987), de nombreuses recherches scientifiques sur la SCP ont été faites dans les troubles du mouvement, comme la SCP du noyau sous-thalamique (NST) dans la MP (Limousin et al., 1995); la SCP du thalamus dans le tremblement essentiel (Hubble et al., 1996); et la SCP du GPi dans la dystonie (Vidailhet et al., 2005).

La première étude sur la DGI a été réalisée sur les enfants par *Coubes et ses collaborateurs* (2000). Les résultats de cette étude montrent que la SCP du GPi améliore de 60 à 100% le score total de la motricité globale évalué par la *Burke-Fahn-Marsden-Disability-Rating-Scale* (BFMDRS, détail dans le chapitre 2). La SCP du GPi est considérablement bénéfique puisque les mouvements dystoniques se sont améliorés progressivement et ont parfois totalement disparu (Coubes et al., 2000). Par la suite, une première étude multicentrique et contrôlée a été menée sur 22 patients avec une dystonie généralisée adulte (Vidailhet et al., 2005). Les évaluations ont été réalisées en aveugle de 3 à 12 mois sur des enregistrements vidéo. L'amélioration des scores de la BFMDRS est de 50% et un tiers des patients a une amélioration de 75% par rapport à la condition pré-opératoire (Vidailhet et al., 2005). La SCP du GPi est d'autant plus efficace à long terme, puisque les bénéfices moteurs sont maintenus après 3 ans (Krause et al., 2020; Vidailhet et al., 2007). Il en est de même pour la qualité de vie des patients, qui est légèrement améliorée (Vidailhet et al., 2007). Une autre étude montre que 40 patients atteints de dystonies généralisées et segmentaires isolées ont une réduction de 27,9 points du score moteur de la BFMDRS, même après 5ans (Volkman et al., 2012). Récemment, une étude longitudinale sur un groupe de 19 patients avec une dystonie isolée héréditaire ou idiopathique décrit des améliorations de 70% des symptômes moteurs durable jusqu'à 16 ans après l'opération (Krause et al., 2020). Les effets

bénéfiques se manifestent aussi sur la qualité de vie et les émotions des patients (Krause et al., 2020). Cependant, la bradykinésie et le *freezing* de la marche (symptômes spécifiques de la MP) font partie des complications les plus fréquentes avec la SCP du GPi (Krause et al., 2020; Schrader et al., 2011). La stimulation du GPi cause ces effets indésirables, de fait, certains essais cliniques utilisent le NST comme nouvelle cible thérapeutique pour traiter la dystonie isolée (Balint et al., 2018). Une étude récente montre les effets de la SCP du NST dans la dystonie isolée, une amélioration de 70% sur le score moteur de la BFMDRS et de 66% sur le score de la *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS) est trouvée. Ces scores sont maintenus 3 ans après la SCP (Ostrem et al., 2017).

Le GPi et plus récemment le NST sont les deux cibles principales utilisées dans le traitement de la dystonie, en raison de leur forte implication dans le contrôle moteur (Balint et al., 2018). La méta-analyse de Moro et al., (2017) confirme, en apportant des preuves solides, les bénéfices cliniques et la durabilité de la SCP du GPi bilatérale chez des patients atteints de dystonie isolée. La SCP est le traitement le plus efficace pour les patients dystoniques réfractaires aux médicaments et pour la dystonie isolée sévère (segmentaire, focale et généralisée). Enfin, la SCP du Gpi est favorable pour les formes génétiques de dystonies associées aux mutations TOR1A, KMT2B, THAP1 et GNAL (Balint et al., 2018).

En résumé, la dystonie représente un modèle d'altération du système nerveux central, plus particulièrement d'un dysfonctionnement des NGC dont le rôle principal est de contribuer au contrôle moteur. Les troubles de la parole font partie intégrante des activités motrices impliquant les NGC. Ainsi, un des symptômes présents dans la dystonie est communément appelé la « dysarthrie hyperkinétique ».

2. La dysarthrie dans la dystonie

2.1. Définition de la dysarthrie

“Dysarthria is a collective name for a group of neurologic speech disorders resulting from abnormalities in the strength, speed, range, steadiness, tone, or accuracy of movements required for control of the respiratory, phonatory, resonatory, articulatory, and prosodic aspects of speech production. The responsible pathophysiologic disturbances are due to central or peripheral nervous system abnormalities and most often reflect weakness; spasticity; incoordination; involuntary movements; or excessive, reduced, or variable muscle tone” (Duffy, 2013b, p. 4).

Pendant de nombreuses années, la dysarthrie a été considérée comme un trouble primaire de l’articulation de la parole (Brain, 1965, Pinto & Sato, 2016, p. 283). Étymologiquement, le terme dysarthrie provient du préfixe *-dys* pour dysfonctionnement et *-arthrie* pour articulation. La dysarthrie se définit comme un trouble de l’exécution motrice de la parole dont l’origine est une lésion du système nerveux central ou périphérique (Darley et al., 1969a). Cette définition considère d’autres altérations en plus des troubles **articulatoires** puisqu’il existe dans la dysarthrie d’autres atteintes lors de la réalisation motrice de la parole, pouvant influencer sur la **respiration**, la **phonation**, la **résonance** et/ou la **prosodie** (Duffy, 2013b, p. 4).

« Dysarthria [...] differentiates such problems from disorders of higher centers related to the faulty programming of movement and sequences of movements (apraxia of speech) and to the inefficient processing of linguistics units (Darley et al., 1969a).

L'expression anglo-saxonne *Motor Speech Disorders* identifie un ensemble de signes affectant la planification, la programmation, le contrôle et/ou la production de la parole en lien avec une atteinte neurologique. La dysarthrie et l'apraxie de la parole se distinguent du groupe des aphasies (trouble du langage). La dysarthrie est la conséquence d'un trouble moteur de la parole, relevant de la symptomatologie spécifique de chaque trouble du mouvement (*e.g.* maladie de Parkinson, dystonie). Elle se distingue de l'apraxie de la parole (trouble de la planification et de la programmation motrice), qui se caractérise par une grande variabilité articulatoire, des difficultés d'initiation de la parole et une fluence verbale atypique. En revanche, les caractéristiques de la dysarthrie sont plus stables et stéréotypées.

2.2. Classification clinico-perceptive des dysarthries

A partir d'une analyse perceptive, Darley et ses collaborateurs ont établi la classification des dysarthries (Darley et al., 1969a, 1969b). Cette description se base sur des altérations relatives à différents niveaux de systèmes de production de la parole (*e.g.* respiration, phonation, résonance, articulation et prosodie). L'étude regroupait 212 patients dont 7 groupes pathologiques répartis en fonction de leur physiopathologie : bulbaire, pseudo-bulbaire, cérébelleux, Parkinsonien, dystonique, choréo-athétosique, mixte/diffuse. Chaque groupe était constitué de 30 patients qui ont lu un extrait du texte « *grand father passage* ». Trois auditeurs experts ont évalué les enregistrements à partir de 38 critères (figure 1.5) regroupés par systèmes de production de la parole. Une catégorie globale regroupait l'intelligibilité et la « bizarrerie » de la parole. Les juges ont estimé les altérations sur une échelle cotant de 1 à 7 (aucune altération à altération sévère).

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Hauteur | 20. Inspiration audible |
| 2. Rupture de hauteur | 21. Bruit en fin d'expiration |
| 3. Monotonie | 22. Débit |
| 4. Tremblement vocal | 23. Phrases courtes |
| 5. Mono-intensité | 24. Augmentation du débit (segment) |
| 6. Variation excessive de l'intensité | 25. Augmentation du débit (global) |
| 7. Décroissance d'intensité | 26. Diminution de l'accentuation |
| 8. Instabilité de l'intensité | 27. Débit variable |
| 9. Intensité | 28. Allongement des pauses |
| 10. Voix rauque | 29. Silences inappropriés |
| 11. Voix humide | 30. Accélération paroxystiques |
| 12. Voix soufflée (continu) | 31. Accentuation excessive |
| 13. Voix soufflée (intermittente) | 32. Imprécision des consonnes |
| 14. Voix forcée | 33. Allongement des phonèmes |
| 15. Arrêts vocaux | 34. Répétition de phonèmes |
| 16. Hypernasalité | 35. Dégradations articulatoires |
| 17. Hyponasalité | 36. Distorsion des voyelles |
| 18. Émission nasale | 37. Intelligibilité |
| 19. Inspiration-expiration forcée | 38. Bizarerie |

Figure 1.5 Critères estimés dans l'analyse perceptive de Darley et al., (1969a, 1969b) (Adaptation de Auzou et al., 2007).

Huit clusters (figure 1.6) ont émergé de cette analyse perceptive. Certains critères de la parole (figure 1.5) sont identifiés dans plusieurs groupes pathologiques (*e.g.* voix rauque dans la maladie de parkinson et dans la dystonie), alors que d'autres sont spécifiques à une pathologie (*e.g.* arrêts vocaux dans la dystonie).

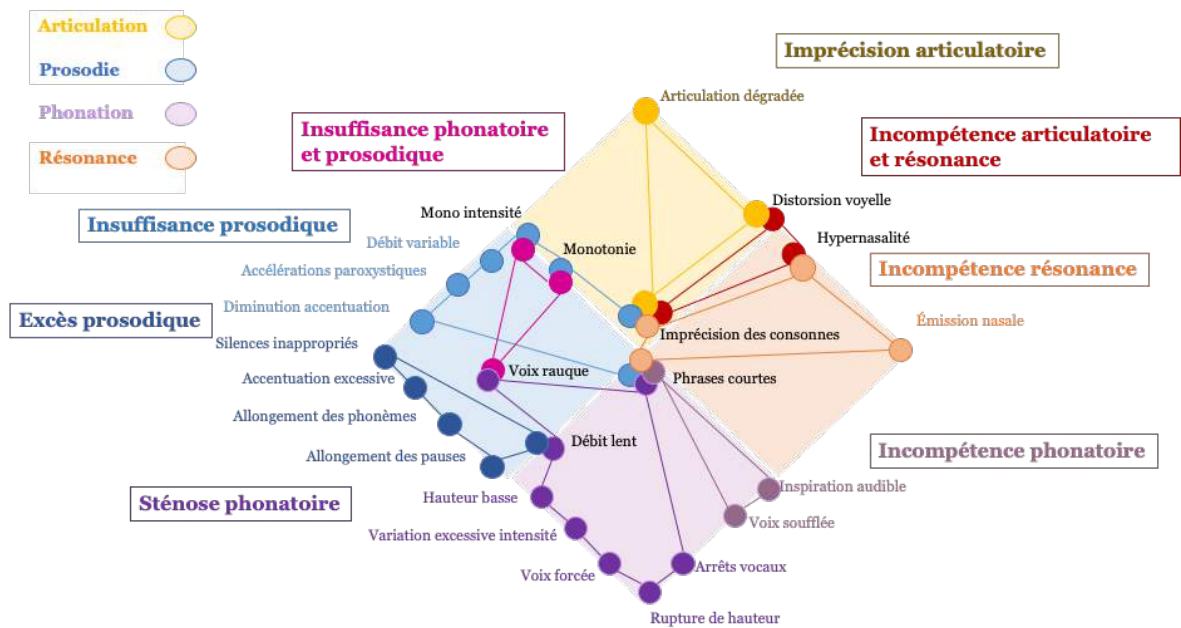


Figure 1.6 Représentation des clusters perceptifs proposée par Darley et al., (1969b); adaptation de Auzou et al., (2007).

Ainsi, six types de dysarthrie ont été décrits dans les sept groupes pathologiques (tableau 1.2).

Tableau 1.2 Clusters et critères déviants présent dans les dysarthries (Darley et al., 1969b), adaptation de Auzou et al., 2007).

Groupes	Bulbaire	Pseudo-bulbaire	Cérébelleux	Parkinsonien	Choréo-athétosique	Dystonique	SLA
Type de dysarthrie	Flasque	Spastique	Ataxique	Hypokinétique	Hyperkinétique	Hyperkinétique	Mixte
Articulation dégradée			●		●	●	
Émission nasale	●						●
Hauteur (basse)		●		●			●
Rupture de hauteur		●					
Variation excessive d'intensité					●	●	
Voix forcée		●			●	●	●
Arrêts vocaux						●	
Diminution de l'accentuation		●		●	●	●	●
Débit variable				●	●		
Accéléérations paroxystiques				●			
Allongement des phonèmes			●		●	●	●
Allongement des pauses			●		●	●	●
Silences inappropriés				●	●	●	●
Accentuation excessive		●	●		●		●
Voix soufflée	●	●		●			●
Inspiration audible	●						●
Distorsions des voyelles		●	●		●	●	●
Imprécision des consonnes	●	●	●	●	●●	●	●●
Hypermasalité	●	●			●●		●●
Phrases courtes	●●	●			●●	●●	●●
Monotonie	●	●		●	●	●	●
Mono intensité	●	●	●	●	●	●	●
Voix rauque	●	●	●	●	●	●	●
Débit lent		●	●			●●	●

Représentation en couleur des clusters de la figure 1.6. Bleu clair : insuffisance prosodique ; bleu foncé : excès prosodique ; jaune : imprécision articulatoire ; orange : incompétence résonnance ; rouge : incompétence articulatoire et résonnance ; violet : sténose phonatoire ; violet clair : incompétence phonatoire ; rose : insuffisance phonatoire et prosodique.

La dysarthrie flasque

L'atteinte se situe au niveau de la voie motrice finale qui comprend **les nerfs périphériques** issus des faisceaux cortico-bulbaire et/ou cortico-spinal, la **jonction neuromusculaire** et/ou les **effecteurs de la parole**. Il s'agit d'un déficit de l'exécution motrice de la parole qui se manifeste par une faible tonicité, une paralysie ou une hypotonie. Par exemple, l'incompétence phonatoire se caractérise par une voix soufflée avec des inspirations audibles. Ainsi, elle peut être liée à une myasthénie, une myopathie, une dystrophie ou un syndrome bulbaire.

La dysarthrie spastique

La dysarthrie pseudo-bulbaire résulte d'une atteinte **bilatérale du premier motoneurone** reliant le cortex moteur au relais du tronc cérébral. Le faisceau cortico-bulbaire est atteint bilatéralement, les pathologies concernées relèvent de petits accidents vasculaires cérébraux. Dans d'autres pathologies (*e.g.* sclérose latérale amyotrophique [SLA], sclérose en plaque [SEP], paralysie supranucléaire, [PSP]), il existe des syndromes pseudo-bulbaires qui participent à une altération de la production de la parole dans un contexte de dysarthrie mixte. Il s'agit d'un déficit de l'exécution motrice de la parole qui implique une augmentation exagérée et permanente du tonus musculaire de repos pouvant contribuer à une sténose phonatoire se manifestant par une voix forcée.

La dysarthrie ataxique

Elle résulte de l'atteinte du **cervelet et/ou des voies cérébelleuses**, elle est donc présente dans les pathologies cérébelleuses et spino-cérébelleuses. Les lésions sont de différentes natures : dégénératives, vasculaires, traumatiques, néoplasiques, inflammatoires, toxiques, ou métaboliques. Il s'agit d'un déficit du contrôle moteur de la parole qui se manifeste par une irrégularité du rythme, une imprécision articulatoire et un excès prosodique engendré par un défaut de coordination des mouvements musculaires.

La dysarthrie hypokinétique

C'est une atteinte dégénérative d'une partie des noyaux gris centraux (NGC) entraînant un dysfonctionnement de la boucle de régulation motrice cortico-sous-

corticale. La dysarthrie fait partie des multiples autres symptômes pouvant apparaître au cours de la progression de la maladie de Parkinson. Il s'agit d'un déficit du contrôle moteur de la parole qui se manifeste par une réduction des mouvements articulatoires, une voix monotone (diminution de la modulation prosodique) et hypophonique (faible intensité). D'autres syndromes Parkinsoniens (*e.g.* atrophie multisystématisée [AMS], paralysie supranucléaire [PSP], démences avec corps de Lewy [DCL], dégénérescence cortico-basale [DCB]) présentent des caractéristiques hypokinétiques associées à d'autres types de dysarthrie (*e.g.* hyperkinétique), ayant alors un caractère mixte.

La dysarthrie hyperkinétique

La boucle cortico-sous-corticale des NGC est dysfonctionnelle, induisant la survenue de mouvements involontaires et incontrôlables. Cette dysarthrie est caractéristique des groupes pathologiques hyperkinétiques tels que la dystonie et la choréo-athétosie (*e.g.* maladie de Huntington). Les mouvements dans la dystonie sont lents avec des torsions conduisant à des postures anormales. Cette maladie peut être généralisée ou focale (laryngée, oromandibulaire, cervicale). Les mouvements dans la choréo-athétose sont involontaires, rapides et non stéréotypés. Les caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique se traduisent par un déficit du contrôle moteur de la parole qui se manifeste par une imprécision articulatoire, un excès et une insuffisance prosodique. La sténose phonatoire est spécifique à la dystonie, et l'incompétence de résonance à la choréo-athétose.

La dysarthrie mixte :

Les troubles de la parole résultent de plusieurs atteintes neurologiques et sont caractéristiques de différents groupes pathologiques tels que SLA, SEP, traumatismes crâniens et syndromes parkinsoniens « atypiques » (*e.g.* DCL, AMS, PSP).

Par la suite, l'équipe de Duffy et ses collaborateurs (*Mayo clinic cleveland, USA, 2013*) a complété cette description, en ajoutant les dysarthries d'étiologies indéterminées et la dysarthrie par atteinte unilatérale du motoneurone (*unilateral upper motor neuron, UUMN*). Cette dernière est différente de la dysarthrie spastique. Elle peut être présente à la suite d'un accident vasculaire cérébral. Il s'agit d'un déficit de contrôle ou d'exécution de la parole qui se manifeste par une imprécision articulatoire (ralentissement de la vitesse des mouvements articulatoires), une sténose phonatoire, un excès et/ou une insuffisance prosodique et une incompétence de résonance. Actuellement, il existe donc sept catégories de dysarthrie (figure 1.7) (Duffy, 2013b, p. 223).

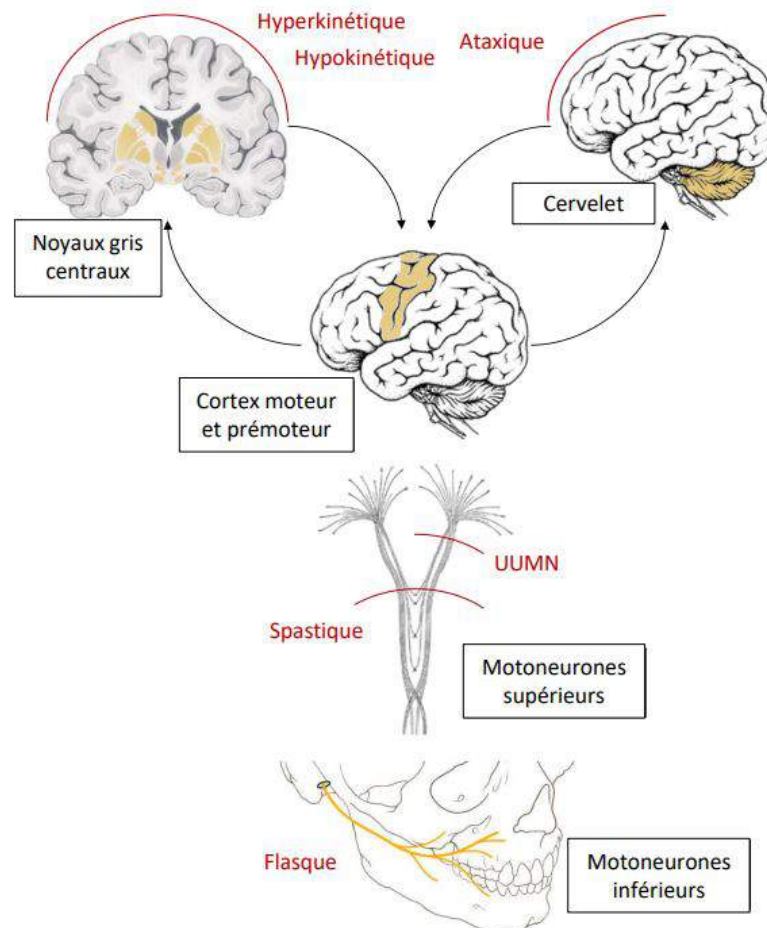


Figure 1.7 Topographie lésionnelle/dysfonctionnelle des différents groupes pathologiques et de leur dysarthrie associée. La dysarthrie mixte n'est pas représentée dans cette figure car elle est la résultante de lésions/dysfonctionnements diffus (adaptation de Atkinson-Clement et al., 2019).

2.3. La dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie selon Darley et ses collaborateurs

Dans la dystonie, l'excès du tonus musculaire conduit à une altération de la direction et du rythme des mouvements ainsi qu'à une réduction de ces derniers. Ce qui engendre un ralentissement global des actes moteurs de la parole. Les muscles de la face, du cou, du tronc et des parties proximales des extrémités du corps sont principalement impliqués dans la dystonie. Les dystonies de la face et du cou sous-tendent des actes moteurs automatiques et volontaires comme le clignement des yeux, les mimiques, la voix, la parole, l'inclinaison ou la rotation de la tête. Si les dystonies de la face et du cou impactent les actes moteurs, elles jouent un rôle prépondérant dans les troubles dysarthriques de type hyperkinétique. En effet, les contractions lentes et soutenues de la face produisent une fermeture des yeux, des grimaces, ou des pincements des lèvres. Pendant les co-contractions soutenues, la bouche est fermée ou grande ouverte, et la langue est tournée ou tordue. Enfin, les torsions du cou sont présentes chez les patients ayant un torticolis. Les contractions touchant les muscles du cou participent à l'élévation du larynx et peuvent altérer la qualité de la voix (Darley et al., 1969b; Duffy, 2013b, p. 204; Tripoliti, 2007).

Les caractéristiques déviantes prédominantes de la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie se manifestent par des **troubles articulatoires**, associés à une **altération de la phonation** et un grand nombre de **modifications prosodiques** (tableau 1.3). L'**imprécision articulatoire**, la **sténose phonatoire**, l'**excès** et l'**insuffisance prosodiques** (figure 1.8) sont les quatre clusters prépondérants dans la dystonie (Darley et al., 1969b). Les troubles de la respiration et de la résonance sont des composantes ayant une incidence mineure sur la parole dystonique. Toutefois, les troubles respiratoires peuvent être présents pour compenser la sténose phonatoire (Duffy, 2013b, p. 205).

Tableau 1.3 critères déviants présents dans la dysarthrie hyperkinétique de type dystonique (Darley et al., (1969b), adaptation de (Auzou et al., 2007).

	Dimensions	Moyenne
Troubles articulatoires	Imprécision des consonnes	3.82
	Distorsion des voyelles	2.41
	Articulation dégradée	2.28
Altérations phonatoires	Voix rauque	2.40
	Voix forcée	2.14
Modifications prosodiques	Monotonie	2.14
	Mono intensité	2.01
	Silences inappropriés	1.72
	Phrases courtes	1.72
	Allongement des pauses	1.68
	Allongement des phonèmes	1.67
	Variations excessives d'intensité	1.63
	Diminution de l'accentuation	1.61
	Arrêts vocaux	1.60
	Débit lent	1.52

Moyenne : moyenne des scores perceptifs de chaque participant du groupe dystonique évalué par trois juges de l'étude de Darley et al., 1969.

L'imprécision articulatoire est caractérisée par des consonnes altérées, des distorsions des voyelles et une rupture articulatoire irrégulière. Ces paramètres déviants sont la résultante d'efforts de compensation et de mouvements involontaires de la mâchoire, des lèvres et de la langue (Darley et al., 1969b; Duffy, 2013b, p. 205; Tripoliti, 2007).

La sténose phonatoire se réfère à une perturbation de la qualité de la voix. Perceptivement, la voix des patients dystoniques peut être rauque, forcée ou même étranglée avec des variations excessives de l'intensité et des arrêts vocaux. Ces deux dernières caractéristiques sont spécifiques à la parole dystonique. La combinaison de ces déficits engendre la production de phrases courtes et peut être la cause d'une hyperadduction des cordes vocales lors de la phonation :

- (1) La dysphonie spasmodique en **adduction** est caractérisée par une hyperadduction des muscles laryngés adducteurs causant une voix forcée ;
- (2) La dysphonie spasmodique en **abduction** est caractérisée par une hyperadduction des muscles laryngés abducteurs causant des intermittences ou une aphonie.

Les variations excessives et les alternances d'intensités sont des caractéristiques pouvant être causées par des mouvements **respiratoires** anormaux ou dans le but de surmonter la sténose phonatoire. Les patients ont des inspirations audibles, probablement secondaires à une hyperadduction involontaire du pli vocal lors de l'inhalation. Par ailleurs, bien que sa fréquence et sa gravité ne soient pas prédominantes, un tremblement de la voix peut être présent dans la dystonie. L'altération de la qualité de la voix est plus ou moins importante selon la sévérité de la dystonie cervicale et de la dysphonie spasmodique (Duffy, 2013, p. 205; Tripoliti, 2007). Perceptivement, la parole est globalement lente, inintelligible et les troubles articulatoires et phonatoires contribuent également à l'altération de la prosodie (Duffy, 2013, p. 205; Tripoliti, 2007).

L'excès prosodique concerne les altérations relatives à l'organisation temporelle de la parole et se caractérise par une vitesse lente, un allongement des pauses et des phonèmes. Alors que **l'insuffisance prosodique** se manifeste par une réduction de la variabilité de la fréquence fondamentale (*monopitch*), une réduction de la variabilité de l'intensité (*monoloudness*), la production de phrases courtes et une modification de l'accentuation (Darley et al., 1969). Les silences inappropriés et l'accentuation excessive sont également possibles et participent à la perception générale d'une exagération des patterns d'accentuation. L'ensemble de ces paramètres déviants est le reflet de mouvements lents ou d'interruptions dans le flux de parole dus aux mouvements involontaires. La co-occurrence de **l'excès prosodique** et de **l'insuffisance prosodique** est probablement le reflet de la variabilité dans la dystonie causée par la lenteur et la réduction des mouvements (Darley et al., 1969b; Duffy, 2013b, p. 205; Tripoliti, 2007).

Enfin, la parole dystonique est hypervariable entre les patients, mais également chez un même patient. Cette variabilité est le reflet d'une tentative de compensation de la part des patients afin d'empêcher les co-contractions involontaires des muscles de la face et/ou du cou (Duffy, 2013, p. 205; Tripoliti, 2007).

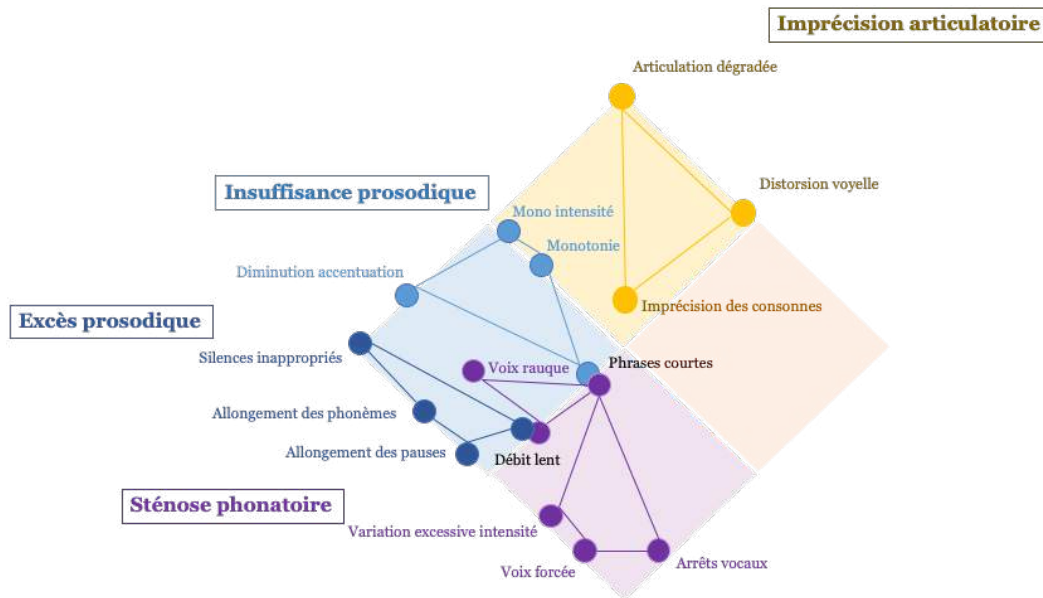


Figure 1.8 Représentation des clusters de Darley et ses collaborateurs de la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie (Darley et al., (1969b), adaptation de (Auzou et al., 2007). Bleu clair : insuffisance prosodique ; bleu foncé : excès prosodique ; jaune : imprécision articulatoire ; violet : sténose phonatoire.

2.4. Au-delà de la classification perceptive des dysarthries

2.4.1. Limites et atouts de l'évaluation perceptive

Malgré les qualités indéniables de l'analyse perceptive de *Darley et ses collaborateurs* (1969a, 1969b), notamment sur la proposition d'une vision perceptive globale de chaque type de dysarthrie, d'un point de vue du diagnostic (Kent et al., 1999), l'étude de l'étiologie de la pathologie et l'analyse acoustico-physiologique de la parole est primordiale pour mieux distinguer les caractéristiques propres à chaque dysarthrie (Kent et al., 1999; Fougeron et al., 2010). Par sa nature perceptive, la classification de Darley et al., (1969a, 1969b) demeure insuffisante et nécessite d'être complétée et associée à une analyse en production. Ce qui devrait permettre d'identifier des caractéristiques plus régulières, voire systématiques, pour chaque type de dystonie. Mais aussi de prendre en considération la variabilité physiopathologique des troubles du mouvement et la variabilité intra et inter-locuteur (Fougeron et al., 2010).

2.4.2. Nécessité d'une objectivation acoustique

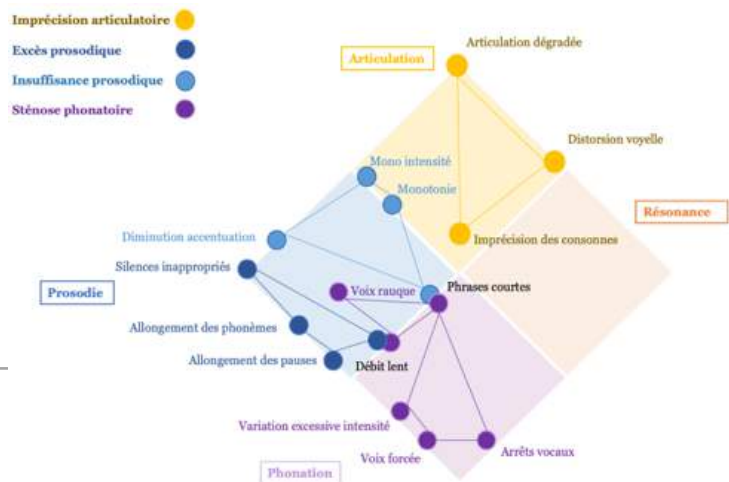
L'objectivation via une étude acoustique est un moyen pertinent pour enrichir la classification perceptive de la dysarthrie (Castillo-Guerra & Lovey, 2003). L'analyse acoustique permet d'apporter des éléments supplémentaires quantifiables. Pour mener à bien cette analyse, le logiciel Praat est souvent utilisé. Les analyses acoustiques permettent une meilleure précision. Elles peuvent confirmer ou infirmer les clusters perceptifs établis par *Darley et ses collaborateurs*. De plus, la particularité des tâches de production a une importance pour montrer les caractéristiques déviantes et préservées. Ainsi, cette tentative de mieux définir

linguistiquement les paramètres et les niveaux étudiés par l'analyse acoustique, nous paraît un atout pour mieux dégager de potentielles déviances dans la production de la parole des sujets observés. De même, la durée de la maladie, la variabilité intra-inter patient, la physiopathologie et le ressenti des patients sont des éléments indispensables pour renforcer et mettre à jour cette classification.

2.4.3. Impact de la dysarthrie sur le ressenti des patients

Les répercussions de la dysarthrie sur le ressenti du patient sont également à prendre en considération. Le questionnaire le plus utilisé pour évaluer le ressenti des patients sur les troubles de la voix et considéré comme le *gold standard* est le *Voice Handicap Index* (VHI) (Jacobson et al., 1997). Il mesure l'impact physique, fonctionnel et émotionnel des troubles de la voix sur les activités de la vie quotidienne. Le *living with dysarthria* est un autre outil qui évalue la perception des difficultés de la parole des patients (Hartelius et al., 2008). La validation française du *Speech Handicap Index* a montré que les patients ayant une dysarthrie ont davantage de plainte concernant la dégradation de la voix et l'impact psycho-social (Degroote et al., 2012). De fait, l'impact psycho-social des dysarthries est essentiel et indispensable dans la prise en charge des patients puisque le handicap psycho-social est propre à chaque individu (Walshe et al., 2009). Pour évaluer cette dimension, la version française du *dysarthria impact profile* (DIP) peut être utilisée (Walshe et al., 2009). D'abord adaptée et validée pour la MP (Letanneux et al., 2013), elle a été plus récemment validée pour différents types de dysarthries (Atkinson-Clement et al., 2019). Cette étude montre que tous les patients ont signalé une plainte en matière de communication, malgré le fait que ces patients ne présentaient aucun déficit d'intelligibilité. L'auto-évaluation est un outil à considérer dans les troubles de la parole puisque leur impact sur la qualité de vie, le ressenti et la connaissance qu'ils ont de leur trouble de la parole peut être différente chez les patients (Atkinson-Clement et al., 2019). Cet outil est complémentaire aux évaluations perceptives et acoustiques.

2.5. Objectifs



ETUDE I

Dans le cadre de cette thèse, nous avons pour objectif dans une première étude de mieux caractériser la parole dans la DGI. Cette première étude se propose de montrer que l'analyse acoustique est indispensable à la description des troubles de la parole et de la voix dans des pathologies du mouvement comme la dystonie. C'est d'autant plus important dans le cas de la DGI, qui est une pathologie hétérogène avec différentes atteintes sur les parties du corps. En effet, l'implication des muscles orofaciaux, orolaryngées, cervicaux et du tronc est indispensable à la production de la parole et de la voix.

Enfin, nous nous appuyons sur le travail perceptif de Darley et de ses *collaborateurs* qui constitue une très bonne base d'étude mais qui nécessite d'être complété par une étude en production pour mieux caractériser la parole dans la DGI.

Ainsi, l'objectif de cet axe de recherche est d'objectiver à partir d'évaluations cliniques, perceptives et acoustiques, la parole dans DGI.

Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia

Marie Vidailhet, M.D., Ph.D., Laurent Vercueil, M.D., Jean-Luc Houeto, M.D., Ph.D., Pierre Krystkowiak, M.D., Alim-Louis Benabid, M.D., Ph.D., Philippe Cornu, M.D., Christelle Lagrange, Ph.D., Sophie Tézenas du Montcel, M.D., Ph.D., Didier Dormont, M.D., Ph.D., Sylvie Grand, M.D., Ph.D., Serge Blond, M.D., Olivier Detante, M.D., Bernard Pillon, Ph.D., Claire Ardouin, Ph.D., Yves Agid, M.D., Ph.D., Alain Destée, M.D., and Pierre Pollak, M.D., Ph.D., for the French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group*

ETUDE II

Dans le cadre de cette thèse, nous avons pour objectif dans une seconde étude de montrer les effets de la SCP du GPi-seul et associé au CM ou au NST dans la DGI. Les études princeps multicentriques SPIDY I et SPIDY II ont montré les effets bénéfiques de la stimulation cérébrale profonde du GPi dans la dystonie généralisée isolée. En effet, la cible pallidale est la cible thérapeutique de référence mais en raison de l'hétérogénéité de cette pathologie, parfois, les effets sont très différents, et certains patients ne bénéficient que de peu d'effet (<25%). Les caractéristiques cliniques de la dystonie semblent conditionner la réponse thérapeutique.

Enfin, la combinaison de la stimulation de deux cibles chirurgicales peut optimiser les résultats thérapeutiques et offrir une alternative immédiate en cas d'efficacité incomplète de la cible pallidale seule.

Ainsi, l'objectif de cet axe de recherche est que notre protocole expérimental est une opportunité pour montrer l'impact de la SCP du GPi associé à une autre cible (le CM ou le NST) dans la dysarthrie hyperkinétique de la DGI; et de mieux comprendre la participation des NGC dans la production de la parole associée à la DGI.

2.6. Article 1 – Atkinson-Clement et al., 2019

**Neuro-
degenerative
Diseases**

Original Paper

Neurodegener Dis
DOI: 10.1159/000499627

Received: December 14, 2018
Accepted after revision: March 14, 2019
Published online: May 21, 2019

Psychosocial Impact of Dysarthria: The Patient-Reported Outcome as Part of the Clinical Management

Cyril Atkinson-Clement^a Alban Letanneux^b Guillaume Baille^c
Marie-Charlotte Cuartero^d Lauriane Véron-Delor^{d,e} Camille Robieux^d
Manon Berthelot^d Danièle Robert^{d,f} Jean-Philippe Azulay^{g,h} Luc Defebvre^c
Joaquim Ferreiraⁱ Alexandre Eusebio^{g,h} Caroline Moreau^c Serge Pinto^d

^aBrain and Spine Institute (ICM), Team Movement Investigation and Therapeutics, Paris, France; ^bUniversity of East-Paris-Est, Créteil, CHArt (EA 4004), UPEC-ESPE, Bonneuil-sur-Marne, France; ^cDepartment of Neurology and Movement Disorders, CHU Lille, France, INSERM UMR_S 1171, Lille, France, University of Lille, Lille, France; ^dAix-Marseille Université, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France; ^eAix-Marseille Université, CNRS, LNC, Marseille, France; ^fAix-Marseille Université, Hôpital de la Conception, ENT Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France; ^gAix-Marseille Université, CNRS, INT, Inst Neurosci Timone, Marseille, France; ^hAix-Marseille Université, APHM, CHU Timone, Department of Neurology and Movement Disorders, Marseille, France; ⁱCampus Neurológico Sénior (CNS), Torres Vedras, Portugal

Keywords

Dysarthria · Psychosocial impact · Voice · Speech · Self-assessment

Abstract

Background: Dysarthria in neurological disorders can have psychosocial consequences. The dysarthric speaker's perspective towards the disorder's psychosocial impact is essential in its global assessment and management. For such purposes, assessment tools such as the Dysarthria Impact Profile (DIP) are indispensable. **Objective:** We aimed to confirm the relevance of using the DIP to quantify the psychosocial consequences of dysarthria in neurological diseases. **Methods:** We studied 120 participants, 15 healthy controls and 105 patients with different kinds of dysarthria induced by several neurological disorders (Parkinson's disease [PD], Huntington's disease, dystonia, cerebellar ataxia, progres-

sive supranuclear palsy [PSP], multiple system atrophy, lateral amyotrophic sclerosis). All participants underwent a cognitive evaluation and a speech intelligibility assessment and completed three self-reported questionnaires: the 36-Item Short Form Health Survey, the Voice Handicap Index (VHI), and the DIP. **Results:** The psychometric properties of the DIP were confirmed, including internal consistency ($\alpha = 0.93$), concurrent validity (correlation with the VHI: $r = -0.77$), and discriminant validity (accuracy = 0.93). Psychosocial impact of dysarthria was revealed by the DIP for all patients. Intelligibility loss was found strongly correlated with the psychosocial impact of dysarthria: for a similar level of intelligibility impairment, the DIP total score was similar regardless of the pathological group. However, our findings suggest that the psychosocial impact measured by the DIP could be partially independent from the severity of dysarthria (indirectly addressed here via speech intelligibility): the DIP was able to detect patients without any intelligibility impair-

KARGER

© 2019 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com
www.karger.com/ndd

Cyril Atkinson-Clement, PhD
Brain and Spine Institute (ICM), Team Movement Investigation and Therapeutics
Hôpital Pitie-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital
FR-75013 Paris (France)
E-Mail c.atkinson-clement@icm-institute.org

Downloaded by:
King's College London
137.73.144.138 - 5/22/2019 9:46:28 PM

ment, but with a psychosocial impact. **Conclusions:** All patients reported a communication complaint, attested by the DIP scores, despite the fact that not all patients, notably PD, ataxic, and PSP patients, had an intelligibility deficit. The DIP should be used in clinical practice to contribute to a holistic evaluation and management of functional communication in patients with dysarthria. © 2019 S. Karger AG, Basel

Introduction

Dysarthria is common in neurological movement disorders and represents 53% of acquired communication impairments [1]. Six kinds of dysarthria were initially described by Darley et al. [2] (Fig. 1). Hypokinetic and hyperkinetic dysarthrias result from subcortical dysfunctions respectively associated to reduced and increased movements. Ataxic dysarthria is associated with cerebellar dysfunctions. Bilateral upper motoneuron alterations can induce spastic dysarthria, while the dysfunction of the final motor pathway can lead to flaccid dysarthria. A mixed dysarthria results from multiple brain alterations. Duffy [1] introduced two additional dysarthria types resulting from a unilateral upper motor deficit and from undetermined etiology. Dysarthria is generally assessed from a pathophysiological perspective, in that a specific disease is viewed to be the cause of a particular speech impairment. During a routine consultation, neurologists frequently rely on rating speech intelligibility, and if required, further clinical assessments and acoustic analyses can provide additional information, such as objective measures on laryngeal and supra-laryngeal articulations.

Dysarthria leads to communication deficits, which frequently induce social isolation [3], a decrease in quality of life [4], and alterations in daily-living activities [5]. Such deficits also increase the risk of developing psychosocial disorders such as depression [6], or even cognitive deterioration [7]. Yet, the majority of assessments dedicated to speech/voice impairments are based on the symptoms themselves [8, 9], and not on the symptoms' consequences. A "biomedical model of illness is inadequate in understanding the full impact of communication disorders" and "psychosocial factors should be considered" [10]. This practice leaves unanswered the symptoms' effects on quality of life, despite quality of life being dependent on those consequences that affect physical, psychological, and social components [11]. A method of bridging the gap between symptom consequences on quality of life is to monitor patient-reported outcomes

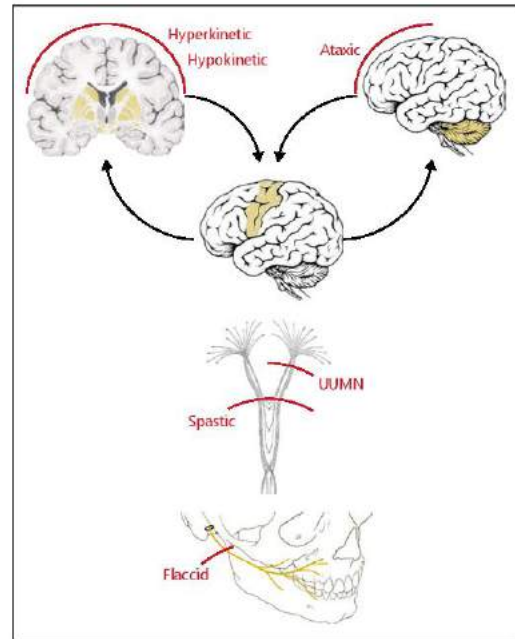


Fig. 1. The different types of dysarthria according to the location of pathophysiological dysfunctions (based on previous dysarthria classification). Hypokinetic and hyperkinetic dysarthrias are associated to basal ganglia dysfunctions, while ataxic dysarthria results from cerebellar dysfunction. Unilateral upper motor neuron (UUMN), spastic, and flaccid dysarthrias are the sequel of pyramidal tract dysfunctions (upper motor neuron and unilateral for UUMN, upper motor neuron and bilateral for spastic dysarthria, and lower motor neuron for flaccid dysarthria). Not mentioned in this representation: mixed dysarthrias (resulting from multiple subcortical/cortical lesions) and dysarthria of undetermined etiology.

(PROs). PROs appear as particularly important contributions to clinical practice, especially because they report functional facts that are not systematically in agreement with the degree of severity of the symptom [12]. As stated by the PRO Harmonization Group (www.eriqa-project.com), PROs allow clinicians (1) to better acquaint themselves with symptom consequences, (2) to assess the relevance of a treatment, (3) to guide medical choices, and (4) to improve the interpretation of clinical outcomes [13].

Among the assessments of PROs is the Dysarthria Impact Profile (DIP), which was developed and validated

Table 1. Demographic data and clinical outcomes of participants

Dysarthria type	Participant group	Participants (female/male)	Age, years	Education duration, years	Disease duration, years	MoCA	Intelligibility, %	DIP	VHI	SF-36
	HC	7/8	61.2±6.1	14.5±3.3	-	28.4±1.1	99±2.1	204.5±18.5	7.8±7.2	78.9±15.3
Hypokinetic	PD	1/14	62.7±11.4	13.8±3.6	7.5±4.9	25.8±2.9	96.7±4.5	169.1±22.9	31.3±22	51.7±16.3
Hyperkinetic	HD dystonia	11/4	57.8±14.6	13.1±3.6	9.3±9.6	20.5±5.9	74±26.7	152.5±26.2	33.9±28.7	46.4±21.5
		9/6	59.7±11.3	12±3	16.6±12.2	26.2±2.4	79.3±19.5	147.9±32.1	63.3±27.9	63.1±18.2
Ataxic	ataxia	10/5	52.2±14.7	13.6±2.9	8.5±6.4	23.7±6.6	91±18.9	155.2±27.4	38±21.5	49.9±18.3
Mixed	PSP	8/7	72.3±8.6	12.7±3.2	3.6±2.9	22.9±4.1	83±20.1	142.5±22.9	49.3±29.3	40.4±15.3
	MSA	2/13	66.9±9.7	11.9±4.2	5.3±4.7	24.6±2.1	73.3±21.8	140.3±24.3	59.7±23.7	37.7±13.3
	ALS	9/6	70.1±10.7	13.3±3.8	1.7±1.5	24.1±3.2	48.3±34.7	137.7±14.7	64.3±23	43.9±20.5

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; DIP, Dysarthria Impact Profile; HC, healthy control; HD, Huntington's disease; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; VHI, Voice Handicap Index. For intelligibility, DIP, and SF-36: the higher the score, the lower the degree of perceived handicap. For VHI: the higher the score, the higher the degree of perceived handicap.

ed in English, with patients presenting with different kinds of dysarthria [14]. Its adaptations in French [15] and European Portuguese [16] have been performed, but only for hypokinetic dysarthria in Parkinson's disease (PD) patients. We propose here a revised French version for which all previously acknowledged limitations [15] were overcome. The objectives of the present study were to confirm the psychometric properties of this revised version of the French DIP with patients presenting with different kinds of dysarthria, and to further demonstrate the relevance of using psychosocial indicators as part of the global assessment and management of dysarthria.

Materials and Methods

Participants

We recruited 105 patients pertaining to seven pathological groups (15 per group) and associated with five kinds of dysarthria, including hypokinetic (PD), hyperkinetic (Huntington's disease [HD], dystonia), ataxic (degenerative cerebellar ataxia), and mixed (progressive supranuclear palsy [PSP], multiple system atrophy [MSA], amyotrophic lateral sclerosis [ALS]). The only inclusion/exclusion criterion was that patients had had no neurostimulation and that they were able to understand and complete the questionnaires. The patients, under usual medication, were recruited during routine outpatient visits to Neurological and ENT wards, based on neurological diagnosis and not on the presence of dysarthria. The local Ethics Committee Review Board ensured that all ethics criteria were granted in this research, which was conducted after informed consent of the pa-

tients. A group of 15 healthy controls (HC) was also recruited. Demographic and clinical characteristics of participants are summarized in Table 1.

Acoustic Measures and Clinical Assessments

Speech intelligibility was assessed by a speech pathologist on the basis of speech records provided by the intelligibility section of the Frenchay Dysarthria Assessment (FDA-2). The participants read ten words and ten sentences, randomly and blindly chosen from a list of 116 words and 50 sentences. Intelligibility scores were reported as percentages of correctly transcribed items [17].

Among acoustic parameters, means and standard deviations of fundamental frequency (F0) and speech loudness (SPL, sound pressure level) were extracted from the sentences read by the patients. These measures were focused on in our study since monopitch and monoloudness are particular deficits often displayed in dysarthric speech.

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA [18]) was performed to detect any cognitive impairment.

The 36-Item Short Form Health Survey (SF-36 [19]) is a non-specific quality of life self-questionnaire, which examines four physical and four mental subdomains. Each subdomain is scored from 0 (maximal disturbance) to 100 (normal).

The Voice Handicap Index (VHI [8]) is often considered as the gold standard for voice self-perception [9]. It includes 30 items split into three domains: physical, functional, emotional. Each item is scored from 0 to 4: the higher the score, the higher the degree of perceived handicap.

The DIP [14–16] is composed of four numerical subscales (A: “the effect of dysarthria on me as a speaker;” B: “accepting my dysarthria;” C: “how I feel others react to my speech;” D: “how dysarthria affects my communication with others”). Each item is scored from 1 (major impact) to 5 (no impact): the lower the score, the higher the degree of psychosocial handicap. The last subscale (part E) was not included in this analysis since it is a qualitative section that does not provide any numerical score.

Table 2. Psychometric properties of the DIP: (A) internal consistency (Cronbach's α), (B) construct validity (Pearson's correlations) and (C) discriminant validity (ROC)

	DIP				
	Part A	Part B	Part C	Part D	Total score
A Internal consistency (Cronbach's α)					
HC	0.72	0.70	0.83	0.70	0.90
Hypokinetic PD	0.79	0.60	0.77	0.71	0.91
Hyperkinetic HD	0.77	0.66	0.74	0.82	0.92
Dystonia	0.85	0.85	0.90	0.86	0.95
Ataxia	0.80	0.70	0.78	0.82	0.90
Mixed					
PSP	0.70	0.59	0.72	0.79	0.89
MSA	0.79	0.52	0.66	0.79	0.89
ALS	0.59	0.66	0.68	0.83	0.87
All	0.81	0.71	0.79	0.85	0.93
B Construct validity (Pearson's correlations)					
VHI					
Part F	-0.61	-0.53	-0.59	-0.78	-0.74
Part P	-0.58	-0.52	-0.55	-0.62	-0.66
Part E	-0.65	-0.62	-0.63	-0.73	-0.77
Total score	-0.65	-0.59	-0.62	-0.75	-0.77
Intelligibility	0.37	0.32	0.31	0.46	0.43
F0 – mean (Z score)	0.04	0.01	0.14	0.06	0.08
F0 – SD (Z score)	-0.07	0.03	-0.08	-0.22	-0.12
SPL – mean (Z score)	-0.11	-0.11	-0.18	-0.14	-0.16
SPL – SD (Z score)	-0.15	-0.07	-0.04	-0.02	-0.09
MoCA	0.21	0.19	0.18	0.25	0.25
SF-36	0.49	0.42	0.43	0.49	0.53
C Discriminant validity (ROC)					
Sensitivity	0.86	0.80	0.93	0.93	0.93
Specificity	0.80	0.77	0.70	0.86	0.85
Accuracy	0.91	0.87	0.87	0.96	0.95
Power	0.99	0.99	0.99	1	1
Cut-off	44/60	38/50	48/70	48/60	180/240

Values in italics indicate that (A) Cronbach's α was insufficient ($\alpha < 0.7$) and (B) correlation was not significant ($p > 0.05$) after Holm's correction. ALS, amyotrophic lateral sclerosis; DIP, Dysarthria Impact Profile (A: "the effect of dysarthria on me as a speaker"; B: "accepting my dysarthria"; C: "how I feel others react to my speech"; D: "how dysarthria affects my communication with others"); F0, fundamental frequency; HC, healthy control; HD, Huntington's disease; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; ROC, receiver operating characteristic; SD, standard deviation; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; SPL, sound pressure level; VHI, Voice Handicap Index (F, functional; P, physical; E, emotional).

Statistical Analyses

All statistical analyses were performed with R software. We calculated Cronbach's α to assess the internal consistency of the DIP (an adequate consistency would correspond to a coefficient of at least 0.70). We performed Pearson's correlations (after Holm's correction) between the scales in order to estimate the concurrent validity of the DIP, and receiver operating characteristic (ROC)

analyses between (1) HC and all patients to determine discriminant validity (sensitivity, specificity, accuracy [area under the curve], power, and cut-off) of the DIP, and (2) for each items of the DIP, between HC and patients to determine discriminant items and between each group of patients and the other patients to determine any specificity of each disease. Also, Hedges' g effect sizes were calculated to compare HC to patients. Considering the

number of analyses performed and the rather small number of participants per group, we considered as meaningful only large effect sizes ($g \geq 0.8$). Finally, we performed one linear regression to determine the influence of both intelligibility and the pathological group on the DIP total score.

Results

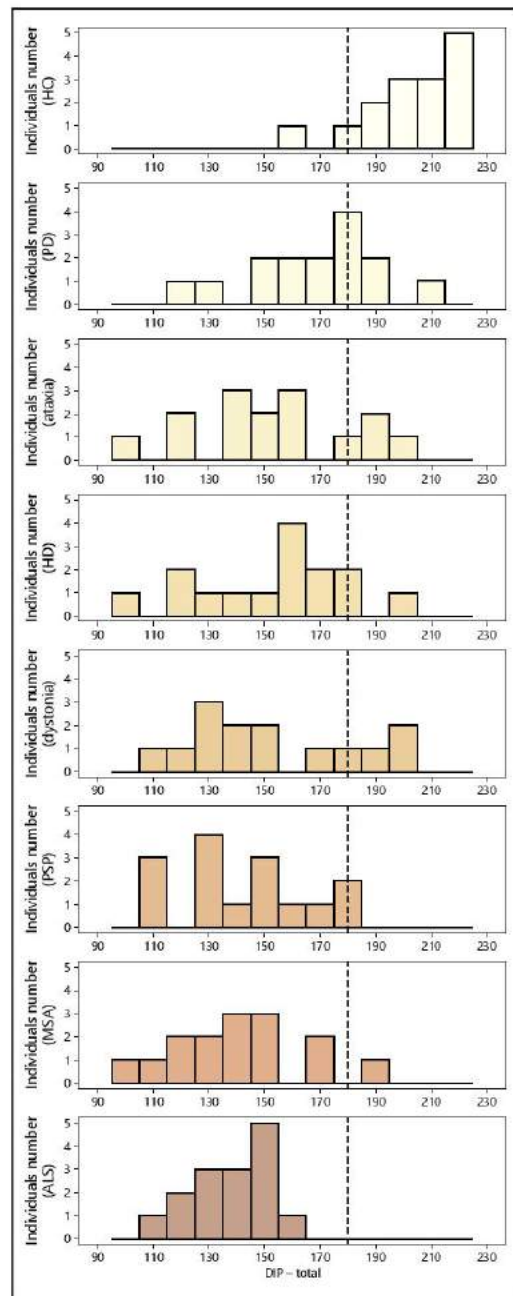
Psychometric Properties of the DIP

For the total DIP score, internal consistency was confirmed for all groups ($\alpha > 0.7$; Table 2A); it was also confirmed for the four subscales when we considered all participants together: A ($\alpha = 0.81$), B ($\alpha = 0.71$), C ($\alpha = 0.79$), and D ($\alpha = 0.85$). The correlations we generated demonstrated that the DIP had good construct validity (Table 2B): the total DIP score was highly correlated to the total VHI ($r = -0.77$), SF-36 ($r = 0.53$), and speech intelligibility ($r = 0.43$). No correlation was found between the DIP and any acoustic measure. The highest correlations were found between the emotional part of the VHI and the subscales A, B, and C of the DIP ($r = -0.65$, $r = -0.62$, $r = -0.63$, respectively), and between the functional part of the VHI and the subscale D of the DIP ($r = -0.78$). Discriminant validity was confirmed for the total DIP score (accuracy = 0.95; cut-off = 180/240) and for each of the subscales: A (accuracy = 0.91; cut-off = 44/60), B (accuracy = 0.87; cut-off = 38/50), C (accuracy = 0.87; cut-off = 48/70), and D (accuracy = 0.96; cut-off = 48/60; Table 2C). The cut-off of the total DIP score allowed us to determine the proportion of patients who had a communication complaint: 66.6% of PD patients, 73.3% of ataxic patients, 80% of dystonic patients, 86.6% of HD patients, 93.3% of MSA patients, 100% of PSP patients, and 100% of ALS patients (Fig. 2).

Patient Phenotypes according to the Communication Complaint

Patient phenotypes were ranked according to the total DIP score, from the smallest to the highest complaint: PD

Fig. 2. DIP score distributions by pathological group according to the calculated cut-off. The vertical line represents the cut-off (180/240) for the DIP total score obtained with the ROC analysis: below 180, the DIP reveals statistically a psychosocial impact of dysarthria; above 180, the DIP score does not report an impact with functional meaning. ALS, amyotrophic lateral sclerosis; DIP, Dysarthria Impact Profile; HC, healthy control; HD, Huntington's disease; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy.



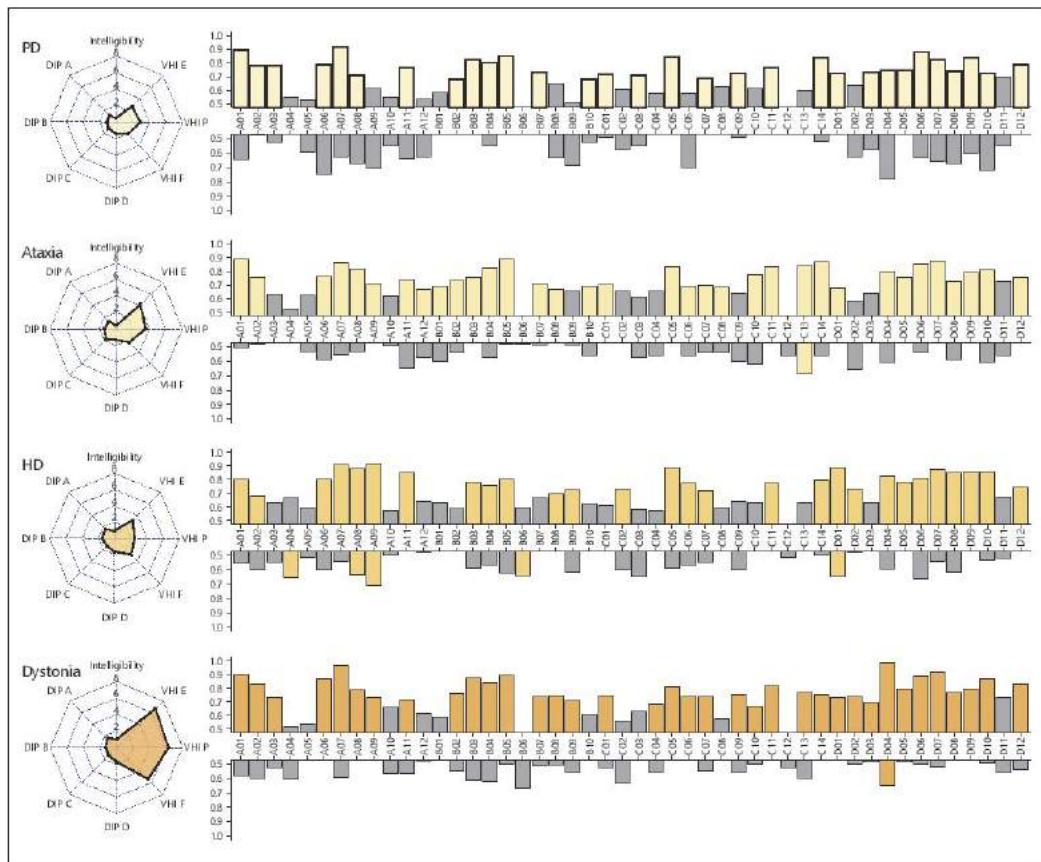


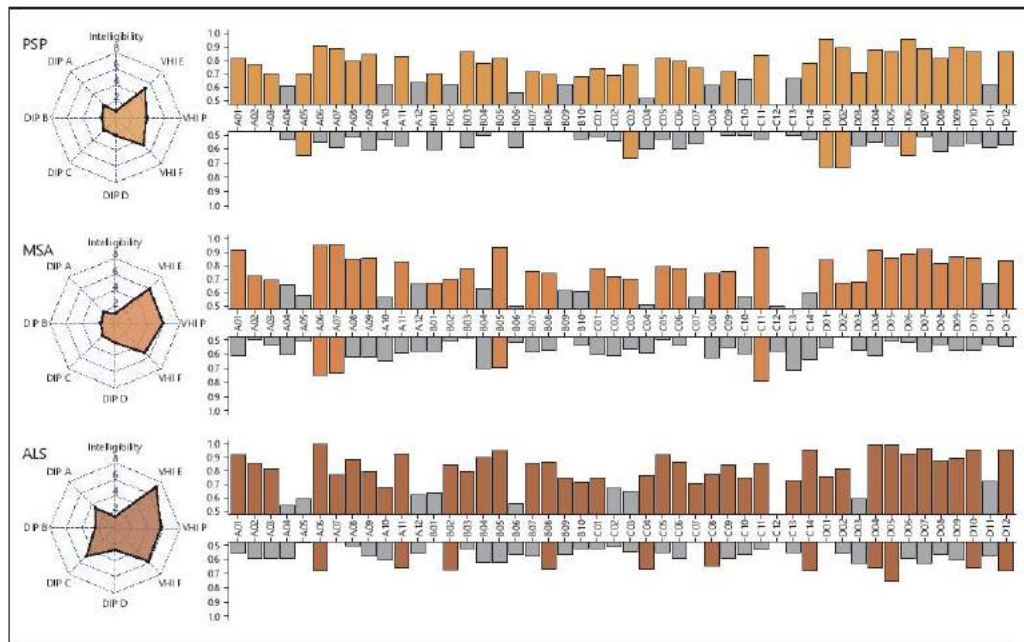
Fig. 3. Dysarthria phenotypes according to the pathological groups. Left panel: the profile diagrams are based on Hedges' g effect sizes between healthy controls and each group of patients. Right panel: accuracy scores for each DIP items (from A01 to D12) between the pathological group and the healthy control group (top panel), and between the pathological group and the other pathological groups (bottom panel). The colored bars correspond to meaningful items.

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; DIP, Dysarthria Impact Profile (A: "the effect of dysarthria on me as a speaker"; B: "accepting my dysarthria"; C: "how I feel others react to my speech"; D: "how dysarthria affects my communication with others"); HD, Huntington's disease; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; VHI, voice handicap index (F, functional; P, physical; E, emotional).

(Figure continued on next page.)

($\bar{x} = 169.1$), ataxia ($\bar{x} = 155.2$), HD ($\bar{x} = 152.5$), dystonia ($\bar{x} = 147.9$), PSP ($\bar{x} = 142.5$), MSA ($\bar{x} = 140.3$), and ALS ($\bar{x} = 137.7$). Hedges' g effect sizes between patients and HC for the DIP and VHI subscales demonstrated that all patients reported a dysarthria complaint ($g > 0.8$). However, PD, ataxic, and PSP patients did not show any decrease of intelligibility ($g < 0.8$). Most of the items were discriminant be-

tween each group of patients and the controls (Fig. 3, upper part of the right panels). No items reached the threshold of accuracy between PD patients and other patients, while only one item was significant for ataxic patients (C13; $p = 0.008$) and dystonic patients (D04; $p = 0.027$). For HD, PSP, and MSA patients, between 4 and 5 items were significantly discriminant from other patients (Fig. 3). Lastly,



3

for ALS patients, eleven items, ranging from A06 to D12 were significant ($p < 0.05$). We also observed that both the pathological group ($F_{(7;104)} = 12.97; p < 0.001$) and the intelligibility score ($F_{(1;104)} = 6.87; p = 0.01$) had an effect on the total DIP score, but without any significant interaction ($F_{(7;104)} = 0.97; p = 0.45$).

Discussion

All patients reported a communication complaint, regardless of the presence of speech impairment clinically estimated via speech intelligibility. Interestingly, PD, ataxic, and PSP patients did not show any deficit of speech intelligibility. Our study suggests that it would be relevant to take into account psychosocial indicators of dysarthria in patients with neurodegenerative disorders.

Psychometric Confirmation of the DIP

Our study confirmed the psychometric properties of the revised French version of the DIP, thus validating the use of this self-questionnaire for estimating the impact of

dysarthria in patients with several neurodegenerative disorders. The original DIP was administered to 31 people with different types of dysarthria [14], and consecutive adaptations in other languages confirmed its relevance for the management of PD [15, 16]. Our results go one step beyond the use of the DIP as part of the clinical assessment of dysarthria, providing such evidence from a protocol that overcame the limitations of the previous version. Notably, we included a larger number of participants with different diseases and different kinds of dysarthria, we rephrased unclear statements, and we perfected the formal presentation of the questionnaire (online supplementary material, see www.karger.com/doi/10.1159/000499627). In addition, the new formal organization of the DIP makes it easy to quickly determine whether the questionnaire has been properly completed: answering the questionnaire requires alternating between the responses “agree” and “disagree.” As suggested by the absence of correlation between the DIP and the MoCA, the DIP score is either not or only weakly driven by the cognitive status of the patients. The DIP can thus be administered to patients with mild cognitive impair-

ment, but we recommend that patients with higher cognitive impairments fill out the DIP with the help of a clinician or a caregiver.

Speech Intelligibility Is Not Functional Communication

Our findings suggest that intelligibility loss is crucially correlated to the psychosocial impact of dysarthria. This means that, for a similar level of intelligibility impairment, the DIP total score is similar regardless of the pathological group. Nevertheless, the intelligibility score remains insufficient to address the psychosocial impact of dysarthria for at least two reasons: (1) the intelligibility score explained only 18.5% of the total DIP score (determination coefficient; r^2); (2) two patient groups (PD and ataxia) displayed a significant DIP score (in comparison to the controls), but a level of speech impairment not so significant to impair intelligibility. Our findings suggest that the psychosocial impact measured by the DIP could be partially independent from the severity of dysarthria (indirectly addressed here via speech intelligibility): the DIP was able to detect patients without any intelligibility impairment, but with a psychosocial impact. This might be related to the observed independence between the perspective of the patients and those of the caregivers on communication effectiveness [20]. Thus, the assessment of speech intelligibility, which is central in the neurological investigation of dysarthria, remains insufficient to address the patient's complaints and could not represent per se the sole indicator of speech evaluation and management in clinical routine [21]. Indeed, one study showed that the majority of patients with Parkinsonian syndromes reported a communication impairment, even if some of them remained intelligible [22]. It is necessary to consider that communication ability depends on intelligibility, but also on how patients feel about the perception of others [22]. For example, based on a literature review, only 5% of scientific research in 2007 focused on psychosocial aspects of dysarthria [23]. The ROC analysis of DIP items demonstrated (especially for PD, ataxic, and PSP patients who had no significant intelligibility deficit) that psychosocial consequences of dysarthria could be due to the reactions of others ("I never feel that others laugh or make fun of my speech" [C13, significant for ataxic patients]). The analysis also showed that psychosocial consequences could lower patients' self-perception ("I am as confident now as I was before I had a speech problem" [A05, significant for PSP patients]) and contribute to the isolation of patients ("Although I have difficulty speaking I do not avoid communicating with people I know" [D01,

significant for PSP patients]; "My social life has not changed as a result of my dysarthria" [D02, significant for PSP patients]). Thus, our results are in agreement with a previous qualitative report that focused on acquired dysarthria and for which several themes were frequently mentioned by patients: "communication has changed," "people treat me differently," "dysarthria resulting in negative emotions," "barriers to communicate," "life is different now" [24]. So far, this statement remains topical and underlies the fact that dysarthria is a functional symptom which is still undervalued.

Enhancing Clinical Assessment and Management of Dysarthria with the PRO

On the exclusive basis of the neurological assessment, patients with dysarthria are generally referred to a speech therapist/pathologist only when intelligibility is significantly impaired. This might explain the gap between the number of patients with dysarthria complaints and the number of patients who have received speech therapy. For example, it has been reported that 70–90% of PD patients complain about speech impairment; 29% of the patients reported that dysarthria had a significant impact in their life, but only 3% accessed speech therapy [25], though these numbers have recently improved [26]. Speech therapy can improve communication abilities and reduce social isolation [27]. Thus, patients should be seen earlier than they are currently to help reduce the psychosocial impact. Indeed, a recent study on PD reported that a longer disease duration is associated with a lower speech therapy efficacy [28]. The ROC analyses we conducted provided a cut-off of the DIP, below which the complaint of the patients should be further discussed with them and possibly, the patients could be referred to a speech/language therapist for additional counselling; clinicians could use the DIP as a tool to precisely estimate the psychosocial consequences of dysarthria [29]. Furthermore, to better manage dysarthria, it is crucial to include patient-reported difficulties in functional communication [26] as indicators of both dysarthria's psychosocial impact [29] and speech therapy management [27, 30, 31]. Thus, using the DIP as a psychosocial indicator can be useful to correctly adjusting a speech rehabilitation program [32, 33].

Limitations of the Study

Our study included some limitations. First, our patient groups included an amount of intra-group heterogeneity in terms of symptom expression, etiology, disease severity, disease duration, etc. However, our objective was to

highlight the relevance of using the DIP with patients suffering from different neurodegenerative diseases, with no specific criteria of exclusion (except other neurological or psychiatric history). Second, we did not have access to information related to social environment, professional context, and even cultural information. These data could be of importance to better identify complaints of communication and have to be considered in clinical practice on a patient-by-patient individual basis. Finally, we did not evaluate depression, apathy, or anhedonia, which could contribute to altering functional communication. Additional and specific studies are still required to overcome these limitations.

Conclusion

Dysarthria is a frequent and debilitating symptom of neurological disorders, and from the patient perspective, it is a multidimensional symptom, impacting also social and emotional daily-living components [24]. However, the proportion of patients who access speech therapy is significantly lower than the proportion of patients who complain about communication. Integrating an additional tool such as the DIP, which provides the patient's point of view, is important to better identify patients with a communication complaint, especially when these patients remain intelligible. Thus, communication ought to be assessed from a holistic perspective, including both professional expertise and the patient's feelings.

Acknowledgement

The authors would like to thank the neurologists, the ENTs, and the clinical research associates who contributed to the patient recruitment in Lille (Nicolas Carriere, Adrian Degardin, David Devos, Alexandre Kreisler, Clémence Simonin) and in Marseille (Frédérique Fluchère, Laura Mundler, Manel Nouira, Elsa Robin, Sophie Soulayrol, Tatiana Witjas). The authors would also like to

thank Marie-Hélène Mignard, Oriana Collins, and Karl Neergaard for helpful English revisions of the article. Also, the authors wish to thank Margaret Walshe, Richard K. Peach, and Nick Miller for their pioneering work on the Dysarthria Impact Profile.

Statement of Ethics

Subjects have given their informed consent. The study protocol was approved by the local research institute's committee on human research.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This work was supported by the PACA Regional Council and Orthomalin (PhD grant) and by a France/Portugal bilateral funding (ANR-13-ISH2-0001-01; FCT-ANR/NEU-SCC/0005/2013).

Author Contributions

1. Research project: A. conception, B. organization, C. execution. 2. Statistical analysis: A. design, B. execution, C. review and critique. 3. Manuscript preparation: A. writing the first draft, B. review and critique.

C.A.-C.: 1A; 1B; 1C; 2A; 2B; 3A

A.L.: 1A; 1B; 1C; 3B

G.B.: 1C; 2C; 3B

M.-C.C.: 1C; 2C; 3B

L.V.-D.: 1C; 2C; 3B

C.R.: 1C; 3B

M.B.: 1A; 1C; 3B

D.R.: 1C; 3B

J.-P.A.: 1C; 3B

L.D.: 1C; 3B

J.F.: 3B

A.E.: 1C; 3B

C.M.: 1C; 3B

S.P.: 1A; 1B; 2C; 3A

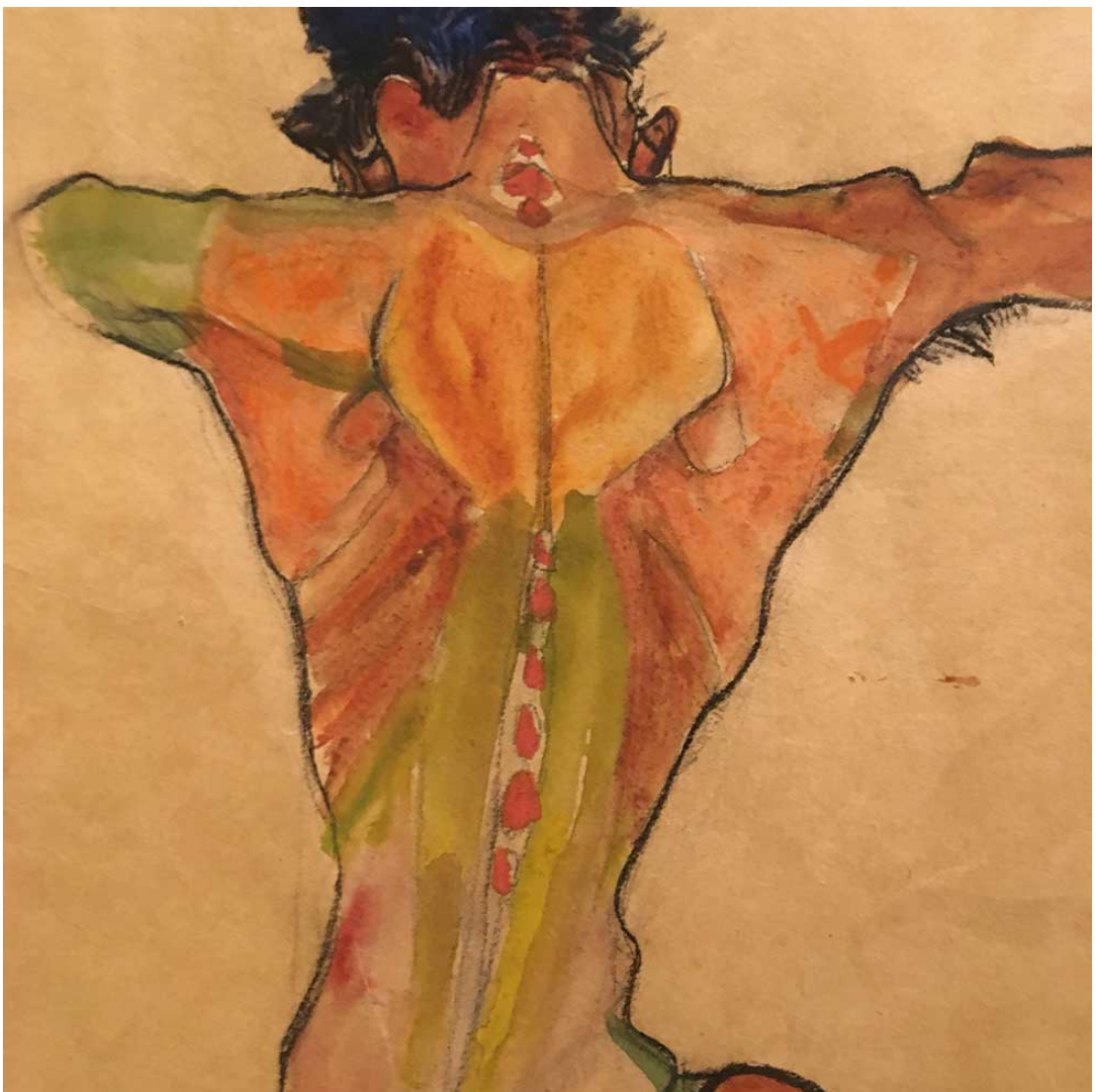
References

- Duffy JR. *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management*. 2nd ed. St. Louis (Mo): Elsevier Mosby; 2005.
- Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *J Speech Hear Res*. 1969 Sep;12(3):462-96.
- Karlson KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov; 69(5):584-9.
- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000 Mar;15(2):216-23.
- Miller N, Allcock L, Jones D, Noble E, Hildreth AJ, Burn DJ. Prevalence and pattern of perceived intelligibility changes in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1188-90.
- Miller N, Noble E, Jones D, Allcock L, Burn DJ. How do I sound to me? Perceived changes in communication in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*. 2008 Jan;22(1):14-22.
- Rektorova I, Melyska J, Janousova E, Kostalova M, Eliasova I, Mrackova M, et al. Speech prosody impairment predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Aug;29:90-5.

Chapitre 2 Méthodologie

*« Mon pauvre corps est raccourci
Et j'ai la tête sur l'oreille ... »*

Paul Scarron (1610–1660) dans Newby et al., (2017).



Egon Schiele (1910), nu masculin
©Leopold Museum/ Manfred Thumberge

1. Méthodes et méthodologie expérimentale

Dans cette thèse, nous avons mené deux études qui permettent de caractériser la parole dans la DGI avant et après la SCP, selon 3 axes : évaluations cliniques, perception et production de la parole. Ces 3 axes requièrent une méthodologie particulière que nous exposons dans ce chapitre 2.

1.1. Participants

Onze patients avec une DGI (ou une dystonie multifocale, patient 07 et 11) (8 femmes, âge=43.1±13.5 (année), min-max [24-66] ; 3 hommes, âge = 31.3±12.06 (année), min-max [20-44]) (tableau 2.1) et 11 participants contrôle (PC ; 8 femmes, âge=42.6±13.2 (année), min-max [24-65] ; 3 hommes, âge = 31.7±12.6 (année), min-max [20-45]) appariés en âge et en genre ont participé aux deux études. Les sujets contrôles ne présentent aucun trouble de la parole ni de la voix et aucun antécédent d'ordre neurologique. Les PC ont été recrutés à Aix-en-Provence au laboratoire Parole et Langage. Au préalable, tous les participants ont signé un formulaire de consentement éclairé, conformément à la déclaration d'Helsinki.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Dystonie invalidante (focale sévère, segmentaire ou généralisée) ;
- Patient d'âge supérieur ou égal à 18 ans et inférieur ou égal à 65 ans ayant donné sa signature et son consentement éclairé après avoir reçu une information écrite sur le protocole de recherche ;
- Malade bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ;
- Durée d'évolution de la dystonie supérieure à un an ;
- Traitement pharmacologique stable depuis au moins un mois avant la chirurgie.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- IRM ou scanner cérébral anormal ;
- Dystonies post-neuroleptiques, ou à cause vasculaire, traumatique ou métabolique ;
- Anomalie neurologique en dehors de la dystonie (des myoclonies ou un tremblement associé à la dystonie sont possibles) ;
- Personne sous tutelle, curatelle ou toute autre mesure administrative ou judiciaire de privation de droit et de liberté ;
- Femme enceinte ou allaitant ou ne prenant pas de moyen de contraception ;
- Troubles cognitifs sévères MMS < 24/30 ;
- Pathologie psychiatrique évolutive ;
- Contre-indications aux examens nécessaires à l'inclusion ou aux traitements (en particulier une contre-indication à l'IRM ou une contre-indication anesthésique) ;
- Contre-indication chirurgicale.

Tableau 2.1 données démographiques des patients atteints de dystonie généralisée isolée.

Patients	Centre hospitalier	Genre	Durée de la maladie	Membres atteints par la dystonie	Cibles chirurgicales
1	Grenoble	F	31	(2) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et NST
2	Paris	F	19	(1) (4) (5) (6) (7)	GPi et CM
3	Grenoble	M	21	(2) (3) (4) (6) (7)	GPi et CM
4	Nantes	F	21	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et NST
5	Bordeaux	F	26	(1) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et NST
6	Paris	M	-	(2) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et CM
7	Nantes	M	31	(4) (6)	GPi et CM
8	Paris	F	14	(3) (4) (5) (6) (7)	GPi et NST
9	Paris	F	4	(2) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et CM
10	Paris	F	3	(2) (3) (4) (5) (6) (7)	GPi et NST
11	Nantes	F	7	(1) (2) (4)	GPi et NST

F : féminin, M : masculin ; Membres atteints par la dystonie sur la base de la BFMDRS : (1) yeux, (2) bouche, (3) parole et déglutition, (4) cou, (5) tronc, (6) membres supérieurs, (7) membres inférieurs.

1.2. Évaluations cliniques

1.2.1. Évaluation de la motricité globale

La *Burke Fahn Marsden-Dystonia Ratings Scale* (BFMDRS ; Burke et al., 1985) est l'échelle clinique d'évaluation spécifique de la dystonie utilisée par les cliniciens. Bien que la dysarthrie dans la dystonie soit complexe et hétérogène, son évaluation repose généralement sur l'item parole et déglutition de la BFMDRS. Cet item ne prend pas en considération la diversité et la complexité des caractéristiques de la parole dystonique (Burke et al., 1985). La BFMDRS a également une autoévaluation de la parole du patient (*e.g.* item parole dans la vie quotidienne), ce qui permet une vision subjective globale (Albanese et al., 2013).

La **BFMDRS motrice** est réalisée par les neurologues, elle se compose d'hétéro- et d'auto-évaluation. L'échelle motrice évalue la sévérité de la dystonie en fonction de 9 topographies corporelles, y compris les yeux (blépharospasme), la bouche, la parole (dysarthrie) et la déglutition (dysphagie), le cou (dystonie cervicale), le tronc, les bras et les jambes. Les *items* sont calculés en fonction du facteur de sévérité (FS ; au repos) et du facteur provocant (FP ; pendant une action). La cotation est de 0 à 4 (0 = dystonie au repos ou pendant une action, 1 = dystonie pendant une action spécifique, 2 = dystonie pendant différentes actions, 3 = dystonie pendant une action et par intermittence au repos, 4 = dystonie au repos). Afin de calculer le score de chaque item, le FS est multiplié par le FP. Par ailleurs, les sous-items yeux, bouche et cou sont multipliés par 0.5. Enfin, la somme des scores permet d'obtenir un score total maximal de 120 de la BFMDRS motrice (tableau 2.2).

La **BFMDRS activité de la vie quotidienne** est basée sur le ressenti du patient face au handicap dans les activités de la vie quotidienne. Elle est composée d'item évaluant la parole, l'écriture, l'alimentation, la déglutition, l'hygiène, l'habillement et la marche. La cotation est aussi de 0 à 4 (0 = aucune difficulté, 1 = légère difficulté, 2 = difficulté modérée, 3 = sévère difficulté, 4 = difficulté très sévère), à l'exception de la marche qui est cotée de 0 à 7. La somme des scores permet d'obtenir un score total maximal de 30 de la BFMDRS activité de la vie quotidienne.

Tableau 2.2 calcul du score de la motricité globale et des sous-items de la BFMDRS motrice

Topographie corporelle	Facteur de sévérité (FS)	Facteur provocant (FP)	Calcul du score	Score
Yeux	0-4	0-4	$FS \times FP \times 0.5$	0-8
Bouche	0-4	0-4	$FS \times FP \times 0.5$	0-8
Parole et déglutition	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Cou	0-4	0-4	$FS \times FP \times 0.5$	0-8
Bras droit	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Bras gauche	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Tronc	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Jambe droite	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Jambe gauche	0-4	0-4	$FS \times FP$	0-16
Motricité globale				Somme (Maximum = 120)

1.2.2. Évaluation de la qualité de la voix

L'échelle **GRBAS** (*Grade, Rough, Breathy, Asthény, Strain*) donne un degré de sévérité de la dysphonie. Cette échelle est souvent utilisée par les cliniciens (ORL, orthophoniste) pour évaluer la qualité de la voix (Hirano, 1981).

Dans le travail présent, à partir des enregistrements audio, une orthophoniste a coté sur une échelle de 0 à 3 (0 = absence de trouble, 1 = trouble léger, 2 = trouble modéré, 3 = trouble sévère) les cinq paramètres suivants :

- G (*grade*) : sévérité globale des troubles de la voix
- R (*Rough*) : voix rauque
- B (*Breathy*) : voix soufflée
- A (*Astheny*) : voix faible, hypophonique, hypofonctionnelle
- S (*Strain*) : voix forcée, étranglée, serrée, hyperfonctionnelle.

1.2.3. Évaluation de la parole

La **Batterie d'Évaluation Clinique de la Dysarthrie (BECD ; Auzou et Rolland-Monnoury, 2006)** est une combinaison d'échelles dont une grande partie est adaptée du *Frenchay Dysarthria Assessment* (FDA ; (Enderby, 1980). Souhaitant inclure dans nos évaluations un score perceptif de sévérité de la dysarthrie, nous avons utilisé la partie perceptive de cette batterie. Cette partie a été standardisée et inspirée des travaux de Darley et al., (1969a, 1969b). Elle intègre plusieurs critères spécifiques (figure 2.1) afin de quantifier le degré de perturbation d'un ensemble de caractéristiques de la parole comme la hauteur, l'intensité, la respiration, l'articulation, la résonance et la prosodie.

Dans notre travail, trois juges (deux linguistes et une orthophoniste) ont utilisé la grille perceptive de la BECD pour effectuer la cotation. Elle se compose d'une liste de 35 critères (figure 2.1) qui quantifie le degré de perturbation de chaque paramètre de la parole à l'aide d'une échelle de 0 à 4 (0 = pas d'anomalie ; 1 = anomalie discrète, uniquement repérable par un examinateur averti, où anomalie rare ; 2 = anomalie modérée ou occasionnelle ; 3 = anomalie marquée ou anomalie

fréquente ; 4 = anomalie sévère ou quasi permanente). Pour les critères hauteur, intensité et débit, nous pouvons ajouter plus de précision sur la direction de l'anomalie avec les signes + (hauteur de la voix trop aiguë, intensité augmentée, débit accéléré) ou - (hauteur de la voix trop grave, intensité diminuée, débit ralenti).

1. Qualité vocale	19. Prosodie
2. Hauteur (+/-)	20. Perte de modulation de la hauteur
3. Intensité (+/-)	21. Fluctuations excessives de la hauteur de la voix
4. Voix rauque, enrouée	22. Perte des modulations de l'intensité vocale
5. Voix éraillée	23. Fluctuations excessives de l'intensité vocale
6. Voix soufflée, voilée	24. Débit (+/-)
7. Voix humide, gargouillante	25. Fluctuation du débit
8. Voix étranglée, hyperfonctionnelle	26. Accélération paroxystiques du débit
9. Tremblement de la voix	27. Rupture de la fluence
10. Voix avec fry	28. Silences inappropriés
11. Dégradation de l'intensité vocale	29. Palilalie (répétitions de sons, de mots, de phrases)
12. Périodes d'aphonie	30. Difficulté d'initiation motrice de la parole
13. Réalisation phonétique	31. Inspiration-expiration forcées
14. Modification de la durée des phonèmes	32. Bruit inspiratoire
15. Imprécision des consonnes	33. Contrôle respiratoire
16. Imprécision des voyelles	34. Intelligibilité
17. Troubles de la résonance nasale	35. Caractère naturel de la parole
18. Souffle nasal	

Figure 2.1 Critères perceptifs des caractéristiques de la parole (BECD ; Auzou et Rolland-Monnoury, 2006).

Ensuite, le score perceptif (SP) de la BECD a été coté. Ce dernier quantifie le degré de sévérité de la dysarthrie de 0 à 20 (0 = parole normale ; 5 = parole légèrement anormale ; 10 = parole anormale ; 15 = dysarthrie sévère ; 20 = dysarthrie très sévère). La somme de 5 items spécifiques de la grille perceptive est utilisée ici : les items 1 (qualité vocale), 13 (réalisation phonétique), 19 (prosodie), 34 (intelligibilité) et 35 (caractère naturel de la parole). Ces items sont cotés de 0 à 4, ce qui donne un score sur 20 (tableau 2.3) (de 0 = pas d'anomalie à 4 = anomalie sévère ou quasi-permanente).

1.3. Auto-évaluations

L'auto-évaluation vise à évaluer le handicap induit par la maladie et son impact sur la qualité de vie à travers le point de vue du patient lui-même. Dans notre étude, les patients ont répondu à deux questionnaires :

- Le ***craniocervical dystonia questionnaire-24 (CDQ-24)***
- Le ***short form-36 (SF-36)***.

De manière plus spécifique, l'auto-questionnaire **CDQ-24** a été développé par Müller et al., (2004) sur la base d'entretiens semi-structurés de patients atteints de dystonie cervicale et de blépharospasme (BSP). Il mesure l'impact de la dystonie craniocervicale sur les activités quotidiennes (*e.g.* regarder la TV), la qualité de vie et la santé globale du patient (Albanese et al., 2013). De manière plus globale, le **SF-36** a été développé par Ware & Sherbourne, (1992), cet outil permet d'évaluer l'état de santé sur les activités quotidiennes.

Chaque dimension du **CDQ-24** est notée de 0 à 4 (aucune difficulté à difficulté sévère) (annexe 1). Les patients indiquent comment ils se sont sentis au cours des deux dernières semaines. Les sous-scores bruts (= somme des scores individuels) ont été transformés en une échelle de 0 à 100, où un score de 0 n'indiquant aucune difficulté et un score de 100 indiquant une qualité de vie très impactée par la dystonie cervicale. Les 5 domaines de cet auto-questionnaire sont :

- Stigmatisation (9 questions) ;
- Bien-être émotionnel (5 questions) ;
- Douleur (3 questions) ;
- Activités de la vie quotidienne (7 questions) ;
- Vie sociale/familiale (4 questions).

Le **SF-36** permet d'évaluer l'état de santé au moment de l'expérience et l'état de santé un an auparavant à partir de trente-six items qui mesurent 8 dimensions telles que (annexe 1) :

- Limitation des activités physiques en raison de problèmes de santé ;
- Limitation des activités sociales en raison de problèmes physiques ou émotionnels ;
- Limitation des activités quotidiennes en raison de problèmes physiques ;
- Douleur physique ;
- Santé mentale générale ;
- Limitation des activités quotidiennes en raison de problèmes émotionnels ;
- Vitalité ;
- Perception générale de la santé.

La cotation se fait de 1 à 5 et à partir du score obtenu dans chaque dimension. Enfin, les patients ont répondu à ces questionnaires lors de leur examen clinique.

1.4. Perception et production

1.4.1. Protocole d'enregistrement audio

Des enregistrements audio ont été réalisés. Chaque participant a été enregistré dans une pièce calme à l'aide d'un microphone (AKG®, modèle K440, Vienne, Autriche) connecté à un enregistreur audio numérique (Microtrack 24/92, M-Audio®-Avid®, Burlington, États-Unis ; enregistreur Marantz PMD661 MKII, États-Unis). Les participants ont reçu pour consigne d'effectuer cinq tâches de production de la parole :

- (1) Lecture de mots et de phrases ;
- (2) Voyelle /a/ le plus longtemps possible ;
- (3) Voyelle / a / pendant 3 secondes ;
- (4) Production de /pataka/ ;
- (5) Lecture d'un extrait de texte.

Pour chaque tâche, nous avons mesuré la perception et la production de la parole à travers différentes dimensions (Pinto et al., 2016):

- L'intelligibilité de la parole (1) ;
- Le contrôle aérophonatoire (2) ;
- La qualité de la voix (3) ;
- Le contrôle articulatoire supralaryngé (4) ;
- La prosodie (5) ;
- La fluence verbale (5).

Avant les analyses, nous avons prétraité (annotation, segmentation et extraction semi-automatique) tous les fichiers audio à l'aide du logiciel Praat (Boersma & Weenink, 1993). Afin de s'assurer de la fiabilité intra-évaluateur (mon travail de prétraitement), j'ai réalisé des corrélations intra-classe (ICC) qui ont donné des scores « bon à excellent » (ICC > 0.878).

1.4.2. Intelligibilité de la parole

L'intelligibilité de la parole est un des critères les plus pertinents utilisée dans l'évaluation de la dysarthrie. La plainte des patients et des proches dans la difficulté à se faire comprendre est très fréquente. Il est donc important de pouvoir la quantifier avant toute prise en charge thérapeutique (Auzou et al., 2007).

L'intelligibilité a été mesurée pour la tâche 1. Les mots et les phrases ont été choisis au hasard par l'expérimentateur à partir de la liste disponible dans la BECD (tableau 2.3) (Auzou & Rolland-Monnoury, 2006). Dans la section d'intelligibilité du *Frenchay Dysarthria Assessment* (FDA) (Enderby, 1980). La tâche est effectuée une fois et la consigne est la suivante : « *s'il vous plaît lisez les mots et les phrases que je vais vous présenter sur une carte* ».

Tableau 2.3 liste de mots et de phrases disponible dans la BECD (Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

Listes des mots				
Abri	Chaîne	Grain	Nain	Pont
Appris	Chèvre	Grand	Noix	Porc
Arbre	Clenche	Gras	Pain	Prend
Boxeur	Cloche	Groin	Paire	Sport
Brin	Craie	Gros	Paon	Tasse
Caché	Crin	Grue	Paquet	Taxe
Café	Croche	Herbe	Parquet	Thym
Calé	Docteur	Main	Peur	Toi
Carré	Franc	Moi	Plein	Toile
Cassé	Frein	Mouche	Pleur	Train
Listes des phrases				
L'enfant ...	L'enfant ...	L'enfant ...	L'enfant ...	L'enfant ...
abrite	boit	expire	écrase	passe
accourt	comprend	forge	écrit	pense
achète	coupe	forme	empile	permet
achève	court	disperse	fraude	plie
arbitre	décrit	dispose	frôle	plisse
asperge	dépose	dit	habite	se couche
aspire	dicte	doit	paraît	se douche
assiège	dîne	donne	paresse	se mouche
baigne	dispense	écarte	parle	voit
baille	emporte	éclate	part	

Étape de prétraitement

Les fichiers sons ont été annotés manuellement au début et à la fin des mots et des phrases dans un Textgrid (figure 2.2). Ensuite, nous avons créé un script Praat (annexe 2) permettant d'extraire automatiquement ces mots et ces phrases, afin qu'un fichier audio corresponde à un mot ou à une phrase.

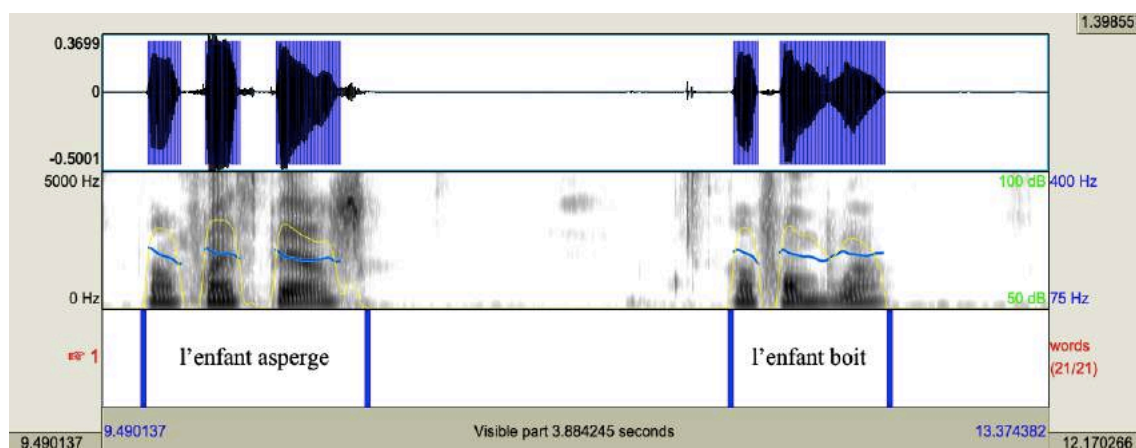


Figure 2.2 Annotation manuelle des mots et des phrases pour l'intelligibilité de la parole.

Test d'intelligibilité : passation de l'expérience

Nous avons recruté des participants pour constituer un jury d'écoute. Ce jury était composé de neuf auditeurs (âge moyen = $27,8 \pm 9,1$ ans). Les stimuli leur étaient présentés aléatoirement via le logiciel Perceval (annexe 2) (Ghio et al., 2003). Nous les avons recrutés selon les critères suivants : natifs francophones, sans aucun trouble auditif, visuel, neurologique ou de langage ; naïf sur la connaissance des objectifs de l'expérience et de la parole dysarthrique. Afin de montrer la fiabilité inter-évaluateur (jury d'écoute), des corrélations inter-classes ont été réalisées et ont donné un score « bon » (ICC = 0.761). Chaque membre du jury avait pour instruction d'écouter, de transcrire et d'évaluer la qualité de la parole de ce qu'il a entendu et compris. Concernant les phrases, seulement les verbes étaient transcrits. Lorsque les stimuli étaient inintelligibles, il était demandé aux auditeurs de ne rien écrire. Une seule écoute était possible.

Étape de traitement

Une fois que les données ont été enregistrées dans un fichier Excel, nous avons comparé les mots et les phrases produites (par les patients et le groupe PC) avec les transcriptions du jury d'écoute. Ainsi, les variables dépendantes sont les suivantes :

- Nombre de réponses correctes (%) ;
- Évaluation subjective de la qualité de la parole cotée en 5 points (0 = parole normale ; 1 = parole anormale mais compréhensible ; 2 = parole modérément altérée ; 3 = parole gravement altérée ; 4 = parole inintelligible).

1.4.3. Contrôle aérophonatoire

Le temps maximal de phonation (TMP) est un indicateur de la coordination entre les systèmes phonatoires et respiratoires. C'est aussi un bon indicateur du contrôle vocal (Shanks & Mast, 1977). Les arrêts vocaux sont la conséquence d'un manque de contrôle phonatoire et ils se manifestent par des arrêts soudain respiratoires (Castillo Guerra & Lovey, 2003).

Les participants maintiennent la voyelle / a / le plus longtemps possible à un volume et à une hauteur de la voix confortable (Midi et al., 2007). La consigne est la suivante : « *s'il vous plaît, prenez une profonde inspiration et maintenez-la voyelle /a/ de manière claire, aussi longtemps que vous le pouvez à un volume et une hauteur confortables* ». Cette tâche est effectuée deux fois (2 segments).

Étape de prétraitement

Nous avons placé manuellement les frontières temporelles au début et à la fin du signal audio afin de mesurer ce temps de phonation (figure 2.3). Ensuite, nous avons utilisé un script (annexe 3) permettant de détecter automatiquement, le début, la fin, la durée du segment et les arrêts vocaux. Toutes les périodes du signal sonore supérieures à 16.7 millisecondes sont considérées comme des arrêts vocaux (Boersma & Weenink, 2003).

Étape de traitement

Par la suite, nous avons analysé les variables dépendantes suivantes :

- Le TMP, en secondes (moyenne de la durée des 2 segments) ;
- Le nombre d'arrêts vocaux (moyenne du nombre d'arrêts vocaux dans les 2 segments).

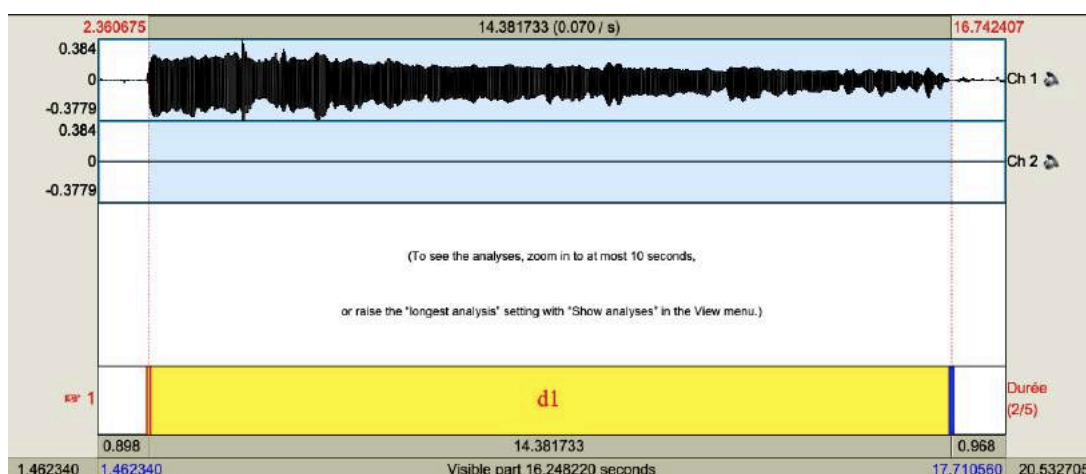


Figure 2.3 Annotation manuelle de la durée des deux segments pour le TMP.

1.4.4. Qualité de la voix

Nous avons évalué la qualité de la voix à partir de différents paramètres acoustiques qui nous renseignent sur le contrôle laryngé. La production de la voyelle /a/ pendant 3 secondes est un moyen pertinent pour obtenir un profil phonatoire de chaque participant (Olszewski et al., 2011).

Pour ce faire, la consigne donnée aux participants est de « *maintenir confortablement la voyelle / a / pendant environ 3 secondes* ». Cette tâche est effectuée 3 fois.

Étape de prétraitement

Le début et la fin de la production des voyelles sont sujets à des changements dans les paramètres aérodynamiques et musculaires. Par conséquent, nous avons sélectionné pendant l'annotation manuelle les régions les plus stables du signal audio (Olszewski et al., 2011). Dans nos analyses, nous avons pris 2 secondes dans la partie la plus stable (figure 2.4). Dans le cas où les participants réalisent un /a/

de moins de 3 secondes, nous avons choisi un segment comportant un minimum de 110 cycles (Baken & Orlikoff, 2000) (figure 2.5).

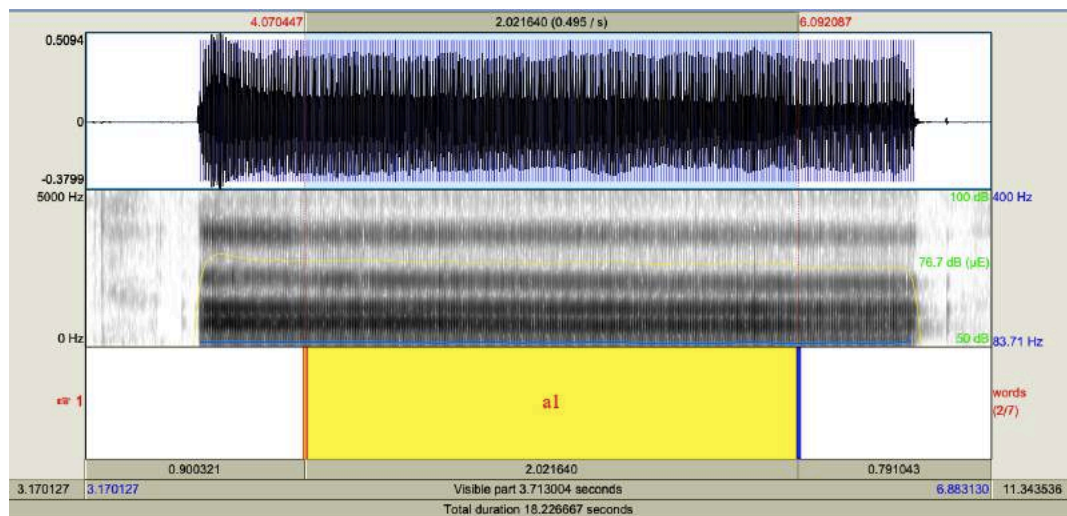


Figure 2.4 Sélection d'un segment de 2 secondes (jaune) dans la partie la plus stable de la voyelle /a/.

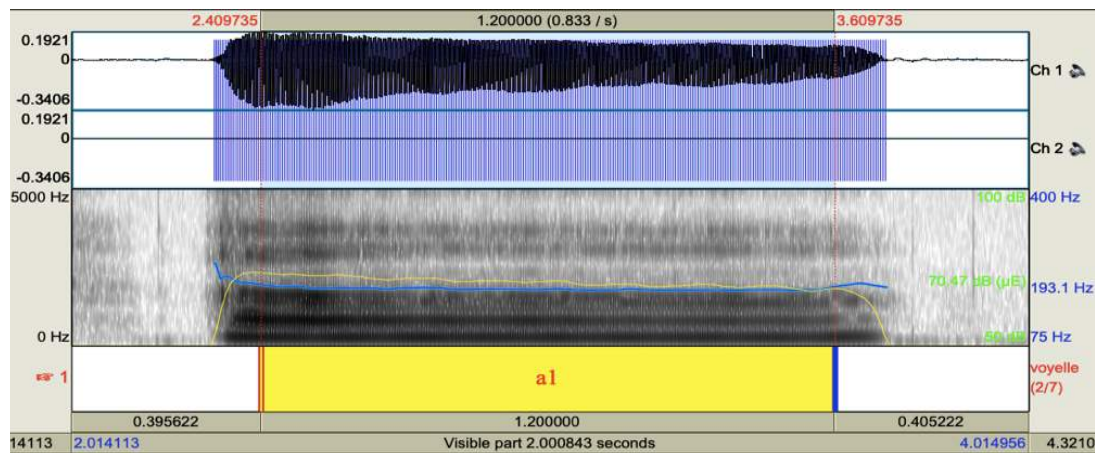


Figure 2.5 Sélection d'un segment de 110 cycles (jaune) pour la voyelle /a/.

Étape de traitement

Ensuite, grâce à un script sous Praat (annexe 4), nous avons détecté automatiquement les variables dépendantes suivantes (figure 2.6) :

- La fréquence fondamentale moyenne (F0), en Hz, est un indicateur de périodicité du son de la voix ;
- L'écart-type de la F0, en Hz, est un indicateur de variabilité de la F0 ;

- Le coefficient de variation de la F0 (en Hz) correspond à l'ampleur en % des variations de F0 (écart-type) par rapport à la F0 moyenne ;
 - L'intensité moyenne (en dB) est un indicateur du volume sonore de la voix ;
 - L'écart-type de l'intensité (en dB) est un indicateur de la variabilité de l'intensité ;
 - Le jitter (variation de cycle à cycle F0), en%, indique la variabilité à court terme de la fréquence de vibration des cordes vocales ;
 - Le shimmer (variation cycle à cycle de l'intensité), en%, indique la variabilité à court terme de l'intensité des vibrations des cordes vocales ;
- Le jitter et le shimmer représentent des mesures de la stabilité laryngée. Des valeurs faibles sont associées à une capacité à maintenir des vibrations périodiques stables (Baken & Orlikoff, 2000; Olszewski et al., 2011).
- Le rapport harmonique/bruit (HNR, *harmonic noise ratio*, en dB) est le rapport entre l'énergie totale du signal et l'énergie des composantes du bruit. Plus le HNR est faible, plus il y a de bruit dans la voix. Des valeurs du HNR plus élevées sont essentiellement associées à une voix normale. Le HNR est évalué comme le rapport de l'énergie spectrale inharmonique (1500–4500 Hz) à l'énergie spectrale harmonique (70–4500 Hz) (Olszewski et al., 2011).

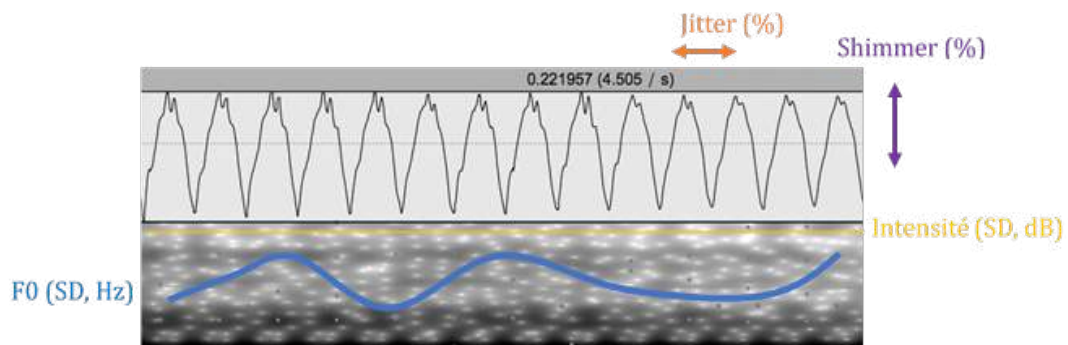


Figure 2.6 Variables dépendantes pour la voyelle /a/. SD, *standard deviation* : écart-type ; dB : décibel ; Hz : hertz ; HNR : rapport harmonique/bruit ; F0 : fréquence fondamentale ; ligne jaune : moyenne de l'intensité ; ligne bleue : moyenne de la F0.

1.4.5. Contrôle articulatoire supra-laryngé

Les diadococinésies peuvent être de deux ordres : soit des *sequential motion rate* (SMR) ou répétition de séquences de syllabes (Pierce et al., 2013), soit des *alternative motion rate* (AMR) ou répétition de syllabes uniques. Dans notre travail, les diadococinésies consistent en la répétition de trois syllabes /pataka/, afin de mesurer plusieurs variables impliquées dans le contrôle articulatoire supra-laryngé oromoteur (Gadesmann & Miller, 2008; Lowit et al., 2018).

Les SMR sont effectuées aussi rapidement que possible pendant 30 secondes, avec une hauteur et une intensité confortable (Midi et al., 2007). La consigne était la suivante « *Veillez, SVP, prendre votre souffle et répéter « pataka » pendant 30 secondes, à vitesse rapide. La durée de 30 secondes va vous paraître longue. Reprenez votre souffle bien sûr, mais continuez jusqu'à ce que je vous arrête* ». Les syllabes choisies pour cette tâche permettent d'évaluer 3 points d'occlusions du tractus vocal participant activement à l'articulation supralaryngée, contrôlée par les lèvres, l'apex et le dos de la langue (Ziegler, 2002).

Étape de prétraitement

Dans une première étape, nous avons utilisé un script Praat (annexe 5) permettant de segmenter automatiquement les frontières de chaque groupe de souffle sur la 2^{ème} Tier, et les syllabes sur la 1^{ère} Tier représentées par les chiffres (figure 2.7). Ensuite, nous avons vérifié le nombre de syllabes et de groupes de souffle. Même si l'annotation automatique facilite et réduit le temps d'annotation, elle requière parfois une correction manuelle que nous avons dû mener pour les syllabes et les groupes de souffle.

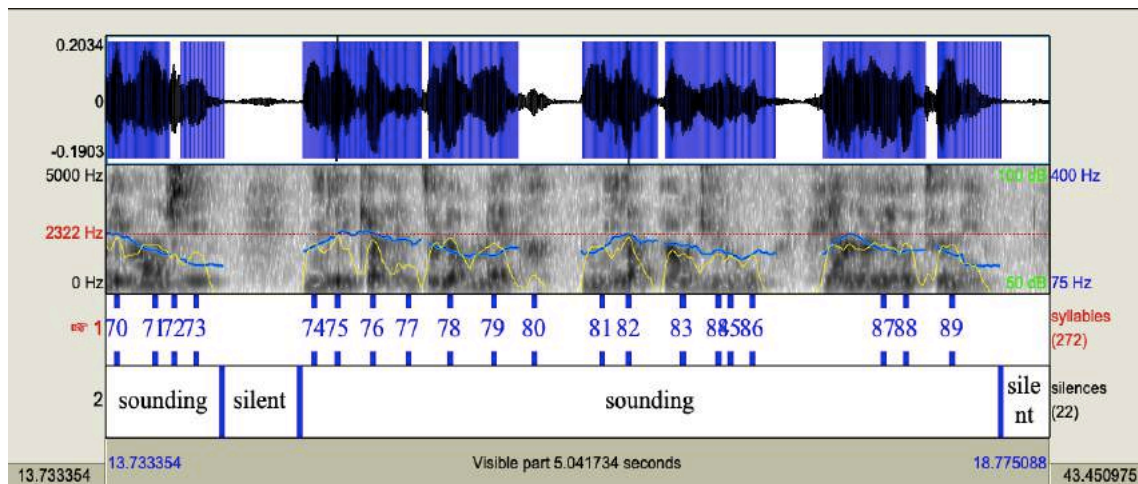


Figure 2.7 Segmentation automatique et vérification manuelle du nombre de syllabes (tier 1, chiffre) et de groupes de souffle (tier 2, début et fin du segment) pour la tâche de diadococinésies.

Étape de traitement

Nous avons utilisé un second script Praat qui permet de détecter le début, la fin et la durée des segments de la 2^{ème} tier (*silent, sounding*). Par la suite, nous avons calculé les variables dépendantes suivantes (figure 2.8) :

- Le débit articulatoire est le nombre de syllabes/seconde (syllabes / durée des groupes de souffles) (Duez, 2007);
- La proportion des groupes de souffle est le rapport entre la durée totale des groupes de souffle et le temps total (groupes de souffle + pauses) (Pinto et al., 2016);
- La proportion des pauses est le rapport entre la durée totale des pauses et le temps total (groupes de souffle + pauses) (Duez, 2007);
- Un index de diadococinésie est calculé afin de mettre en relation performance articulatoire et temporalité. Ainsi, l'index est le rapport entre la proportion de parole / le nombre de groupes de souffle (Pinto et al., 2016).

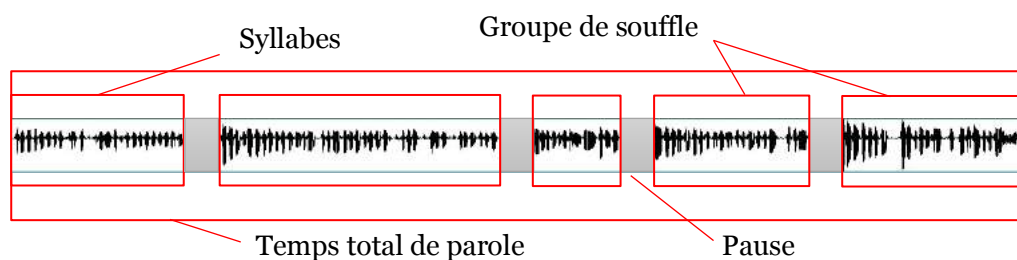


Figure 2.8 Variables dépendantes pour la production de diadococinésies.

1.4.6. Prosodie

A partir de l'enregistrement d'un extrait du texte « la chèvre de monsieur Seguin » (Daudet, 1869), nous avons mesuré les paramètres physiques de la fréquence fondamentale (F0), de l'intensité et de la durée qui représentent les paramètres objectifs de la prosodie.

« La prosodie est une branche de la linguistique consacrée à la description factuelle (aspects phonétiques) et à l'analyse formelle (aspects phonologiques) des éléments systématiques de l'expression phonique non-coextensifs aux phonèmes, tels que les accents, les tons, l'intonation et la quantité, dont les manifestations concrètes, dans la production de la parole, sont associées aux variations des paramètres physiques de la fréquence fondamentale (f0), de la durée et de l'intensité qui représentent les paramètres objectifs de la prosodie. Ces variations sont perçues par l'auditeur comme des changements de hauteur (ou de mélodie), de longueur et de sonie qui constituent les paramètres subjectifs de la prosodie. Les éléments prosodiques exercent au niveau du mot (prosodie lexicale) et au-delà de ce dernier (prosodie supra-lexicale ou post-lexicale) un faisceau de fonctions grammaticales, paragrammaticales et extra-grammaticales, qui se rapportent à 'ce qui est dit', à la 'façon dont cela est dit', ainsi qu'à l'identité du sujet parlant, et qui s'avèrent déterminantes pour signaler la structure des énoncés et du discours et pour procéder à leur interprétation sémantique et pragmatique » (Di-Cristo, 2004 p.88-89).

Afin de mesurer des paramètres qui mettent en évidence les variations physiques de la F0 et de l'intensité et de l'organisation temporelle de la parole, nous nous sommes inspirés du travail de Duez (2007) qui propose une typologie des faits de dysprosodie.

« Les dysfonctionnements de la parole se traduisent par une altération de l'information segmentale et/ou par des faits de dysprosodie, i.e. une dégradation de l'information prosodique. Au niveau segmental, il peut y avoir modification ou combinaison avec les segments adjacents ou omission des consonnes et des voyelles de la chaîne parlée. Ces distorsions peuvent gêner, empêcher la reconnaissance des mots, l'extraction de l'information acoustique et phonétique contenue dans les segments de la parole étant une étape essentielle de l'accès lexical. La prosodie, qui désigne tous les aspects de la parole qui ne sont pas liés à la production et à l'identification des sons, a un rôle fondamental dans la structuration de l'énoncé et dans l'intégration des différentes unités linguistiques. Les distorsions des paramètres physiques qui actualisent l'intonation, l'accentuation et le rythme ont par conséquent un impact négatif sur la qualité de la parole et sur sa compréhension » (Duez, 2007).

Les participants avaient pour consigne « lisez cet extrait du texte à une vitesse normale (conversationnelle) ».

Étape de prétraitement

Afin d'analyser les variables prosodiques, et à partir de la transcription orthographique, nous avons utilisé le plugin EasyAlign (Goldman, 2011). Les pauses, les phonèmes, les syllabes, les mots et les phrases des fichiers audio ont été automatiquement segmentés grâce à EasyAlign (figure 2.9). Le seuil de durée minimum d'une pause varie entre 140 ms et 200 ms (Duez et al., 2012). Dans notre étude, nous avons choisi un seuil minimum de 150ms comme proposé dans l'étude de Hammen & Yorkston (1996). Une étape ultérieure de vérification manuelle est cependant nécessaire pour éviter les erreurs. Ainsi, les frontières temporelles ont été corrigées manuellement.

Étape de traitement

Une fois les diverses annotations effectuées, nous avons utilisé un script Praat qui permet de détecter le début, la fin et la durée des segments, pour ensuite calculer les variables dépendantes suivantes (Cuartero et al., 2018; Duez, 2007):

- Écart type de la F0, en Hz, cet indicateur permet de montrer si les participants ont une parole monotone ;
- L'intensité moyenne, en dB, est un indicateur du volume sonore de la voix ;
- Écart type de l'intensité, en dB, cet indicateur permet de montrer la monotonie de l'intensité de la voix ;
- Durée totale du texte, en secondes, durée des syllabes et des pauses ;
- Durée totale du temps de parole (sans les pauses), en secondes ;
- Durée totale des pauses (sans les syllabes), en secondes ;
- Nombre de pauses ;
- Nombre de syllabes ;
- Débit de parole, nombre de syllabes/durée totale du texte (pause + syllabes) (syllabes/seconde) ;
- Débit articulatoire, nombre de syllabes/durée totale du temps de parole (syllabes/seconde)

L'écart-type de la F0, de l'intensité et la moyenne de cette dernière ont été calculés à partir de chaque phrase.

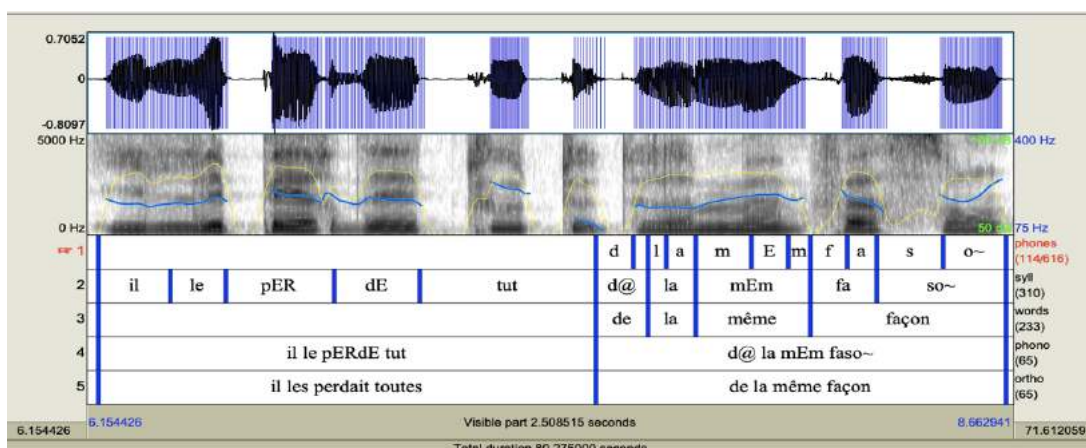


Figure 2.9 Segmentation des phonèmes (tier 1), des syllabes (tier 2), des mots (tier 3), et des phrases (tier 4 et 5) par le logiciel EASYALIGN et vérification manuelle des frontières temporelles (Goldman, 2011)

1.4.7. Fluence verbale

Les dis/dysfluences impliquent des perturbations morphosyntaxiques ayant pour conséquence d'interrompre la fluence verbale. Les normo lecteurs produisent rarement de disfluences en lecture à haute voix (Duez, 1982). Ils ont un accès préalable à la structure de l'ensemble de la phrase car ils sont guidés par la ponctuation et peuvent organiser leur production (Duez et al., 2012). Toutefois, nous pouvons distinguer les disfluences avec le préfixe dis- qui signifie que la parole n'est pas fluide mais normale, des dysfluences avec le préfixe dys- qui signifie que la parole n'est pas fluide mais pathologique (Quesal, 1988). Dans ce cas, il est possible que la congruence entre syntaxe et prosodie en lecture à haute voix provoque des dysfluences (Vaissière & Michaud, 2006). De fait, l'analyse des dys-fluences de la parole lue est particulièrement intéressante pour étudier la fonction syntaxique de la prosodie dans la dysarthrie (Duez et al., 2012).

Nous nous intéressons ici aux différentes dis/dysfluences ayant une incidence sur la fluence des énoncés. Au sein de ces dis/dysfluences, nous distinguerons les dis/dysfluences syntaxiques des non syntaxiques. En nous appuyant sur le travail de Pallaud et al., (2019), nous considérons que les dysfluences sont liées à des perturbations morphosyntaxiques ayant pour conséquence d'interrompre la fluence verbale. Ces dysfluences se caractérisent par des répétitions, des prolongations et des troncations partielles ou complètes de mots ou de phrases (Duez, 2007; Pallaud et Xuereb, 2007; Pallaud et al., 2013).

Outre le nombre et le type de dis/dysfluences pour chaque sujet, nous examinerons également la localisation des dis/dysfluences par rapport aux chunks morphosyntaxiques et aux mots, qui peuvent nous donner des indications sur la parole pathologique. En effet, les dis/dysfluences apparaissant dans des endroits non attendus révèlent un trouble de la parole. Par exemple, dans le cas où des pauses seraient à l'intérieur des mots, elles sont considérées comme non syntaxiques et elles sont souvent associées à des trouble de la parole (Duez, 2007). A l'inverse, les disfluences dans la parole non pathologique sont assez marginales et n'interfèrent pas les chunks morphosyntaxiques.

Étape de prétraitement

Nous avons annoté manuellement les dis/dysfluences selon un schéma d'annotation inspiré de Pallaud et al., (2013) et de Shriberg (1995). Trois espaces formels ont été définis initialement par Schriberg (1995) et repris par Pallaud et ses collaborateurs (2013), qui sont les suivants :

- (i) Le *reparandum* (R ou I, l'élément interrompu) ;
- (ii) *L'interregnum* (B, intervalle de rupture) ;
- (iii) Le *reparans* (RA). Il existe différents types de RA dans ce schéma d'annotation : continuité de l'item (Co), changement de l'item (Rc), répétition de l'item (Rp), réparation en changeant le mot tronqué (Rw) ou réparation avec de multiples changements.

Ensuite, nous avons identifié les *chunk* sur la base d'une annotation automatique des composants morphosyntaxiques développée par Blache et al., (2017) (figure 2.10).

« Un chunk est généralement défini comme une suite de catégories non récursives, formée d'une tête, à laquelle peuvent être adjoints mots fonctionnels et modifieurs adjacents » (Abney, 1991 dans Blache, 2013).

[Monsieur Seguin]^N # [n'avait]^V [jamais]^{ADV} [eu]^V [de bonheur]^N [avec ses chèvres]^{PREP} # [Il les perdait]^V [toutes]^N [de la même façon]^{PREP} # [un beau matin]^N # [elles cassaient]^V [leur corde]^N # [s'en allaient]^V [dans la montagne]^{PREP} et [là-haut]^{ADV} # [le loup]^N [les mangeait]^V # Ni [les caresses]^N [de leur maître]^{PREP} # ni [la peur]^N [du loup]^{PREP} # [rien]^N [ne les retenait]^V # [C'était]^V [paraît-il]^V # [des chèvres]^N [indépendantes]^{ADJ} [voulant]^V [à tout prix]^{ADV} [le grand air]^N et [la liberté]^N # [Le brave]^N [monsieur Seguin]^N # [qui]^N [ne comprenait]^V [rien]^N [au caractère]^{PREP} [de ses bêtes]^{PREP} [était]^V [consterné]^V [il disait]^V # [c'est]^V [fini]^V # [les chèvres]^N [s'ennuient]^V [chez moi]^{PREP} # [je n'en garderai]^V [pas]^{ADV} [une]^N # Cependant [il ne se découragea]^V [pas]^{ADV} # et [après avoir]^{VP} [perdu]^V [six chèvres]^N [de la même manière]^{PREP} # [il en acheta]^V [une septième]^N # [seulement]^{ADV} [cette fois]^N [il eut]^V [soin]^N [de la prendre]^{VP} [toute jeune]^N # pour [qu'elle s'habituaît]^V [mieux]^{ADV} [à rester]^{VP} [chez lui]^{PREP} # Ah [qu'elle était]^V [jolie]^{ADJ} [avec ses yeux]^{PREP} [doux]^{ADJ} # [sa barbiche]^N [de sous-officier]^{PREP} # [ses sabots]^N [noirs]^{ADJ} et [luisants]^{ADJ} # [ses cornes]^N [zébrées]^{ADJ} # et [ses longs poils]^N [blancs]^{ADJ} [qui]^N [lui faisaient]^V [une huppelande]^N

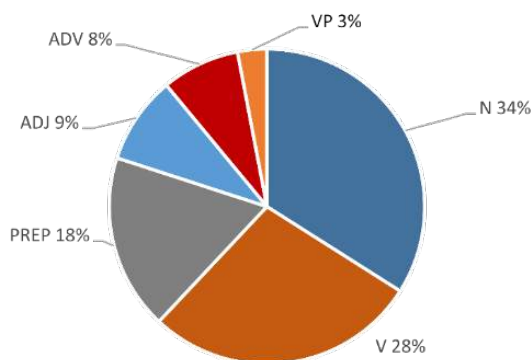


Figure 2.10 Représentation et proportion des chunks morphosyntaxiques d'un extrait du texte la chèvre de monsieur Seguin. ADV : Adverbe ; PREP : Préposition ; N : Nom ; V : Verbe ; ADJ : Adjectif ; VP : Préposition verbale.

Le logiciel Marsatag a permis d'identifier les catégories morphosyntaxiques qui ont donné lieu aux *chunk* suivants (figure 2.11) (Blache et Rauzy, 2008) :

- Adverbes (ADV) ;
- Prépositions (PREP) ;
- Noms (N) ;
- Verbes (V) ;
- Adjectifs (ADJ) ;
- Prépositions verbales (VP).

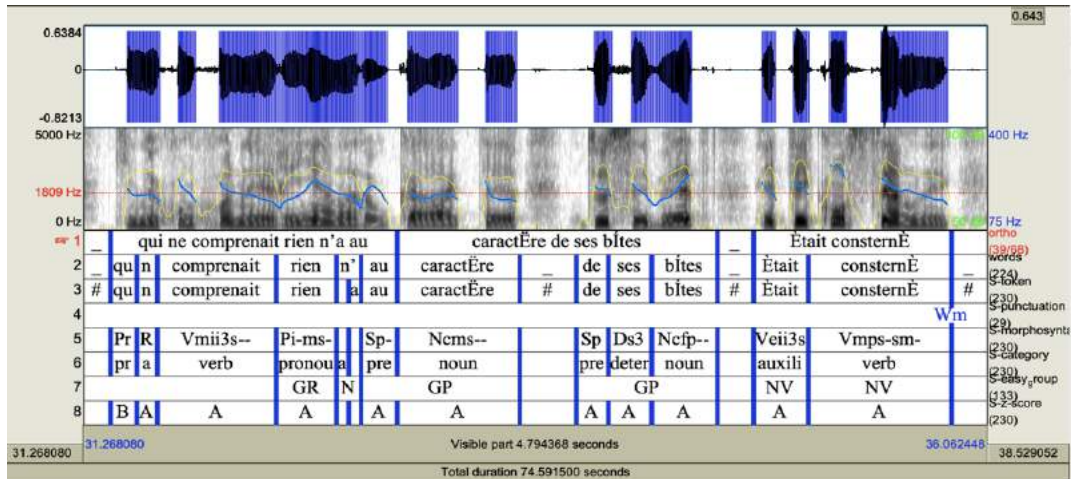


Figure 2.11 Annotation automatique des composants morpho-syntactiques. Tier 1 : phrases ; tier 2 : mots ; tier 3 : *token* ; tier 4 : ponctuation ; tier 5 : morphosyntaxe ; tier 6 : catégorie grammaticale ; tier 7 : chunk morphosyntaxique.

Étape de traitement

Enfin, les variables dépendantes que nous avons analysées sont les suivantes :

- Le nombre de dysfluences ;
- Le type de dysfluences selon l'espace formel : Reparans ;
- La localisation des dysfluences au sein des chunk morphosyntaxiques.

Afin d'avoir une vision multiparamétrique de la parole dans la DGI, dans ce chapitre 2 « méthodologie » nous avons regroupé un ensemble de méthodes de calcul des variables que nous analysons dans les deux études des chapitres 3 et 4.

Chapitre 3 Production de la parole dans la dystonie généralisée isolée

*« Mon pauvre corps est raccourci
Et j'ai la tête sur l'oreille
Mais cela me sied à merveille ... »*

Paul Scarron (1610–1660) dans Newby et al., (2017).



Egon Schiele (1913), auto-portrait en veste orange
©Leopold Museum/ Manfred Thumberger

1. Introduction générale

Les mécanismes sous-tendant la parole sont complexes (Grabski & Sato, 2016; Pinto, 2007a, 2007b; Pinto & Ghio, 2008; Pinto & Rolland-Monnoury, 2016). Les sons de parole sont produits par une multitude de mouvements le long du conduit vocal. Ce qui implique le contrôle de la respiration, de la phonation et de la musculature supralaryngée. La puissance aérodynamique générée par les muscles thoraciques et abdominaux forme l'onde sonore. La phonation nécessite que le flux d'air expiré provenant des poumons permette la vibration du larynx (plis vocaux). Cette onde sonore est filtrée et amplifiée par les articulateurs supra-laryngés, tels que le pharynx, la langue, le palais, les lèvres et la mâchoire. Puis, le son de la voix est émis par la bouche et le nez. La modification de la pression sous-glottique afin de produire les modulations de l'intensité de la voix est générée par des changements de volume pulmonaire, des propriétés élastiques de la paroi thoracique, des contractions des muscles intercostaux et abdominaux. Les mouvements des plis vocaux sont contrôlés par les muscles laryngés intrinsèques et extrinsèques. Les muscles intrinsèques participent à la fermeture et l'ouverture des cordes vocales. Tandis que les muscles extrinsèques relient le larynx aux structures voisines, telles que l'os hyoïde, le sternum et le pharynx. Ils soulèvent ou abaissent le larynx afin de moduler la longueur du pli vocal, impactant ainsi la fréquence fondamentale, les fréquences de résonance oropharyngée et la structure des formants (Simonyan & Horwitz, 2011).

1.1. Modèle neurologique de la production de la voix et de la parole

1.1.1. Neurophysiologie périphérique

Pour permettre une parole fluente et intelligible, les informations auditives, somatosensorielles et motrices sont représentés par les structures corticales telles que le cortex temporal, pariétal et frontal qui sont-elles mêmes connectées aux structures sous-corticales comme les noyaux gris centraux (NGC) et le cervelet (Kearney & Guenther, 2019). Des boucles de régulations cortico-sous-corticale impliquant les NGC et le cervelet constituent un ensemble de noyaux fonctionnant en réseau. L'objectif de ces boucles étant de modifier et d'ajuster les mouvements en temps réel. Enfin, le cortex moteur primaire (M1), par le biais de voies descendantes, transmet les informations motrices via des motoneurones pour atteindre la musculature des organes de parole afin de les mettre en mouvement (Pinto, 2007a, 2007b).

1.1.1.1. Voie pyramidale

La voie de la motricité volontaire se nomme « voie pyramidale » (circuit direct) (figure 3.1). Elle comprend deux faisceaux principaux : le faisceau corticobulbaire et le faisceau corticospinal. L'origine de ces deux faisceaux est la même, ce qui les différencie est leurs projections musculaires finales. En effet, un seul neurone relie le cortex au noyau moteur du nerf crânien (faisceau cortico-bulbaire) ou à la moelle épinière (faisceau cortico-spinal), pour ensuite innerver les muscles. Les projections musculaires sont bilatérales (Pinto, 2007a, 2007b). Le faisceau cortico-bulbaire prend son origine dans le M1, qui reçoit principalement des informations :

- Du cortex prémoteur,
- Du cortex somatosensoriel ;
- Du thalamus, principal relais des efférences cérébelleuses et des NGC.

Ensuite, le faisceau cortico-bulbaire descend dans le corps genouillé de la capsule interne (faisceau dense de fibre blanche en profondeur des NGC) et traverse le tronc cérébral. Les fibres terminent directement sur les noyaux des nerfs crâniens qui

innervent à leur tour une grande partie de la musculature des organes de la parole tels que la mâchoire, la face, la langue, le pharynx, le voile du palais et le larynx (Pinto, 2007a, 2007b). Le faisceau cortico-spinal prend son origine dans le M1, qui reçoit des informations (Pinto, 2007a, 2007b) :

- Du cortex prémoteur (PMC, *premotor cortex*) avec comme principale afférence le cervelet via le noyau ventral latéral du thalamus ;
- De l'aire motrice supplémentaire (AMS), avec comme principale afférence les NGC via le noyau antérieur du thalamus et le cortex pré-frontal ;
- Du gyrus cingulaire antérieur (CGA, *cingular gyrus anterior*) ;
- Du cortex pariétal somato-sensoriel et le cortex pariétal associatif.

Ensuite, le faisceau cortico-spinal descend postérieurement le long de la capsule interne, puis traverse la partie antérieure du tronc cérébral avant d'atteindre la protubérance et le bulbe rachidien. Les fibres se terminent sur les motoneurones qui innervent les muscles distaux controlatéraux ou axiaux. Certains muscles laryngés, du cou, du tronc ou du thorax, sont toutefois innervés par les nerfs spinaux du faisceau cortico-spinal. En effet, la localisation dorsolatérale de ce faisceau implique les régions du corps plus distales ayant une motricité fine et précise. Alors que la localisation ventromédiane de ce faisceau implique une musculature plus axiale telle que le dos et le tronc, ce dernier ayant un rôle important dans la respiration pour la production de la parole (Simonyan et al., 2007).

1.1.1.2. Voies extra-pyramidales

Les voies de la motricité involontaire et du tonus se nomment « voie extra-pyramidales » (circuit indirect) (figure 3.1). Elles comportent différentes projections qui modulent les motoneurones impliqués dans le contrôle moteur de la parole. Les voies extrapyramidales sont nombreuses, polysynaptiques et leurs origines multiples. La provenance corticale (cortex frontal, pariétal, temporal) constitue les faisceaux cortico-pontiques (fronto-pontique, pariéto-pontique et temporo-pontique), faisant relais dans la protubérance avec des neurones ponto-cérébelleux. La provenance des noyaux supra-segmentaires se constitue de substance grise du tronc cérébral pour former (Pinto, 2007a, 2007b):

- Le faisceau rubrospinal, origine dans le noyau rouge (NR) ;

- Le faisceau olivospinal, provenance de l'olive bulbaire ;
- Le faisceau vestibulospinal, origine dans le noyau vestibulaire ;
- Le faisceau tectospinal, provenance des noyaux du toit du mésencéphale ;
- Les faisceaux réticulospinaux : origine bulbaire et pontique (formation réticulée, FR).

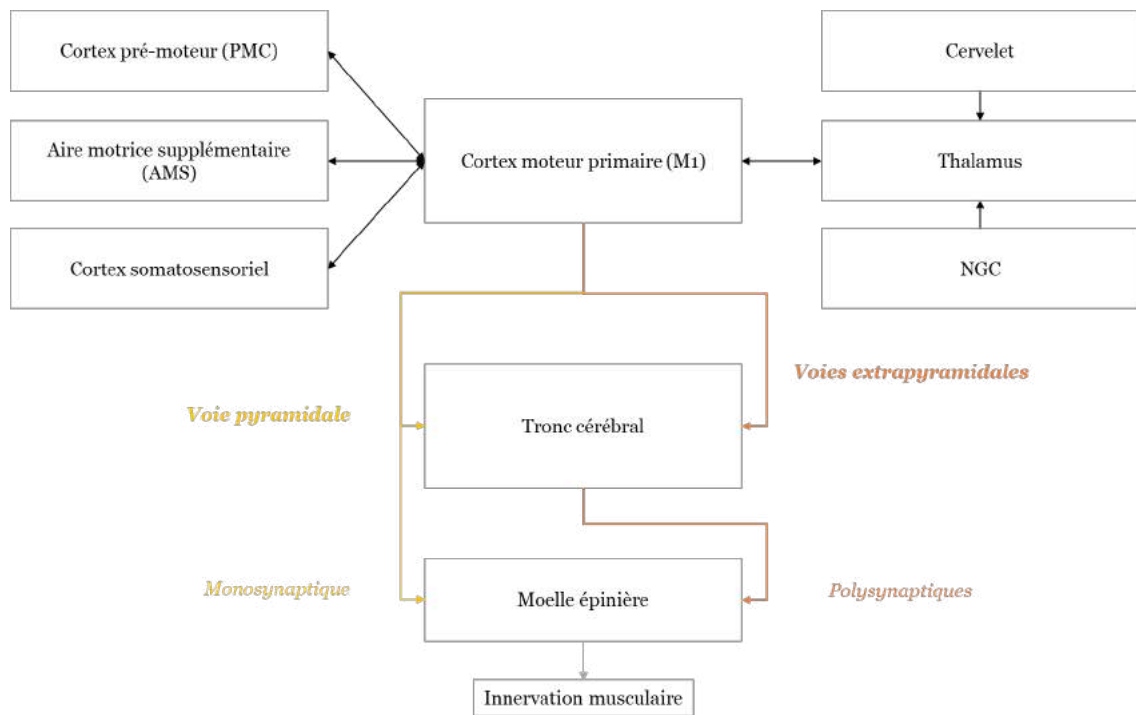


Figure 3.1. Neurophysiologie périphérique de la parole : voie pyramidale et voies extrapyramidales (adaptation (Pinto, 2007b)). M1, cortex moteur primaire ; PMC, cortex prémoteur ; AMS, aire motrice supplémentaire ; NGC, noyaux gris centraux ; jaune : voie pyramidale, orange : voies extra-pyramidales.

Enfin, le rôle des voies extra-pyramidales dans la production de la parole reste mal connu. Cependant, les études sur le modèle neurophysiologique de la voix mettent en évidence l'importance de la formation réticulée dans la production de vocalisations innées et dans la coordination des vibrations des cordes vocales pendant la parole (Jürgens, 2009; Mor et al., 2018; Simonyan & Horwitz, 2011).

1.2. Réseaux neuronaux sous-tendant la production de la voix et de la parole

D'après différents travaux (Mor et al., 2018; Ludlow, 2011; Simonyan & Horwitz, 2011), la production de la voix est une capacité nécessitant d'acquérir et de produire progressivement des vocalisations de plus en plus complexes au cours du développement. Cela nécessite une organisation hiérarchique incluant trois sous-systèmes (Mor et al., 2018; Simonyan & Horwitz, 2011)(figure 3.2):

- **Le système I**: coordination laryngée, respiratoire et articulaire des vocalisations innées (non-verbale) (médié par le tronc cérébral inférieur et la moelle épinière) ;
- **Le système II**: contrôle de l'initiation de la voix, de vocalisations émotionnelles et de la modulation de l'intensité (médié par la substance grise périaqueducale (PAG, *periacqueducal gray*), les structures limbiques et le cortex cingulaire antérieur (CCA))
- **Le système III** : contrôle moteur volontaire de la voix et de la parole (cortex moteur primaire laryngé/orofacial et ses structures d'entrée et de sortie).

Ainsi, le contrôle nerveux central de la production de la voix est assuré par deux voies fonctionnant parallèlement (Simonyan & Horwitz, 2011) :

- La voie de contrôle vocal limbique, qui est responsable du contrôle des vocalisations innées non-verbales et émotionnelles ;
- La voie corticale motrice laryngée, qui régule le contrôle moteur fin de la production de la voix volontaire, tels que la parole et le chant (Mor et al., 2018).

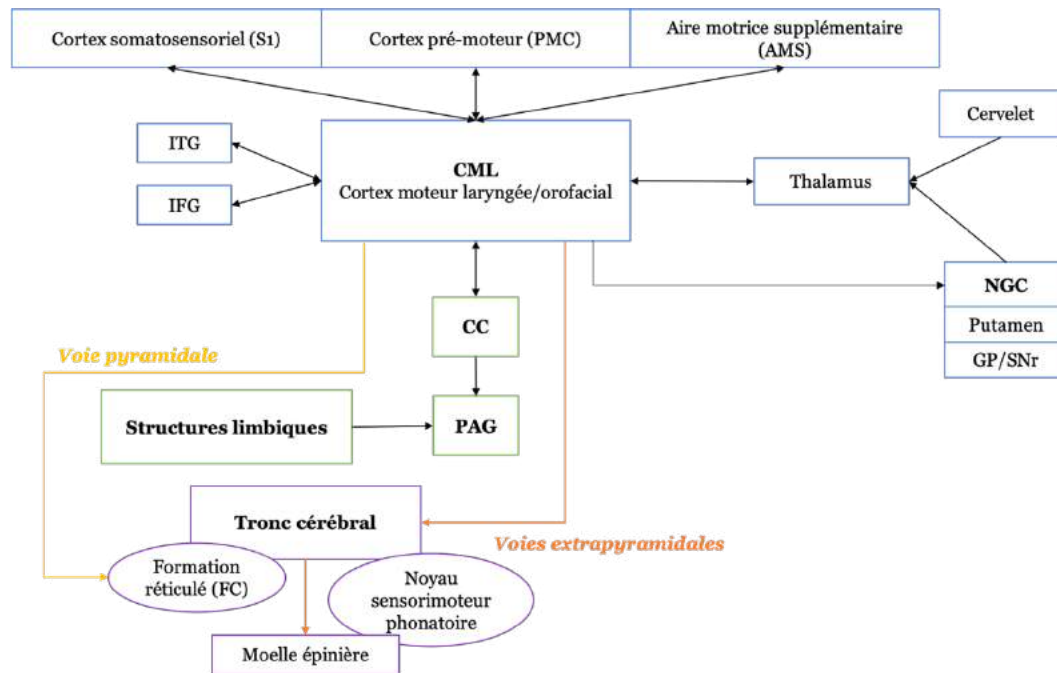


Figure 3.2 Organisation hiérarchique de la production de la voix (Mor et al., 2018; Ludlow, 2011; Simonyan & Horwitz, 2011). Orange : sous-système I ; vert : sous-système II et bleu : sous-système III. CML, Cortex moteur laryngé/orofacial ; PMC, cortex prémoteur ventral et dorsal ; S1, cortex somatosensoriel primaire (somatotopie orofaciale et du tronc) ; AMS, aire motrice supplémentaire ; IFG, *inferior frontal gyrus* : gyrus frontal inférieur ; ITG, *inferior temporal gyrus* : gyrus temporal inférieur ; CC, cortex cingulaire ; VA, noyau ventral et MD, noyau médiodorsal du thalamus ; PAG, *periaqueducal gray* : substance grise périaqueducale ; FR, formation réticulée ; NGC, noyaux gris centraux ; GP, globus pallidus ; SNr, substance noire *pars reticulata*.

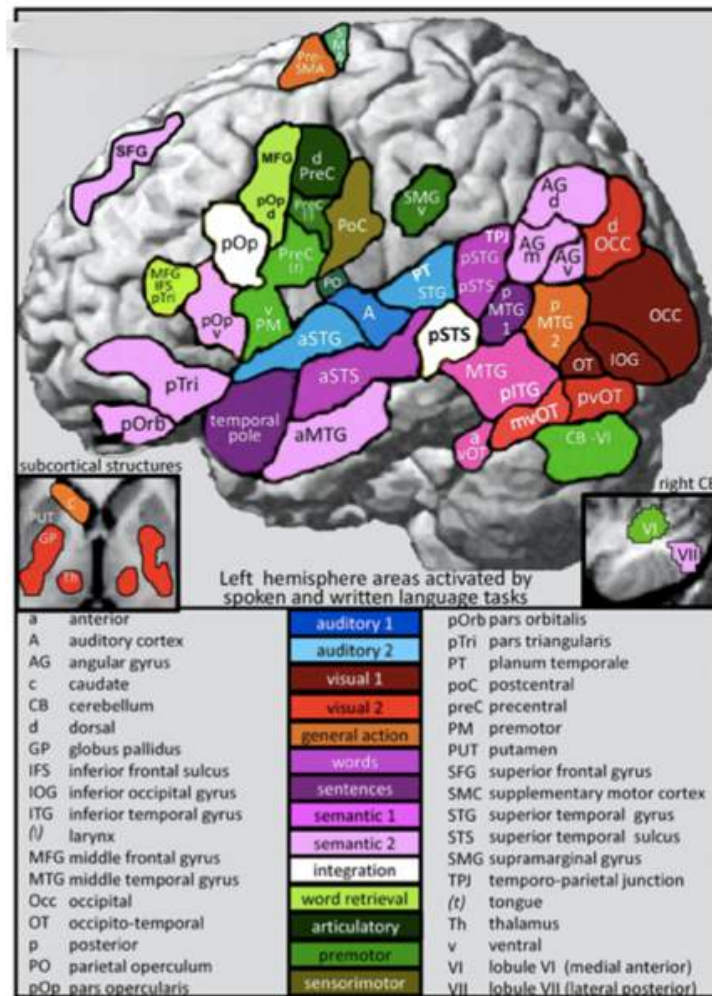
Les vocalisations non-langagières ne nécessitent pas l'utilisation spécifique de mouvements des lèvres, de la langue et de la mâchoire comme c'est le cas pour la parole. Bien que la vocalisation nécessite un contrôle précis du larynx et une utilisation des composantes motrices laryngées indispensable dans la phonation, elle ne véhicule pas nécessairement d'informations cognitives de plus haut niveau telles que le langage (e.g. sous-système I et II). En effet, ce dernier niveau de production de la voix est sous le contrôle du cortex moteur primaire (M1), plus précisément du cortex moteur laryngé (CML) et orofacial. Ceux-ci se projettent et reçoivent des informations des structures corticales et sous-corticales. Mis à part pour les NGC (le putamen et le globus pallidus) et la formation réticulée qui reçoivent des projections du CML uniquement (e.g. sous-système III) (Simonyan & Horwitz, 2011) (figure 3.2).

Le M1 et le cortex somatosensoriel primaire (S1) sont organisés somatotopiquement selon l'homoncule de Penfield (Penfield et Ramussen, 1950). Chaque partie du M1 et du S1 correspondent à une partie du corps : les régions orofaciales, laryngées et du tronc y sont représentées. Ces régions du M1 coordonnent plus de 100 muscles utilisés dans la phonation, la déglutition et la respiration. Cette dernière étant aussi représentée dans la région dorsale du sillon central (Simonyan et al., 2007). Par ailleurs, le CML est responsable des mouvements laryngés pour effectuer la parole et le chant. Presque tous les muscles laryngés reçoivent une innervation bilatérale du CML gauche et droit. Par exemple, les patients ayant une lésion unilatérale du CML gardent la capacité de contrôle vocal volontaire. Alors qu'une lésion bilatérale du CML chez l'homme entraîne une perte de la voix, ne préservant que les vocalisations non-verbales et émotionnelles telles que les grognements, les pleurs et les rires (Mor et al., 2018; Simonyan & Horwitz, 2011). De plus, l'intégration proprioceptive et tactile des régions laryngées, orofaciales et respiratoires est indispensable dans la production de la parole. Ainsi, le S1 a pour rôle de contribuer à la régulation des informations motrices par le feedback sensoriel.

Le rôle de chaque région corticale a une importance dans la production de la parole et de la voix (figure 3.3 A, B). La région antérieure de l'aire motrice supplémentaire (AMS) est impliquée dans l'activité spontanée de la parole. Elle permet la planification, l'initiation, l'anticipation et la conceptualisation des mouvements. Plus spécifiquement, l'aire pré-motrice supplémentaire (pAMS) est connectée au CML afin de contribuer au séquençage et à l'initiation de mouvements vocaux complexes appris pendant la production de la parole (Simonyan & Horwitz, 2011). Les aires pariétales associatives sont impliquées dans l'intégration sensorimotrices, visuo-spatiales et de programmation motrice de la parole. Par ailleurs, les aires temporales auditives primaires et associatives jouent aussi un rôle dans la production de la parole comme l'aire de Wernicke situé dans le gyrus temporal inférieur (ITG). De plus, la planification motrice nécessite une connexion entre le M1 et le gyrus frontal inférieur (IFG). Cette dernière est impliquée dans la compréhension de la parole et dans la préparation motrice, notamment lors de séquences complexes (Simonyan, Ostuni, et al., 2009). Plus spécifiquement, la *pars orbitalis* de l'IFG permet la recherche d'informations sémantiques et la *pars*

opercularis de l'IFG hiérarchise les séquences linguistiques et la préparation articuloire pour la production de la parole (Tettamanti et al., 2009; Tyler et al., 2010; Willems et al., 2009; Zheng et al., 2010; Papoutsis et al., 2009).

A.



B.

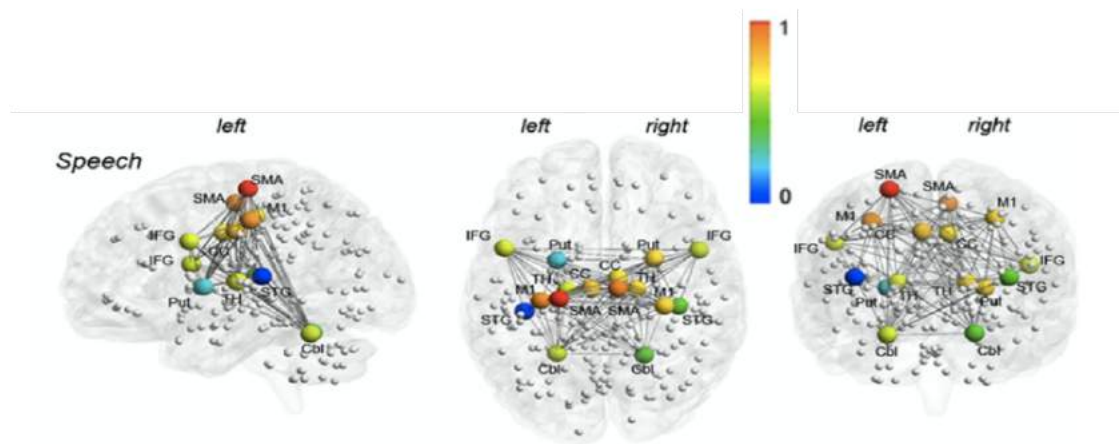


Figure 3.3 Structures corticales et sous-corticales impliquées dans la production de la parole et de la voix dans Price, (2012) et Simonyan & Fuertinger (2015). B. SMA : aire motrice supplémentaire ; M1 : cortex moteur primaire ; IFG, *inferior frontal gyrus* : gyrus frontal inférieur ; STG, *superior temporal gyrus* : gyrus temporal supérieur ; Put : putamen ; Cbl : cervelet ; TH : thalamus ; CC : cortex cingulaire.

D'après (Simonyan & Horwitz, 2011), en plus des connexions directes des motoneurones laryngés du CML vers le tronc cérébral, il y a de fortes connexions avec les réseaux sous-corticaux. Ces derniers se projettent jusqu'aux motoneurones phonatoires du tronc cérébral. Le putamen reçoit la plus forte projection sous-corticale du CML, représentant ainsi la principale structure de sortie du CML vers les NGC. Une étude montre que des lésions du putamen provoquent une dysarthrie et une dysphonie (Jürgens, 2002). L'implication du putamen semble être uniquement dans la production volontaire de la voix et de la parole apprises. Les connexions corticales motrices du putamen sont organisées de manière somatotopique : le putamen caudoventral reçoit des projections de la zone du visage et le putamen ventral reçoit des projections de la zone du larynx (Simonyan & Jürgens, 2003). Les connexions directes du CML avec les boucles sensorimotrices, associatives et limbiques peuvent représenter des facteurs importants dans le contrôle intégratif de différents aspects de la production de la parole, allant du contrôle moteur, à la motivation et au traitement cognitif de la parole (Simonyan & Horwitz, 2011).

1.3. Modèles neurolinguistiques de production de la parole

La parole est un acte perceptivo-moteur, sous-tendu par « des représentations intrinsèquement sensorimotrices, ni purs produits sensoriels, ni purs objets moteurs, mais des percepts multimodaux régulés par l'action » (Grabski & Sato, 2016). La relation entre la commande motrice (articulation), la perception de la parole (flux auditif) et les informations somatosensorielles (sensitifs) est fortement liée. Lorsque nous parlons, les processus perceptifs s'activent et lorsque nous écoutons parler, les processus de production s'activent (Grabski & Sato, 2016). De nombreux modèles ont contribué à la compréhension des mécanismes sous-jacents à la perception et à la production de la parole sous l'angle des interactions sensorimotrices (Guenther, 1994, 2006, 2016a; Hickok & Poeppel, 2007; Liberman & Whalen, 2000; Schwartz et al., 2012).

Nous avons choisi de nous appuyer sur le modèle *Direction Into Velocities of Articulators* (DIVA) (figure 3.4) proposé par (Guenther, 1994, 2006, 2016a). Ce modèle est une implémentation neurocomputationnelle générée à partir de vérifications comportementales et neurophysiologiques des mécanismes psychophysiques de la parole. De plus, le modèle DIVA intègre les troubles de la parole comme la dysarthrie.

La nature sensorimotrice de la parole nécessite la mise en place de processus perceptif et moteur. Pour ce faire, ce modèle comprend deux systèmes de contrôle direct « *feedforward* » (*top-down*) et indirect « *feedback* » (*bottom-up*). Lorsque les unités de la parole (e.g. phonèmes, syllabes ou mots) sont sur-apprises comme c'est le cas chez l'adulte, ces deux systèmes fonctionnent indépendamment et parallèlement. Le système direct est impliqué dans l'exécution motrice tandis que le système indirect compare les prédictions des actes moteurs et des conséquences sensorielles existantes. Dans le modèle DIVA, la production de la parole commence par l'activation des cartes de sons de la parole *Speech Sound Map* (SSM) (e.g. phonèmes, syllabes ou mots) qui se situent dans le cortex pré-moteur ventral (vPMC).

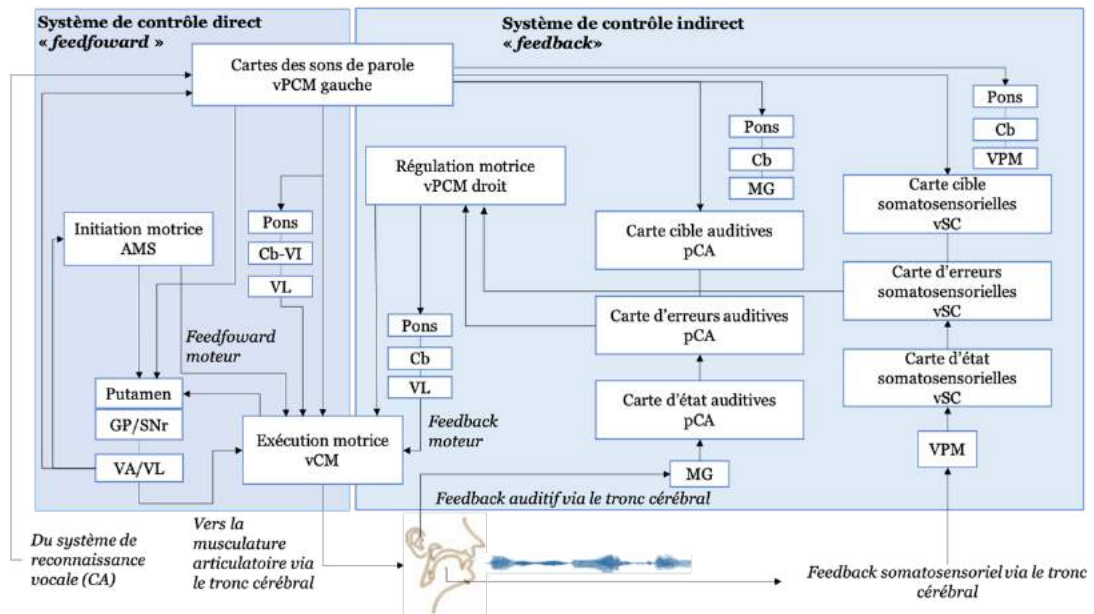


Figure 3.4 représentation des corrélats neuronaux du modèle DIVA (traduction et adaptation de Guenther, 2016). AMS, aire motrice supplémentaire ; vPMC, cortex prémoteur ventral ; vCM, cortex moteur ventral ; pCA, cortex auditif postérieur ; vSC, cortex somatosensoriel ventral ; Cb, cervelet ; Cb-VI lobule VI du cervelet ; GP, globus pallidus ; MG, noyau géniculé médial du thalamus ; SNr, substance noire réticulée ; VA, noyau ventral antérieur du thalamus ; VL, noyau latéral du thalamus ; VPM, noyau ventral médial postérieur du thalamus.

Le système direct génère des programmes moteurs en deux étapes :

- **L'initiation motrice** qui implique l'activation de l'AMS via les NGC, chargés de lancer le programme moteur au bon moment ;
- L'unité à produire arrive sous forme de programme moteur dans le M1, préalablement contrôlé par le système direct et le système indirect afin de permettre **l'exécution motrice** par la voie pyramidale.

S'ajoute à ces structures (e.g. AMS, PMC, M1 et NGC), la boucle de projection cérébelleuse qui traverse le pont (tronc cérébral), le lobule VI du cervelet et le noyau ventral du thalamus. Ainsi, le rôle du système direct est de comparer la cible motrice à une représentation interne de l'état moteur actuel afin d'activer les programmes moteurs adéquats pour produire le meilleur signal acoustique (Perkell, 2012; Perrier, 2005).

En parallèle, le système indirect reçoit les informations auditives et somatosensorielles de la périphérie et les intègre au sein de cartes cibles et de cartes d'erreurs auditives et somatosensorielles via la boucle cérébelleuse. Ces

projections codent le signal prévu pour être comparé aux informations entrantes des cartes d'états auditives et somatosensorielles. Le traitement des cartes auditives est réalisé par le cortex auditif, tandis que le traitement des cartes somatosensorielles est réalisé par le cortex somatosensoriel. Enfin, la correction d'erreur entre les conséquences réelles et prédites de l'acte moteur est réalisée lors d'un processus de contrôle rétroactif (situé dans le cortex pré-moteur ventral) afin de signaler au M1 les corrections nécessaires (Guenther, 2016a).

Une extension du modèle DIVA a été proposée afin d'identifier les liens prédictifs entre les circuits neuronaux impliqués dans la planification des sons de la parole et les processus phonologiques (Civier et al., 2013; Guenther, 2016a). Le modèle *Gradient Order* (GO)DIVA intègre un traitement linguistique de plus haut niveau. Le but de ce modèle est de montrer comment sont choisis les phonèmes nécessaires à la production d'un énoncé. La manière dont les sons de la parole sont activés en fonction du moment, de l'ordre et de la position à l'intérieur de la syllabe (unité linguistique choisie par les auteurs). Pour ce faire, deux boucles cortico-sous-corticales sont activées (Guenther, 2016a) (figure 3.5):

- La boucle de planification motrice, responsable du stockage temporaire d'unités linguistiques à produire pour former un énoncé. La commande et la structure des syllabes sont représentées dans l'aire prémotrice supplémentaire (pre-AMS). Les aspects phonologiques sous forme de constituants sous-syllabiques sont représentés dans la scissure frontale inférieure postérieure gauche (pIFS). Ces structures corticales interagissent avec les NGC, plus particulièrement le noyau caudé, le globus pallidus (GP) et le noyau antérieur ventral du thalamus (VA).
- La boucle motrice est responsable de la sélection et de l'initiation des programmes moteur du son à produire au bon moment. C'est la voie du contrôle direct (*feedforward*).

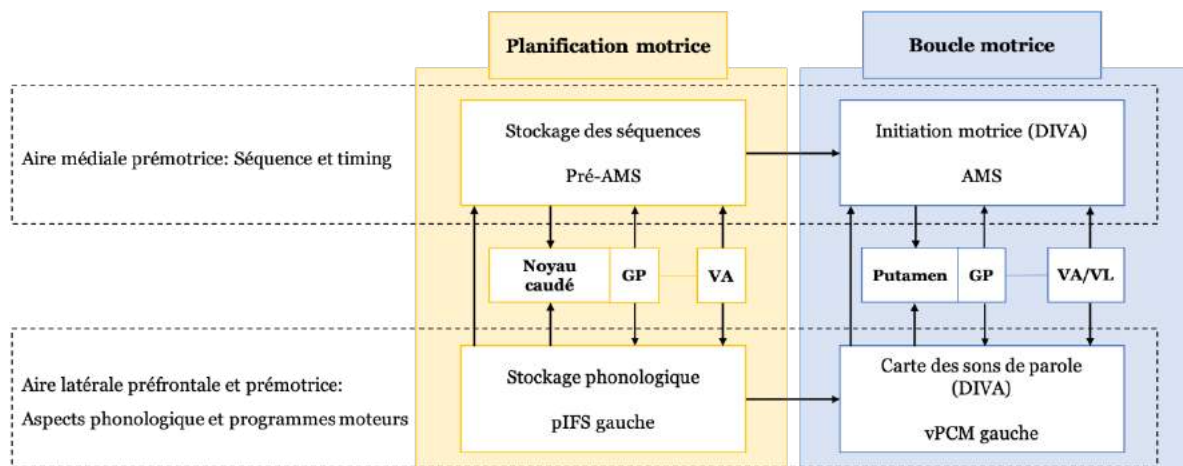


Figure 3.5 Simplification du modèle GODIVA (traduction et adaptation de Guenther, 2016). GP, globus pallidus ; pIFS, scissure frontale inférieure postérieure gauche ; PRE-AMS, aire prémotrice supplémentaire ; AMS, aire motrice supplémentaire ; VA, noyau ventral antérieur du thalamus ; VL, noyau ventral latéral du thalamus ; vPMC, cortex prémoteur ventral.

Les modèles neurocomputationnels DIVA et GODIVA sont pertinents pour montrer que la simulation de dysfonctionnement neurologique peut expliquer et permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents la production de la parole. Plus précisément, le modèle DIVA est utilisé pour montrer l'implication des structures corticales et sous-corticales dans l'initiation et l'exécution motrice de la parole ; le modèle GODIVA intègre en plus les processus de planification motrice. Ainsi, cela nous permet de faire des prédictions et des relations sur les fonctionnalités altérées ou préservées dans les troubles de la parole. En effet, ces modèles nous permettent d'associer un dysfonctionnement neurologique à une étape spécifique au fonctionnement de la production de la parole (figure 3.6). Enfin, nous pouvons identifier que l'apraxie de la parole est un désordre de programmation et de planification motrice causé par le cortex pré-moteur (figure 3.6, *e.g.* AOS) ; alors que les difficultés d'initiation motrice dans la dysarthrie hypokinétique et la dysarthrie hyperkinétique sont causées par une sous-activation (dysarthrie hypokinétique) ou une sur-activation (dysarthrie hyperkinétique) des NGC (figure 3.6, *e.g.* HoD et HrD) (Guenther, 2016a; Kearney & Guenther, 2019).

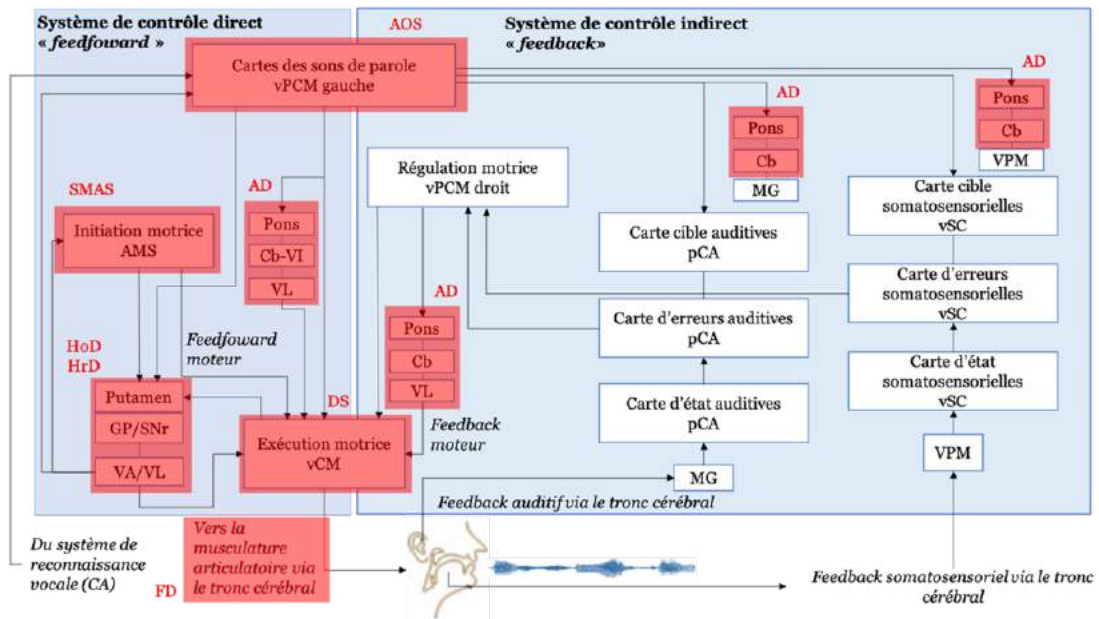


Figure 3.6 dysfonctionnement neurologique des troubles moteurs de la parole à partir du modèle DIVA (traduction et adaptation de Guenther, 2016; Kearney & Guenther, 2019). AMS, aire motrice supplémentaire ; vPMC, cortex pré-moteur ventral ; vCM, cortex moteur ventral ; pCA, cortex auditif postérieur ; vSC, cortex somatosensoriel ventral ; Cb, cervelet ; Cb-VI lobule VI du cervelet ; GP, globus pallidus ; MG, noyau géniculé médial du thalamus ; SNr, substance noire réticulée ; VA, noyau ventral antérieur du thalamus ; VL, noyau latéral du thalamus ; VPM, noyau ventral médial postérieur du thalamus. AD, dysarthrie ataxique ; AOS, apraxie de la parole ; FD, dysarthrie flasque ; HoD, dysarthrie hypokinétique ; HrD, dysarthrie hyperkinétique ; DS, dysarthrie spastique ; SMAS, syndrome de l'aire motrice supplémentaire.

2. Caractérisation de la voix et de la parole dans la DGI (étude 1)

2.1. Études acoustiques sur la parole dans la dystonie

Un recensement de 8101 personnes avec des troubles moteurs de la parole a été réalisé entre 1993 et 2008 par la *Mayo clinic Rochester* dans le département d'orthophonie sur la base des diagnostics réalisés (Duffy, 2013a). Les données montrent que 19% des patients ont une dysarthrie de type hyperkinétique toutes pathologies confondues (e.g maladie de Huntington, dystonie...) (figure 3.7).

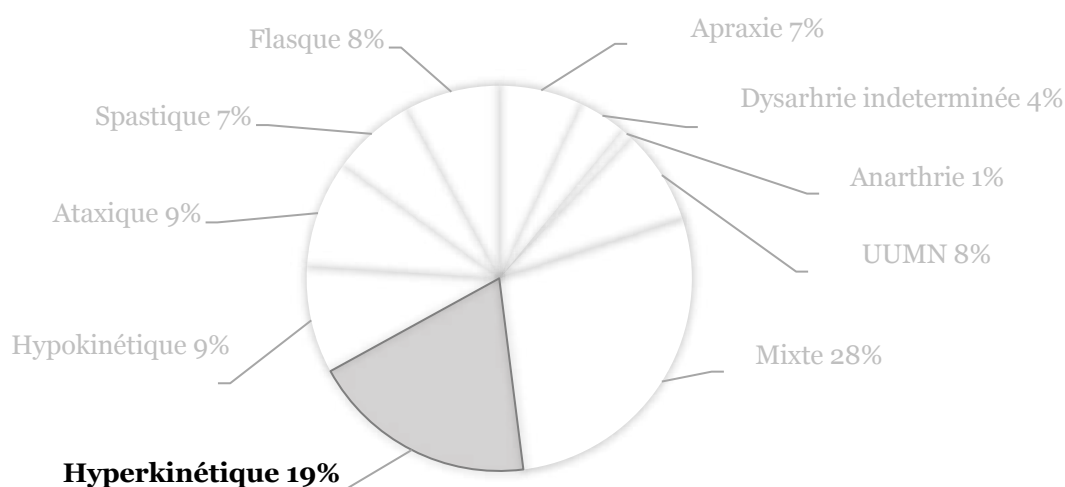


Figure 3.7 : Recensement des troubles moteurs de la parole par la Mayo clinic Rochester de 1993 à 2008 (traduction et adaptation de Duffy, (2013a)).

La dysarthrie hyperkinétique a été étudiée dans diverses dystonies focales et plus particulièrement dans la dystonie cervicale, spasmodique et oromandibulaire (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). Dans la **dystonie cervicale**, les analyses acoustiques montrent que la qualité de la voix et la coordination supralaryngée sont dysfonctionnelles. Il y a une réduction de la répétition de syllabe seule (AMR) et de la répétition de séquences de syllabes (SMR), de la durée maximale du rapport des

tenues du / s / et / z /, du temps maximal de phonation (TMP) et du HNR. Il y a également une augmentation du jitter, du shimmer, de la durée des voyelles ; une réduction des modulations de la fréquence fondamentale (F0) et une augmentation de la gamme fréquentielle chez les femmes uniquement (La Pointe et al., 1994 dans Duffy, 2013b).

Nous rappelons qu'il existe deux types de dysphonie spasmodique (*e.g.* chapitre 1) :

- (1) La dysphonie spasmodique en **adduction** (**ADSD**, *adduction spasmodic dysphonia*), caractérisée par une hyperadduction des muscles laryngés adducteurs causant une voix forcée et/ou des arrêts vocaux (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017) ;
- (2) La dysphonie spasmodique en **abduction** (**ABSD**, *abduction spasmodic dysphonia*), caractérisée par une hyperadduction des muscles laryngés abducteurs causant des intermittences ou une aphonie.

Les données acoustiques montrent que dans la **ADSD**, il y a des ruptures phonatoires, une apériodicité, une rupture des structures des formants, une forte variabilité de la F0, des fluctuations de l'intensité sonore, une augmentation du jitter et du shimmer, un débit de parole ralenti et une tendance à la réduction de la F0 et de l'intensité (Duffy, 2013b). Dans la **ABSD**, il y a des périodes d'aphonie sur les phonèmes et de longues pauses associées à des difficultés respiratoires (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). L'apériodicité, les ruptures phonatoires et les changements de fréquence trouvés dans l'ADSD peuvent également être observés dans l'ABSD (Edgar et al., 2001). Des caractéristiques acoustiques sont ainsi comparables, telles qu'une perte d'énergie et une dégradation de la structure des formants, des fluctuations de l'intensité sonore, une prolongation du temps de production de la voix pour les consonnes non voisées, une augmentation de la moyenne de F0 et du temps d'articulation pendant la production de phrase (Duffy, 2013b).

Enfin, la **dystonie oromandibulaire** (**OMD**, *oromandibular dystonia*) affecte les muscles de la mâchoire, avec des mouvements anormaux de la langue, des lèvres ou du palais. L'OMD accompagnée de blépharospasme peut être appelée syndrome de Meige. L'étude multiparamétrique de Kreisler et al., (2016) montre que la dysarthrie est souvent présente dans l'OMD. Elle se manifeste par des consonnes imprécises avec une altération de la co-articulation, une voix dure, des fluctuations d'intensité,

une hypernasalité et une respiration perturbée (Kreisler et al., 2016). La parole dans la dystonie oromandibulaire est hétérogène et il est intéressant de constater qu'une dysphonie spasmodique associée est fréquente (Kreisler et al., 2016).

2.1.1. Problématique

Si les études cliniques sont fréquentes dans la dystonie, on ne recense qu'une seule étude acoustico-physiologique dans la DGI qui montrent une fréquence respiratoire plus rapide, une diminution du volume pulmonaire, des périodes d'apnée avec une diminution du débit sanguin artériel lors de la respiration et de la parole spontanée (LaBlance & Rutherford, 1991). Ces manifestations physiologiques sont corrélées à une parole inintelligible (LaBlance & Rutherford, 1991).

Les études clinico-perceptuelles de la parole dans la dystonie sont courantes dans la littérature scientifique, quelle que soit la phénoménologie ou l'étiologie de la maladie. Cependant, les études perceptives ne sont pas suffisantes pour caractériser la parole. En effet, la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie peut parfois être difficilement distinguable d'autre dysarthrie d'un point de vue perceptif (Zyski & Weisiger, 1987). Les études acoustiques sont essentielles pour mieux identifier, objectivement, les caractéristiques déviantes de la dysarthrie dans la dystonie (Kent et al., 1999). Par conséquent, il a été montré que les études sur la dysphonie spasmodique et le tremblement essentiel de la voix nécessitent des évaluations supplémentaires pour mieux caractériser les troubles de la parole afin d'éclairer le diagnostic différentiel (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). Comme mentionné récemment par Kreisler et al., (2016), très peu d'études acoustiques ont été menées sur la parole chez les patients dystoniques, et particulièrement dans la DGI.

Dans ce contexte, notre première étude a pour objectif de décrire de manière qualitative et quantitative, les déficits de la parole et de la voix chez les patients atteints de DGI à l'aide d'analyses perceptives et acoustiques. Ainsi, l'intérêt de cette investigation est double, c'est une opportunité : (1) pour caractériser objectivement la dysarthrie hyperkinétique dans la DGI ; (2) pour mieux comprendre la physiopathologie des troubles de la parole et de la voix associé à la DGI. Pour ce faire, les 11 participants avec une DGI et les 11 participants contrôles décrits dans la

partie « participants » du chapitre 2 ont été enregistrés sur cinq tâches de production de parole (partie 1.3.1, chapitre 2).

2.1.2. Hypothèses

En se basant sur les clusters « imprécision articulatoire, sténose phonatoire, insuffisance et excès prosodique » de l'analyse perceptive de Darley et ses collaborateurs dans la dystonie, nous nous attendons à trouver (Darley et al., 1969b; Kreisler et al., 2016) :

- Un déficit de coordination articulatoire ;
- Une réduction du temps maximal de phonation ;
- Une variation excessive de l'intensité et de la F0 ;
- Une augmentation des arrêts vocaux ;
- Une réduction de la fluctuation de hauteur et d'intensité ;
- Un allongement des pauses ;
- Un débit lent.

2.2. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Rstudio (version 1.1.456 - © 2009-2020 RStudio, Inc). Puisque les données ne suivent pas une distribution normale (test de Shapiro-Wilk significatif $p > 0.05$), des comparaisons de groupe de participants contrôle (PC) vs patients avec une DGI ont été effectuées en utilisant le test non-paramétrique de Wilcoxon pour les variables dépendantes prédéfinies (détails dans le chapitre 2). Des corrélations (ρ de Spearman avec correction de Holm) entre toutes les variables acoustiques, cliniques et perceptives, y compris les scores d'intelligibilité de la parole, ont également été effectuées pour les patients avec DGI. Le seuil statistique significatif a été fixé à $p < 0,05$. Pour étudier les différences de cas unique entre chaque patient et le groupe PC, nous avons utilisé le programme *Singlims_ES.exe* développé par (Crawford & Garthwaite, 2010, 2002, 1998). Ce programme teste si le score d'un individu est significativement différent ($t < 0.05$) d'un échantillon témoin, dans notre cas, c'est le groupe PC. La formule utilisée est un test-t modifié (Crawford & Garthwaite, 2010, 2002, 1998). Il fournit également une estimation de la taille de l'effet pour la différence entre le patient et

le groupe PC avec un intervalle de confiance de 95%. Il estime le pourcentage de la population qui obtiendrait un score inférieur (avec un intervalle de confiance de 95% sur ce pourcentage). Enfin, nous avons analysé la proportion de dysfluences au sein des chunks morphosyntaxiques des 6 groupes catégoriels : ADV, PREP, N, V, ADJ et VP. Les patients 09 et 11 n'ont pas lu le texte en entier dû à un problème de consigne. De ce fait, seulement les paramètres suivants ont été analysés : variation de la F0 (Hz), intensité (moyenne, dB), variation de l'intensité (dB), débit de parole et d'articulaire. Le patient 06 ayant une intelligibilité de la parole très basse (5%) n'a pas pu être analysé pour la lecture de texte.

2.3. Résultats

2.3.1. Évaluations cliniques

Différences de groupes

Les scores des évaluations cliniques montrent la variabilité des profils de patients dans la DGI (tableau 3.1, A). Les scores de la BFM-DRS (partie 1.1.1 du chapitre 2) sont hétérogènes dans notre groupe de patients (min = 9,5, max=82), avec une moyenne de $38,27 \pm 24,61$.

Différences de individuelles

L'item « parole et déglutition » montre que :

- Les patients 01, 05 et 06 ont des troubles de la parole sévère (score >6) ;
- Les patients 03, 04, 08, 09 et 10 ont des troubles de la parole léger (score <4).

L'item « bouche » montre que :

- Les patients 06, 09 et 10 ont une sévère atteinte de la bouche (score >6) ;
- Les patients 01 et 03 ont une légère atteinte de la bouche (score < 4.5).

L'item « tronc » montre que :

- Les patients 01, 05, 06, 09 et 10 ont une sévère atteinte du tronc (score > 8) ;
- Les patients 02, 04 et 08 ont une légère atteinte du tronc (score < 4).

L'item « cou » montre que :

- Les patients 01, 02, 03, 06, 07, 09 et 11 ont une dystonie cervicale sévère (score > 6) ;

- Les patients 04, 05, 08 et 10 ont une dystonie cervicale légère (score < 4).

Le score G de la GRBAS (partie 1.1.2 du chapitre 2) montre que :

- Les patients 01, 03, 05 et 06 ont une dysphonie sévère ;
- Le patient 04 a une dysphonie moyenne ;
- Les autres patients ont une dysphonie légère (tableau 3.1 A).

Le score du degré de sévérité de la dysarthrie (score perceptif de la BECD, partie 1.1.3 du chapitre 2, tableau 3.1 A) montre que :

- Les patients 01, 03, 05 et 06 ont une dysarthrie sévère (score SP de la BECD > 10, figure 3.9) ;
- Les patients 02, 04 et 10 ont une dysarthrie moyenne (score SP de la BECD < 10 du BECD, figure 3.9) ;
- Les patients 07, 08, 09 et 11 ont une légère dysarthrie (score SP de la BECD < 5 du BECD, figure 3.9).

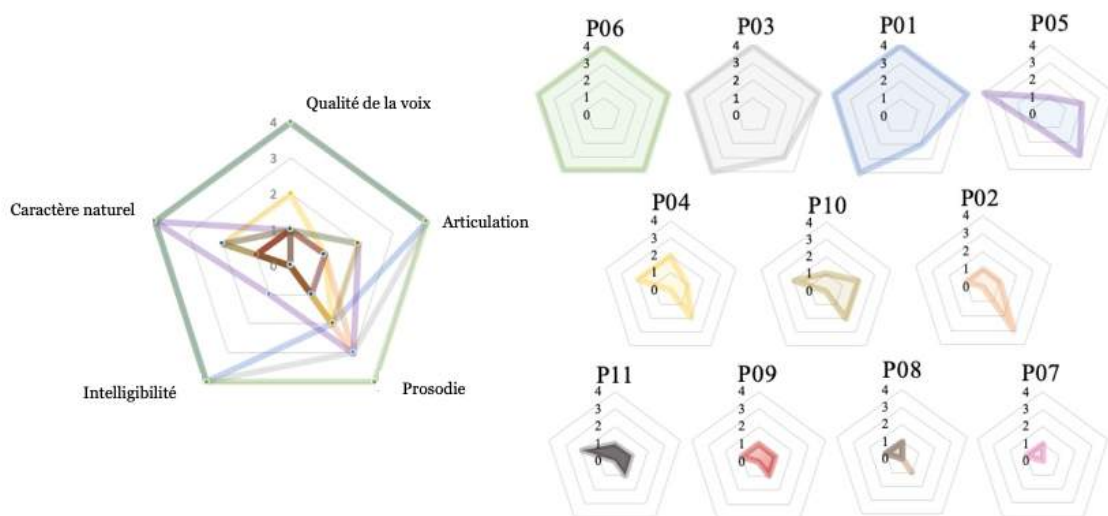


Figure 3.9. Score perceptif de la BECD pour chaque patient.

Enfin, les patients 01, 03, 05 et 06 ont une dysphonie et une dysarthrie sévère qui sont plus ou moins confirmés par les sous-scores « parole/déglutition », « bouche », « cou » et « tronc » de la BFMDRS.

2.3.2. Auto-évaluations

Différences de groupes

Les scores des auto-évaluations cliniques montrent la variabilité des profils de patients dans la DGI (tableau 3.1, B). Le score total de la SF-36 (moyenne de 57.6 ± 19.3) et le score total du CDQ-24 (moyenne de 65.1 ± 14.8) sont hétérogènes dans notre groupe de patient (partie 1.2 du chapitre 2, tableau 3.1 B).

Différences individuelles

Les scores des auto-évaluations montrant également le ressenti des patients face à la sévérité de la maladie peut être très différent (tableau 3.1, B). En comparant le score total du SF-36 (partie 1.2 du chapitre 2) et le score total de la BFMDRS-motrice, les résultats montrent que :

- Les patients 01 et 05 qui ont une dystonie sévère, ont une perception de leur santé médiocre ;
- Les patients 02, 03, 04 et 07 qui ont une dystonie légère, ont une perception de leur santé bonne ;
- Le patient 06 qui a une dystonie sévère, a une perception de sa santé bonne.

En comparant le score total du CDQ-24 (partie 1.2 du chapitre 2) et le sous-score « cou » de la BFMDRS-motrice, les résultats montrent que :

- Les patients 02, 03, 06, 07, 09 et 11 qui ont une dystonie cervicale sévère, ont un impact perçu comme mauvais/handicapant sur leur qualité de vie et leur activité quotidienne.
- Les patients 05 et 08 qui ont une dystonie cervicale moyenne, ont un impact perçu comme plus ou moins handicapant sur leur qualité de vie et leur activité quotidienne.
- Les patients 04 et 10 qui ont une dystonie cervicale légère, ont un impact perçu comme mauvais/handicapant sur leur qualité de vie et leur activité quotidienne.
- Le patient 01 qui a une dystonie cervicale sévère, a un impact perçu comme plus ou moins handicapant sur sa qualité de vie et ses activités quotidiennes.

2.3.3. Intelligibilité

Différences de groupe

L'intelligibilité de la parole évaluée par le jury d'écoute est significativement ($p = 0.003$) réduite (74%) (tableau 3.1, C) chez les patients avec DGI par rapport au groupe PC (93%). La qualité de la parole a été évaluée qualitativement comme « anormale mais claire » (score = 1.2 ± 1.2) pour les patients avec DGI (tableau 3.1, C), résultats significativement différents ($p = 0.007$) du groupe PC (0.2 ± 0.1).

Différences individuelles

Les patients 01, 03, 05, 06, 09 et 10 ont une intelligibilité de la parole en dessous de 75%. Les patients 01, 03, 05 et 06 ont une qualité de la parole perçue comme « parole modérément altérée » à « parole gravement altérée ».

Tableau 3.1 Score des évaluations cliniques, perceptives et des auto-questionnaires des patients.

	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	Moyenne ± ET
A. Évaluations cliniques												
BFM-DRS Total (0-120)	74	31	30	23	65	82	22	14	27	45	10	38.3 ± 24.6
BFM-DRS parole, déglutition (0-16)	9	0	4	2	6	12	0	2	1	1	0	3.4 ± 4
BFM-DRS bouche (0-8)	4.5	0	2	0.5	0	8	0	0	6	6	0.5	2.5 ± 3
BFM-DRS tronc (0-16)	12	1	0	4	12	8	0	4	12	12	0	5.9 ± 5.4
BFM-DRS cou (0-8)	8	6	6	2	4	6	6	4	6	3	8	5.4 ± 1.9
G (0-3)	3	1	3	2	3	3	0	1	1	1	1	1.7 ± 1.1
R (0-3)	3	0	3	2	2	3	0	0	0	0	0	1.2 ± 1.4
B (0-3)	3	1	3	3	1	3	0	1	1	1	1	1.4 ± 0.2
A (0-3)	3	1	3	2	3	3	0	1	1	1	0	1.7 ± 1.2
S (0-3)	3	0	3	1	3	3	0	1	1	0	1	1.4 ± 1.4
BECD total (0-140)	69	35	76	25	58	87	7	10	17	29	20	39.4 ± 28.2
BECD score perceptif (0-20)	18	6	19	7	11	20	2	3	4	7	5	9.3 ± 6.7
BECD qualité voix (0-4)	4	1	4	2	1	4	1	1	1	1	1	1.9 ± 1.4
BECD articulation (0-4)	4	1	4	1	2	4	0	0	1	2	1	1.8 ± 1.5
BECD Prosodie (0-4)	2	3	3	2	3	4	0	1	1	2	1	2.0 ± 1.2
BECD Intelligibilité (0-4)	4	0	4	0	1	4	0	0	0	0	0	1.2 ± 1.8
BECD caractère naturel parole (0-4)	4	1	4	2	4	4	1	1	1	2	2	2.4 ± 1.4
B. Auto-évaluation												
SF-36 Total (0-100)	40.7	85.3	72.6	72.8	36.3	67.6	85.1	49.7	37.2	41.7	44.3	57.6 ± 19.3
CDQ-24 Total (0-100)	46	60	68	60	53	68	64	46	91	72	88	65.1 ± 14.8
C. Intelligibilité												
Intelligibilité jury (%)	65%	85%	53%	87%	75%	5%	95%	90%	75%	77%	80%	74% ± 27%
Intelligibilité qualité parole	2.2	0.1	1.9	0.7	1.0	3.0	0.3	0.3	0.7	0.6	0.3	0.3 ± 0.9

Burke Fahn Marsden-Dystonia Rating Scale (BFM-DRS ;Duffy, 2013b); GRBAS (Hirano, 1981) : *Grade, Roughness, Breathness, Asthenia, Strain*; BECD : Batterie d'Évaluation Clinique de la Dysarthrie (Auzou & Rolland-Monnoury, 2006); SF-36 : 36-Item *Short Form Health Survey* (Ware & Sherbourne, 1992); CDQ-24: 24-item Questionnaire Dystonie Cervical (Muller, 2004).

2.3.4. Evaluations acoustiques

2.3.4.1. Contrôle aérophonatoire

Différences de groupe

Tous les patients atteints de DGI ont un TMP diminué de 6 secondes (tableau 3.2, a ; Figure 3.10, A.) et une moyenne de 3 arrêts vocaux (tableau 3.2, a ; Figure 3.10, B.) par rapport au groupe PC ($p < 0.05$). Ces résultats confirment des déficits de contrôle aérophonatoire chez les patients atteints de DGI.

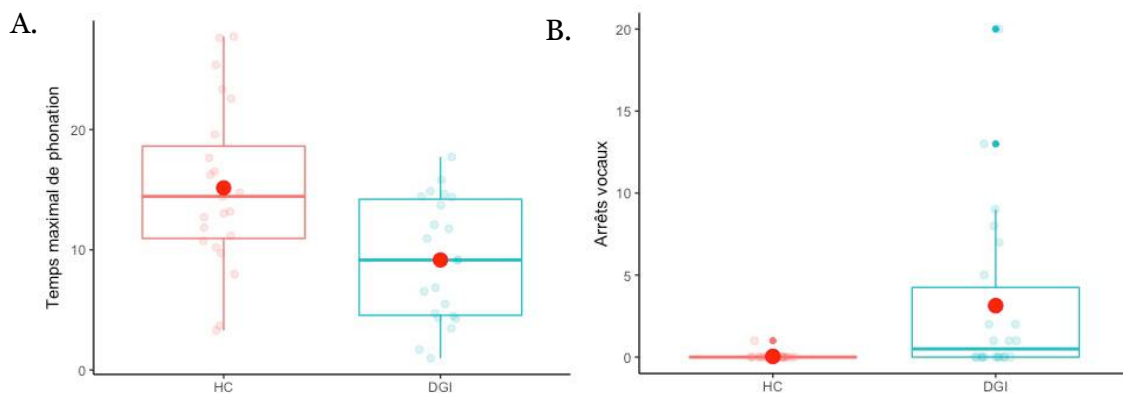


Figure 3.10 Différences significatives ($p < 0.05$) entre les patients atteints de DGI et le groupe de participant contrôle pour le temps maximal de phonation (A.) et les arrêts vocaux (B.).

Différences individuelles

Cependant, malgré une différence de groupe significative pour le TMP, les statistiques de cas unique montrent que seulement le patient 06 s'écarte du groupe PC pour cette variable (tableau 3.3, a). Ce résultat s'explique par le fait que les analyses de cas uniques sont calculées à partir de la moyenne et de l'écart-type du groupe PC. L'écart-type du groupe PC étant grand pour le TMP, la différence par patient par rapport au groupe PC est moins importante. Ainsi, seulement un patient est statistiquement différent du groupe PC, car son TMP est relativement très bas.

2.3.4.2. Qualité de la voix

Différences de groupe

Tous les patients atteints de DGI ont des différences significatives ($p < 0.05$) par rapport au PC sur les variables dépendantes suivantes (tableau 3.2) :

- La variation de la F0 (+6.1 Hz) (tableau 3.2, b ; figure 3.11, A.), la variation de l'intensité (+1.1 dB) (tableau 3.2, b ; figure B.) et le shimmer (+4%) sont plus importants (tableau 3.2, b ; figure 3.11, C.).
- La moyenne est plus basse pour l'intensité (-10 dB) (tableau 3.2, b ; figure 3.11, D.) et le HNR (-7.3 dB).
- Seulement les hommes atteints de DGI ont une augmentation de la F0 moyenne de plus de 9.8 Hz par rapport aux hommes PC.

Ces résultats confirment des déficits de phonation chez les patients atteints de DGI.

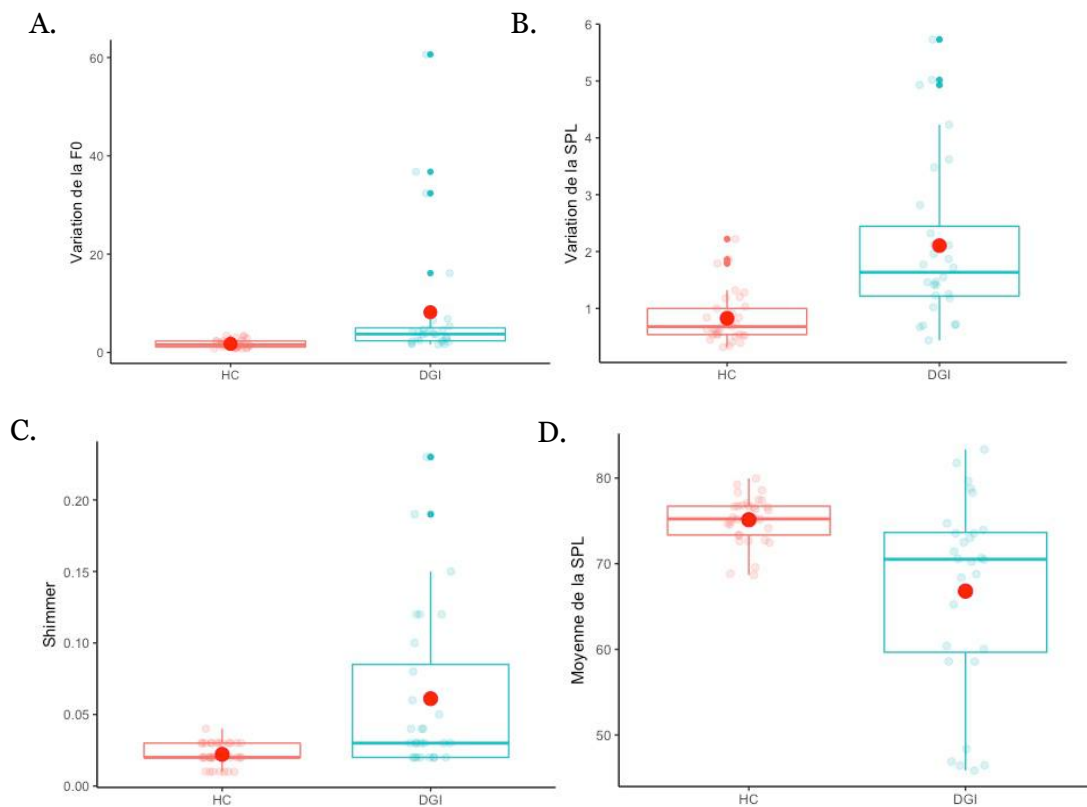


Figure 3.11 Différences significatives ($p < 0.05$) entre les patients atteints de DGI et le groupe de participant contrôle pour la variation de la F0 (A.), la variation de l'intensité (B.), le shimmer (C.) et l'intensité moyenne (D.)

Différences individuelles

Enfin, les statistiques de cas unique mettent en évidence ces effets (tableau 3.3, b). S'ajoute à ces analyses, un jitter élevé de plus de 2% chez les patients 01, 03 et 06 par rapport au groupe PC ($p < 0.05$) (tableau 3.3, b).

2.3.4.3. Contrôle articulatoire supra-laryngé

Différences de groupe

Concernant la répétition de séquence de syllabes /pataka/, aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée pour toutes les variables dépendantes (tableau 3.2, c).

Différences individuelles

Cependant, l'analyse de cas unique montre que le patient 06 présente un ralentissement du débit articulatoire, de la parole et il a des proportions de pause plus importantes comparé au groupe PC ($p < 0.05$) (tableau 3.3, c).

2.3.4.4. Prosodie

Différences de groupe

Concernant la lecture du texte, certains paramètres prosodiques de l'intonation sont significativement différents ($p < 0.05$) pour les patients atteints de DGI par rapport au groupe PC (tableau 3.2, d) :

- L'écart-type de la F0 est plus grand (+4.7 Hz).
- L'écart-type de l'intensité (-2,3 Hz) est plus petit et la moyenne de l'intensité (-6.9 dB) est plus basse.

En revanche, aucune différence significative n'est trouvée pour les variables dépendantes de l'organisation temporelle de la parole (partie 1.3.6 chapitre2).

Différences individuelles

Cependant, l'analyse de cas unique montre que les patients 01, 02, 03 et 05 ont des déficits d'organisation temporelle de la parole significativement différents par rapport au groupe PC ($p < 0.05$) (Tableau 3.2, d) :

- Le patient 03 a une diminution du nombre de syllabes et inversement, les patients 02 et 05 ont un nombre de syllabes plus élevé ;
- Le patient 05 a une augmentation du nombre et de la durée des pauses, et un débit de parole lent ;
- La durée totale du texte et de la parole sont plus longues chez les patients 01, 03 et 05 ;
- Le débit articulatoire est ralenti chez les patients 01 et 03 ;

Le texte lu par le patient 06 n'a pas pu être analysé en raison d'une parole inintelligible.

Tableau 3.2 Comparaison entre les patients atteints de DGI et le groupe de participants contrôle (PC) pour les variables dépendantes acoustiques en fonction des tâches : (a) voyelle /a/ soutenues, (b) voyelle /a/ 3 secondes, (c) production de /pataka/ et (d) lecture de texte.

	PC	DGI	<i>p-value</i>
a. Voyelle /a/ soutenues /			
Temps maximal de phonation (sec)	15.2 ± 6.8	9.2 ± 5.1	0.005
Arrêts vocaux	0.05 ± 0.2	3.1 ± 5	0.001
b. Voyelle /a/ 3 secondes			
F0 – <i>homme</i> (moyenne, Hz)	102.5 ± 25.3	112.3 ± 19.3	0.046
F0 – <i>femme</i> (moyenne, Hz)	194.8 ± 20.4	188.5 ± 20.5	0.266
Variation de la F0 (Hz)	1.6 ± 0.7	7.7 ± 13.3	0.000
Jitter (% local)	1% ± 0%	1% ± 1%	0.327
Intensité (moyenne, dB)	75.4 ± 3.1	65.0 ± 11.5	0.000
Variation de l'intensité (dB)	0.8 ± 0.5	1.9 ± 1.3	0.000
Shimmer (% local)	2% ± 1%	6% ± 6%	0.000
HNR (dB)	26.7 ± 2.4	19.4 ± 6.0	0.000
c. Diadochokinesie (SMR)			
Débit articulatoire (syllabes/sec)	5.3 ± 0.9	4.2 ± 2.1	0.365
Proportion de parole (sec)	0.9 ± 0.09	0.9 ± 0.9	0.397
Proportion de pause (sec)	0.1 ± 0.09	0.2 ± 0.1	0.421
Index	0.2 ± 0.09	0.2 ± 0.2	0.638
d. Lecture de texte			
Variation de la F0 (Hz)	27.6 ± 13.7	32.3 ± 17.6	0.004
Intensité (moyenne, dB)	73.4 ± 4.5	66.5 ± 10.0	0.000
Variation de l'intensité (dB)	10.6 ± 3.6	8.3 ± 2.8	0.000
Durée totale du texte (sec)	60.6 ± 7.5	67.2 ± 14.6	0.973
Durée totale du temps de parole (sec)	48.04 ± 3.7	51.0 ± 7.1	0.918
Durée totale des pauses (sec)	12.5 ± 4.4	16.2 ± 8.5	0.756
Nombres de pauses	25.5 ± 7.9	33.8 ± 10.7	0.340
Nombres de syllabes	241.7 ± 4.1	241.4 ± 9.3	0.416
Débit de parole (syllabes/sec)	4.05 ± 0.5	3.7 ± 0.8	0.426
Débit articulatoire (syllabes/sec)	5.05 ± 0.4	4.9 ± 0.7	0.597

Moyenne ± écart-type (SD) ; dB : Décibel ; F0 : fréquence fondamentale ; HNR : rapport harmonique bruit; Hz: Hertz; TMP: Temps maximal de phonation. Les patients 09 et 11 n'ont pas lu le texte en entier (consigne), de ce fait, seulement les paramètres suivants ont été analysés : variation de la F0 (Hz), intensité (moyenne, dB), variation de l'intensité (dB), débit de parole et d'articulatoire. Le patient P06 ayant une intelligibilité de la parole très basse n'a pas pu être analysé pour la lecture de texte.

Tableau 3.3 Comparaison individuelle des patients avec DGI par rapport au groupe HC sur les variables dépendantes acoustiques des tâches suivantes : (a) voyelle /a/ soutenues, (b) voyelle /a/ 3 secondes, (c) Diadococinésies and (d) lecture de texte.

a. Voyelle /a/ soutenues /	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	PC
TMP (sec)	4.31	16.05	4.09	6.69	5.00	1.33	15.34	12.32	11.98	8.28	11.87	15.15± 6.77
p values	0.16	0.90	0.16	0.27	0.19	0.05	0.98	0.70	0.80	0.53	0.66	
Arrêts vocaux	1.50	0.5	10.5	0.00	6	0.5	1.5	0.00	14.5	0.00	0.00	0.05± 0.15
p values	0.07	0.82	0.00	0.82	0.00	0.82	0.07	0.82	0.00	0.82	0.82	

b. Voyelle /a/ 3 secondes	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	PC
Intensité (moyenne dB)	72.48	70.46	64.58	67.46	46.26	82.54	74.07	78.89	47.64	59.66	72.75	75.42± 3.12
p values	0.38	0.14	0.00	0.02	0.00	0.03	0.72	0.22	0.00	0.00	0.43	
Variation de l'intensité (dB)	4.32	1.63	4.58	1.22	1.79	4.61	2.00	0.62	2.00	0.88	1.77	0.84 ± 0.47
p values	0.00	0.04	0.00	0.28	0.02	0.00	0.01	0.56	0.01	0.89	0.02	
Variation de la F0 (Hz)	46.50	3.07	10.19	2.46	5.21	20.71	2.49	2.12	5.51	2.82	4.34	1.61 ± 0.75
p values	0.00	0.14	0.00	0.41	0.00	0.00	0.39	0.66	0.00	0.23	0.01	
HNR (dB)	8.08	27.56	8.10	22.03	23.36	11.04	21.60	26.14	22.73	17.47	18.36	26.66±2.39
p values	0.00	0.56	0.00	0.19	0.37	0.00	0.14	0.93	0.27	0.01	0.02	
Jitter (% local)	2%	0%	3%	0%	0%	3%	1%	0%	1%	0%	1%	1% ± 0%
p values	0.01	0.01	0.00	0.05	0.01	0.00	0.36	0.01	0.14	0.05	1.00	
Shimmer (% local)	17%	2%	18%	3%	3%	12%	2%	2%	3%	7%	6%	2% ± 1%
p values	0.00	1.00	0.00	0.36	0.36	0.00	1.00	1.00	0.36	0.00	0.00	

c. Diadochokinesie (SMR)	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	PC
Débit articulatoire (sec)	4.15	4.93	3.83	5.89	4.48	3.36	6.17	5.27	4.90	5.02	5.89	5.34 ± 0.85
p values	0.21	0.66	0.12	0.55	0.36	0.05	0.38	0.94	0.63	0.73	0.55	
Proportion de parole (sec)	0.84	0.88	0.85	0.89	0.93	0.64	0.94	0.93	0.89	0.89	0.90	0.90 ± 0.09
p values	0.54	0.84	0.61	0.92	0.76	0.02	0.68	0.76	0.92	0.92	1.00	
Proportion de pauses (sec)	0.16	0.12	0.15	0.11	0.07	0.36	0.06	0.07	0.11	0.11	0.10	0.10 ± 0.09

p values	0.54	0.84	0.61	0.92	0.76	0.02	0.68	0.76	0.92	0.92	1.00	
Index	0.11	0.15	0.12	0.15	0.23	0.08	0.19	0.47	0.15	0.13	0.08	0.17 ± 0.09
p values	0.54	0.84	0.61	0.84	0.54	0.36	0.84	0.01	0.84	0.68	0.36	
d. Lecture de texte	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	PC
Variation de la F0 (Hz)	33.86	33.11	47.51	24.68	40.00	-	19.48	27.42	25.45	35.37	24.44	27.56 ± 13.71
p values	0.67	0.71	0.19	0.84	0.41	-	0.59	0.99	0.89	0.60	0.83	
Variation de l'intensité (dB)	6.25	9.58	5.69	9.98	8.14	-	9.91	9.44	7.46	6.75	9.75	10.61 ± 3.61
p values	0.27	0.79	0.22	0.87	0.53	-	0.86	0.76	0.42	0.33	0.82	
Nombre de syllabes	237	252	225	245	254	-	238	243	141	142	237	241.72 ± 4.12
p values	0.30	0.04	0.00	0.47	0.02	-	0.41	0.77	-	-	0.30	
Nombres de pauses	41	25	41	30	53	-	25	21	16	30	34	25.45 ± 7.91
p values	0.09	0.96	0.09	0.59	0.01	-	0.96	0.60	-	-	0.33	
Durée totale des pauses (sec)	20.14	9.31	18.78	14.89	34.32	-	11.57	7.87	7.74	12.28	13.04	12.52 ± 4.42
p values	0.13	0.50	0.21	0.62	0.00	-	0.84	0.34	-	-	0.91	
Temps total de parole (sec)	59.51	45.27	59.05	47.24	57.71	-	45.74	41.24	25.57	31.07	51.96	48.04 ± 3.69
p values	0.01	0.49	0.02	0.84	0.03	-	0.56	0.11	-	-	0.33	
Durée totale du texte (sec)	79.65	54.58	77.83	62.13	92.02	-	57.30	49.11	33.31	43.35	65.00	60.56 ± 7.49
p values	0.04	0.46	0.05	0.85	0.00	-	0.66	0.17	-	-	0.58	
Débit de parole (sec)	2.98	4.62	2.89	3.94	2.76	-	4.15	4.95	4.23	3.28	3.65	4.05 ± 0.53
p values	0.09	0.34	0.07	0.85	0.05	-	0.86	0.14	0.76	0.20	0.49	
Débit articulaire (sec)	3.98	5.57	3.81	5.19	4.40	-	5.20	5.89	5.51	4.57	4.56	5.05 ± 0.37
p values	0.02	0.22	0.01	0.74	0.12	-	0.72	0.06	0.27	0.23	0.22	

Moyenne ± écart-type (SD); dB: Décibel; F0: fréquence fondamentale; RHB: rapport harmonique bruit; Hz: Hertz; TMP: Temps maximal de phonation ; les patients 09 et 11 n'ont pas lu le texte en entier (consigne), de ce fait, seulement les paramètres suivant ont été analysés: variation de la F0 (Hz), intensité et l'écart-type de l'intensité (dB), débit de parole et articulaire. Le patient 06 étant inintelligibilité n'a pas pu être analysé pour la lecture de texte.

2.3.4.5. Fluence verbale

La comparaison des résultats obtenus pour la fluence verbale chez les patients avec DGI et les participants PC montre de nombreuses différences. Une proportion plus importante de dysfluences est produite chez les patients (n=54) par rapport au groupe PC (n=10). Les disfluences des PC se caractérisent¹ par des réparations avec changement (n = 5), des réparations de mots tronqués (n = 3) et des répétitions (n = 2) (figure 3.12, A). Alors que pour les patients avec DGI, la variété des dysfluences est plus importante et elle se différencie du groupe PC (figure 3.12, B). Les patients produisent essentiellement des continuités d'item (n = 22) (mots, syllabes...), des répétitions (n = 15) et des réparations avec changement (n = 7) (figure 3.12, B).

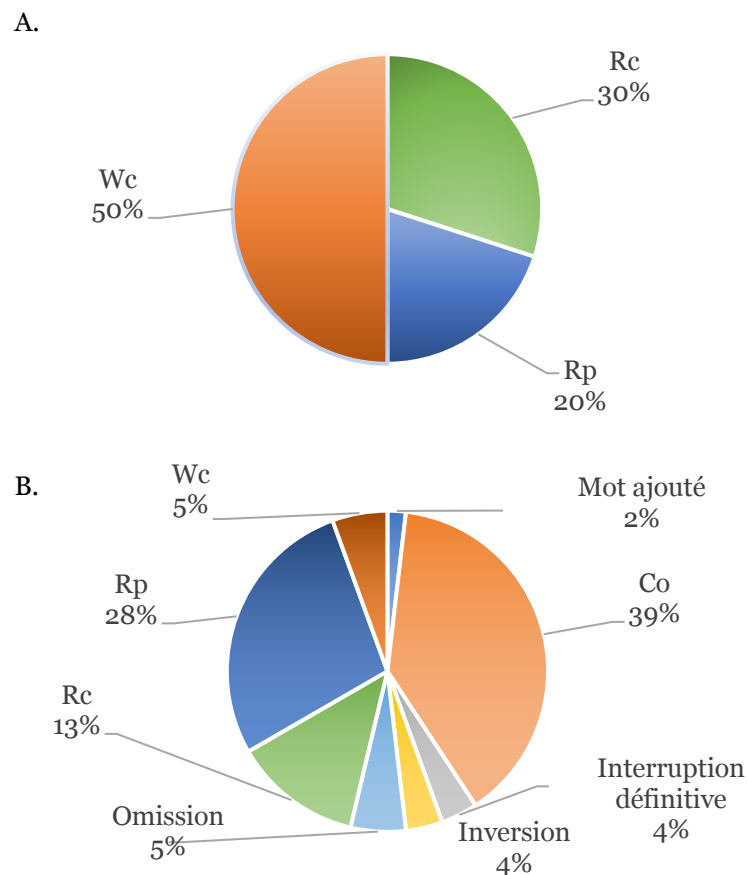


Figure 3.12 Type de dis/dysfluences en fonction des participants, A. Participants contrôle, B. dystonie généralisée isolée. Co : continuité de l'item ; Rp : répétition ; Rc : changement de l'item ; Wc : changement de l'item.

¹ Il existe différents types de RA dans le schéma d'annotation de Pallaud et al., (2013) : continuité de l'item, changement de l'item, répétition de l'item, réparation en changeant le mot tronqué ou réparation avec de multiples changements.

La localisation des dysfluences pour les patients (figure 3.13, A) et pour le groupe PC (figure 3.12, B) est plus importante dans les chunks morphosyntaxiques nominaux (PC = 4 ; DGI = 23) et verbaux (PC = 4 ; DGI = 23).

Cependant, le groupe de patient se distingue du groupe PC par un nombre de dysfluences dans d'autres chunks morphosyntaxiques. Les dysfluences se localisent aussi dans les VP (n=3), les PREP (n=3), les ADV (n=2) et les ADJ (n=1) (figure 3.13, B).

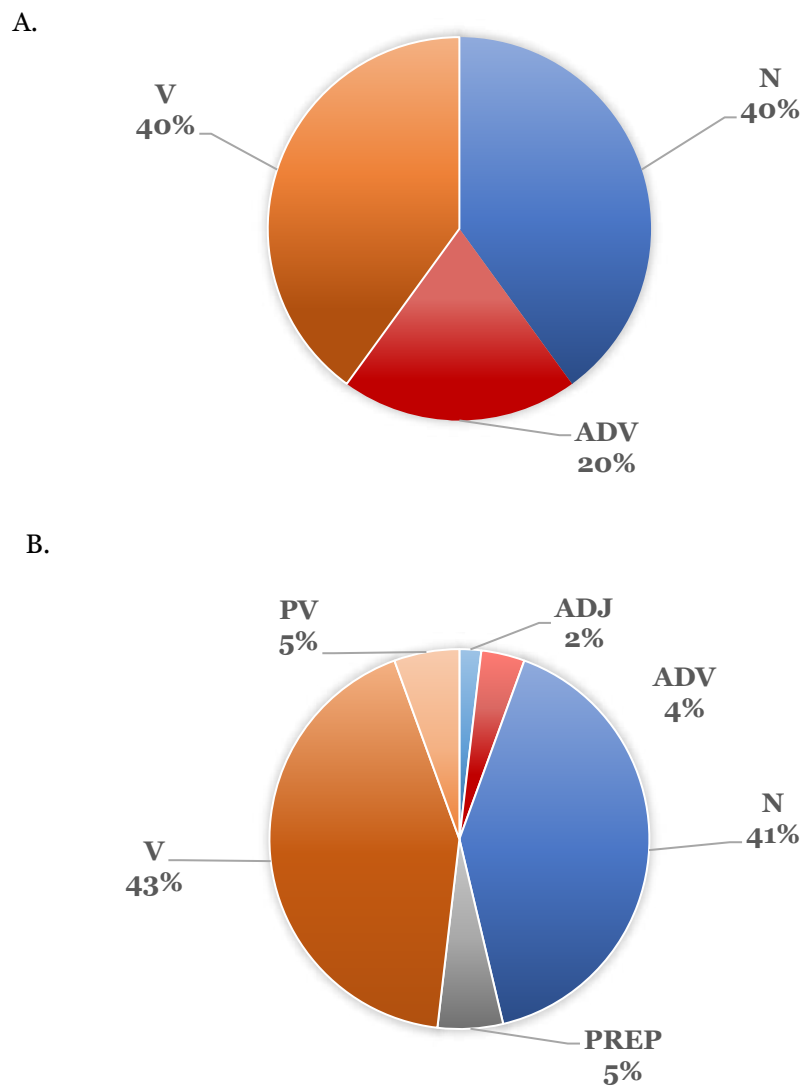


Figure 3.13 Proportion de dis/dysfluences au sein des chunk morphosyntaxiques en fonction des participants. A : participants contrôle ; B : dystonie généralisée isolée. N : groupe nominal ; NV : groupe verbal ; ADJ : groupe adjectival ; PREP : préposition ; PV : préposition verbale ; ADV : groupe adverbial.

Nous avons montré que l'analyse statistique de cas unique distinguait les patients 01, 02, 03 et 05 sur l'altération de l'organisation temporelle de la parole. Ces mêmes patients ont un nombre de dysfluences plus important que les autres patients (figure 3.14). Les dysfluences peuvent contribuer à un allongement du temps de parole ou à un nombre de syllabes plus ou moins important (tableau 3.4). En effet, le patient 01 a un temps de parole plus allongé se manifestant par une fluence verbale souvent interrompu par des arrêts vocaux ($n = 8$), d'une durée se situant entre 0.8 secondes et 1.44 secondes. Le patients 03 a une diminution du nombre de syllabes, ces dysfluences sont principalement des omissions ($n=5$). A l'inverse, les patients 02 et 05 ont un nombre de syllabes plus important (02 = 16 ; 05 = 20), qui est la conséquence de dysfluences répétés avec ou sans changement.

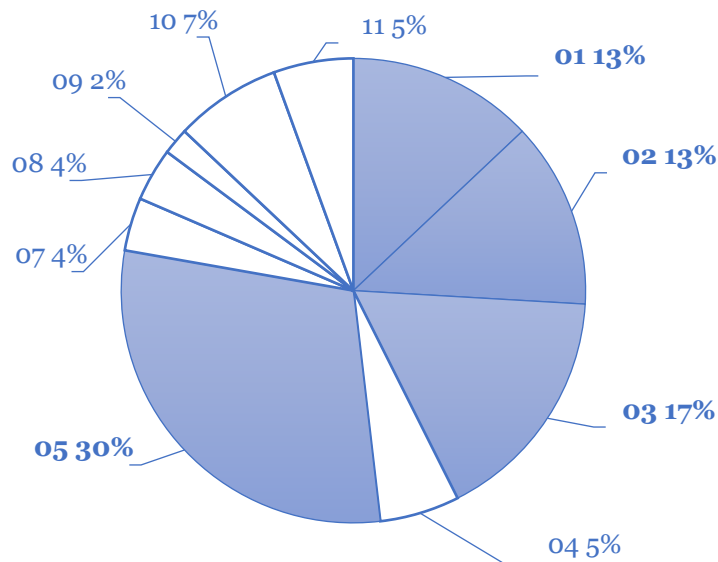


Figure 3.14 Proportion de dysfluences chez les patients atteint de DGI. Bleu : patient ayant un nombre de dysfluences plus important.

Les exemples suivants concernent uniquement les patients 01, 02, 03 et 05, car ils ont un nombre de dysfluences plus important que les autres patients (tableau 3.4).

Tableau 3.4 Type et localisation des dysfluences chez les patients 01, 02, 03 et 05.

Patients	Chunks	Type	Dysfluences
01	N	I	Maitre se
	N	co	Omission "rien"
	N	I	La li-
	NV	Co	Etait conster- # (298ms) né
	NV	Co	Il eut # (505ms) soin
	ADJ	Inversion	Doux yeux
	N	Co	Ses cornes # (1020ms) zébrées
02	N	Rp	Tout- # (422ms) toute
	N	Wc	Le grave euh (126ms) le brave
	PREP	Rp	Au cara- # (360ms) au caractère
	NV	Rp	S'ennuie chez s'ennuie
	N	Rp	Sa barbiche de (492ms) de
	N	Wc	Ses cordes ses cornes
	N	Rp	Une une houppelande
03	ADV	Co	A tout # (312ms) "cri"
	N	Co	Le grand # (227ms) air
	N	Co	Omission « la » [la liberté]
	NV	Co	Omission « ne » [qui ne comprenait rien]
	NV	Co	Compre- [comprenait]
	NV	Co	Je n'en garderai # (508ms) pas une
	NV	Co	Omission « avoir » [après avoir acheté]
	VP	Co	Échange « acheté » [après avoir acheté]
	N	Co	Échange « une » fois [cette fois]
	VP	Co	Omission « la » [de la prendre]
05	N	Rc	Une houppelade # (419ms) houppelande
	N	Rp	De toute # (984ms)
	NV	Co	Elles cassaient # (520ms)
	NV	Rc	Les man- # (117ms)
	N	Co	Ni # (350ms)
	NV	Co	Etait # (353ms) consterné
	N	Rc	Le chè- # (506ms)
	ADV	Co	Pas # (490ms) une
	N	Rp	Une # (491ms)
	NV	Rp	Il ne # (350ms)
	NV	Co	Découragea # (442ms)
	VP	Rp	De le prendre
	VP	Rp	De la # (150ms)
	NV	Co	Pour # (515ms)
	N	Rc	Sa bara-
	N	Co	Une # (1625ms)

: pauses ; N : groupe nominal ; NV : groupe verbal ; ADJ : groupe adjectival ; PREP : préposition ; VP : préposition verbale ; ADV : groupe adverbial ; I : Interruption ; Co : continuité de l'item ; Rc : réparation avec de multiples changements ; Rp : répétition ; Wc : changement de l'item.

Les dysfluences du patient **01** (n=7) sont caractérisées par des omissions, des interruptions et une continuité de mots. Nous avons sélectionné deux exemples très intéressants qui montrent que les difficultés motrices (*e.g.* troubles articulatoires et laryngées) chez ce patient ont un impact sur la fluence verbale. En effet, il produit deux troncations de mots au sein des chunks morphosyntaxiques :

- [La li-] pour « la liberté » ;
- [Était conster- # (298ms) né].

Les dysfluences du patient **02** (n=7) sont différentes des patients 01, 03 et 05 puisqu'elles sont similaires aux dysfluences des sujets sains en parole spontanée. Les dysfluences du patient 02 se caractérisent par des répétitions et des changements de mots. La localisation des dysfluences est souvent dans les groupes nominaux. A l'inverse du patient 01, le patient 02 corrige ces dysfluences en les répétant pour la plupart. Voici deux exemples qui montrent que ce patient produit des hésitations similaires aux sujets sains dans la parole spontanée :

- [Le grave euh (126ms) le brave] ;
- [Sa barbiche d'euh (492ms) de sous-officier].

Les dysfluences du patient **03** (n=9) sont localisées essentiellement au sein de groupe verbal. Elles se caractérisent par une continuité de mot, des omissions et des échanges de mots. Plus précisément, les types de dysfluences se produisent au sein même des chunks morphosyntaxiques, ce qui montre la forte altération de la fluence verbale chez ce patient. En effet, il produit des pauses non-syntaxiques (à l'intérieur des chunks morphosyntaxiques) et omet des mots (à l'intérieur de chunks morphosyntaxiques) :

- [A tout # (312ms) "cri"] / [Le grand # (227ms) air] ;
- [La] pour « la liberté ».

Le type et la localisation des dysfluences du patient **05** sont plus variés que les patients 01, 02 et 03. Le patient 05 produit plus de dysfluences (n=15). Il a également des difficultés respiratoires (TMP=5secondes) et des arrêts vocaux relativement nombreux (n=6). Les exemples suivants montrent la difficulté rencontrée par ce patient pour réussir à produire un énoncé le plus fluent possible :

- [Une # (1625ms)] ;
- [Les chè- # (506ms)]

2.3.5. Corrélations

Des corrélations significatives ($\rho > -0,90$; $p < 0,05$) ont été trouvées entre le TMP et plusieurs scores cliniques et perceptifs, tels que : l'item parole et déglutition de la BFM-DRS (figure 3.15, A), l'évaluation qualitative de l'intelligibilité de la parole (figure 3.15, B) et la qualité de la voix évaluée par l'item A (figure 3.15, C) et G (figure 3.15, D) de la GRBAS.

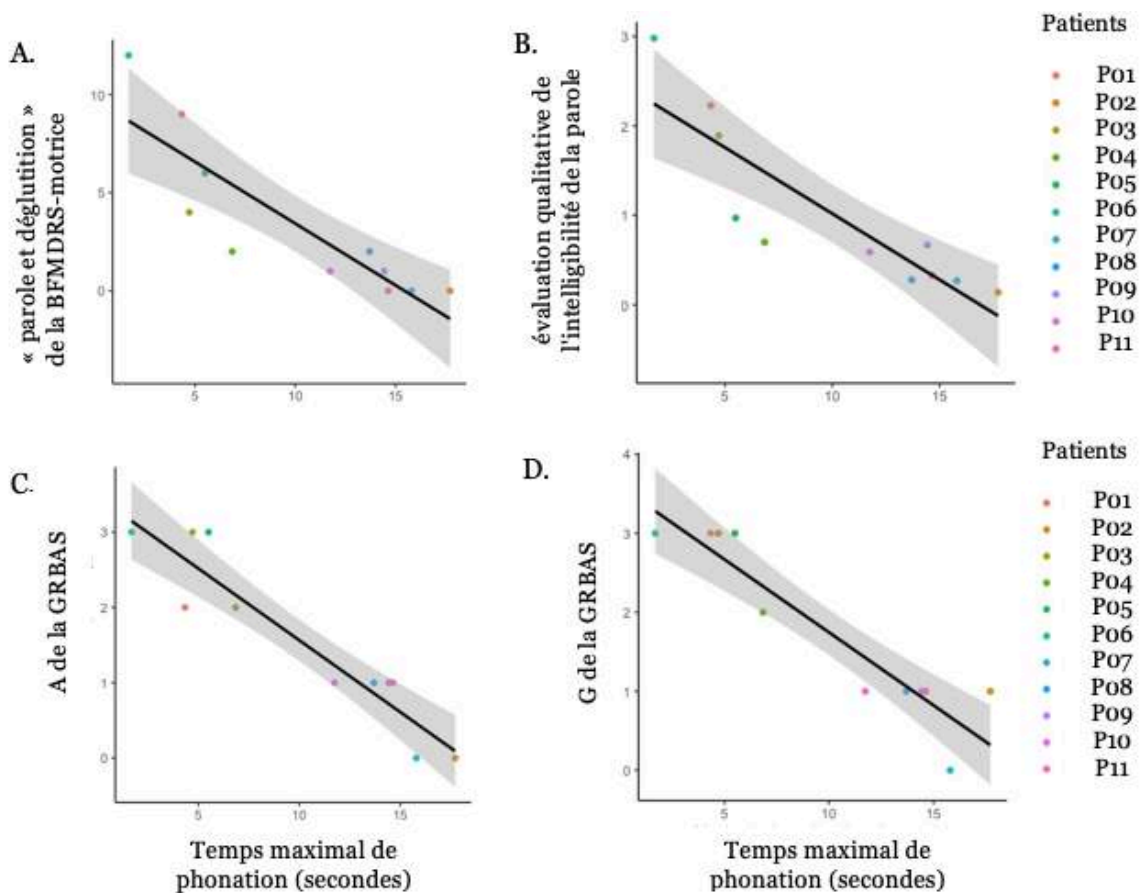


Figure 3.15 Corrélation entre le temps maximal de phonation et des évaluations cliniques et perceptives.

La variation de l'intensité et la dimension R de la GRBAS sont significativement corrélées ($\rho > 0,94$; $p = 0,01$) (figure 3.16)

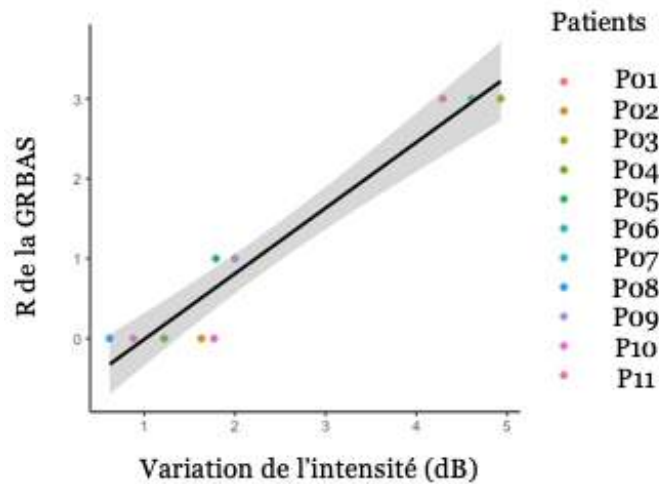


Figure 3.16 Corrélation entre la variation de l'intensité (qualité de la voix) et la dimension R de la GRBAS.

Le débit de la parole est significativement corrélé avec la dimension S du GRBAS ($\rho > 0,92$; $p = 0,04$) (figure 3.17, E) et le caractère naturel/bizarre de la parole (BECD, figure 3.17, H) ($\rho > -0,94$; $p = 0,02$).

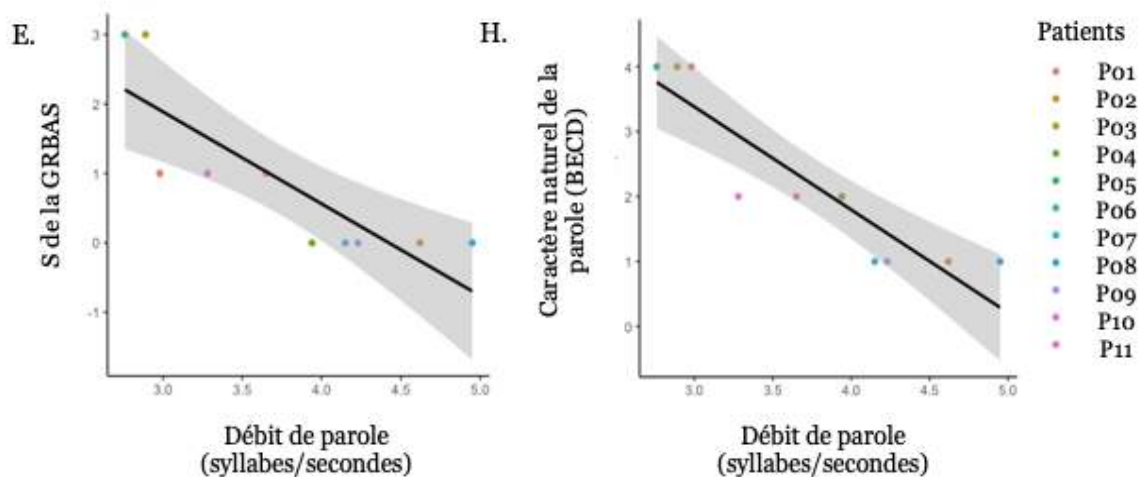


Figure 3.17 Corrélation entre le débit de parole et la dimension S de la GRBAS et le caractère naturel de la parole (BECD).

Le débit articuloire est également significativement corrélé avec le caractère naturel/bizarre de la parole (BECD, figure 3.18) ($\rho > -0,94$; $p = 0,02$).

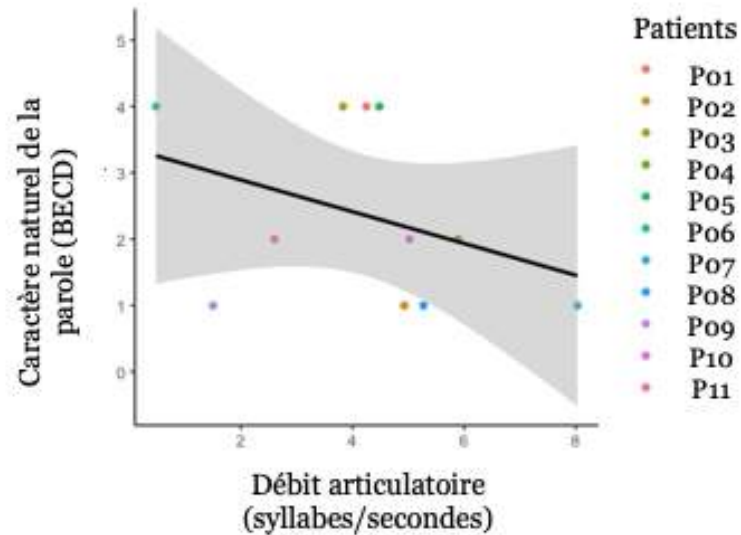


Figure 3.18 Corrélation entre le débit articuloire et le caractère naturel de la parole (BECD).

Enfin, aucune corrélation n'a été trouvée entre les mesures des résultats rapportés par les patients (CDQ-24 et SF-36) et tout autre score clinique et variables acoustiques.

2.4. Discussion

Notre étude apporte de nouveaux résultats, originaux, quantitatifs et objectifs grâce à la mesure de variables acoustiques des troubles de la voix et de la parole. Ces résultats peuvent être considérés comme les conséquences des expressions dystoniques chez les patients atteints de dystonie (Duffy, 2013b). Par conséquent, la description acoustique des caractéristiques de la voix et de la parole est une méthode précise qui contribue à une meilleure compréhension de la parole dystonique, à un complément des évaluations clinico-perceptives, mais également à leur prise en charge (Kent et al., 1999; Rusz et al., 2011). Par ailleurs, notre étude montre que les patients avec une DGI ont un ressenti variable de la sévérité de la maladie, qui n'est pas toujours lié à la sévérité de l'atteinte motrice. Ainsi, le ressenti des patients face à l'impact fonctionnel de la dystonie est à considérer dans la prise en charge puisqu'il dépend de chaque patient.

2.4.1. Prédominance de la dysphonie dans la DGI

Les patients de notre étude ont un dysfonctionnement du contrôle et de la stabilité des systèmes respiratoire et phonatoire, montré par le TMP. Ce résultat peut s'expliquer par le degré de sévérité de la dysarthrie et de la dysphonie dans la DGI. En effet, les analyses corrélationnelles montrent que plus le TMP est court, plus l'évaluation clinique de la qualité de la parole et de la voix est sévère. Les patients (01, 03, 05 et 06) ayant un TMP bas ont une dysarthrie et une dysphonie sévère. La corrélation entre le TMP et le sous-score A de la GRBAS pourrait également être associée à la perte du volume sonore observée chez les patients avec DGI (Hirano, 1981). La réduction du débit d'air oral peut contribuer à l'altération du contrôle respiratoire et donc à la diminution du TMP. De manière similaire, LaBlance et Rutherford (1991) ont rapporté que les patients avec une DGI ont un débit respiratoire élevé, une réduction du volume pulmonaire, des périodes d'apnées avec une diminution du débit sanguin artériel pendant un monologue. Nos résultats semblent donc être en accord avec ces manifestations physiologiques. De plus, les patients avec une DGI ont des difficultés respiratoires corrélées au déficit

d'intelligibilité de la parole (LaBlance & Rutherford, 1991). L'intelligibilité de la parole est significativement altérée chez nos patients atteints de DGI pouvant être la conséquence d'altérations des dynamiques respiratoires. Par ailleurs, 7 patients de notre étude ont une dystonie du tronc. Ainsi, les postures et/ou les mouvements anormaux du tronc peuvent également affecter la voix et la parole en générant des difficultés respiratoires et en contribuant à la sténose phonatoire décrite par Darley et al., (1969b) (Duffy, 2013b).

Les comparaisons inter-groupes des variables acoustiques de la qualité de la voix montrent des différences significatives entre les PC et les patients avec une DGI, tels qu'une augmentation de la variation de hauteur (F0-SD) et de l'intensité, un nombre plus élevé d'arrêts vocaux, une baisse de l'intensité de la voix, du rapport-harmonique bruit et une variation excessive de l'intensité (shimmer). Ces résultats mettent en évidence l'importante prévalence de la dysphonie dans la DGI. Ce même résultat a été trouvé dans la dystonie oromandibulaire (Kreisler et al., 2016). De plus, 9 de nos patients ont une dystonie cervicale, ce qui peut affecter la voix et la parole en générant des torsions du cou qui contribuent probablement à l'élévation du larynx (Duffy, 2013b). Enfin, les données cliniques et les données acoustiques mettent en évidence une prédominance de la dysphonie chez nos patients atteints de DGI. La variabilité clinique de la DGI et l'hétérogénéité des troubles de la parole chez ces patients montre la complexité de la parole et du rôle du système extrapyramidal dans la production de la parole (Tripoliti, 2007).

2.4.2. Interprétation physiopathologique de la dysphonie dans la DGI

La physiopathologie de la DGI est soutenue par un déséquilibre d'activité entre les voies directes et indirectes de la boucle motrice cortico-sous-corticale des NGC (Hallett, 1998; Vitek, 2002; Hendrix & Vitek, 2012). Récemment, des altérations neurophysiologiques de la dysphonie spasmodique ont été montrées (Mor et al., 2018; Simonyan et al., 2017). Similairement à la DGI, une étude récente sur la dysphonie spasmodique (DS) montre que le réseau direct des NGC est dysfonctionnel (figure 3.19) (Simonyan et al., 2017). De fait, les différents travaux

de Simonyan et *ses collaborateurs* visent à montrer que la physiopathologie de la dysphonie spasmodique participe à la compréhension des réseaux sous-tendant la production de la voix (Mor et al., 2018; Simonyan et al., 2017; Simonyan, Tovar-Moll, et al., 2009). Plus précisément, la libération de dopamine plus importante dans le striatum dorsal engendre une augmentation d'activité de la voie directe (hyperfonctionnelle) et une diminution d'activité de la voie indirecte (hypofonctionnelle) (Simonyan et al., 2017). De plus, la région laryngée est représentée le long de l'axe dorso-ventral du striatum et ces anomalies des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 se situent dans cette région (Simonyan et al., 2017; Simonyan & Jürgens, 2003). Ces différences d'activités conduisent à une production striatale excitatrice trop excessive via la voie directe et à une diminution striatale inhibitrice via la voie indirecte. Ce déséquilibre participe à une sous-activation du GPi, qui désinhibe le thalamus, lui-même connecté au cortex moteur et à d'autres zones corticales contribuant au contrôle moteur. Ainsi, le dysfonctionnement de la boucle cortico-sous-corticale des NGC et les projections altérées vers le CML contribuent au déficit laryngé dans la DS (Kiyuna et al., 2014, 2017; Simonyan et al., 2017; Simonyan, Tovar-Moll, et al., 2009). Enfin, la neurotransmission dopaminergique anormale est probablement un facteur physiopathologique caractéristique de la dystonie (Simonyan et al., 2017) (figure 3.19).

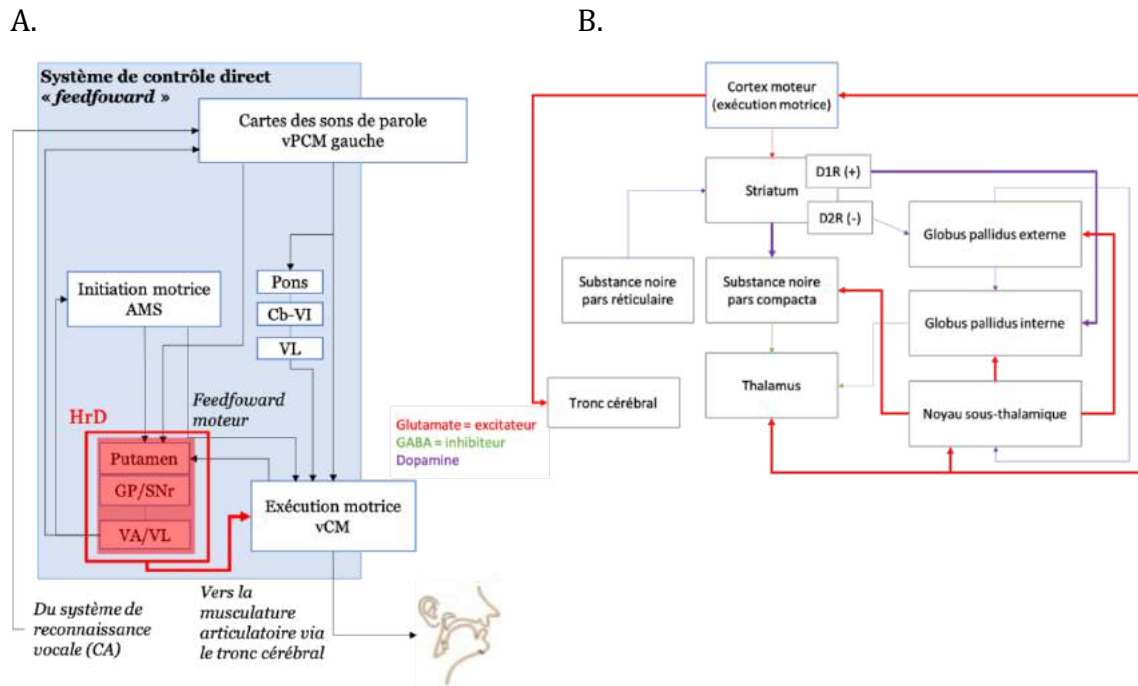


Figure 3.19 Implication des noyaux gris centraux dans la dysphonie de la dystonie. A. DIVA, B. Modèle de neurotransmission dopaminergique anormale dans la dysphonie spasmodique (adaptation et traduction de Guenther, 2016b; Simonyan et al., 2017). Ligne large : neurotransmission dopaminergique excessive du réseau direct; ligne fine : neurotransmission dopaminergique basse du réseau indirect; rouge : excitation neuronale; vert : inhibition neuronale; violet : transmission dopaminergique.

2.4.3. Insuffisance prosodique dans la DGI

Lors de la lecture de texte, nos résultats montrent que les patients atteints de DGI ont une diminution de la variation de l'intensité et de la moyenne de l'intensité de la voix. Ce que confirme le cluster « insuffisance prosodique » défini par Darley et ses collaborateurs, qui montrent une mono-intensité dans la dystonie (Darley et al., 1969b).

A l'inverse, nos résultats montrent que les patients atteints de DGI ont une augmentation de la variation de la F0. Ce qui est en désaccord avec l'analyse perceptive de Darley et ses collaborateurs (1969) puisqu'ils considèrent que la monotonie de hauteur est présente dans la dystonie. Dans notre étude, les patients atteints de DGI ont une variation de la fréquence fondamentale plus grande et non une monotonie de hauteur. Ainsi, cette caractéristique pourrait être considérée comme de l'excès prosodique et non comme de l'insuffisance prosodique dans la

dystonie. De fait, notre analyse acoustique montre l'importance d'objectiver les mesures afin de reconsidérer les variables altérées dans la parole dystonique.

2.4.4. Excès prosodique dans la DGI

2.4.4.1. Altération de l'organisation temporelle de la parole dans la DGI

Nos résultats ne montrent aucune différence significative entre le groupe PC et le groupe DGI pour les variables de l'organisation temporelle de la parole, seulement des différences interindividuelles. Cinq de nos patients (patients 01, 02, 03, 05 et 06) ont une altération de l'organisation temporelle de la parole. Le patient 06 a été exclu des analyses, car il a une parole inintelligible. Les altérations de cette dimension de la parole chez nos 4 patients se manifestent par une bradylalie (Darley et al., 1969b; Duez, 2007): débit de parole et d'articulation lent, augmentation ou diminution du nombre de syllabes, augmentation de la durée totale du temps de parole, de la durée et du nombre de pauses.

Une telle altération de l'organisation temporelle de la parole peut être mise en relation avec le degré de gravité de la dysarthrie, puisque les patients 01, 03, 05 et 06 ont un score perceptif de la BECD supérieur à 10/20, ce qui signifie qu'ils ont une dysarthrie évaluée de moyenne à sévère. Ces résultats sont confirmés par l'item parole/déglutition de la BFMDRS et le score G de la GRBAS qui montrent que ces patients ont une dysarthrie et une dysphonie sévère. De plus, le sous-score perceptif « prosodie » de la BECD chez ces patients est évalué de moyen à sévère (score compris entre 2/4 et 4/4), confirmant qu'il y a des troubles prosodiques. Par exemple, le texte n'a pas pu être analysé pour le patient 06 car il a une dysarthrie sévère (score perceptif de la BECD = 20/20), se manifestant par : une parole inintelligible, une altération de la qualité de la voix, de la coordination pneumophonique et articulatoire, une DGI sévère, une dystonie cervicale, oromandibulaire et des difficultés de parole/déglutition.

Ainsi, l'ensemble de nos résultats montrent que l'altération de la prosodie est présente seulement chez les patients avec une atteinte de la parole importante et

sévère. De même, la variabilité de l'altération de la parole peut s'expliquer par la localisation des parties du corps affectées. Effectivement, ces patients ont une dystonie cervicale, oromandibulaire et des difficultés de parole/déglutition. Il semblerait que certains facteurs prédictifs tels que l'âge d'apparition, la durée et la gravité de la maladie contribuent également à l'expression de la dysarthrie et de la dysphonie dans la DGI (Tripoliti, 2007).

Toutefois, l'excès prosodique est considéré comme un cluster presque systématique dans la description de Darley et al., (1969) pour la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie. Et pourtant, nos résultats montrent qu'une telle altération de la prosodie n'est trouvée que chez 5 patients atteints de DGI. De fait, afin d'enrichir ces résultats, une étude à grande échelle avec plus de patient permettrait de montrer si les caractéristiques prosodiques sont systématiques dans la DGI. Les termes insuffisance et excès prosodique décrit dans l'analyse perceptive de Darley et ses collaborateurs nécessite d'être redéfinies en fonction du type de pathologie du mouvement. Dans la dystonie, l'insuffisance prosodique se manifeste par une mono-intensité, une monotonie, une production de phrase courte et une diminution de l'accentuation ; l'excès prosodique se manifeste par une vitesse lente, un allongement des pauses et des phonèmes et des silences inappropriés (Darley et al., 1969). Or, notre étude montre une variation de hauteur dans la DGI qui se regrouperait dans l'excès prosodique.

Enfin, la lecture de texte est une tâche plus difficile que la production de /pataka/ pour les patients atteints de DGI sévère, puisqu'elle implique une complexité syntaxique. L'altération de l'organisation temporelle de la parole chez les 5 patients étudiés ici peut-être mise en relation avec des difficultés de coordination des gestes laryngés et supralaryngés en « plans moteurs » pour produire les syllabes et les mots pendant la lecture (Ackermann et al., 2014). Ainsi, la production de phrases nécessite plus de programmation ou de planification en gestes articulatoires séquentiels que la répétition de séquences syllabiques (Riecker et al., 2008).

2.4.5. Fluence verbale dans la DGI

Dans notre étude, le nombre de dysfluences dans la DGI est plus important que le groupe PC probablement dû à une forte congruence entre les unités syntaxiques et prosodiques dans la lecture de texte (Vaissière & Michaud, 2006). Le type de dysfluences retrouvées chez nos patients est variable et dépend de leurs altérations de la parole. Il existe un lien étroit entre l'organisation temporelle de la parole et les dysfluences. En effet, les manifestations bradylaliques que nous avons retrouvées chez nos 4 patients peuvent être impactées par une interruption de la fluence verbale. De même, nous avons identifié des profils de patients pour les dysfluences en fonction du type d'atteinte motrice (e.g. bouche) et de la gravité du dysfonctionnement de la parole et de la voix.

Les caractéristiques des dysfluences des patients 01 et 03 sont pratiquement identiques : omissions et continuités d'items sans modification ou changement d'erreurs de production. Effectivement, ces patients ont des profils cliniques et acoustico-perceptifs presque similaire : une dysarthrie sévère (01 = 18/20 et 03 = 19/20) qui se manifeste par une altération de la qualité de la voix, de la coordination pneumo-phonatoire et de la prosodie ; une parole peu compréhensible (01 = 65% et 03 = 53%), une atteinte sévère de la bouche, des cervicales et du tronc. La gravité des troubles de la parole (e.g. troubles articulatoires, laryngés et prosodique) chez ces patients impacte la fluence verbale. S'ajoute à ces difficultés, un nombre plus important d'arrêts vocaux chez certains patients, ce qui contribue à l'interruption de la parole. Pour exemple, le patient 05 produit plus de dysfluences que les autres patients (n=15), le type et la localisation des dysfluences est plus varié. Les troubles de la parole de ce patient se manifestent essentiellement par des arrêts vocaux fréquents pendant le TMP et la lecture de texte, et part une difficulté de la coordination pneumophonatoire (TMP). De plus, les évaluations cliniques montrent que la dystonie du tronc, du cou, les sous-item du score perceptif de la BECD comme la prosodie et l'articulation sont sévèrement aggravé chez ce patient. Ainsi, il semblerait que les dysfluences soient fortement liées aux difficultés laryngées. Les contractions involontaires des cordes vocales pouvant induire et participer à l'interruption de la fluence verbale. Les postures et/ou les mouvements anormaux du tronc peuvent aussi contribuer et causer des difficultés respiratoires et

engendrer plus de pauses. Ces difficultés pneumophonatoires et laryngées peuvent être la conséquence de production de dysfluences répétées avec ou sans changement et continue. Nous constatons que les patients ont parfois des dysfluences à l'intérieur de mot et à l'intérieur de chunks morphosyntaxiques. Ces résultats montrent que la syntaxe est altérée. Dans ce sens, nous pouvons supposer que ce soit un désordre de planification motrice. L'autre possibilité est que les désordres purement moteurs (*e.g.* coordination pneumophonatoire et arrêts vocaux) impactent la fluence verbale, dans ce cas, ce serait plutôt une altération de l'initiation et de l'exécution motrice (programmation et production d'unités de la parole) (Guenther, 2016b). Enfin, les dysfluences du patient 02 sont similaires à la conversation spontanée. Elles se caractérisent par des répétitions corrigées, par des reprises de l'item depuis le début de la phrase et des hésitations (Pallaud, 2008). De plus, les évaluations cliniques et acoustico-perceptives montrent que ce patient a une DGI peu sévère sans autres troubles de la parole et de la voix. Toutefois, la dystonie cervicale et le débit de parole et d'articulation rapide pourraient expliquer le nombre de dysfluences de ce patient.

Interprétation neurophysiologique de la fluence verbale

Dans cette partie, nous nous appuyons sur la revue de littérature de Alm (2004) et sur les travaux de Civier et al., (2013) et Guenther, (2016) qui expliquent le lien entre un éventuel dysfonctionnement du réseau cortico-sous-cortical des NGC et les dysfluences dans le bégaiement. Il a été rapporté que dans le bégaiement, des tensions musculaires excessives de diverses parties du corps sont présentes, telles que des co-contractions anormales des muscles adducteurs et abducteurs du larynx, similaire à la dysphonie spasmodique (Freeman & Ushijima, 1978; Shapiro, 1980). Une étude portant sur la dystonie de torsion DYT1 montre qu'environ 30 à 40% des porteurs de ce gène développent un bégaiement (Augood et al., 1998). Huit personnes sur 71 atteintes de dystonie de torsion ont des antécédents familiaux de bégaiement (Fletcher, Harding et Marsden, 1991). Il semblerait que l'expression du gène DYT1 se localise principalement dans la substance noire *pars compacta* des NGC (Augood et al., 1998), qui assure l'innervation dopaminergique du putamen. Ce qui suggère que le dysfonctionnement dopaminergique dans la dystonie de torsion

DYT1 augmente le risque de développer un bégaiement (alm, 2004 ; Augood et al., 1998). La localisation la plus courante des lésions causant la dystonie est le putamen et le globus pallidus (GP), ce qui peut être également le cas dans le bégaiement (Ludlow et al., 1987). De plus, les lésions bilatérales prénatales et périnatales du striatum ont des conséquences sur la fluence verbale dans la MP (Ackermann et al., 2014; Simonyan & Fuertinger, 2015). Le striatum, le NST, le GP et la substance noire *pars réticula* ont un rôle important dans l'exécution motrice de la parole mais aussi dans l'initiation des programmes moteurs de la parole comme le traitement syntaxique et sémantique (Ackermann et al., 2014; Kotz et al., 2003; Price, 2010). En se basant sur le dysfonctionnement des NGC et plus particulièrement sur le déséquilibre dopaminergique du striatum, Civier et al., (2013) ont mis en évidence l'importance de la dopamine dans la fluence verbale. De fait, le modèle GODIVA est approprié pour expliquer le fonctionnement des dysfluences. Un excès en dopamine dans la voie directe engendre des difficultés à sélectionner le programme moteur approprié pour la syllabe précédente et la syllabe suivante. Plus particulièrement, lorsque celles-ci ont des caractéristiques communes (Alm, 2004; Lu et al., 2010; Watkins et al., 2008). Dans le cas d'un dysfonctionnement dopaminergique de la voie directe, les dysfluences seraient causés par une erreur d'inhibition de la syllabe précédente et une erreur d'activation de la syllabe suivante ce qui conduit à une activation syllabique retardée (Civier et al., 2013; Guenther, 2016b). Enfin, Guenther et al., (2016) ont mis en évidence trois endroits de la boucle cortico-sous-corticale des NGC pouvant être impliqué dans le bégaiement et contribuer à la production de dysfluences (figure 3.20) :

- Dys - 1 contexte moteur (boucle motrice) ;
- Dys - 2 contexte sensoriel (boucle rétroactive) ;
- Dys - 3 contexte cognitif (planification motrice).

Ainsi, la contribution des NGC est également liée à différentes fonctions impliquant un contrôle non-moteur complexe, tels que les émotions, le langage, la prise de décision, l'apprentissage procédural et la mémoire de travail (Simonyan, 2019).

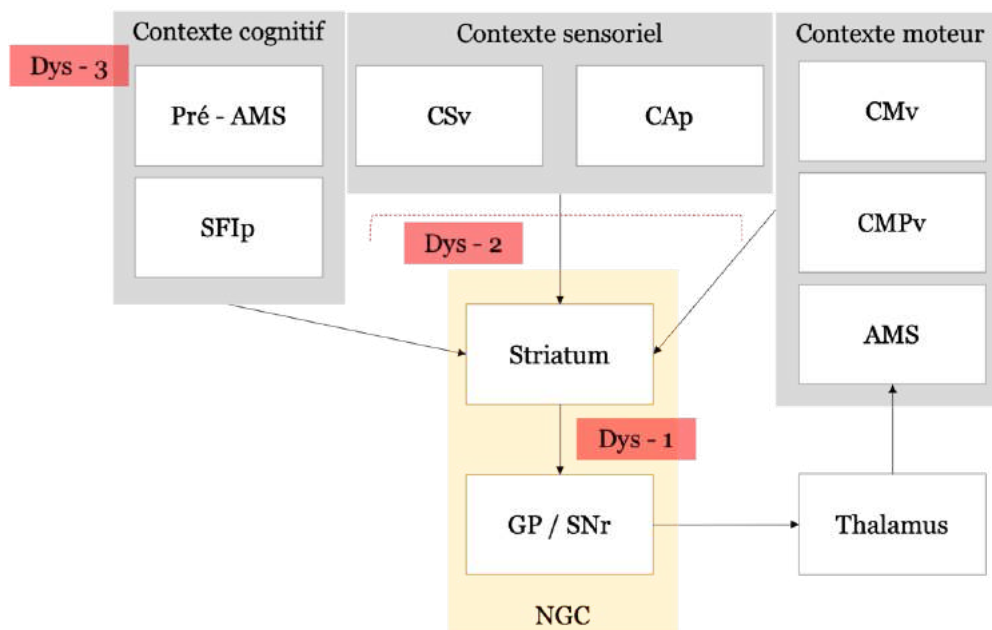


Figure 3.20 Localisation des déficiences de la boucle cortex-NGC-cortex pouvant contribuer à la production de dysfluences. Pré – AMS : aire prémotrice supplémentaire, SFIp : scissure frontale inférieure postérieure, CSv : cortex somatosensoriel ventral, Cap : cortex auditif postérieur, CM : cortex moteur, CMPv : cortex prémoteur ventral, AMS : aire motrice supplémentaire, NGC : noyaux gris centraux, Dys-1 : dysfluence-1, Dys-2 : dysfluences-2, Dys-3 : dysfluence-3 (adaptation et traduction de Guenther et al., 2016).

2.5. Conclusion

En résumé, nos résultats montrent la pertinence d'effectuer à la fois des évaluations cliniques/perceptives et de production de la parole (objective) afin de mettre en évidence la sévérité des troubles de la parole et de la voix dans la DGI. En raison de l'hétérogénéité des symptômes de la dystonie et des multiples dimensions de la parole altérée dans cette pathologie, il sera nécessaire de créer plusieurs sous-groupes à partir d'une plus grande cohorte de patients atteints de DGI. De manière à montrer qu'il existe des phénotypes de patients. Une approche multiparamétrique devrait également être envisagée lors de l'évaluation des déficits de la parole et de la voix dans la DGI (Kreisler et al., 2016), y compris la mesure des corrélats neurophysiologiques pour mieux identifier les circuits impliqués dans la parole et la voix. Nous avons pu constater que les mouvements involontaires articulatoires et laryngés seraient probablement causés par le dérèglement striatal dopaminergique.

En effet, les travaux de Simonyan et al., (2017, 2019) montrent l'importance de l'implication de la voie directe des NGC dans le dysfonctionnement laryngé. Selon le modèle DIVA (Guenther, 2016b), le dysfonctionnement des NGC entraînerait une hyperactivité dans l'exécution et l'initiation motrice (figure 3.19). Ainsi, l'étude des déficits de la parole et de la voix dans la dystonie est indispensable pour remettre en question l'implication et la fonction du réseau cortico-sous-cortical dans les troubles du mouvement (Nikolova et al., 2011).

2.6. Article 2 – Cuartero et al., 2018

XXXIIe Journées d'Études sur la Parole
4-8 June 2018, Aix-en-Provence, France



Organisation temporelle de la parole dans la dystonie généralisée primaire

Marie-Charlotte Cuartero¹, Roxane Bertrand¹, Marie Vidailhet,² David Grabli², Serge Pinto¹

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

⁽²⁾ Institut du Cerveau et de la Moelle, APHP, Paris

Marie-charlotte.cuartero@lpl-aix.fr

RESUME

La dystonie généralisée primaire est un trouble neurologique se caractérisant par des mouvements involontaires et une **dysarthrie** (trouble de la production de la parole) de type **hyperkinétique**. La classification perceptive des dysarthries de Darley et *al.*, (1969 a, b) montre que dans la DGP, l'altération de l'organisation temporelle de la parole se manifeste par un débit lent, des silences inappropriés et un allongement des pauses. L'objectif de notre étude est de caractériser acoustiquement la parole dans la DGP en vue de confirmer/infirmier ces résultats perceptifs. Globalement, nos résultats ne montrent aucune différence significative entre sujets contrôle et patients atteints de DGP. L'analyse par sujet montre que quatre patients parmi les 11 étudiés présentent cependant une dysrythmie avec au moins une variable temporelle altérée. Alors que la dysarthrie est considérée comme un défaut d'exécution de la parole, il serait intéressant d'explorer l'implication de dysfonctionnements non-moteurs dans l'organisation temporelle de la parole.

ABSTRACT

Temporal organization of speech in primary generalized dystonia

Primary generalized dystonia (PGD) is a neurologic disorder characterized by involuntary movements and associated with a hyperkinetic dysarthria (motor speech disorder). The seminal classification of dysarthrias made by Darley et *al.*, (1969 a, b) denotes that in PGD, the deterioration of speech temporal organization is associated with a slow rate, inappropriate silences and a pause widening. The aim of our study is to describe acoustically speech in PGD in order to confirm (or not) the previous perceptual findings. Globally, our results do not show any significant difference between healthy controls and patients with PGD. The analysis-by-subject demonstrates that 4 patients among the 11 studied however present with a dysrhythmia, with at least one temporal variable altered. While dysarthria is considered a motor speech disorder, it should be interesting to explore the contribution of non-motor dysfunctions in speech temporal organization.

MOTS-CLES : prosodie, organisation temporelle, dystonie généralisée primaire, dysarthrie.

KEYWORDS : prosody, temporal organization, primary generalized dystonia, dyarthria.

1 Introduction

1.1 La dystonie généralisée primaire

La dystonie est un trouble neurologique défini par « des contractions musculaires soutenues ou intermittentes, provoquant des mouvements et/ou des postures anormales » (Albanese *et al.*, 2013). Se caractérisant par des mouvements involontaires, elle est classée dans les **troubles hyperkinétiques** du mouvement. La cause de ce désordre est due à un dysfonctionnement des noyaux gris centraux. La dystonie généralisée peut être considérée comme un syndrome, et dans ce cas elle est considérée comme « primaire », à la différence des dystonies « secondaires » qui se manifestent généralement plus tardivement, à la suite d'un événement spécifique. L'origine de la dystonie généralisée primaire (DGP) est inconnue ou génétique, la forme DYT1 est la plus sévère et la plus connue (Albanese *et al.*, 2013). Elle débute au niveau d'un membre puis tend à se généraliser au cours du temps (Vercueil, 2007). Elle se développe dès l'enfance et survient avant 26 ans. La prévalence de la dystonie à début précoce est de 2 à 50 cas par million (Defazio *et al.*, 2010).

1.2 La dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie généralisée primaire

La **dysarthrie hyperkinétique** est un symptôme présent dans la DGP. C'est un trouble de l'exécution motrice de la parole pouvant affecter la phonation, l'articulation et la prosodie (Darley *et al.*, 1969 a, b). Les quatre grandes *caractéristiques* de la parole dans la DGP sont : **l'imprécision articuloire, la sténose phonatoire, l'insuffisance et/ou l'excès prosodiques** (Darley *et al.*, 1969 a, b ; cf. table 1). La parole dans la DGP se manifeste ainsi par une articulation et une intelligibilité dégradée, une voix rauque, forcée avec des variations excessives d'intensité et des arrêts vocaux. Ces altérations entraînent la production de phrases courtes avec des inspirations très perceptibles. Les distorsions phonatoires et articuloires génèrent des troubles prosodiques rendant notamment le débit de parole lent (Tripoliti, 2007). Dans la définition de la dysarthrie, ces dysfonctionnements sont regroupés sous le terme de « dysprosodie » (Duez, 2007). Ils peuvent se caractériser par des faits de dysmélodie (distorsions de l'intonation) et/ou de dysrythmie (altération de l'organisation temporelle) (Duez, 2007). Cette dernière renvoie à une diminution des marques de proéminences, un débit lent, des silences inappropriés, des arrêts vocaux, un allongement des pauses et des phonèmes qui participent à la dysprosodie dans la DGP (Darley *et al.*, 1969 a, b).

Sténose phonatoire	Voix rauque Voix forcée Arrêts vocaux Variation excessive d'intensité
Imprécision articuloire	Articulation dégradée Distorsion des voyelles Imprécision des consonnes
Excès prosodique	Débit lent Silences inappropriés Allongements des pauses Allongement des phonèmes
Insuffisance prosodique	Monotonie Mono-intensité Phrases courtes Diminution de l'accentuation

TABLE 1. Caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique dans la DGP (selon Darley *et al.*, 1969 a, b).

1.3 Problématique et hypothèses

La description de référence réalisée par Darley et *al.*, (1969 a, b) repose sur des analyses perceptives. Comme Darley et *al.*, d'autres travaux ont observé que les paramètres identifiés comme déviants perceptivement étaient difficiles à distinguer entre la dysarthrie dans la DGP et d'autres types de dysarthries (Zyski et Weisiger, 1987). De nouvelles analyses acoustiques sont donc cruciales pour identifier de manière objective les caractéristiques de cette dysarthrie (Kent et *al.*, 1999). Dans ce sens, des études antérieures ont mis en évidence que le débit respiratoire rapide, les moments d'apnée associés à des dysrythmies et la baisse du volume respiratoire définiraient plus spécifiquement la dysarthrie hyperkinétique (LaBlance et Rutherford, 1991). Notre objectif ici est d'approfondir nos connaissances sur la dysarthrie dans la DGP en caractérisant mieux sur le plan acoustique, les paramètres altérés.

Largelement inspiré des travaux de Duez (2007), nous nous attendons à observer des paramètres définissant une dysrythmie et une désorganisation temporelle dans les productions de parole des patients atteints de DGP. En revanche, compte tenu de l'hétérogénéité des patients, ces dysfonctionnements devraient plutôt apparaître chez les patients dont le degré de sévérité de la dysarthrie est important (Tripoliti, 2007).

2 Matériels et méthode

2.1 Participants

Onze patients présentant une DGP ont été recrutés dans les centres hospitaliers universitaires de Grenoble, Paris, Nantes et Bordeaux (France). La qualité de leur voix a été évaluée par une orthophoniste à l'aide d'une évaluation clinique du degré de sévérité de la voix (G=grade général de dysphonie, R=raucité, B=souffle, A=asthénie, S=serrage laryngé [GRBAS] ; Hirano,1981). L'ensemble des données démographiques et cliniques sont disponibles dans le Tableau 1. Les patients ont été sous traitements médicamenteux optimal pour la prise en charge de leur troubles dystoniques. Aucun traitement spécifique pour la parole n'était utilisé. Tous les patients remplissaient les critères d'inclusion pour une neurochirurgie de type stimulation cérébrale profonde. Par ailleurs, onze sujets contrôles sains, appariés en âge et en genre, ne présentant aucun trouble de la voix et aucun antécédent neurologique, ont participé à l'étude (8 femmes, âge moyen = 42,6, SD âge = 13,2 ; 3 hommes, âge moyen = 31,7, SD âge = 12,6). Ces derniers ont été enregistrés au Laboratoire Parole et Langage (UMR 7309, LPL, Aix-en-Provence). Au préalable l'ensemble des participants a signé un consentement de participation, dans le respect des lois éthiques en vigueur, et en accord avec la déclaration d'Helsinki (OMS, 2004).

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Genre	F	F	H	F	F	H	H	F	F	F	F
Age (ans)	38	24	30	40	35	20	44	35	50	56	66
Age au moment du diagnostic (ans)	7	6	10	20	10	--	13	21	47	54	59
Score G de l'échelle GRBAS	2	1	3	2	2	3	1	0	1	1	1
Score global BFMDRS	73.5	30.5	29	23	64.5	82	22	14	--	45	--

TABLE 2 : Tableau clinique des patients avec Dystonie Généralisée Primaire. F = femme, H = homme ; GRBAS : 0 = voix normale, 1 = dysphonie légère, 2 = dysphonie moyenne, 3 = dysphonie sévère. Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) : échelle d'évaluation des mouvements pour les Dystonies (minimum = 0, maximum = 120). *En raison d'une parole inintelligible, le patient 6 a été exclu des analyses (colonne grisée).*

2.2 Corpus

Le corpus exploité consiste en une tâche de lecture de texte (« La chèvre de Monsieur Seguin », Daudet, 1869). Les sujets ont reçu pour consigne de le lire avec un débit de parole le plus naturel possible. Les enregistrements ont été acquis à l'aide d'un microphone (modèle 444 PP, AKG) relié à un enregistreur digital micro Track 24/96, M-Audio.

2.3 Pré-traitement des enregistrements de la parole

2.3.1 Etape préalable de segmentation

Le plugin EasyAlign a été utilisé pour effectuer la segmentation en phonèmes, syllabes, mots et phrases à partir des fichiers audios et de la transcription orthographique. Les frontières temporelles et les pauses silencieuses (notées #) ont été corrigées manuellement. Le seuil minimum des pauses a été estimé à 150 millisecondes (Kent et al., 1999).

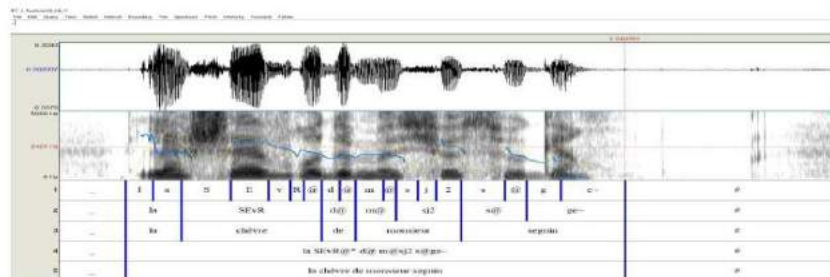


Figure 1. Segmentation en phonèmes (tier 1), syllabes (tier 2), mots (tier 3) et phrases (tier 4 et 5) d'après le plugin EasyAlign.

2.3.2 Variables temporelles

Les variables temporelles considérées pour l'analyse de l'organisation temporelle de la parole sont :

- Temps total de parole (en secondes) ;
- Nombre de syllabes ;
- Vitesse de parole (nombre de syllabes / temps total de parole, en secondes) ;
- Temps total d'élocution (durée totale des syllabes, en secondes) ;
- Vitesse d'élocution (nombre de syllabes / temps total d'élocution en secondes) ;
- Nombre de pauses ;
- Durée totale des pauses.

Nous avons complété l'analyse quantitative de ces variables par une analyse qualitative des variables suivantes, pour les sujets concernés :

- Localisation des pauses ;
- Disfluences : interruption du flux de parole par des répétitions et/ou des reformulations par exemple ;
- Omissions de mots.

Les pauses sont dites *syntactiques*, lorsqu'elles marquent la frontière des paragraphes, des phrases, des propositions et des syntagmes. Elles peuvent être *non syntactiques* lorsqu'elles sont localisées à

l'intérieur des mots, des syllabes et des syntagmes (Duez, 2007). Dans la parole pathologique, souvent marquée par une désorganisation temporelle, les pauses non syntaxiques sont plus fréquentes. Les patients 09 et 11 n'ont lu qu'une partie du texte. Ainsi, les variables suivantes : nombre de syllabes, nombre de pauses, temps total de parole et d'élocution n'ont pu être intégrées à l'analyse pour ces patients.

2.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Rstudio (Version 1.1.383 – © 2009-2017). Des comparaisons de moyennes ont été menées à l'aide de test t pour chaque variable temporelle. Dans un second temps, des scores standardisés (scores Z) ont été calculés pour permettre d'identifier la distance entre chacun de nos patients et l'ensemble des participants contrôles. Ce score est à interpréter comme une distance en nombre d'écart-types. Nous avons considéré qu'une distance supérieure ou égale à 2 écart-types correspondait à un résultat déviant.

2.5 Résultats

Aucune différence significative globale n'a été trouvée entre les patients et les contrôles pour chacune de nos variables ($p > 0.05$; cf. tableau 2).

Sur la base de nos Scores Z, les résultats des patients 01, 02, 03 et 05 ont en revanche montré un écart aux participants contrôles supérieurs à deux écarts-types pour au moins une variable.

DGP	Nombre de syllabes	Nombre de pauses	Durée pauses	Temps d'élocution	Temps de parole	Débit de parole	Débit d'élocution
01	233	42	20,75	60,00	80,75	2,89	3,88
02	250	25	9,18	45,67	54,85	4,56	5,47
03	226	40	18,89	59,22	78,11	2,89	3,82
04	241	29	14,69	47,52	62,20	3,87	5,07
05	255	53	34,11	59,25	93,36	2,73	4,30
07	236	24	11,33	45,97	57,30	4,12	5,13
08	239	21	7,74	41,60	49,34	4,84	5,75
09	-	-	-	-	-	4,05	5,19
10	-	-	-	-	-	3,23	4,53
11	234	34	12,79	52,45	65,24	3,59	4,46
Contrôles	236	25	12,32	48,72	61,04	3,94	4,89

TABLE 2 : Données des variables temporelles de la parole pour chaque patient et moyenne des participants contrôles sains. Les lignes grisées correspondent aux patients présentant un écart supérieur à 2 écarts-types pour au moins une variable.

Pour les 4 patients présentant un profil de parole atypique, le nombre de pauses est plus important chez les patients 01 (zscore = 2,31), 03 (zscore = 2,04) et 05 (zscore : 3,82). Ce dernier a aussi une durée de pauses plus longues (zscore : 5,04). Parmi leurs pauses, quasiment la moitié sont *non syntaxiques*, et peuvent être associées à des disfluences :

- Patient 01 : 42 pauses dont 19 *non syntaxique*.
- Patient 03 : 40 pauses dont 17 *non syntaxique*.
- Patient 05 : 53 pauses dont 33 *non syntaxique* (cf. exemple 1).

Le patient 03 a une baisse du nombre de syllabes (zscore = - 4,49), associée à une omission de 10 mots. A l'inverse, les patients 02 et 05 ont un nombre de syllabes supérieur (zscore = 5,39 ; 3,82) à

celui des locuteurs contrôles, correspondant respectivement à 14 et 19 syllabes répétées, associées à des disfluences (pour ces deux patients, n=7).

Le débit de parole et d'élocution est plus lent chez les patients **01** (zscore = -2,02 ; -2,63), **03** (zscore = -2 ; -2,80) et **05** (zscore : -2,31).

Le temps de parole et d'élocution est plus long chez les patients **01** (zscore = 2,57 ; 2,83), **03** (zscore = 2,22 ; 2,64) et **05** (zscore : 4,21 ; 2,65).

Exemple 1. Transcription d'un extrait du patient **05** :

Les chè- # (pause : 0.478 sec, *non syntaxique*) les chèvres s'ennuient chez moi # (pause : 0.409 sec) je n'en garderai # (pause : 0.698 sec, *non syntaxique*) pas # (pause : 0.490 sec, *non syntaxique*) une # (pause : 0.492 sec, *non syntaxique*) pas une # (pause : 1.308 sec) cependant # (pause : 0.390 sec) il ne # (pause : 0.350 sec, *non syntaxique*) il ne se découragea # (pause : 0.376 sec, *non syntaxique*) pas.

3 Discussion

L'objectif de cette étude est d'apporter une description acoustique de l'organisation temporelle de la parole dans la DGP. Si les résultats sur l'ensemble des sujets montrent qu'il n'existe aucune différence significative entre les participants contrôles sains et les patients présentant une DGP, l'examen individuel des patients révèle des profils dysarthriques spécifiques. Ainsi, quatre patients présentent une altération importante d'au moins un paramètre rythmique de la parole. Le profil atypique de ces patients est en lien avec l'évaluation clinique du degré de sévérité de la voix (TABLE 2). L'analyse perceptive de Darley et *al.*, (1969, a, b) a caractérisé la dysprosodie dans la DGP comme un excès et une insuffisance prosodique. Nos principaux résultats, relatifs à l'organisation temporelle montrent que le nombre, la durée des syllabes et des pauses ainsi que la localisation de celles-ci sont la conséquence d'une bradylalie (extrême lenteur) (Duez, 2007). Selon Duez (2007), ces modifications de la parole seraient caractérisées par une exagération des patterns rythmiques.

3.1 Exagération de patterns rythmiques

Les patients ont un débit lent, un temps de parole et d'élocution plus long. Cette manifestation bradylalique évoque une insuffisance prosodique. Ces faits de dysrythmie montrent que l'altération de la parole dans la DGP se manifeste par une hyperrythmie. Par ailleurs, LaBlance et Rutheford (1991) ont mis en évidence un débit respiratoire rapide, des moments d'apnée associés à des dysrythmies et une baisse du volume respiratoire dans la DGP. Nos résultats sont en accord avec ces manifestations physiologiques, dans le sens où elles peuvent contribuer, du moins partiellement, aux altérations de débit de parole et d'élocution.

3.2 Désorganisation temporelle de la parole

Par ailleurs, pour les patients les plus atteints, la proportion de pauses non syntaxiques a tendance à augmenter. Ces pauses peuvent être associées à des disfluences telles que des répétitions et/ou des reformulation de mots qui contribuent à augmenter le nombre de syllabes tandis que les omissions de mots, à l'inverse, contribuent à le baisser. Ces caractéristiques peuvent rendre compte d'une modification de la structure superficielle et d'une désorganisation temporelle de la parole (Duez, 2007). Ainsi, le profil des pauses dans la parole pathologique pourrait être la marque de troubles moteurs comme cognitifs (Duez, 2007). Les patterns de pauses observées chez nos patients pourraient

être le reflet d'altérations non exclusivement restreintes à des répercussions motrices de la DGP. Leur position, considérée comme non syntaxique, pourrait être un indicateur de déficits langagiers.

3.3 Modélisation de la production de la parole

La définition de la dysarthrie correspond à un déficit de l'exécution motrice de la parole, associé à une lésion du système nerveux central et/ou périphérique (Darley et *al.*, 1969, a, b). Souvent la dysarthrie n'est étudiée que sous les aspects moteurs. Pourtant, notre étude montre une désorganisation temporelle de la parole dans la DGP. Ces faits de dysrythmie ne semblent pas être exclusivement liés à des altérations motrices. En effet, d'autres études ont progressivement considéré l'implication des aspects non-moteurs dans la production de la parole. Le modèle GODIVA (Gradient Order Directions Into Volocities of Articulators, Guenther, 1994 ; Guenther & Hickok, 2015) intègre une boucle d'exécution et de planification motrice. Une des originalités de ce modèle est la prédiction de la nature et de la position des disfluences, ce qui est un aspect important pour améliorer le traitement automatique de la parole dysarthrique (Laaridh et al., 2016). Le modèle ACT (Vocal Tract ACTion), quant à lui, considère les noyaux gris centraux comme impliqués dans le contrôle et la correction d'actions motrices (Kröger et al., 2009). En ce qui concerne les modèles neurolinguistiques du rythme, il est aussi important de considérer le modèle SEP (Sound Enveloppe Processing et Synchronization and Entrainment to a pulse ; Fujii & Wan, 2014), qui attribue aux noyaux gris centraux une place importante dans la production du rythme de la parole.

4 Conclusion et perspectives

Afin d'enrichir cette description de la dysarthrie hyperkinétique dans la DGP, il est nécessaire de proposer une analyse approfondie de la prosodie. Dans ce cadre, il faut tenir compte de l'hétérogénéité inter-individuelle et d'avoir recours à une analyse acoustique individuelle de la parole. En effet, la variabilité de l'atteinte de la parole peut s'expliquer par la sévérité du trouble, l'évolution de la maladie et la localisation du dysfonctionnement neurologique (Tripoliti, 2007). Par ailleurs, alors que la dysarthrie est considérée comme un défaut d'exécution motrice de la parole, il serait intéressant d'investiguer l'implication d'autres fonctions comme la planification de la parole. Les répercussions de la dysarthrie devraient-elles être restreintes à des altérations motrices ou bien impliquer également des altérations non-motrices ? Notre étude cherche à apporter des éléments de réponse à cette question fondamentale et notre contribution acoustique bien que préliminaire est essentielle dans la mesure où il existe très peu d'études sur la parole dans la DGP. Pour aller plus loin, nous avons pour objectif d'étudier l'organisation des prééminences, la localisation des pauses et des disfluences au sein des syntagmes accentuels. Ils sont autant d'indicateurs susceptibles d'être altérés par la DGP.

Références

- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., ... Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Movement Disorders*, 28(7), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Burke, R., Fahn, S., Marsden, CD., Bressman, SB., Moskowitz, C., Friedman, J. (1985). Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*, 35(1), 73 - 77.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969, a, b). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(2), 246–269. <http://doi.org/10.1044/jshr.1202.246>
- Defazio, G. (2010). The epidemiology of primary dystonia: Current evidence and perspectives. *European Journal of Neurology*, 17(SUPPL. 1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x>
- Duez, D (2007). Proposition pour une typologie et une évaluation acoustique des faits de dysprosodie. Dans Auzou P., Rolland-Monnoury V., Pinto, S. & Ozsancak C., (dir.), *Les dysarthries* (1^{ère} ed., vol. 1, p. 270-279). Marseille : Solal.
- Duez, D (2007). Prosodie et rythme. Dans P. Auzou, V. Rolland-Monnoury, C. Ozsancak, (dir.), *Les dysarthries* (1^{ère} éd., vol. 1, p. 181-188). Marseille: Solal.
- Fujii, S., & Wan, C. Y. (2014). The Role of Rhythm in Speech and Language Rehabilitation: The SEP Hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(October), 1–15. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00777>
- Galaz, Z., Mekyska, J., Mzourek, Z., Smekal, Z., Rektorova, I., Eliasova, I., ... Berankova, D. (2015). Prosodic analysis of neutral, stress-modified and rhymed speech in patients with Parkinson's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 127, 301–317. <http://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.12.011>
- Gunther, F. H. (1994). A neural network model of speech acquisition and motor equivalent speech production. *Biological Cybernetics*, 72(1), 43–53. <http://doi.org/10.1007/BF00206237>
- Gunther, Frank H. (2015). Role of the auditory system in speech production. *Handbook of clinical neurology*, 129, 161–175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00009-3>
- Hendrix, C. M., & Vitek, J. L. (2012). Toward a network model of dystonia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265(1), 46–55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06692.x>
- Hirano, M. (1981). Psycho-acoustic evaluation of voice: GRBAS scale for evaluating the hoarse voice. *Clinical Evaluation of Voice*, Springer Verlag, Wien.
- Kent, R. D., Weismer, G., Kent, J. F., Vorperian, H. K., & Duffy, J. R. (1999). Acoustic studies of dysarthric speech: Methods, progress, and potential. *Journal of Communication Disorders*, 32(3), 141–186. [https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(99\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(99)00004-0)
- Kröger, B. J., Kannampuzha, J., & Neuschaefer-Rube, C. (2009). Towards a neurocomputational model of speech production and perception. *Speech Communication*, 51(9), 793–809. <http://doi.org/10.1016/j.specom.2008.08.002>
- LaBlance, G. R., & Rutherford, D. R. (1991). Respiratory dynamics and speech intelligibility in speakers with generalized dystonia. *Journal of Communication Disorders*, 24(2), 141–156. [https://doi.org/10.1016/0021-9924\(91\)90018-E](https://doi.org/10.1016/0021-9924(91)90018-E)

2.7. Article 3 – Cuartero et al., Draft

International Journal of Language & Communication Disorders



Acoustic, perceptual and clinical correlates of speech and voice in isolated dystonia: preliminary findings

Journal:	<i>International Journal of Language & Communication Disorders</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Report
Keywords:	dysarthria, dysphonia, acoustics, intelligibility, motor speech disorders, prosody

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/tlcd> Email: ijlcdeditorialoffice@city.ac.uk

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acoustic, perceptual and clinical correlates of speech and voice in isolated dystonia:

preliminary findings

Marie-Charlotte Cuartero, MSc,¹ Roxane Bertrand, PhD,¹ Stéphane Rauzy, PhD,¹ Lauriane Véron-Delor, MSc, SLT,¹ Cyril Atkinson-Clement, PhD,² David Grabli, MD, PhD,^{2,3} Marie Vidailhet, MD, PhD,^{2,3} and Serge Pinto, PhD¹ for the SPIDY3 study group

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

² ICM (Institut du cerveau et de la Moelle), INSERM UMR1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris, France

³ Department of Neurology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France

Running head: Speech and voice alterations in dystonia (39 characters incl. spaces)

Key-words: Dystonia; Dysarthria; Speech; Voice; Dysprosody

Corresponding authors

Marie-Charlotte Cuartero & Serge Pinto

Laboratoire Parole et Langage (LPL)

+33 4 13 55 36 23

UMR 7309 - CNRS / Aix-Marseille Université

Fax +33 4 13 55 37 44

5, avenue Pasteur

mariecharlotte.cuartero@univ-amu.fr

13100 Aix-en-Provence, France

serge.pinto@univ-amu.fr

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Declaration of Interest

The authors declare no financial competing interests.

For Peer Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background: Hyperkinetic dysarthria is often present in Isolated Dystonia (ID) and is still understudied.

Aim: The aim of our exploratory study was to provide preliminary data on acoustic, perceptual, and clinical correlates of speech and voice in patients with ID.

Methods & Procedures: Eleven patients with ID and 11 healthy controls (HC) participated in this study. Clinical/perceptual assessments and acoustic recordings were performed, the latter allowing for the analysis of parameters referring to aerophonatory control, voice quality, prosodic features and speech intelligibility estimated by an auditory jury. Between-group statistical comparisons were performed (Wilcoxon tests, $p < 0.05$). Single-case differences between each patient and the control group were also carried out (effect size index and $t < 0.05$).

Outcomes & Results: Significant differences were found between HC and ID patients for many of the acoustic parameters that objectified a phonatory stenosis and monoloudness, as well as more voice breaks. Individual profiles confirmed that dysphonia was present for all patients, and revealed an impairment of the speech temporal organization, namely a prosodic excess slowing speech, as identified by several bradylyalic characteristics. Correlations between altered maximum phonation time, SPL variability, speech, and articulatory rates on the one hand, and several clinical speech assessments on the other hand, were also found.

Conclusions & Implications: All patients with ID we studied had voice/speech impairments. Since acoustic features of speech impairment in ID are still missing in the literature so far, our study provides novel and preliminary results that demonstrate the relevance of using quantitative measures to further characterize speech/voice deficits in patients with ID.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 Introduction

2 Generalized dystonia is defined as “a movement disorder characterized by sustained or
3 intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or
4 both” (Albanese et al., 2013). Isolated dystonia (ID) affects at least the trunk and two other
5 body parts, is not associated with other neurological features, and can be genetic or idiopathic.
6 In ID, neck and face impairments may contribute to speech alteration, which is frequent and
7 manifests through degradation of articulation and intelligibility, a hoarse and strained voice,
8 with excessive variations of intensity and vocal stops (Duffy, 2013). Most of the studies on
9 “hyperkinetic dysarthria” are mainly based on the clinical characterization of speech
10 alterations provided by the classification of dysarthrias made by (Darley et al., 1969). Four
11 main characteristics of speech in dystonia were provided: articulatory inaccuracy, phonatory
12 stenosis, prosodic excess and prosodic insufficiency. *Articulatory inaccuracy* is characterized
13 by imprecise consonants, vowels distorted and irregular articulatory breakdown. *Phonatory*
14 *stenosis* refers to a disturbance of voice quality; perceptually, dystonic patients’ voice can be
15 harsh, strained or even strangled with excessive loudness variation and voice breaks. This
16 alteration of voice quality also contributes to dysprosody (Duffy, 2013). In fact, *prosodic*
17 *excess* is characterized by a slow rate, excess stress, lengthening of pauses and phonemes,
18 whereas *prosodic insufficiency* manifests by monopitch, monoloudness and reduced stress
19 (Darley et al., 1969).

20
21 Hyperkinetic dysarthria has been studied in various focal dystonias (Barkmeier-Kraemer &
22 Clark, 2017). In **cervical dystonia**, acoustic analyses demonstrated reductions in Alternative
23 Motion Rate (AMR), Sequential Motion Rate (SMR), consonant duration (/ s / and / z /),
24 maximum phonation time (MPT) and HNR, and increased jitter, shimmer, and vowel

1
2
3 25 duration; a reduction of pitch and an increase of pitch range was reported only for women (La
4
5 26 Pointe et al., 1994; in Duffy, 2013). Dysarthric speech is often present in **oromandibular**
6
7
8 27 **dystonia**, manifesting by imprecise consonants with a co-articulation alteration, harsh voice,
9
10 28 intensity fluctuation, hypernasality and disrupted breathing (Kreisler et al., 2016). Speech in
11
12 29 oromandibular dystonia is heterogeneous and interestingly, it has been shown that an
13
14 30 associated **spasmodic dysphonia** is also quite frequent (Kreisler et al., 2016). **Adductor**
15
16 31 **spasmodic dysphonia** is characterized by an over-adduction of the vocal folds, which causes
17
18 32 a strangled voice and/or vocal stoppages (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). Duffy (2013)
19
20 33 reports some acoustic features such as phonatory breaks, aperiodicity, breakdown of formant
21
22 34 structures, high variability of fundamental frequency (F0), loudness fluctuations, increased of
23
24 35 jitter and shimmer, slow speech rate, and a tendency to the reduction of the F0 and loudness.
25
26
27 36 **Abductor spasmodic dysphonia** is characterized by an over-abduction of the vocal folds,
28
29 37 associated with the production of voiceless phonemes, long breaks with breath difficulty,
30
31 38 and/or pitch breaks during conversation (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). As for the
32
33 39 adductor spasmodic dysphonia, aperiodicity, phonatory breaks and frequency changes can be
34
35 40 also found in abductor spasmodic dysphonia (Edgar et al., 2001). Associated acoustic features
36
37 41 have been reported, such as a loss of energy and structure breakdown in formants, loudness
38
39 42 fluctuations, extension of the voice onset time for the voiceless consonants, an increase of F0
40
41 43 mean and articulation time during sentence production (Duffy, 2013).
42
43 44
44
45 45 Although dysarthria in dystonia is complex and heterogeneous, its assessment is usually
46
47 46 based on clinical evaluations that may not comprehend the diversity and complexity of speech
48
49 47 involvement (Burke et al., 1985). Clinicians usually rate speech using specific rating scales,
50
51 48 which include only one item of speech (*e.g.*, Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale,
52
53 49 BFM-DRS (Burke et al., 1985). The BFM-DRS also includes the patient's subjective rating of
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 50 speech and swallowing, which contributes to a more thorough evaluation (Albanese et al.,
5
6 51 2013). Moreover, specific clinical assessments devoted to the evaluation of speech organ
7
8 52 functioning are also of utmost importance. They involve larger rating scales (e.g., Frenchay
9
10 53 Dysarthria Assessment (Enderby & Palmer, 2008) where different functions are examined
11
12 54 according to several contributors of speech dimensions (e.g., respiration, larynx, lips, jaw,
13
14 55 mouth, tongue), often using specific oromotor tasks (e.g. oral diadochokinesis, sequential
15
16 56 motion rate) and evaluating articulatory and prosodic deficits; speech intelligibility is also
17
18 57 examined. The global assessment of voice impairment can be rated using the GRBAS scale
19
20 58 (Grade, Roughness, Breathiness, Asthenia, Strain; Hirano, 1981).
21
22
23
24 59
25
26 60 Clinico-perceptual studies of speech in dystonia are mainstream in scientific literature,
27
28 61 regardless the phenomenology or the etiology of the disease. Parameters identified as
29
30 62 perceptually deviant are difficult to distinguish between dysarthria in dystonia and other types
31
32 63 of dysarthria (Zyski & Weisiger, 1987) and thus, it has been suggested that acoustic analyses
33
34 64 are essential and much needed to better identify, objectively, the deviant features of dysarthria
35
36 65 in dystonia (Kent et al., 1999). Actually, studies on spasmodic dysphonia and essential vocal
37
38 66 tremor show that additional assessments are essential to better characterize concomitant
39
40 67 speech disorders and inform differential diagnosis (Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017). As
41
42 68 mentioned recently (Kreisler et al., 2016), very few acoustic studies have been conducted on
43
44 69 speech in dystonic patients, and same in isolated generalized dystonia (IGD). In this context,
45
46 70 our case-control study provides preliminary, qualitative and quantitative assessments of
47
48 71 speech/voice deficits in patients with IGD.
49
50
51
52
53
54 72
55
56 73
57
58 74 **Methods**
59
60

1
2
3 75 **Participants**
4
5 76 Eleven patients with isolated generalized dystonia (IGD) and 11 healthy age- and sex-
6
7 77 matched controls (8 women, mean age=42.6±13.2 years, range [24-65]; 3 men, mean
8
9 78 age=31.7±12.6 years, range [20-45]), without any speech/voice disorder and neurological
10
11 79 history, participated in this study (**Table 1**); patients were recruited from the university
12
13 80 hospitals of Grenoble, Paris, Nantes and Bordeaux (France), as part of a multicentre study
14
15 81 (SPIDY3 clinical trial P060235, CPP3207, ENR2006-A00477-44, IDRCB2006-A00477-44).
16
17 82 Beforehand, all participants signed an informed consent form, in accordance with the
18
19 83 Declaration of Helsinki.
20
21
22
23
24 84
25
26 85 **Clinical assessments**
27
28 86 The neurological assessment was performed by neurologists using the BFM-DRS (Burke et
29
30 87 al., 1985). Neurologists were specialized in Movement Disorders and dystonia; they
31
32 88 performed all evaluations, based on video recordings. They were not blind and knew that
33
34 89 evaluations were performed for IGD patients. They evaluated the patients separately, and then
35
36 90 discussed together to reach a consensual evaluation. The cranio-cervical dystonia self-
37
38 91 questionnaire (CDQ24; Muller, 2004) and was used to report the impact on daily-living
39
40 92 activities. The 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) is a quality of life self-
41
42 93 questionnaire, which examines four physical and four mental subdomains, scored from 0
43
44 94 (maximal disturbance) to 100 (normal) (Ware & Sherbourne, 1992). Perceptual/clinical
45
46 95 assessments of dysphonia and dysarthria were performed by a speech language pathologist
47
48 96 (intra-class correlations - ICC = 0.97), using the GRBAS scale (Grade, Roughness,
49
50 97 Breathiness, Asthenia, Strain; Hirano, 1981) and the perceptual assessment of the *Batterie*
51
52 98 *d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie* (BECD - French version of the Dysarthria Clinical
53
54 99 Evaluation Battery; Auzou & Rolland-Monnoury, 2006). The GRBAS is a subjective
55
56
57
58
59
60

1
2
3 100 evaluation of voice quality and each of the five features is scored from 0 (normal) to 3 (severe
4
5 101 dysphonia). The perceptual assessment of the BECD is based on the scoring of features of
6
7 102 voice, articulation, prosody, respiration, and intelligibility; 35 criteria are scored from 0
8
9 103 (normal) to 4 (severely impaired).

10
11
12 104

13
14
15 105

16
17 106 **Speech recording procedure and acoustic parameters**

18
19 107 Each participant was recorded in a quiet, non-soundproof room. A head-mounted microphone
20
21 108 (AKG®, model K440, Vienna, Austria) connected to a digital voice-recorder (Microtrack
22
23 109 24/92, M-Audio®-Avid®, Burlington, USA; Marantz PMD661 MKII recorder, USA) were
24
25 110 used. Each participant was instructed to perform four speech production tasks (details in
26
27 111 **Annex 1**): maximal sustained vowel /a/; 3-second sustained vowel /a/; oral sequential motion
28
29 112 rate (SMR – namely, the repetition of the pseudoword /pataka/); and text reading. Before
30
31 113 analyses, audio files were blindly pre-processed (labelled, segmented and extracted) using a
32
33 114 specific software (Praat <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>) and acoustic analyses were semi-
34
35 115 automatically performed for the measurement of speech parameters referring to
36
37 116 aerophonatory control, voice quality, supralaryngeal articulatory control and prosodic features
38
39 117 (details in **Annex 1**). Intra-class correlations (ICC) were calculated in order to ensure the
40
41 118 intra-rater reliability of this data pre-processing step, which demonstrated good-to-excellent
42
43 119 consistency (ICC > 0.878).

44
45
46 120

47
48 121 **Speech intelligibility auditory jury**

49
50 122 Participants produced words and sentences selected randomly from predefined sets (details in
51
52 123 **Annex 1**), which were also recorded. These productions were further presented, randomly, to
53
54 124 an auditory jury composed of nine listeners (mean age=27.8±9.1 years), who was recruited
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 125 according to the following criteria: French native speakers without any auditory, visual,
5
6 126 neurologic or speech/language disorders; untrained and naïve about the aim of the experiment
7
8 127 and in terms of dysarthric speech knowledge. They listened to the stimuli individually, with
9
10 128 earphones, in a quiet room; ratings of all subjects have been averaged. Inter-class correlations
11
12 129 confirmed the inter-rater reliability (ICC = 0.761).

13
14 130

15
16
17 131

18 19 132 **Statistical analyses**

20
21 133 Statistical analyses were performed using Rstudio (Version 1.1.456 – © 2009-2018 RStudio,
22
23 134 Inc). As data were not normally distributed (Shapiro-Wilk test), group comparisons (HC vs.
24
25 135 patients with IGD) were performed using non-parametric statistics (Wilcoxon's tests) for the
26
27 136 predefined parameters. Correlation analyses (Spearman's ρ with Holm's correction) between
28
29 137 all acoustic and clinical/perceptual variables, including speech intelligibility scores, were also
30
31 138 performed for IGD patients; the significant statistical threshold was set at $p < 0.05$. To examine
32
33 139 single-case differences between each IGD patient and the HC group, we used
34
35 140 the [Singlims ES.exe](#) program developed by (Crawford, Garthwaite, & Porter, 2010). This
36
37 141 method provides estimates of the effect size for the difference of the mean \pm SD of every
38
39 142 variable between each IGD single-case and the control group (as an effect size index and the t
40
41 143 value statistically significant at 0.05).

42
43
44
45
46 144

47 48 49 145 **Results**

50 51 146 **Clinical/perceptual assessments, speech intelligibility & self-assessments**

52
53 147 BFM-DRS scores were highly heterogeneous across IGD patients (range=9.5-82), with an
54
55 148 average of 38.3 ± 24.6 (Table 1.a). Regarding the speech/swallowing item (maximal score =
56
57 149 16), 2/11 patients displayed a score between eight and 16, 2/11 patients a score between four
58
59
60

1
2
3
4 150 and eight, and 7/11 patients a score below four. Oromandibular dystonia (mouth item,
5
6 151 maximal score = 16) was displayed in 5/11 patients (score above 2); trunk dystonia (trunk
7
8 152 item, maximal score = 24) was displayed in 7/11 patients (score above 4); and cervical
9
10 153 dystonia (neck item, maximal score = 24) was present in 9/11 patients (score above 4). Five
11
12 154 out of these nine patients also displayed medium to severe dysphonia (score $G > 2$ of the
13
14 155 GRBAS scale; **Table 1.b**) and four patients have severe dysarthria (Perceptive score of the
15
16 156 BECD > 10 ; **Table 1.c**). For the entire patient population, the GRBAS and the BECD scores
17
18 157 (**Figure 1**) were heterogeneously distributed across all participants (BECD individual scores
19
20 158 detailed in **Annex 2**). The scores of the self-assessments (SF-36 and CDQ-24) reports the
21
22 159 important variability of IGD patients (Table 3.1, B). SF-36 score (mean of 57.6 ± 19.3) and
23
24 160 CDQ-24 score (mean of 65.1 ± 14.8) are heterogeneous in our group of patients (**Table 1.e**).
25
26
27
28
29
30
31
32

33 163 ----- Please insert Figure 1 about here -----
34
35
36
37
38
39

40 166 Finally, speech intelligibility (**Table 1.f**) of the IGD patients and assessed by an auditory jury
41
42 167 was significantly ($p=0.003$) reduced (74%), when compared to HC (93%). Voice/speech was
43
44 168 qualitatively evaluated as “abnormal but clear” (score 1.2 ± 1.2) for ID patients, which was
45
46 169 significantly ($p=0.007$) different from the normal range of the HC (0.2 ± 0.1).
47
48
49
50

51 171 ----- Please insert Table 1 about here -----
52
53
54
55

56 173 **Acoustic parameters**
57
58
59
60

1
2
3
4 174 Most of the acoustic parameters calculated from the maximum (**Table 2.a**) and 3-second
5
6 175 (**Table 2.b**) sustained vowels /a/ demonstrated significant group differences between HC and
7
8 176 patients with IGD, confirming deficits of phonation and aerophonatory control. Single-case
9
10 177 statistics highlighted individually these trends (**Table 3.b**), except for the MPT (**Table 3.a**).
11
12 178 For the sequential motion rate task (SMR), no significant group difference was found for all
13
14 179 variables (**Table 2.c**). However, the single case analysis showed that patient P06, when
15
16 180 compared to the HC group (**Table 3.c**), had significant impairments for the articulatory rate,
17
18 181 speech and pause proportions ($t < 0.05$). For the text reading, SPL variability differed
19
20 182 significantly ($p < 0.05$) between HC and IGD patients (**Table 2.d**). No significant statistical
21
22 183 difference was found between groups for the other variables extracted from the text reading.
23
24 184 However, the single case analysis showed that patients P01, P02, P03 and P05, when
25
26 185 compared to the HC group (**Table 3.d**), had significant impairments ($t < 0.05$), described as
27
28 186 following. Patient P03 had a decrease in the number of syllables (omission of 16 syllables, in
29
30 187 average) and conversely, patients P02 and P05 had a higher number of syllables (11 and 13
31
32 188 repeated syllables, respectively). Patient P05 had more pauses, an increase of pause duration
33
34 189 and a slower speech rate. Total text duration and total speech duration were longer in patients
35
36 190 P01, P03 and P05. A slower articulatory rate was found for the patients P01 and P03.
37
38
39
40
41
42
43

44 192 ----- Please insert Table 2 about here -----

45 193 ----- Please insert Table 3 about here -----

46
47
48
49 194

50 51 195 **Correlation analyses**

52
53 196 Significant correlations ($\rho > -0.90$; $p < 0.05$) were found between the MPT and several clinical
54
55 197 assessments and perceptual speech evaluation (**Table 4.a**): speech/swallowing item of the
56
57 198 BFM-DRS, the qualitative evaluation of speech intelligibility and voice quality assessed by
58
59
60

1
2
3
4 199 the GRBAS. Short MPTs, reflecting a difficulty of aerophonatory control, were correlated
5
6 200 with high scores (*i.e.*, altered function) of clinical/perceptual speech and voice assessments.
7
8 201 SPL variability (SD) and the R-dimension of the GRBAS were significantly correlated
9
10 202 ($\rho > 0.94$; $p = 0.01$), voice roughness being associated with a highly variable SPL. Speech rate
11
12 203 was significantly correlated with the S-dimension of the GRBAS ($\rho > 0.92$; $p = 0.04$) and the
13
14 204 BECD naturalness/bizarreness item ($\rho > 0.94$; $p = 0.02$). Articulatory rate was also correlated
15
16 205 significantly with the naturalness/bizarreness BECD item ($\rho > 0.94$; $p = 0.02$). Finally, as
17
18 206 expected, significant correlations ($p < 0.05$) were found for acoustics parameters between them
19
20 207 (**Table 4.b**), and for clinical/perceptual assessments between them (**Table 4.c**). No correlation
21
22 208 was found between patient-reported outcome measures (CDQ-24 and SF-36) and any other
23
24 209 clinical score and acoustic parameters.
25
26
27
28
29

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

----- Please insert Table 4 about here -----

210
211
212

213 Discussion

214 Our exploratory study provides novel results objectifying with acoustic measures
215 voice/speech impairments that can be considered as consequences of dystonic expressions in
216 patients with IGD (Duffy, 2013). Acoustic analysis of voice/speech can extract measures that
217 are important to monitor quantitatively changes across disease progression or the effects of
218 therapeutic strategies (Kent et al., 1999; Ruzs et al., 2011). Such measures are of interest to
219 complement perceptual and clinical ratings, in order to possibly adjust treatment management.
220
221 MPT was altered for all patients compared with controls, and it appears a rather good
222 indicator of the aero-phonatory control and stability between the respiratory and phonatory
223 systems. However, this was not objectified when using the single-case individual statistics.

1
2
3 224 MPT was correlated with the qualitative evaluation of the voice/speech intelligibility (by the
4
5 225 auditory jury), the BFMDRS speech/swallowing item, the GRBAS subscores G (grade) and A
6
7 226 (asthenia). Actually, the shorter the MPT, the more severe the clinical assessment of speech
8
9 227 and voice quality. The correlation between the MPT and the subscore A of the GRBAS, could
10
11 228 also underlie a mechanism explaining potentially the observed loss of loudness in the patients
12
13 229 studied here (Hirano, 1981). Alteration of respiratory control *per se* may contribute to the
14
15 230 decrease in MPT, by reducing oral airflow. In fact, faster respiratory rate, less breathing
16
17 231 rhythmic patterns, decreased lung volume, apnea-like periods with decreased arterial blood
18
19 232 flow during quiet breathing and monologue have been reported in patients with IGD
20
21 233 (LaBlance & Rutherford, 1991). Our findings seem to be in line with these physiological
22
23 234 manifestations. Speech intelligibility was significantly altered in our patients with IGD, as a
24
25 235 consequence of several disorders among which alterations of respiratory dynamics (LaBlance
26
27 236 & Rutherford, 1991). Trunk dystonia can also affect voice/speech by generating abnormal
28
29 237 respiratory movements (Duffy, 2013, p. 205), possibly contributing to the phonatory stenosis
30
31 238 described by (Darley et al., 1969).
32
33 239
34
35 240 The clinical/perceptual ratings performed using the BECD reported that only 4/11 patients
36
37 241 had a moderate-to-severe impairment of voice quality. However, group comparisons of
38
39 242 acoustic parameters displayed significant differences between HC and IGD patients. Patients
40
41 243 with IGD showed in our study increased F0 and loudness variations, and a higher number of
42
43 244 voice breaks, confirming specific features of hyperkinetic dysarthria (Duffy, 2013).
44
45 245 Alterations of loudness, HNR and shimmer were found for all patients, highlighting the
46
47 246 importance of dysphonia among the speech and voice deficits in IGD, as previously suggested
48
49 247 in patients with oromandibular dystonia who also presented with dysphonia (Kreislner et al.,
50
51 248 2016). Dysphonia evaluated clinically by the GRBAS scale was reported for five patients out
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 249 of the 11 studied. Moreover, nine patients out of the 11 studied displayed cervical dystonia,
4
5 250 which can also affect voice/speech by generating torsions of the neck and/or participating in
6
7 251 the elevation of the larynx (Duffy, 2013). Consequently, it could be argued here that
8
9 252 complementary to perceptual assessments, acoustic analysis of voice/speech features can
10
11 253 objectify importantly and more precisely subtle deficits that could contribute to both
12
13 254 description and management of voice/speech deficits.
14
15 255
16
17 256 More globally, the pathophysiology of IGD is supported by an activity imbalance between the
18
19 257 direct and indirect pathways on the cortico-subcortical motor loop (Hendrix & Vitek, 2012;
20
21 258 Vitek, 2002). The partially reduced activity of the internal pallidum can alter the inhibition of
22
23 259 involuntary muscular contractions (Hendrix & Vitek, 2012; Vitek, 2002). Neurophysiological
24
25 260 alterations in spasmodic dysphonia have recently been reviewed (Mor, Simonyan, & Blitzer,
26
27 261 2018). Dysfunction of the sensorimotor cortex and basal ganglia-thalamo-cortical loop is
28
29 262 involved in the laryngeal impairment in SD, the internal pallidum being underactivated
30
31 263 (Kiyuna et al., 2014; Simonyan et al., 2009). Thus, as for Spasmodic Dysphonia, the study of
32
33 264 neuroanatomical correlates and multiparametric assessment for the diagnosis and
34
35 265 management of speech disorders is essential in the IGD (Siemons-Lühring et al., 2009).
36
37 266 Indeed, dystonia of any anatomical structure involved in the speech system can have
38
39 267 prominent effects on prosody (Duffy, 2013).
40
41 268
42
43 269 When exploring differences between HC and patients with IGD, our patients displayed a so-
44
45 270 called *prosodic insufficiency* associated with a decreased loudness variation, *i.e.* a
46
47 271 monoloudness. We did not find any significant difference between groups supporting any a
48
49 272 *prosodic excess*. However, our single-case findings pointed out a trend towards an impairment
50
51 273 of speech temporal organization for 4 patients with IGD patients, as revealed by several
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 274 bradylalic characteristics (Darley et al., 1969) : lower speech and articulatory rates, and
5
6 275 increased or decreased number of syllables, total speech duration, total text reading duration,
7
8 276 total duration and number of pauses were found for some patients with IGD, when compared
9
10 277 to HC. For the text reading, IGD patients presented with slower speech and articulation rates,
11
12 278 together with a strained voice and an alteration of speech naturalness. Such an alteration of
13
14 279 speech temporal organization can be interpreted by the relationship with the degree of severity
15
16 280 of dysarthria: actually, patients with a BECD perceptual score above 10/20 have also an
17
18 281 impairment of prosodic parameters. More particularly, for example, data of patient P06 (who
19
20 282 was assessed with 20/20 at the BECD perceptual score) were discarded from the analyses
21
22 283 because of a very severe dysarthria, the presence of cervical dystonia, oromandibular and
23
24 284 difficulties of speech/swallowing. While in the description of Darley *et al.* (1969) dysprosody
25
26 285 appeared as an almost systematic cluster present in hyperkinetic dysarthria, such prosody
27
28 286 impairment was not found in all patients with ID we studied here. Further studies focusing on
29
30 287 dysprosodic features in IGD patients are still needed in order to draw more robust conclusions
31
32 288 on this point.
33
34 289
35
36
37
38
39
40 290 A more general alteration of speech temporal organization seems to be displayed by the
41
42 291 patients studied here, in relation with the alteration of assembling laryngeal and
43
44 292 supralaryngeal gestures into “motor plans” for syllables and words (Ackermann, Hage, &
45
46 293 Ziegler, 2014). This might have been the case for our patients in the text reading as it is a
47
48 294 more complex task than, for example, the SMR that was rather preserved in patients with IGD
49
50 295 when compared with HC. As we pointed out here, variability of speech impairment can be
51
52 296 explained by the site of the body parts affected; moreover, the age of disease onset, duration
53
54 297 and severity also contribute to the expression of dysarthria and dysphonia in IGD (Tripoliti,
55
56 298 2007).
57
58
59
60

1
2
3 299
4
5 300 We have to acknowledge here that the number of patients included in this study can be a
6
7 301 limitation to generalization of speech impairment in IGD, as well as the limited speech
8
9 302 production samples acquired and the unbalanced sex distribution of our patient group. Since
10
11 303 data of acoustic features of speech impairments in IGD are still missing in the literature, our
12
13 304 study provided original preliminary results that will contribute to define the most relevant
14
15 305 acoustic parameters able to characterize speech/voice deficits in patients with IGD. From this
16
17 306 perspective, we pointed out that MPT, an easy-to-acquire speech parameter, represents a
18
19 307 relevant indicator of altered aerophonatory control in patients with IGD.
20
21
22
23
24 308

25 26 309 **Conclusions**

27
28 310 Our findings support the relevance of performing both clinical/perceptual (subjective)
29
30 311 assessments and (objective) acoustic measurements in order to capture the severity of
31
32 312 speech/voice impairment and quantify alterations of several speech dimensions (Albanese et
33
34 313 al., 2013, p. 9). Due to the heterogeneity of dystonia symptoms, and the multiple aspects of
35
36 314 speech dimensions impairment, there will be a need of creating several subgroups from a
37
38 315 larger cohort of IGD patients, underlying specific phenotypes of patients. A multi-parametric
39
40 316 approach should also be considered when assessing speech/voice deficits in IGD (Kreisler et
41
42 317 al., 2016), including patient-related outcome measures, in order to provide a more holistic
43
44 318 perspective. Studying speech/voice deficits in IGD is much needed to further question the
45
46 319 implication of basal ganglia in such functions in movement disorders (Nikolova et al., 2011).
47
48
49
50

51
52 320

53 54 55 **Author contributions**

56
57 DG, MV and SP were responsible for the conception and design of the study. All
58
59 collaborators of the French SPIDY3 study group were responsible for data collection and
60

1
2
3 clinical evaluations locally in each hospital. MCC, RB, SR, LVD, CAC and SP performed the
4
5 data analyses. MCC, RB, DG, MV and SP interpreted the data. MCC drafted the article,
6
7 which was critically revised by all authors. All authors have approved the final version of the
8
9 manuscript.

10 11 12 13 **Acknowledgements**

14
15 The authors would like to thank the patients and the healthy controls who accepted to
16
17 volunteer in this study. The SPIDY3 clinical trial was funded by a French Programme
18
19 Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), project number AOM06096, for which the
20
21 sponsor was the Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) of the
22
23 Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). They also thank the Département de la
24
25 Recherche Clinique et du Développement (DRCD) of the Assistance Publique Hôpitaux de
26
27 Paris (AP-HP), Cécile Jourdain and the Clinical Investigation Centre (CIC) of Paris. They
28
29 particularly thank all the collaborators of the French SPIDY3 study group: in *Bordeaux*,
30
31 Burbaud P., Guehl D., Benazzouz A., Machado S., Rougier A., and Cuny E.; in *Grenoble*:
32
33 Krack P., Fraix V., Ardouin C., Seigneuret E., Chabardès S., Lebas J-F., Grand S., and Pollak
34
35 P.; in *Lille*, Defebvre L., Kreisler A., Simonin C., Destee A., Dujardin K., Blond S., Touzé G.,
36
37 Delmaire C., and Cassim F.; in *Lyon*, Broussolle E., Thobois S., Bouvard M., Mertens P.,
38
39 Guenot M., and Hermier M.; in *Nantes*: Damier P., Derkinderen P., Raoul S., Auffray-
40
41 Calvier E., and Péréon Y.; in *Paris*, Roze E., Welter M-L., Czernecki V., Cornu P., Karachi
42
43 C., Navarro M-S., Dormont D., Lehericy S., Pidoux B., and Yelnik J.

44 45 46 47 48 49 50 51 **References**

52
53 Ackermann, H., Hage, S. R., & Ziegler, W. (2014). Brain mechanisms of acoustic
54
55 communication in humans and nonhuman primates: An evolutionary perspective. *Behavioral*
56
57 *and Brain Sciences*, 37(06), 529–546. <https://doi.org/10.1017/S0140525X13003099>
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Albanese, A., Sorbo, F. D., Comella, C., Jinnah, H. A., Mink, J. W., Post, B., ... Schrag, A. (2013). Dystonia rating scales: Critique and recommendations: *Dystonia Rating Scales. Movement Disorders*, 28(7), 874–883. <https://doi.org/10.1002/mds.25579>
- Auzou, P., & Rolland-Monnoury, V. (2006). *BECD: Batterie d'évaluation clinique de la dysarthrie*. Isbergues: Ortho édition.
- Barkmeier-Kraemer, J. M., & Clark, H. M. (2017). Speech–Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic Disorders Affecting Speech and Swallowing Function. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, Tremor and Other Hyperkinetic Movements-. <https://doi.org/10.7916/d8z32b30>
- Burke, R. E., Fahn, S., Marsden, C. D., Bressman, S. B., Moskowitz, C., & Friedman, J. (1985). Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*, 35(1), 73–77.
- Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Porter, S. (2010). Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology: Rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, 27(3), 245–260. <https://doi.org/10.1080/02643294.2010.513967>
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(3), 462–496.
- Duffy, J. R. (2013). *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management* (Third edition). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Edgar, J. D., Sapienza, C. M., Bidus, K., & Ludlow, C. L. (2001). Acoustic Measures of Symptoms in Abductor Spasmodic Dysphonia. *Journal of Voice*, 15(3), 362–372. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(01\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(01)00038-8)
- Enderby, P. M., Palmer, R., & Pro-Ed (Firm). (2008). *Frenchay Dysarthria Assessment*

- 1
2
3
4 (FDA-2) (2nd ed.). Retrieved from <https://books.google.fr/books?id=BOqDZwEACAAJ>
5
6 Hendrix, C. M., & Vitek, J. L. (2012). Toward a network model of dystonia: Toward a
7
8 network model of dystonia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265(1), 46–55.
9
10 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06692.x>
11
12
13 Hirano, M. (1981). *Clinical examination of voice*. Wien ; New York: Springer-Verlag.
14
15
16 Kent, R. D., Weismer, G., Kent, J. F., Vorperian, H. K., & Duffy, J. R. (1999). Acoustic
17
18 studies of dysarthric speech: Methods, progress, and potential. *Journal of Communication*
19
20 *Disorders*, 32(3), 141–180, 183–186; quiz 181–183, 187–189.
21
22
23 Kiyuna, A., Maeda, H., Higa, A., Shingaki, K., Uehara, T., & Suzuki, M. (2014). Brain
24
25 activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia. *Auris*
26
27 *Nasus Larynx*, 41(3), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.10.017>
28
29
30 Kreisler, A., Verpraet, A.-C., Veit, S., Pennel-Ployart, O., Béhal, H., Duhamel, A., & Destée,
31
32 A. (2016). Clinical Characteristics of Voice, Speech, and Swallowing Disorders in
33
34 Oromandibular Dystonia. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 59(5), 940.
35
36 https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-15-0169
37
38
39 LaBlance, G. R., & Rutherford, D. R. (1991). Respiratory dynamics and speech intelligibility
40
41 in speakers with generalized dystonia. *Journal of Communication Disorders*, 24(2), 141–156.
42
43
44 La Pointe LL, Case JL, Duanne DD. Perceptual- acoustic speech and voice characteristics of
45
46 subjects with spasmodic torticollis. In Till JA, Yorkston KM, Beukelman DR (eds). *Motor*
47
48 *Speech Disorders : advances in assessment and treatment*. Paul H Brookes. Baltimore. 1994,
49
50 pp 57-64.
51
52
53 Mor, N., Simonyan, K., & Blitzer, A. (2018). Central voice production and pathophysiology
54
55 of spasmodic dysphonia: Central Voice Production and SD. *The Laryngoscope*, 128(1), 177–
56
57 183. <https://doi.org/10.1002/lary.26655>
58
59
60

- 1
2
3 Muller, J. (2004). Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): Development and
4 validation of a disease-specific quality of life instrument. *Journal of Neurology, Neurosurgery*
5 & *Psychiatry*, 75(5), 749–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.013441>
6
7
8
9
10 Nikolova, Z. T., Fellbrich, A., Born, J., Dengler, R., & Schröder, C. (2011). Deficient
11 recognition of emotional prosody in primary focal dystonia: Recognition of emotional
12 prosody in primary focal dystonia. *European Journal of Neurology*, 18(2), 329–336.
13
14
15
16
17 <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03144.x>
18
19
20 Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H., & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic
21 measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated
22 Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 129(1), 350–367.
23
24
25
26
27 <https://doi.org/10.1121/1.3514381>
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- Siemons-Lühring, D. I., Moerman, M., Martens, J.-P., Deuster, D., Müller, F., & Dejonckere, P. (2009). Spasmodic dysphonia, perceptual and acoustic analysis: Presenting new diagnostic tools. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 266(12), 1915–1922. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0995-7>
- Simonyan, K., Tovar-Moll, F., Ostuni, J., Hallett, M., Lewin-Smith, M. R., Rushing, E. J., ... Ludlow, C. L. (2009). *Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: A combined DTI and neuropathological study*. 24.
- Vitek, J. L. (2002). Pathophysiology of dystonia: A neuronal model. *Movement Disorders*, 17(S3), S49–S62. <https://doi.org/10.1002/mds.10142>
- Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6), 473–483.
- Zyski, B. J., & Weisiger, B. E. (1987). Identification of dysarthria types based on perceptual analysis. *Journal of Communication Disorders*, 20(5), 367–378.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure caption

Figure 1. Individual profiles of the perceptual assessment of speech in patients with IGD.

The 5 “global” criteria of the perceptual assessment of the French Dysarthria Clinical Evaluation Battery (*Batterie d’Evaluation Clinique de la Dysarthrie* – BECD; Auzou & Rolland-Monnoury, 2006) are used here to create a “global” perceptual profile of the patients.

Panel A. Presentation of the five criteria and visualization of all patients in the same diagram.

Panel B. Individual profiles of patients. Patients have been grouped according to the similarity of their profile.

Table 1. Demographics, clinical/perceptual assessments and self-questionnaires of daily-living activities in patients with IGD.

	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	Mean \pm standard deviation
Age	38	24	30	40	35	20	44	35	51	56	66	40.4 \pm 13.6
Disease duration (years)	31	18	20	20	25	childhood	31	14	4	2	7	17.2 \pm 10.4
a. clinical assessment of dystonia												
BFM-DRS Total (0-120)	73.5	30.5	30	23	64.5	82	22	14	27	45	9.5	38.3 \pm 24.6
BFM-DRS Speech/Swallowing (0-16)	9	0	4	2	6	12	0	2	1	1	0	3.4 \pm 4
BFM-DRS Mouth (0-16)	4.5	0	2	0.5	0	8	0	0	6	6	0.5	2.5 \pm 3
BFM-DRS Trunk (0-24)	12	1	0	4	12	8	0	4	12	12	0	5.9 \pm 5.4
BFM-DRS Neck (0-24)	8	6	6	2	4	6	6	4	6	3	8	5.4 \pm 1.9
b. clinical assessment of voice												
G (0-3)	3	1	3	2	3	3	0	1	1	1	1	1.7 \pm 1.1
R (0-3)	3	0	3	2	2	3	0	0	0	0	0	1.2 \pm 1.4
B (0-3)	3	1	3	3	1	3	0	1	1	1	1	1.4 \pm 0.2
A (0-3)	3	1	3	2	3	3	0	1	1	1	0	1.7 \pm 1.2
S (0-3)	3	0	3	1	3	3	0	1	1	0	1	1.4 \pm 1.4
c. clinical assessment of dysarthria												
BECD total (0-140)	69	35	76	25	58	87	7	10	17	29	20	39.4 \pm 28.2
BECD Perceptive score (0-20)	18	6	19	7	11	20	2	3	4	7	5	9.3 \pm 6.7
BECD Voice quality (0-4)	4	1	4	2	1	4	1	1	1	1	1	1.9 \pm 1.4
BECD Articulatory accuracy (0-4)	4	1	4	1	2	4	0	0	1	2	1	1.8 \pm 1.5
BECD Prosody (0-4)	2	3	3	2	3	4	4	1	1	2	1	2.0 \pm 1.2
BECD Intelligibility (0-4)	4	0	4	0	1	4	0	0	0	0	0	1.2 \pm 1.8
BECD Naturalness/bizareness (0-4)	4	1	4	2	4	4	1	1	1	2	2	2.4 \pm 1.4
e. self-assessment of quality f=of life												
SF-36 Total (0-100)	40.7	85.3	72.6	72.8	36.3	67.6	85.1	49.7	37.2	41.7	44.3	57.6 \pm 19.3
CDQ-24 Total (0-100)	46	60	68	60	53	68	64	46	91	72	88	65.1 \pm 14.8
f. intelligibility of speech												
Speech intelligibility auditory jury (%)	65%	85%	53%	87%	75%	5%	95%	90%	75%	77%	80%	93% \pm 2%
Qualitative rating of intelligibility	2.2	0.1	1.9	0.7	1.0	3.0	0.3	0.3	0.7	0.6	0.3	0.3 \pm 0.08

Burke Fahn Marsden-Dystonia Rating Scale (BFM-DRS ; Burke et al., 1985); GRBAS scale (Hirano, 1981) ; Grade, Roughness, Breathness, Asthenia, Strain; BECD : French Dysarthria Clinical Evaluation Battery (*Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie* – Auzou & Rolland-Monnoury, 2006); SF-36 : 36-Item Short Form Health Survey (Ware & Sherbourne, 1992); CDQ-24: 24-item Cervical Dystonia Questionnaire (Muller, 2004).

Table 2. Patients with IGD and control participants between-group comparisons of speech parameters for the following tasks: (a) maximum sustenance of vowel /a/, (b) 3-second sustenance vowel /a/, (c) oral Sequential Motion Rate (SMR) and (d) text reading.

	HC	IGD	p-value
a. Maximum sustenance of vowel /a/			
Maximum Phonation Time (sec)	15.2 ± 6.8	9.2 ± 5.1	0.005
Mean of voice breaks	0.05 ± 0.2	3.1 ± 5.3	0.001
b. 3-second sustenance vowel /a/			
F0 – men (mean, Hz)	102.5 ± 25.3	112.3 ± 19.3	0.046
F0 – women (mean, Hz)	194.8 ± 20.4	188.5 ± 20.5	0.266
Standard deviation of F0 (Hz)	1.6 ± 0.7	7.7 ± 13.3	0.000
Jitter (% local)	1% ± 0%	1% ± 1%	0.327
SPL (mean, dB)	75.4 ± 3.1	65.0 ± 11.5	0.000
Standard deviation of SPL (dB)	0.8 ± 0.5	1.9 ± 1.3	0.000
Shimmer (% local)	2% ± 1%	6% ± 6%	0.000
HNR (dB)	26.7 ± 2.4	19.4 ± 6.0	0.000
c. Oral Sequential Motion Rate task			
Articulatory rate (sec)	5.3 ± 0.9	4.2 ± 2.1	0.365
Speech proportion (sec)	0.9 ± 0.09	0.9 ± 0.9	0.397
Pause proportion (sec)	0.1 ± 0.09	0.2 ± 0.1	0.421
Index	0.2 ± 0.09	0.2 ± 0.2	0.638
d. Text reading			
Standard deviation of F0 (Hz)	27.6 ± 13.7	32.3 ± 17.6	0.197
Standard deviation of SPL (dB)	10.6 ± 3.6	8.3 ± 2.8	0.007
Total text duration (sec)	60.6 ± 7.5	67.2 ± 14.6	0.973
Total speech duration (sec)	48.04 ± 3.7	51.0 ± 7.1	0.918
Total duration of pauses (sec)	12.5 ± 4.4	16.2 ± 8.5	0.756
Number of pauses	25.5 ± 7.9	33.8 ± 10.7	0.340
Number of syllables	241.7 ± 4.1	241.4 ± 9.3	0.416
Speech rate (sec)	4.05 ± 0.5	3.7 ± 0.8	0.426
Articulatory rate (sec)	5.05 ± 0.4	4.9 ± 0.7	0.597

Mean ± standard deviation (SD); Hz: Hertz; dB: Decibel; Patients 09 and 11 did not read the text entirely (instruction misunderstandings), and consequently, only the following parameters were calculated and included in the analysis for these patients: standard deviations of fundamental frequency (F0) and sound pressure level (SPL), and speech and articulatory rates. The calculation of the text reading variables was not possible at all for patient 6, who was unintelligible, and therefore excluded from the analyses.

Table 3. Single-case differences of speech parameters between each IGD patient (from P01 to P11) and the group of control participants (HC): (a) maximum sustenance of vowel /a/, (b) 3-second sustenance vowel /a/, (c) oral Sequential Motion Rate (SMR), (d) text reading.

	P01	P02	P03	P04	P05	P06	P07	P08	P09	P10	P11	HC
a. Maximal sustenance of vowel /a/												
MPT (sec)	4.31	16.05	4.09	6.69	5.00	1.33	15.34	12.32	13.26	10.47	11.87	15.15 ± 6.77
t values	0.16	0.90	0.16	0.27	0.19	0.05	0.98	0.70	0.80	0.53	0.66	
Mean of voice breaks	0.50	0.00	0.00	14.50	3.33	0.50	0.00	5.42	0.00	1.50	0.00	0.05 ± 0.15
t values	0.07	0.82	0.82	0.00	0.00	0.07	0.82	0.00	0.82	0.00	0.82	
b. 3-second sustenance vowel /a/												
SPL (mean, dB)	72.48	70.46	64.58	67.46	46.26	82.54	74.07	78.89	47.64	59.66	72.75	75.42 ± 3.12
t values	0.38	0.14	0.00	0.02	0.00	0.03	0.72	0.22	0.00	0.00	0.43	
Standard deviation of SPL (dB)	4.32	1.63	4.58	1.22	1.79	4.61	2.00	0.62	2.00	0.88	1.77	0.84 ± 0.47
t values	0.00	0.04	0.00	0.28	0.02	0.00	0.01	0.56	0.01	0.89	0.02	
Standard deviation of F0 (Hz)	46.50	3.07	10.19	2.46	5.21	20.71	2.49	2.12	5.51	2.82	4.34	1.61 ± 0.75
t values	0.00	0.14	0.00	0.41	0.00	0.00	0.39	0.66	0.00	0.23	0.01	
HNR (dB)	8.08	27.56	8.10	22.03	23.36	11.04	21.60	26.14	22.73	17.47	18.36	26.66 ± 2.39
t values	0.00	0.56	0.00	0.19	0.37	0.00	0.14	0.93	0.27	0.01	0.02	
Jitter (% local)	2%	0%	3%	0%	0%	3%	1%	0%	1%	0%	1%	1% ± 0%
t values	0.01	0.01	0.00	0.05	0.01	0.00	0.36	0.01	0.14	0.05	1.00	
Shimmer (% local)	17%	2%	18%	3%	3%	12%	2%	2%	3%	7%	6%	2% ± 1%
t values	0.00	1.00	0.00	0.36	0.36	0.00	1.00	1.00	0.36	0.00	0.00	
c. Oral Sequential Motion Rate												
Articulatory rate (sec)	4.15	4.93	3.83	5.89	4.48	3.36	6.17	5.27	4.90	5.02	5.89	5.34 ± 0.85
t values	0.21	0.66	0.12	0.55	0.36	0.05	0.38	0.94	0.63	0.73	0.55	
Speech proportion (sec)	0.84	0.88	0.85	0.89	0.93	0.64	0.94	0.93	0.89	0.89	0.90	0.90 ± 0.09
t values	0.54	0.84	0.61	0.92	0.76	0.02	0.68	0.76	0.92	0.92	1.00	
Pause proportion (sec)	0.16	0.12	0.15	0.11	0.07	0.36	0.06	0.07	0.11	0.11	0.10	0.10 ± 0.09
t values	0.54	0.84	0.61	0.92	0.76	0.02	0.68	0.76	0.92	0.92	1.00	
Index	0.11	0.15	0.12	0.15	0.23	0.08	0.19	0.47	0.15	0.13	0.08	0.17 ± 0.09

t values	0.54	0.84	0.61	0.84	0.54	0.36	0.84	0.01	0.84	0.68	0.36	
<i>d. Text reading</i>												
Standard deviation of F0 (Hz)	33.86	33.11	47.51	24.68	40.00	-	19.48	27.42	25.45	35.37	24.44	HC 27.56 ± 13.71
t values	0.67	0.71	0.19	0.84	0.41	-	0.59	0.99	0.89	0.60	0.83	
Standard deviation of SPL (dB)	6.25	9.58	5.69	9.98	8.14	-	9.91	9.44	7.46	6.75	9.75	10.61 ± 3.61
t values	0.27	0.79	0.22	0.87	0.53	-	0.86	0.76	0.42	0.33	0.82	
Number of syllables	237	252	225	245	254	-	238	243	141	142	237	241.72 ± 4.12
t values	0.30	0.04	0.00	0.47	0.02	-	0.41	0.77			0.30	
Number of pauses	41	25	41	30	53	-	25	21	16	30	34	25.45 ± 7.91
t values	0.09	0.96	0.09	0.59	0.01	-	0.96	0.60			0.33	
Total duration of pauses (sec)	20.14	9.31	18.78	14.89	34.32	-	11.57	7.87	7.74	12.28	13.04	12.52 ± 4.42
t values	0.13	0.50	0.21	0.62	0.00	-	0.84	0.34			0.91	
Total speech duration (sec)	59.51	45.27	59.05	47.24	57.71	-	45.74	41.24	25.57	31.07	51.96	48.04 ± 3.69
t values	0.01	0.49	0.02	0.84	0.03	-	0.56	0.11			0.33	
Total text duration (sec)	79.65	54.58	77.83	62.13	92.02	-	57.30	49.11	33.31	43.35	65.00	60.56 ± 7.49
t values	0.04	0.46	0.05	0.85	0.00	-	0.66	0.17			0.58	
Speech rate (sec)	2.98	4.62	2.89	3.94	2.76	-	4.15	4.95	4.23	3.28	3.65	4.05 ± 0.53
t values	0.09	0.34	0.07	0.85	0.05	-	0.86	0.14	0.76	0.20	0.49	
Articulatory rate (sec)	3.98	5.57	3.81	5.19	4.40	-	5.20	5.89	5.51	4.57	4.56	5.05 ± 0.37
t values	0.02	0.22	0.01	0.74	0.12	-	0.72	0.06	0.27	0.23	0.22	

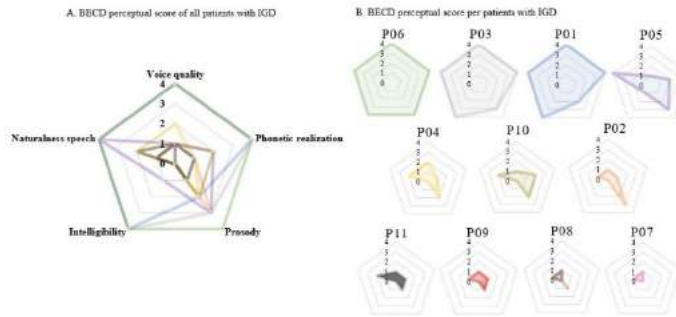
Mean ± standard deviation (SD); dB: Decibel; F0: fundamental frequency; HNR: harmonics/noise ratio; Hz: Hertz; MPT: maximum phonation time; SPL: sound pressure level. Patients 9 and 11 did not read the text entirely (instruction misunderstandings), and consequently, only the following parameters were calculated and included in the analysis for these patients: the Standard deviations of F0 and SPL, and the speech and articulatory rates. The calculation of the text reading variables was not possible at all for patient 6, who was unintelligible and therefore excluded from the analysis.

International Journal of Language & Communication Disorders
 Table 4. Significant correlations between acoustic parameters and clinical/perceptual assessments.

(a) Acoustic vs. clinical/perceptual assessments									
	G	R	A	S	Qualitative rating of intelligibility	BFMDRS speech & swallowing	Naturalness/bizarreness	BECD	
MPT	$\rho = -0.90$ p = 0.04		$\rho = -0.90$ p = 0.02		$\rho = -0.95$ p = 0.00	$\rho = -0.96$ p = 0.00			
SPL - SD		$\rho = 0.94$ p = 0.01							
Speech rate				$\rho = -0.92$ p = 0.04				$\rho = -0.94$ p = 0.02	
Articulatory rate								$\rho = -0.94$ p = 0.02	
(b) Acoustic vs. acoustic parameters									
	Jitter	Shimmer	Articulatory rate	Number of pauses	Pause proportion				
HNR		$\rho = -0.90$ p = 0.05							
SPL - SD	$\rho = 0.90$ p = 0.03								
Speech rate			$\rho = 0.95$ p = 0.00	$\rho = -0.93$ p = 0.00					
Speech proportion						$\rho = -1.00$ p = 0.03			
Speech proportion						$\rho = -1.00$ p = 0.03			
(c) Clinical/perceptual assessments vs. Clinical/perceptual assessments									
	A	Scale of intelligibility	BFMDRS speech & swallowing	BECD Phonetic realization	BECD Prosody	BECD Naturalness/bizarreness	BECD	Perceptive score	
G	$\rho = 0.94$ p = 0.01	$\rho = 0.90$ p = 0.04	$\rho = 0.90$ p = 0.05	$\rho = 0.93$ p = 0.01	$\rho = 0.92$ p = 0.03	$\rho = 0.90$ p = 0.05	$\rho = 0.90$ p = 0.05	$\rho = 0.92$ p = 0.03	
BECD total				$\rho = 0.93$ p = 0.01	$\rho = 0.92$ p = 0.03			$\rho = 0.97$ p = 0.00	
BECD				$\rho = 0.95$ p = 0.00	$\rho = 0.91$ p = 0.04			$\rho = 0.97$ p = 0.00	
Perceptive score								$\rho = 0.97$ p = 0.00	

Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS; Burke et al., 1985); GRBAS scale (Hirano, 1981); Grade (G), Roughness (R), Breathiness (B), Asthenia (A), Strain (S); BECD : *Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie* (French Dysarthria Clinical Evaluation Battery – Auzou & Rolland-Monnoury, 2006). HNR: harmonics/noise ratio; MPT: maximum phonation time; SD: standard deviation; SPL: sound pressure level.
 URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/tlcl> Email: ijlceditorialoffice@city.ac.uk

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Individual profiles of the perceptual assessment of speech in patients with IGD

286x138mm (96 x 96 DPI)

Supplementary Data 2. Speech tasks.

Speech tasks and function assessed	Instructions	Measured parameters (Kent, et al., 1999; Rusz, et al., 2011)	Related perceptual criteria (as defined by Auzou & Roland-Monmouy, 2006; see also Supplementary material 1)
(a) Maximum sustenance of vowel /a/ Aero-phonatory control	"Please take a deep breath and sustain the vowel /a/, as comfortably and as long as you can" Task performed twice	Maximum Phonation Time (MPT), in seconds Number of voice breaks; "number of distances between consecutive pulses that are longer than 1.25 divided by the pitch floor" (http://www.fon.hum.uva.nl/praat/manual/Voice_1___Voice_breaks.html).	Respiratory control Voice stoppages
<i>Cursors of the time window are manually placed at the beginning and the end of the audio signal.</i>			
(b) 3-second sustenance of vowel /a/ Voice (phonation) quality	"Please sustain comfortably the vowel /a/ for about 3 seconds" Task performed 3 times	Mean fundamental frequency (F0), in Hz	Pitch level (+/-)
		Standard deviation of F0, in Hz	Monopitch
		Jitter (cycle-to-cycle F0 variation), in %	Excess pitch variation
		Mean sound pressure level (SPL), in dB	Loudness (+/-)
		Standard deviation of SPL, in dB	Monoloudness
		Shimmer (cycle to cycle SPL variation), in % Harmonic/Noise ratio (HNR), in dB	Excess loudness variation voice hoarseness
<i>The longest time window is visually/manually defined for each of the 3 iterations, in order to obtain as much as possible the most stable regions of the voice signals, which are usually selected when performing acoustic analysis (Olszewski, Shen, & Jiang, 2011). The time window is kept with at least 110 cycles, a minimum required in order to perform analyses of cycle-to-cycle F0 variations (Baken & Orlikoff, 2000).</i>			
(c) Oral Sequential Motion Rate (SMR) Supralaryngeal articulatory control	"Please repeat the pseudoword /pataka/ for 30 seconds, at fast rate, continuously until I stop you: the task will last 30 seconds" Task performed once	Articulatory rate, in syllables/second	Rate (+/-)
		Speech proportion (= the ratio between the cumulated speech durations and the total session time)	Respiratory control
		Pauses proportion (= the ratio between the cumulated pauses durations and the total session time)	
<i>The segmentation implies 2 levels of annotation. First, the cursors of the time window are automatically placed (and then, visually/manually corrected if needed) at the beginning and the end of the total task in order to measure the total session time. Second, cursors are placed at the beginning and end of each breath group in order to determine speech durations across the task.</i>			
(d) Text reading Prosodic features	"Please read this short text at normal rate, at conversational rate"	Standard deviation of F0, in Hz	Monopitch
		Standard deviation of SPL, in dB	Monoloudness
		Total text duration, in seconds	Respiratory control

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/tlcd> Email: ijlceditorialoffice@city.ac.uk

1	Speech temporal organization	Task performed once	Total speech duration (= cumulated syllables durations, without pauses)	If the number of pauses/syllables is important can be explain by a dysfluency
2			Total duration of pauses (= cumulated pause durations, without speech)	
3			Number of pauses	Rate (+/-)
4			Number of syllables	
5			Speech rate (= number of syllables/total text duration, in syllables/seconds)	Rate (+/-)
6			Articulatory rate (number of syllables/total speech duration, in syllables/seconds)	
7			Rate (+/-)	
8			Rate (+/-)	
9			Rate (+/-)	
10			Rate (+/-)	
11			Rate (+/-)	
12			Rate (+/-)	
13			Rate (+/-)	
14			Rate (+/-)	
15			Rate (+/-)	
16			Rate (+/-)	
17			Rate (+/-)	
18			Rate (+/-)	
19			Rate (+/-)	
20			Rate (+/-)	
21			Rate (+/-)	
22			Rate (+/-)	
23			Rate (+/-)	
24			Rate (+/-)	
25			Rate (+/-)	
26			Rate (+/-)	
27			Rate (+/-)	
28			Rate (+/-)	
29			Rate (+/-)	
30			Rate (+/-)	
31			Rate (+/-)	
32			Rate (+/-)	
33			Rate (+/-)	
34			Rate (+/-)	
35			Rate (+/-)	
36			Rate (+/-)	
37			Rate (+/-)	
38			Rate (+/-)	
39			Rate (+/-)	
40			Rate (+/-)	
41			Rate (+/-)	
42			Rate (+/-)	
43			Rate (+/-)	
44			Rate (+/-)	
45			Rate (+/-)	
46			Rate (+/-)	

From the orthographic transcription, the EasyAlign plugin was used to automatically segment pauses, phonemes, syllables, words and sentences in the audio files. Following, temporal boundaries were corrected manually. The minimum pause threshold was estimated at 150 ms (Hammen & Yorkston, 1996).

(c) Intelligibility assessment
Speech intelligibility assessment
 "Please read the following words and sentences I will be showing you, at conversational rate"
 Task performed once

Participants produced words and sentences from the sets provided by BECD (Auzou & Rolland-Monnoury, 2006) of the intelligibility section of the Frenchay Dysarthria Assessment (FDA) (Enderby, 1980). The manual labelling of the stimuli within the audio files allows the automatic extraction of the stimuli, one audio file corresponding to one stimulus. A computerized and random presentation of the stimuli was then used (Perceval software, <http://www.lpl-ax.fr/~lpldev/perceval/>). Each member of the jury was instructed to listen, write and estimate the speech quality of what they heard and understood. Since the sentences were all constructed upon the same pattern (same noun + verb; for examples: 'L'enfant parle' [The child speaks], 'L'enfant court' [The child runs], etc.), the listeners were asked to write down only the verb that differed across sentences. When stimuli were unintelligible, listeners were asked not to transcribe anything. No second listening was possible.

Supplementary Data 1. Perceptual evaluation of speech in IGD patients using the French Dysarthria Clinical Evaluation Battery (*Batterie d'Evaluation Clinique de la Dysarthrie – BECD*; Auzou & Rolland-Monnoury, 2006).

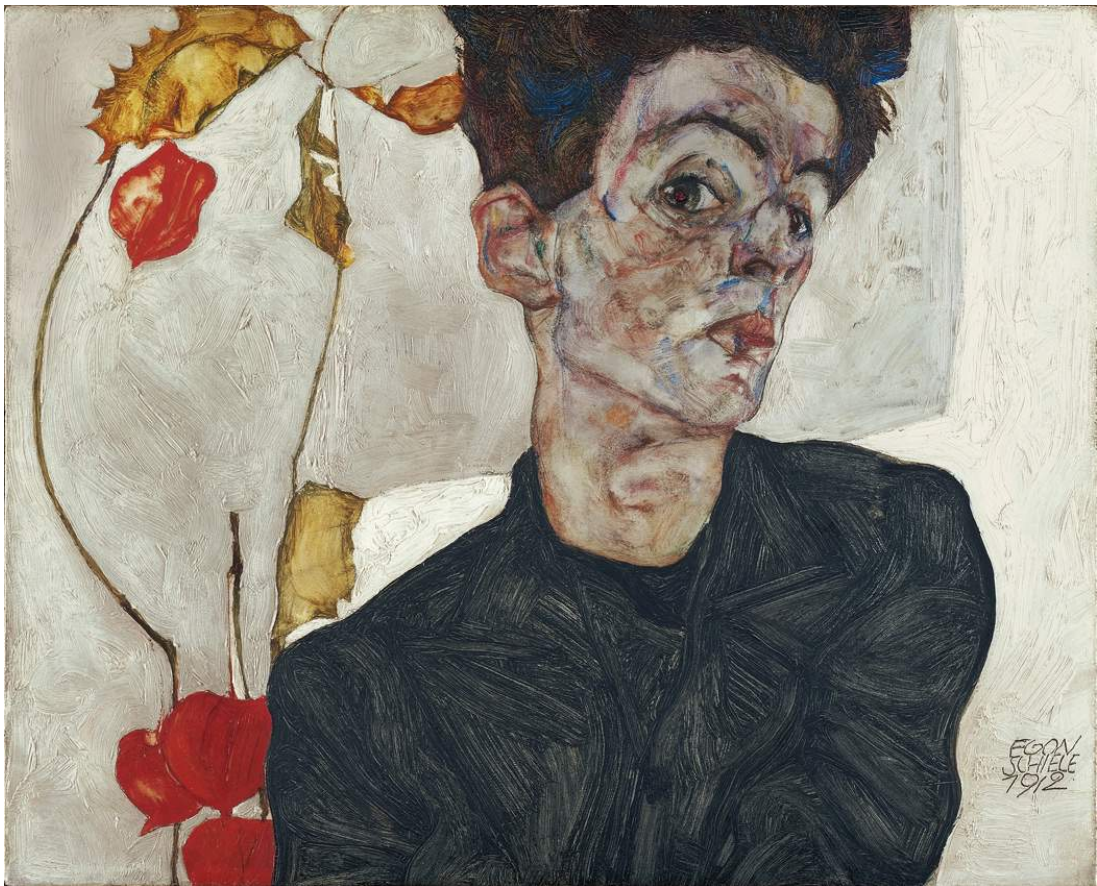
Criteria → Patients ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
P01	4	1(-)	2(-)	0	0	4	0	4	2	3	2	1	4	3	4	3	0	0	2	1	0	3	3	2(-)	1	0	2	2	0	0	2	2	4	4			
P02	1	1(+)	1(+)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	2	1	1	1	1	3	1	1	0	1	2(+)	2	2	0	1	2	1	2	2	0	1			
P03	4	4(+)	2(+)	0	4	1	2	4	0	4	2	2	4	3	3	4	0	0	3	2	3	1	1	3(-)	1	0	2	2	1	1	2	1	2	4	4		
P04	2	2(-)	2(-)	1	0	2	0	0	0	1	2	1	0	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	2	1	0	2	
P05	1	1(+)	1(+)	0	0	2	0	2	2	0	2	3	2	2	2	0	2	0	3	1	3	1	3	1(-)	2	1	3	2	3	0	3	2	3	1	4		
P06	4	4(-)	3(-)	4	0	4	1	0	0	0	3	3	4	4	4	4	0	0	4	4	0	4	0	4(-)	0	0	4	4	2	2	3	2	4	4	4		
P07	1	1(-)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
P08	1	1(+)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1(+)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
P09	1	1(-)	1(-)	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1
P10	1	1(-)	1(-)	1	0	0	0	0	0	1	0	2	2	2	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	2	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	2	
P11	1	1(-)	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	2	

Perceptual criteria are scored from 0 (normal), 1 (discrete or rare impairment), 2 (moderate or occasional impairment), 3 (marked or frequent impairment) & 4 (severe or constant impairment). List of the 35 criteria (based upon Darley, Aronson, & Brown, 1969): 1 = Voice quality; 2 = Pitch level (higher [+], or lower [-] than normal); 3 = loudness (higher [+], or lower [-] than normal); 4 = rough/harsh voice; 5 = creaky voice; 6 = breathy voice; 7 = hoarse voice; 8 = strained/strangled voice; 9 = voice tremor; 10 = vocal fry; 11 = loudness decay; 12 = voice stoppage; 13 = articulatory accuracy; 14 = altered phoneme duration most often prolonged; 15 = imprecise consonant; 16 = imprecise vowel; 17 = impairment of nasal resonance; 18 = nasal emission; 19 = prosody; 20 = monotone; 21 = excessive pitch variation; 22 = monoloudness; 23 = excessive loudness variation; 24 = Rate (+/-); 25 = variable rate; 26 = paroxysmal rate increased; 27 = dysfluency; 28 = inappropriate silences; 29 = pallialia; 30 = motor initiation difficulties; 31 = forced inspiration-expiration; 32 = audible inspiration; 33 = respiratory control; 34 = intelligibility; 35 = naturalness/bizarreness.

Chapitre 4 Stimulation cérébrale profonde dans la DGI : impact sur la voix et la parole

*« Mon pauvre corps est raccourci
Et j'ai la tête sur l'oreille
Mais cela me sied à merveille
Et parmi les torticolis ... »*

Paul Scarron (1610–1660) dans Newby et al., (2017).



Egon Schiele (1912), auto-portrait aux fruits de lanterne chinoise
©Leopold Museum/ Manfred Thumberger

1. Stimulation cérébrale profonde : impact sur la parole

La SCP est largement acceptée et devenue depuis plusieurs années le traitement neurochirurgical de choix dans la maladie de Parkinson, la dystonie, le tremblement essentiel ou encore le syndrome de Gille de la Tourette. Cependant, quelle que soit la cible de stimulation et la pathologie, la SCP peut avoir différents effets sur la parole et la voix. Un des effets indésirables couramment induits par la SCP est une dysarthrie ou une aggravation des troubles de la parole déjà présente en pré-opératoire (Alomar et al., 2017; Gentil et al., 2000; Ghika et al., 1998; Pauls et al., 2018). Ainsi, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur la plateforme *PubMed* sur la SCP et la parole pour une revue de la littérature. Pour ce faire, nous avons recensé tous les articles jusqu'en 2019², contenant les mots-clés suivants :

- Stimulation cérébrale profonde, Dysarthrie ;
- Stimulation cérébrale profonde, voix ;
- Stimulation cérébrale profonde, parole

Par la suite, nous avons exclu les articles qui comprenaient :

- Cas unique
- Lettre
- Pas de SCP
- Pas de parole
- Revue de la littérature
- Chirurgie lésionnelle
- Chapitre d'ouvrage

Grâce à une recherche bibliographique la plus exhaustive possible, nous avons en effet constaté que la SCP induit ou engendre des troubles de la parole dans 116 études sur 178 recensées en totalité.

² Parmi les mots clés que nous avons mis dans le moteur de recherche de la plateforme *Pubmed*, certains articles sur les effets de la SCP dans la parole étaient absents. Ainsi, nous avons rajouté ces études dans le texte uniquement.

1.1. Stimulation cérébrale profonde du thalamus : impact sur la parole

1.1.1. Améliorations

Dans cette partie, la plupart des études recensées concernent les effets de la SCP du thalamus sur la parole dans la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel (tableau 4.1). Sur 28 études, 22 rapportent des effets négatifs de la SCP du thalamus sur la parole. Les 5 autres études montrent que la SCP du thalamus améliore le contrôle laryngé (Kundu et al., 2018; Sataloff et al., 2002). Les paramètres de stimulations étant plus hauts dans le tremblement essentiel, le risque de développer ou d'aggraver des troubles de la parole et de la voix est plus élevé que dans la maladie de Parkinson (Alomar et al., 2017).

1.1.2. Dégradations

La dégradation de la parole est souvent due à la latéralisation des électrodes. Effectivement, les troubles de la parole sont plus nombreux lorsque la stimulation est bilatérale (Baizabal-Carvallo et al., 2014; Bryant et al., 2003; Hamel et al., 2007; Hariz et al., 2008; Putzke et al., 2003, 2004, 2005; Tarsy et al., 2005). Une étude rapporte que pour le tremblement essentiel, 39,2% des patients opérés bilatéralement dans le Vim ont une dysarthrie induite comparée à 11% des patients opérés unilatéralement (Alomar et al., 2017). En effet, la SCP du Vim augmente la dysarthrie chez 63% des patients opérés bilatéralement contre 17% des patients opérés unilatéralement (Pahwa et al., 2006a). Concernant le contrôle laryngé, la SCP du Vim peut provoquer des contractions excessives des muscles laryngés et une tension des cordes vocales (Pützer et al., 2007a, 2017). Enfin, l'étude de Becker et al., (2017) rapportent que le débit de parole et l'intelligibilité peuvent diminuer.

Tableau 4.1 récapitulatif des études rapportant des données sur les effets de la SCP du thalamus dans la parole.

Auteur, année	Cibles de stimulation	Patients	Durée SCP (mois)	Effet de la SCP
(Duff & Sime, 1997)	Vim	9 MP, 6 ET	12	(--)
(Carpenter et al., 1998)	Vim-UNI (5), Vim-BI (2)	7 ET	32	(--)
(Sataloff et al., 2002)	Vim-BI	1 ET, 1 MP	-	(++)
(Bryant et al., 2003)	Vim-UNI (12), Vim-BI (4)	16 ET	-	(--)
(Putzke et al., 2003)	Vim-UNI (12), Vim-BI (4)	21 MP	36	(--)
(Putzke et al., 2004)	Vim-UNI (29), Vim-BI (23)	52 ET	36	(--)
(Putzke et al., 2005)	Vim-UNI, Vim-BI	22 ET	36	(--) / (++)
(Tarsy et al., 2005)	Vim-UNI (13), Vim-BI (4)	17 MP	66	(--)
(Hamel et al., 2007)	VL-BI	8 ET, 2 SEP, 1 ataxie	-	(--)
(Pahwa et al., 2006)	Vim-UNI (18 ET), (11MP) Vim-BI (8 ET), (8 MP)	26 ET, 19 MP	60	(--)
(Pützer et al., 2007a)	Vim-UNI, Vim-BI	7 MS	-	(--)
(Hariz et al., 2008)	Vim-UNI (32), Vim-BI (6)	38 MP	79	(--)
(Kronenbuerger et al., 2009)	VL-UNI (8), VL-BI (4)	12 ET	35	(++)
(Baizabal-Carvalho et al., 2014)	Vim-UNI, Vim-BI	13 ET	132	(--)
(Mücke et al., 2014)	Vim-UNI (2), Vim-BI (14)	16 ET	47	(--)
(Pauls et al., 2014)	Vim-BI, Voa-BI	7 dystonie	-	(--)
(Matsumoto et al., 2016)	VL-BI	18 ET	3	(--)
(Becker et al., 2017)	Vim-BI	16 ET	-	(--)
(Pützer et al., 2017)	Vim-UNI, Vim-BI	8 MS	-	(--)
(Kundu et al., 2018)	Vim-UNI (8), Vim-BI (12)	30 ET	-	(++)
(Alomar et al., 2017)	Vim-UNI, Vim-BI	572 ET / MP	72	(--)
(Bot et al., 2018)	Vim-BI-UNI, PSA-BI-UNI	17 ET	-	(--)
(Holslag et al., 2018)	Vim-UNI, Vim-BI	44 ET	-	(--)
(Martinez-Ramirez et al., 2018)	CMpf, GPi-BI	51 TS	12	(--)
(Mücke et al., 2018)	Vim	12 ET	49	(--)
(Avecillas-Chasin et al., 2018)	Vim	7 ET	-	(++)
(Becker et al., 2020)	Vim & PSA	13 ET	-	(--)
(Mitchell et al., 2019)	Vim-UNI (119), Vim-BI (39)	158 ET	6	(--)
Nombre d'article = 28				22/28 (--) / 5/28 (++)

(--): dégradation, (++) : amélioration ; ET : tremblement essentiel, MP : maladie de Parkinson, SEP : sclérose en plaque, MS : syndrome de meige, TS : syndrome de Gilles de la Tourette ; UNI : unilatéral, BI : bilatéral ; Vim : noyau ventromédian du thalamus, VL : noyau ventrolatéral du thalamus, CM-Pf : noyaux centromédian parafasciculaire du thalamus, PSA : aire postérieure sous-thalamique.

1.2. Stimulation cérébrale profonde du NST : impact sur la parole

Concernant la SCP du NST, la plupart des études recensées concernent la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel (tableau 4.2). Les premiers travaux sur l'impact de la SCP du NST sur la parole dans la MP montrent que la stimulation du NST a un effet bénéfique à long terme sur la motricité des organes articulatoires impliqués dans la production de la parole (Gentil et al., 2001; Pinto et al., 2003). De plus, des bénéfices sont trouvés pour le contrôle respiratoire, laryngé et articulatoire, suggérant que la SCP du NST module les structures neuronales impliquées dans la production de la parole (Gentil et al., 2003).

1.2.1. Améliorations

Plus précisément, les études acoustiques permettent de quantifier plusieurs améliorations des caractéristiques de la parole induite par la SCP du NST. L'amélioration du contrôle articulatoire et supralaryngé se manifeste par une augmentation de la force des gestes articulatoires (Gentil et al., 2000; Karlsson et al., 2014; Martel Sauvageau et al., 2014). Il semblerait que la stimulation engendre une normalisation de l'hypokinésie articulatoire (Tanaka et al., 2016). Le contrôle pneumophonatoire se manifeste par une augmentation de la durée du temps maximal de phonation et des groupes de souffles pendant la production de /pataka/ (Pinto et al., 2014). Le contrôle laryngé se manifeste par une augmentation du rapport harmonique bruit, de l'intensité et de la variabilité de la fréquence fondamentale (Karlsson et al., 2013; Lundgren et al., 2011; D. Sidtis & Sidtis, 2017). Puis, par une diminution de la variation excessive de la f_0 (jitter) et de l'intensité (shimmer), et du tremblement de la voix (D'Alatri et al., 2008; Karlsson et al., 2019a; Mate et al., 2012). Il semblerait que la stimulation induise une baisse de la rigidité des muscles laryngés améliorant ainsi la phonation (Dromey et al., 2000). L'amélioration de la prosodie se manifeste par une augmentation du débit articulatoire et l'augmentation de l'intensité de la voix montre que les paramètres prosodiques peuvent s'améliorer (Karlsson et al., 2012, 2013; Lundgren et al., 2011; Skodda et al., 2014). Par ailleurs, d'un point de vue perceptif, l'intelligibilité de la

parole est parfois améliorée tout comme l’item parole 3.1 de l’UPDRS (Atkinson-Clement et al., 2017).

Cependant, une étude rapporte que 2 patients sur 4 ont une dysarthrie induite par la SCP du NST (Pinto et al., 2005). L’interprétation de ces résultats est que la stimulation du NST peut aggraver la parole du fait de la diffusion du courant en dehors de la cible, vers les fibres corticobulbaires (Pinto et al., 2005; Tripoliti et al., 2008; Tripoliti et al., 2011). Le contrôle articulaire et supralaryngé peut parfois être dégradé se manifestant par une difficulté à produire les gestes articulatoires symétriquement (Pützer et al., 2007a; Tsuboi et al., 2015). Dans ce sens, les gestes articulatoires pour produire les voyelles peuvent être contraints et augmenter la variabilité du temps de production entre les syllabes /pa/ (Sidtis et al., 2016; Skodda et al., 2011).

1.2.2. Dégradations

Concernant le contrôle laryngé, le paramètre le plus souvent impacté par la SCP du NST est l’intensité. Une étude rapporte que 35% des patients ont développé une hypophonie (Romito et al., 2009). Ce résultat a été rapporté dans une autre étude mais uniquement chez les femmes (Tanaka et al., 2015). La voix est corrélée à l’intelligibilité : plus l’intelligibilité est dégradée, plus les patients ont un ressenti négatif de leur trouble de la voix évalué par le VHI (Frost et al., 2010). De plus, une étude rapporte que la stimulation du NST à haute intensité (4 volts) peut induire des contractions musculaires du larynx comme dans la dysphonie spasmodique (Tripoliti et al., 2008).

Enfin, les aspects langagiers tels que les compétences pragmatiques et l’accès lexical peuvent être impactés par la SCP du NST (Batens et al., 2015; Schulz et al., 2012; Van Lier et al., 2016). La prosodie peut également être impactée, une étude montre que malgré une baisse de la durée des pauses, les pauses non-syntaxiques sont en hausse (Ahn et al., 2014). Il a été rapporté que la stimulation du NST aggravait le débit d’articulation et la modulation de hauteur de la F0 (rang minimum et maximum) chez des patients atteints de MP (Duez et al., 2012). Le ralentissement de la production de syllabes et du débit de parole et d’articulation serait lié à la préférence

hémisphérique du langage pour 98% des patients opéré dans le NST gauche (Wang et al., 2006). Le bégaiement est un trouble de la parole pouvant être induit par la SCP du NST et cela malgré un arrêt des paramètres de stimulation (Picillo et al., 2017).

Tableau 4.2 récapitulatif des études rapportant des données sur les effets de la SCP du NST dans la parole.

Auteur, année	Cibles de stimulation	Patients	Durée SCP (mois)	Effet de la SCP
(Dromey et al., 2000)	NST-BI	7 MP	6	(++)
(Gentil et al., 2000)	Vim-BI, NST-BI	4 MP	96	(++)
(Thobois et al., 2002)	NST-BI	18 MP	12	(--)
(Landi et al., 2003)	NST-BI	48 MP	12	(--) / (++)
(Whelan et al., 2003)	NST-BI	21 MP	3	(++)
(Krause et al., 2004)	NST-BI	27 MP	30	(--)
(Plaha et al., 2004)	NST-BI-UNI	4 ET	12	(++)
(Schüpbach et al., 2005)	NST-BI	37 MP	60	(--)
(Törnqvist et al., 2005)	NST-BI	10 MP	15	(--)
(Rodriguez-Oroz et al., 2005)	NST-BI, GPi-BI	49 MP	48	(--)
(Guehl et al., 2006)	NST-BI	44 MP	12	(--)
(Østergaard & Aa Sunde, 2006)	NST-BI	26 MP	48	(--)
(Wang et al., 2006)	NST-UNI	20 MP	6	(--) / (++)
(Zhang et al., 2006)	NST-BI	46 MP	45	(--)
(Derost et al., 2007)	NST-BI	53 MP (jeunes), 34 MP (âgés)	24	(--)
(Tabbal et al., 2007)	NST-BI	72 MP	6	(++)
(D'Alatri et al., 2008)	NST-BI	12 MP	60	(++)
(Klostermann et al., 2008)	NST-BI	19 MP	31	(--) / (++)
(Lee et al., 2008)	NST-BI, NST-UNI (10)	19 MP	-	(++)
(Paek et al., 2008)	NST-BI	53 MP	6	(--) / (++)
(Pützer et al., 2008)	NST-BI	9 MP	-	(--) / (++)
(Tripoliti et al., 2008)	NST-BI	14 MP	14	(--)
(Hariz et al., 2008)	NST-BI, GPi-BI	49 MP (NST), 20 MP (GPi)	4	(--)
(Gervais-Bernard et al., 2009)	NST-BI	23 MP	60	(--)
(Romito et al., 2009)	NST-BI	20 MP	60	(--)
(Tassorelli et al., 2009)	NST-BI	34 MP	12	(--)
(Zhou et al., 2009)	NST-BI (9), NST-UNI (10)	10 MP, (Ldopa) 19 MP	-	(++)
(Aström et al., 2010)	NST-BI	10 MP	6	(--)
(Cantiniiaux et al., 2010)	NST-BI	11 MP	-	(--)
(Frost et al., 2010)	NST-BI	20 MP	12	(--)
(Hammer et al., 2010)	NST-BI	18 MP	12	(++)

(Nunta-Aree et al., 2010)	NST-BI	27 MP	24	(--)
(Sidtis et al., 2010)	NST-BI	7 MP	21	(++)
(Jones et al., 2010)	GPI-BI (1), UNI (4), NST-BI(3),UNI(4)	5 MP	13	(++)
(Chen et al., 2011)	NST-BI	52 MP	-	(--)
(Chenausky et al., 2011)	NST-BI	10 MP	-	(--)
(Dromey & Bjarnason, 2011)	NST-BI	6 MP	-	(--)
(Hammer et al., 2011)	NST-BI	17 MP	12	(++)
(Hartinger et al., 2011)	NST-BI	2 MP	12	(--)/(++)
(Merola et al., 2011)	NST-BI	19 MP	12	(--)
(Moreau et al., 2011)	NST-BI	11 MP	96	(++)
(Paek et al., 2011)	NST-BI	44 MP	12	(--)/(++)
(Skodda et al., 2011)	NST-BI	22 MP	24	(--)
(Spielman et al., 2011)	NST-BI	4 MP	32	(++)
(Tripoliti et al., 2011)	NST-BI	32 MP	12	(--)
(Umemura et al., 2011)	NST-BI	180 MP	-	(--)
(Karlsson et al., 2011)	NST-BI (6), NST-UNI (1)	7 MP	24	(--)/(++)
(Lundgren et al., 2011)	NST-BI (6), NST-UNI (2)	8 MP	12	(++)
(Robertson et al., 2011)	GPI-BI, NST-BI	13 MP	6	(--)/(++)
(Kahn et al., 2012)	NST-BI	51 MP	-	(--)
(Mate et al., 2012)	NST-BI	25 MP	-	(++)
(Okun et al., 2012)	NST-BI	101 MP	12	(--)
(Schulz et al., 2012)	NST-BI	12 MP	17	(--)/(++)
(Karlsson et al., 2012)	NST-BI(6), NST-UNI(2)	8 MP	12	(--)
(Stegemöller et al., 2013)	NST-BI	17 MP	31	(--)
(Karlsson et al., 2013)	NST-BI(6), NST-UNI(2)	8 MP	12	(++)
(Fytagoridis et al., 2013)	PSA-BI	28 ET	-	(--)
(Ahn et al., 2014)	NST-BI	7 MP	26	(--)/(++)
(Aviles-Olmos et al., 2014)	NST-BI	41 MP	96	(--)
(Martel Sauvageau et al., 2014)	NST-BI	8 MP	44	(++)
(Skodda et al., 2014)	NST-BI	38 MP	42	(--)/(++)
(Tripoliti et al., 2014)	NST-BI	54 MP	12	(--)
(Barbe et al., 2014)	NST-BI (ADBS)	26 ET	-	(--)
(Karlsson et al., 2014)	NST-BI(7), NST-UNI(2), cZi-BI (10)	9 MP	12	(++)
(Pinto et al., 2014)	NST-BI, PPNa-BI	7 MP	12	(--)/(++)

(Batens et al., 2015)	NST-BI	14 MP	45	(--)/(++)
(Chiou et al., 2015)	NST-BI	62 MP	-	(--)
(Eklund et al., 2015)	NST-BI-UNI, cZi-BI	9 MP (NST), 10 MP (Czi)	12	(--)
(Sauvageau et al., 2015)	NST-BI	7 MP	12	(--)/(++)
(Tanaka et al., 2015)	NST-BI	40 MP	6	(--)
(Timmermann et al., 2015)	NST-BI	40 MP	-	(--)
(Tsuboi et al., 2015a)	NST-BI	25 MP	31	(--)
(Tsuboi et al., 2015b)	NST-BI	151 MP	30	(--)
(Farris & Giroux, 2016)	NST-BI	29 MP	27	(--)
(Lemaire et al., 2016)	NST-BI	53 MP	12	(--)
(Little et al., 2016)	NST-BI	8 MP	6 jours	(++)
(Sidtis et al., 2016)	NST-BI	8 MP	24	(--)
(Tanaka et al., 2016)	NST-BI	97 MP	-	(++)
(Zibetti et al., 2016)	NST-BI	50 MP	6	(++)
(Atkinson-Clement et al., 2017)	NST-BI	11 MP	8	(++)
(Fenoy et al., 2017)	NST-BI	35 MP	> 3	(--)
(Mahlknecht et al., 2017)	NST-BI	20 MP	12	(--)
(Martel-Sauvageau & Tjaden, 2017)	NST-BI	8 MP	4	(--)/(++)
(Picillo et al., 2017)	NST-BI-UNI, GPi-BI-UNI	16 MP	-	(--)/(++)
(Tsuboi et al., 2017)	NST-BI	32 MP	12	(--)
(Sidtis & Sidtis, 2017)	NST-BI	6 MP	56	(--)/(++)
(Brodsky et al., 2017)	NST, GPi	30 MP endormis, 30 MP éveillés		(--)
(Blasberg et al., 2018)	NST-BI	48 MP endormis, 48 MP éveillés	12	(--)
(Dayal et al., 2018)	NST-BI	15 MP	12	(--)
(Knowles et al., 2018)	NST-BI	12 MP	6	(++)
(Koivu et al., 2018)	NST-BI	87 MP	-	(--)
(Yilmaz et al., 2018)	NST-BI	16 MP	6	(++)
(Karlsson et al., 2019)	NST-BI (3), UNI (5)	8 MP (NST), 14 MP (Czi)	12	(--)/(++)
(Low et al., 2019)	PSA	34 MP & ET	60	(++)
(Chrabaszcz et al., 2019)	NST	11 MP	-	(++)
(Strotzer et al., 2019)	NST	21 MP	48	(--)
(Abeysekera et al., 2019)	NST	10 MP	-	(++)
(Behroozmand et al., 2019)	NST	10 MP	36	(++)
(Dayal et al., 2020)	NST	16 MP	78	(++)

(Fabbri et al., 2019)	NST	20 MP	82	(++)
(Grover et al., 2019)	NST	15 MP	-	(++)
(Karl et al., 2019)	NST	70 MP	83	(++)
(Phokaewvarangkul et al., 2019)	NST	50 MP	120	(--)
(Prent et al., 2019)	NST	35 MP	-	(--)
(Razmkon et al., 2019)	NST	34 MP	-	(--)
(Romann et al., 2019)	NST	16 MP	7	(--)
(Sharma et al., 2020)	NST	260 MP	12	(--)
(Tankus & Fried, 2019)	NST	18 MP	-	(--)
Nombre d'études = 121			75/109 (--) / 52/109 (++)	

(--): dégradation, (++) : amélioration ; ET : tremblement essentiel, MP : maladie de Parkinson ; UNI : unilatéral, BI : bilatéral ; NST : noyau sous-thalamique, GPi : Globus pallidus interne, PPNa : noyau pédonculopontin, cZi : *caudal zona incerta*, PSA : aire postérieure sous-thalamique ; Ldopa : lévodopa.

1.3. Stimulation cérébrale profonde du GPi : impact sur la parole

1.3.1. Améliorations

Les effets de la SCP du GPi sur la parole ont principalement été rapportés dans la dystonie (tableau 4.3). La SCP du GPi semblerait avoir des effets positifs sur les dystonies focales telles que la dystonie cervicale et la dysphonie spasmodique (Ghang et al., 2010; Risch et al., 2015). Dans ce sens, l'étude de Risch et al., (2015) montre que les patients atteints de dystonie DYT6 ont une amélioration de la parole et de la motricité globale (score moteur total de la BFMDRS). De même, plusieurs études rapportent que le sous-item « parole et déglutition » de la BFMDRS est amélioré chez 19% à 80 % des patients (Chung et al., 2014; Sobstyl et al., 2017; Ghang et al., 2010; Keen et al., 2014; Sensi et al., 2009). Plus particulièrement, chez des patients qui avaient des troubles articulatoires et/ou une parole inintelligible avant l'opération (Sensi et al., 2009). Les caractéristiques propres à la dysarthrie hyperkinétique telles que les spasmes des muscles orofaciaux et les mouvements de langue typiques d'une dystonie oromandibulaire ont tendance à diminuer (Chung et al., 2014; Robertson et al., 2011). Ces résultats sont confirmés par le sous-item « bouche » de la BFMDRS qui s'améliore chez 50% à 80% des patients (Jeong et al., 2009; Reese et al., 2011; Sobstyl et al., 2017).

Cependant, il est important de prendre en compte le profil des patients. L'étiologie de la dystonie est un facteur important à considérer puisque les troubles de la parole aggravés ou induits par la SCP ne sont pas nécessairement un effet secondaire de la SCP du GPi (Risch et al., 2015). L'étude de Risch et al., (2015) montre que les patients atteints de dysphonie spasmodique (SD) peuvent bénéficier d'une amélioration de la parole, alors que les patients atteints de dystonie cervicale (DC) peuvent avoir un bégaiement et une dysarthrie induite avec une aggravation du contrôle pneumophonatoire, du rythme de la parole et du contrôle laryngé (Risch et al., 2015). Dans ce sens, une étude montre que la SCP du GPi dans la dystonie améliore les caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique, et à l'inverse, elle a tendance à

induire des symptômes caractéristiques de la dysarthrie hypokinétique (Rusz et al., 2018a).

1.3.2. Dégradations

Un déclin important du contrôle moteur de la parole a été observé 7 mois après la SCP du GPi (Timmermann et al., 2010). Les patients dystoniques traités par la SCP du GPi peuvent avoir une diminution de l'intelligibilité de la parole, une dégradation des mouvements orofaciaux, une protrusion de la langue avec des grimaces faciales (Limotai et al., 2011; Miquel et al., 2013; Sensi et al., 2009). La dysarthrie peut aussi être associée à des difficultés de déglutition et de communication (Jeong et al., 2009). Enfin, les aspects cognitivo-linguistiques de plus haut niveau peuvent être impactés par la stimulation du GPi. Par exemple, plusieurs études rapportent un bégaiement induit chez des patients dystoniques (Limotai et al., 2011; Nebel et al., 2009).

Tableau 4.3 récapitulatif des études rapportant des données sur les effets de la SCP du GPi dans la parole.

Auteur, année	Cibles de stimulation	Patients	Durée SCP (mois)	Effet de la SCP
(Ghika et al., 1998)	GPi-BI	6 MP	24	(--)
(Kupsch et al., 2006)	GPi-BI	60 DGI	6	(--)
(Isaias et al., 2009)	GPi-BI (28), UNI (2)	30 DGI		(--)
(Jeong et al., 2009)	GPi-BI	6 DC	19	(--)
(Nebel et al., 2009)	GPi-BI	1 DGI, 1 DS	-	(--)
(Sensi et al., 2009)	GPi-BI	11 Ds	3	(++)
(Ghang et al., 2010)	GPi-BI	11 MS	23	(++)
(Groen et al., 2010)	GPi-BI	4 Dystonie DYT6	-	(++)
(Mehrkens et al., 2010)	GPi-BI	5 DGI	36	(--)
(Timmermann et al., 2010)	GPi-BI	23 Dystonie	15	(--)
(Limotai et al., 2011)	GPi-BI (4), UNI (2)	6 DF	42	(--)
(Reese et al., 2011)	GPi-BI	12 MS	78	(--) / (++)
(Robertson et al., 2011)	GPi-BI, NST-BI	13 MP	6	(++)
(Chung et al., 2014)	GPi-BI	2 OMD	36	(++)
(Miquel et al., 2013)	GPi-BI	15 MH	30	(--)
(Keen et al., 2014)	GPi-BI	5 Dystonie (enfant)	24	(++)
(Reese et al., 2014)	GPi-BI	3 DI	36	(--)
(Volkman et al., 2014)	GPi-BI	32 DC	24	(--)
(Risch et al., 2015)	GPi-BI	15 DP	56	(--) / (++)
(Delorme et al., 2016)	GPi-BI	3 MH	22	(--)
(Liu et al., 2018)	GPi-BI	6 MH	22	(--)
(Sobstyl et al., 2017)	GPi-BI	6 DC	60	(++)
(Pauls et al., 2018)	GPi-BI	10 Dystonie	28	(--)
(Rusz et al., 2018)	GPi-BI	12 DGI	38	(--) / (++)
(Martinez-Ramirez et al., 2018)	CMpf, GPi-BI	51 TS	12	(--)
(Finger et al., 2020)	GPi	14 Dystonie DYT1	12	(--) / (++)
(Tian et al., 2019)	GPi	40 MS	24	(++)
N = 29				20/28 (--) / 13/28 (++)

(--): dégradation, (++) : amélioration ; DGI : dystonie généralisée isolée, Ds : dystonie segmentaire, DC : dystonie cervicale, DS : dysphonie spasmodique, DF : dystonie focale, DI : dystonie isolée, MS : syndrome de Meige, OMD : dystonie oromandibulaire, MH : maladie de Huntington, MP : maladie de Parkinson, TS : syndrome de Gilles de la Tourette, PC : participants contrôle; UNI : unilatéral, BI : bilatéral ; NST : noyau sous-thalamique, GPi : Globus pallidus interne, PPNa : noyau pédonculopontin, cZi : caudal zona incerta, PSA : aire postérieure sous-thalamique

1.4. Problématique

L'étiologie de la dystonie semble conditionner la réponse thérapeutique sur les symptômes, probablement due à l'hétérogénéité intra- et inter- individuelle (Groen et al., 2010; Jinnah, 2019). Même si la SCP du GPi est le traitement de référence dans la dystonie, les effets sont parfois nuls et insuffisants pour environ 20% des patients (Kiss et al., 2007; Kupsch et al., 2006; Vidailhet et al., 2005). Par conséquent, d'autres cibles comme le thalamus et le noyau sous-thalamique (NST) peuvent être une alternative et une option de traitement pour certains patients atteints de DGI (Jinnah, 2019; Pauls et al., 2014). La SCP du NST, par exemple, s'est également avérée efficace dans des études pilotes pour la dystonie isolée (Pastor-Gómez et al., 2003; Sun et al., 2007). L'avantage de stimuler cette cible plutôt que le GPi est qu'elle offre une réponse plus rapide avec une meilleure optimisation des paramètres de stimulation (Sun et al., 2007). Bien que les études sur la thalamotomie ont montré des bénéfices pour la dystonie généralisée, à notre connaissance, très peu d'étude ont montré les effets de la SCP du thalamus dans la DGI, peut-être en raison du succès du GPi et du NST (Wichmann & DeLong, 2016). Cependant, la cible thalamique (Vim ou Voa) est particulièrement efficace pour certaines formes de dystonie focales, telles que la crampe de l'écrivain (Cho et al., 2009; Fukaya et al., 2007). La seule étude sur la lésion du noyau **centromédian** (CM) du thalamus montre une amélioration des mouvements hyperkinétiques axiaux tels que le tronc et le cou (Adams & Rutkin, 1965). Ainsi, la combinaison de deux cibles aurait pour but d'optimiser le résultat thérapeutique et d'offrir une alternative immédiate en cas d'efficacité incomplète de la cible pallidale seule. En effet, l'objectif est de trouver le site de stimulation optimal, c'est-à-dire la « bonne » cible pour le « bon » patient (Vidailhet et al., 2013). Ainsi, cette étude a pour objectif de montrer l'impact de la SCP du GPi associé à une autre cible (le CM ou le NST) dans la dysarthrie hyperkinétique de la DGI; et de mieux comprendre la participation des NGC dans la production de la parole associée à la DGI.

1.5. Hypothèses

La SCP du GPi pourrait contribuer au relâchement des muscles orolaryngés et orofaciaux impliqués dans la production de la parole et de la voix (Chung et al., 2014; Sensi et al., 2009). De même, un rétablissement des postures cervicales et du tronc pourrait participer à une amélioration du contrôle respiratoire et de la qualité de la voix. Les caractéristiques hyperkinétiques de la dysarthrie pourront être améliorées, mais des caractéristiques hypokinétiques pourront être induites (figure 4.1) (Rusz et al., 2018a).

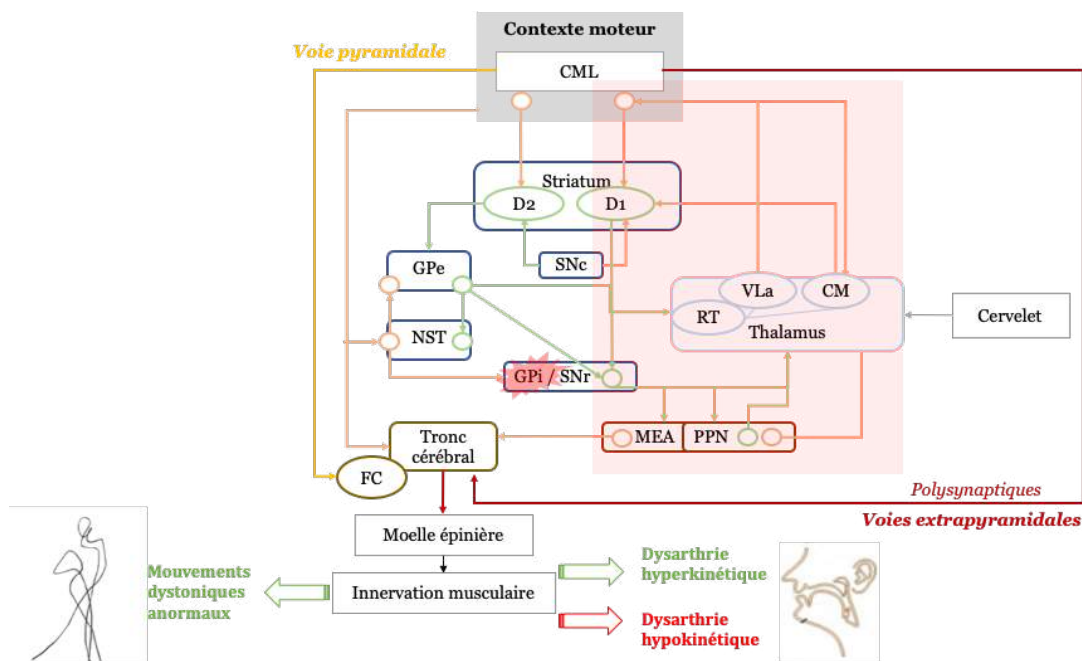


Figure 4.1 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPi et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire *pars réticula* ; SNc, substance noire *pars compacta* ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, *midbrain extrapyramidal area*. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; flèche large rouge : dégradation ; encadré rouge transparent : voie directe ; ellipse rouge : stimulation du GPi.

L'ajout du NST au GPi pourrait éviter que les caractéristiques hypokinétiques induites par la stimulation pallidale se développent. De plus, la réponse thérapeutique de la SCP du NST pourrait être favorable sur les symptômes dystoniques et de manière plus rapide que le GPi seul (Sun et al., 2007). Ainsi, l'ajout de la stimulation du NST au GPi pourrait améliorer les troubles de la parole hypokinétiques (figure 4.2).

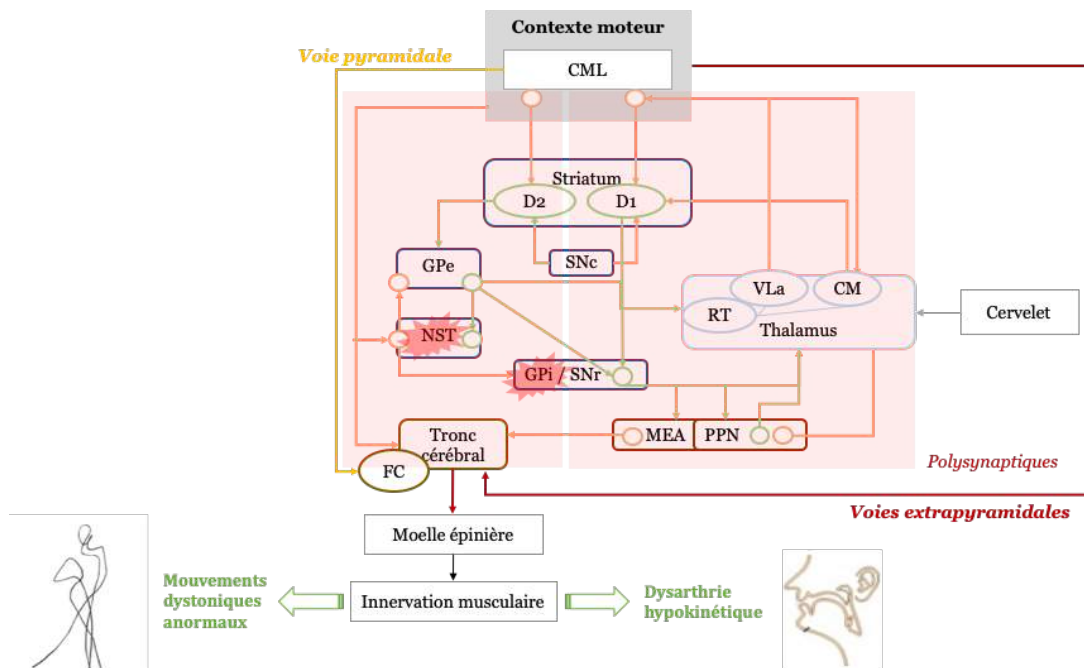


Figure 4.2 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPi et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire *pars réticula* ; SNc, substance noire *pars compacta* ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, *midbrain extrapyramidal area*. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; encadré rouge transparent : voie directe ; ellipse rouge : stimulation du GPi.

Concernant l'ajout du CM au GPI, nous nous attendons à une amélioration des mouvements hyperkinétiques axiaux tels que le tronc et le cou (Adams & Rutkin, 1965). Il existe très peu d'études sur les effets du CM dans la parole, mais il semblerait que le CM n'induit pas de troubles supplémentaires (figure 4.3) (Andy & Bhatnagar, 1991).

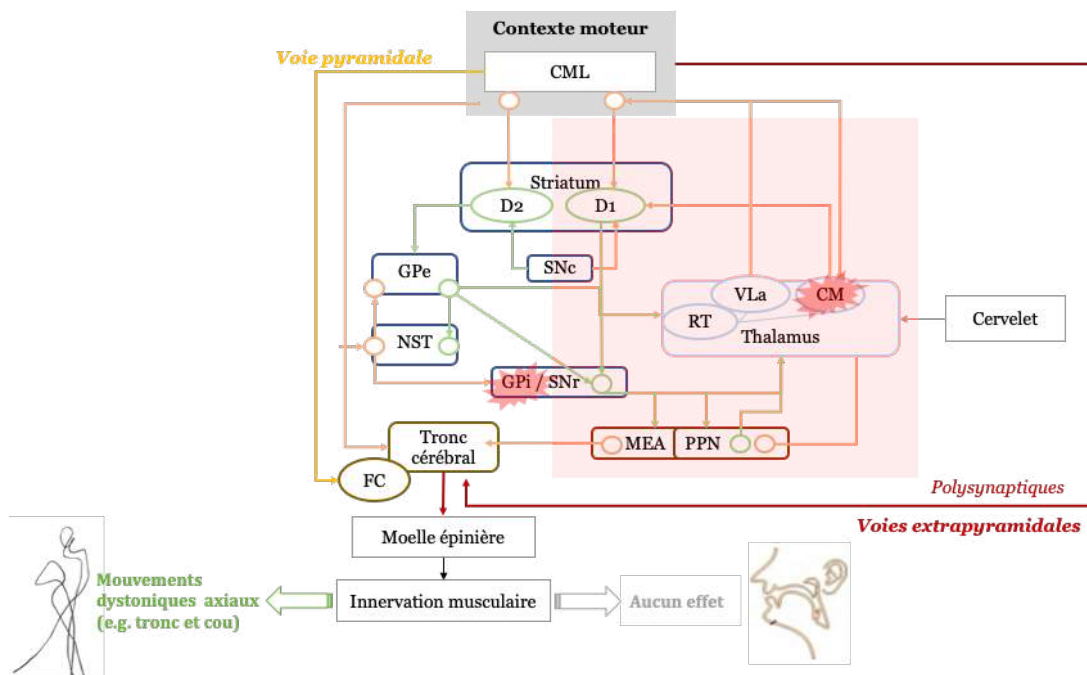


Figure 4.3 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPI et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire *pars réticula* ; SNc, substance noire *pars compacta* ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, *midbrain extrapyramidal area*. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; flèche large grise : aucun effet ; encadré rouge transparent : voie directe ; ellipse rouge : stimulation du GPI.

La dysarthrie étant qualifiée de « stimulation induite », il est possible qu'elle soit aggravée par la SCP du GPi (Rusz et al., 2018; Tripoliti et al., 2011; Pinto et al., 2010, 2005). Aucune étude nous renseigne sur les effets de la SCP du GPi associé à une seconde cible sur la parole. En dépit des résultats pas toujours encourageants sur les effets de la SCP sur la voix et la parole, il peut y avoir des avantages à une double stimulation du GPi et du CM ou du GPi et du NST, puisque les effets secondaires trouvés avec la stimulation pallidale peuvent être contrebalancés par l'ajout d'une seconde cible. Enfin, l'intérêt de cette investigation est double, c'est une opportunité : (1) de mieux comprendre l'impact de la SCP sur la dysarthrie hyperkinétique dans la DGI ; (2) de mieux comprendre la participation des NGC dans les troubles de la parole et de la voix associé à la DGI. Ainsi, cette étude novatrice apportera autant de réponses d'ordre fondamental que clinique.

2. Méthodes et méthodologie

2.1. Procédure expérimentale

Les patients inclus dans cette étude (n=11) (partie 1 du chapitre 2) ont bénéficié de l'implantation bilatérale de deux électrodes de stimulation (figure 4.4). Tous les patients (n=11) ont été implantés dans une cible A, le GPi (partie sensori-motrice). Parmi les 11 patients, 5 ont été implantés dans une cible B, le thalamus (noyau CM), les 6 autres patients ont été implantés dans une cible B, le NST (figure 4.4). L'évaluation s'est faite en double-aveugle, avec un protocole randomisé comparant l'état préopératoire, aux conditions de stimulation suivantes (figure 4.5) :

- Stimulation de la cible A (GPi) ;
- Stimulation des cibles A et B (GPi+CM ou GPi+NST).

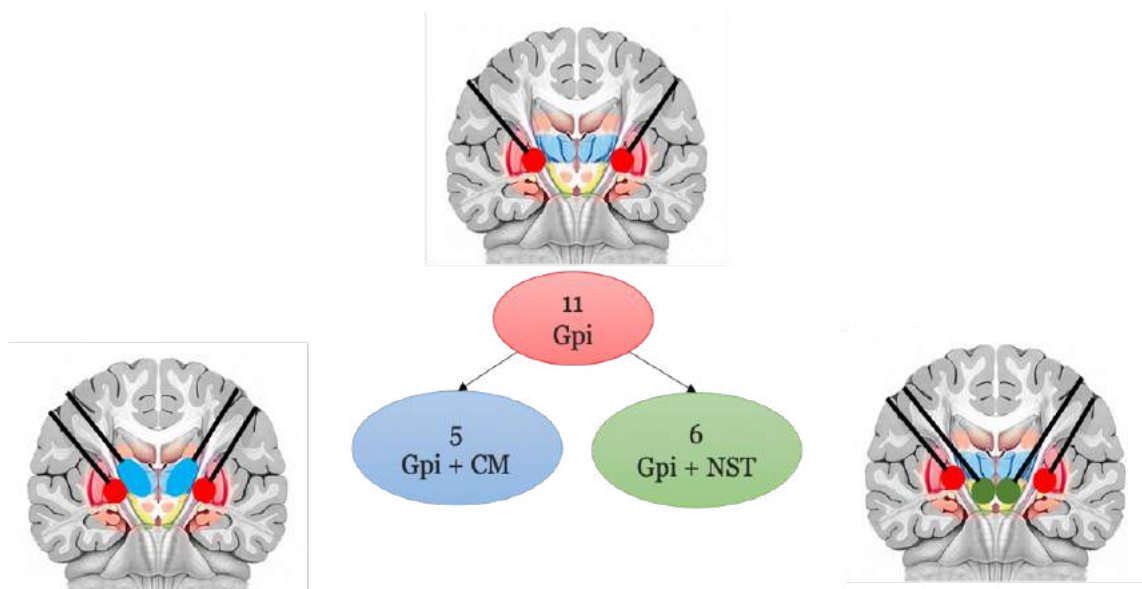


Figure 4.4 Représentation schématique des sites de stimulation ; GPi : globus pallidus interne, CM : noyau centromédian du thalamus, NST : noyau sous-thalamique.

Les évaluations cliniques et les tâches de parole ont été réalisées de manière préopératoire (V1) et à l'issue de 3 visites de suivi : V3, V5 et V7 pendant lesquelles les 3 conditions de stimulation possibles sont évaluées (figure 4.5). Ces évaluations sont faites au cours d'une hospitalisation de 2-3 jours et la durée entre les visites V2/V3, V4/V5 et V6/V7 sont en moyenne de 3 mois. A l'issue des évaluations V3 et V5, la stimulation est arrêtée pendant 1 mois, c'est la période de « wash-out ». Les évaluations intermédiaires V2, V4 et V6 font suites aux périodes de « wash-out » afin de mettre en route la stimulation dans la ou les cibles randomisées : cible A (GPi), cible B (CM ou NST) ou cible A + B (GPi+CM ou GPi+NST). Ces évaluations sont de courtes durées et ont pour but de vérifier la période écoulée depuis la dernière visite et de réajuster si besoin les paramètres optimaux de stimulation. Enfin, lors de la dernière visite V7, l'aveugle est levée, le patient est stimulé dans la ou les cibles qui ont prouvé le meilleur résultat clinique et avec une stimulation optimale.

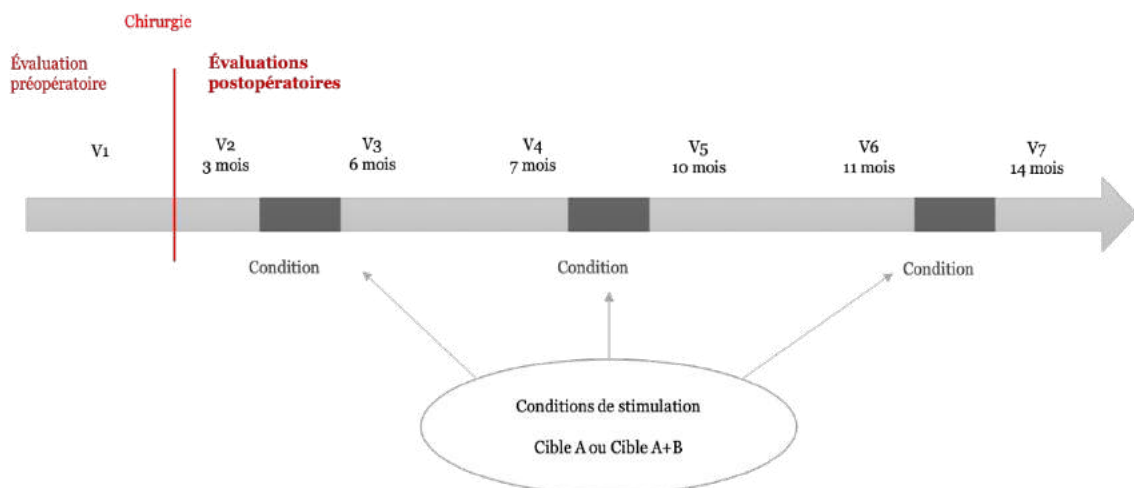


Figure 4.5 Évaluations préopératoire et postopératoires suivant les différentes visites. V1 : visite 1 ; V2 : visite 2 ; V3 : visite 4 ; V5 : visite 5 ; V6 : visite 6 ; V7 : visite 7.

2.2. Paramètres de stimulation

L'optimisation des paramètres de stimulation s'est faite de la manière suivante. Tous les contacts des 4 électrodes ont été testés individuellement, avec les paramètres habituels, soit une fréquence à 130Hz, une largeur d'impulsion à 60 μ s et une amplitude à 75% de l'amplitude seuil des effets indésirables pour chaque contact. Les effets cliniques de chaque plot stimulé sont alors vérifiés et notés. Lorsque le plot de stimulation le plus efficace (la meilleure amélioration, le moindre effet négatif) est déterminé de chaque côté droit et gauche, la stimulation est mise en place. Cette stimulation est laissée au moins 1 heure de manière bilatérale. En cas d'effets indésirables inacceptables, le voltage a été diminué progressivement et la durée de la période d'observation abrégée si nécessaire. A l'issue de l'optimisation des paramètres de stimulation, le stimulateur était éteint. Les cliniciens ont indiqué le choix du contact thérapeutique de chaque cible et de chaque électrode pour les différentes visites et la suite de l'étude (tableau 4.4).

Tableau 4.4. Paramètres de stimulation pour chaque patient inclus dans l'étude.

Patients	Condition	Cibles	Électrode droit				Électrode gauche				F (Hz)
			C1	C2	A (V)	L (μ)	C1	C2	A (V)	L (μ)	
01	GPi	GPi	1	-	2	60	5	-	2	60	130
	GPi + NST	GPi	1	-	2	60	5	-	2	60	130
		NST	2	-	2	60	6	-	2	60	130
	NST	NST	2	-	2	60	6	-	2	60	130
02	CM	CM	1	-	2.5	60	5	-	2.5	60	130
	GPi	GPi	0	-	3.6	60	5	-	3.7	60	130
	GPi + CM	GPi	0	-	3.6	60	5	-	3.6	60	130
		CM	1	-	1.8	60	5	-	1.8	60	130
03	CM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	GPi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	GPi + CM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
04	GPi	GPi	1	-	4	60	5	-	3	60	130
	GPi + NST	GPi	1	-	4	60	5	-	3	60	130
		NST	6	-	1.2	60	3	-	1.2	60	130
	NST	NST	6	-	1.2	60	3	-	1.2	60	130
05	GPi	GPi	5	-	3.5	60	1	-	2	60	130
	GPi + NST	GPi	6	-	3.5	60	1	-	1.8	60	130
		NST	6	-	2	60	1	-	2	60	130
	NST	NST	7	-	3	60	2	-	2.2	60	130
06	CM	CM	2	-	2.4	60	5	-	2.4	60	130
	GPi	GPi	0	-	3	60	5	-	3.3	60	130
	GPi + CM	GPi	0	-	3	60	5	-	3.3	60	130
		CM	2	-	1.5	60	5	-	1.5	60	130
07	CM	CM	2	-	2	60	6	-	4	60	130
	GPi	GPi	2	-	4	60	5	-	3.2	60	130
	GPi + CM	GPi	2	-	4	60	5	-	3.2	60	130
		CM	2	-	2	60	6	-	4	60	130
08	GPi	GPi	2	-	2.1	60	4	-	4	60	130
	GPi + NST	GPi	2	-	2.6	60	4	-	4	60	130
		NST	3	-	2	60	7	-	2.2	60	130
	NST	NST	3	-	1.8	60	7	-	2.8	60	130
09	GPi + CM	GPi	1	-	3.2	90	4	-	3.4	90	130
		CM	0	-	3	60	4	-	3	60	130
	CM	CM	1	-	3.2	60	4	-	3.2	60	130
	GPi	GPi	1	2	4.5	90	5	6	3.3	90	130
10	GPi	GPi	3	-	3.1	90	7	-	3	90	130
	GPi + NST	GPi	3	-	3.4	60	7	-	3.1	90	130
		NST	3	-	2	20	7	-	2	60	20
	NST	NST	3	-	2	60	7	-	2	60	20
11	GPi	GPi	9	-	2.6	60	0	-	3.5	60	130
	GPi + NST	GPi	9	-	2.6	60	0	-	3.5	60	130
		NST	0	-	2	60	9	-	2	60	130
	NST	NST	9	-	2	60	0	-	2	60	130

GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ; C1 : contact 1 ; C2 : contact 2 ; A : amplitude en volt ; L : largeur d'impulsion en μ ; F : fréquence en Hertz. Nous n'avons pas pu récupérer les paramètres de stimulation du patient 03 (pandémie COVID-19).

2.3. Analyses statistiques

Des comparaisons entre la condition préopératoire et la condition post opératoire GPi-seul ont été réalisées. Pour ce faire, les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Rstudio (version 1.1.456 - © 2009-2019 RStudio, Inc). Puisque les données ne suivent pas la loi normale (test de Shapiro-Wilk), les comparaisons entre les deux conditions (préopératoire vs. GPi-seul) ont été effectuées en utilisant des statistiques non-paramétriques (Wilcoxon) pour les variables dépendantes prédéfinies (parties 1.1, 1.2 et 1.3 du chapitre 2). Des statistiques descriptives et des analyses individuelles ont été réalisées pour les évaluations cliniques (pourcentage de bénéfiques et valeurs *delta*), de perception (valeurs *delta*) et de production (valeurs *delta*) de la parole afin de comparer la condition préopératoire et les conditions postopératoires suivantes :

- GPi-seul ;
- GPi+CM ;
- GPi+NST.

Nous avons calculé les valeurs *delta* de chaque variable dépendante acoustiques et perceptives pour chaque condition. La formule utilisée est la suivante :

$$\text{Delta} = \text{Postopératoire (GPi-seul, GPi+CM, GPi+NST)} - \text{préopératoire}$$

Données manquantes

Dans la condition GPi seul, les enregistrements du patient 01 n'ont pas été réalisés. Dans la condition GPi-CM, le patient 02 n'a pas été enregistré pour la voyelle /a/ tenue (TMP). Dans la condition GPi-seul, tous les enregistrements du patient 10 n'ont pas été réalisés, seulement, la voyelle /a/ 3 secondes n'a pas été enregistrée dans la condition GPi-NST. Dans les 3 conditions, les patients 09 et 08 n'ont pas lu le texte en entier (problème de consigne), de ce fait, seulement les paramètres suivants ont été analysés : variation de la F0 (Hz), intensité (moyenne, dB), variation de l'intensité (dB), débit de parole et d'articulatoire. Les patients 03 (GPi-seul, GPi+CM) et 06 (3 conditions) ayant une parole intelligibilité n'ont pas pu être analysé pour la lecture de texte.

2.4. Résultats

2.4.1. Évaluations cliniques

Comparaisons de groupes

Il existe une différence significative ($p < 0.05$) entre la condition pré-opératoire et la condition GPI (tableau 4.5). Le score motricité globale de la BFMDRS diminue de 42% (figure 4.6 A.), celui des membres inférieurs de 54% (droite) et 42% (gauche), celui des membres supérieurs de 46% (droit) et 49% (gauche), celui du tronc de 52% (figure 4.6 B.) et celui de la bouche de 62% (figure 4.6 C.). Aucune différence significative n'est trouvée pour les autres sous-scores de la BFMDRS (tableau 4.5) et tous les scores de la GRBAS.

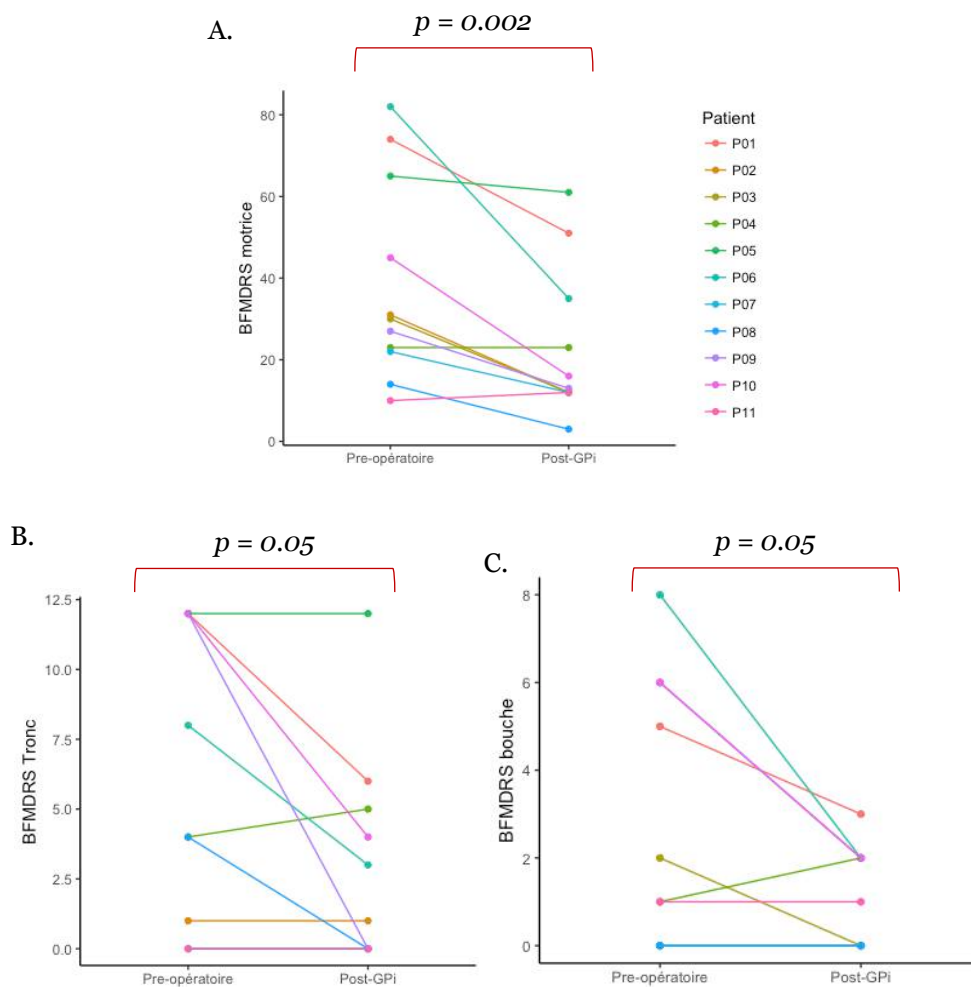


Figure 4.6 Différences significatives ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et GPI-seul pour l'ensemble des patients, les scores de l'évaluation clinique BFMDRS : motricité globale (A), tronc (B) et bouche (C).

La SCP du GPi associé au CM diminue les scores de la BFMDRS-motrice : motricité globale (53%), yeux (67%), bouche (75%), cou (60%), membres inférieurs (45%) et supérieurs (36%) ; les sous-scores de la BFMDRS activité de la vie quotidienne : main et nutrition de 40%.

La SCP du GPi associé au NST diminue les sous-scores de la BFMDRS-motrice : yeux (75%) et tronc (43%) ; le sous-score de la BFMDRS activité de la vie quotidienne : alimentation (44 %). Le sous-score parole et déglutition de la BFMDRS motrice augmente de 45%.

Tableau 4.5 Comparaison entre les conditions préopératoire et postopératoire (GPi-seul, GPi-CM, GPi-NST) pour la BFMDRS motrice.

BFMDRS motrice	Yeux	Bouche	Parole déglutition	cou	Bras droit	Bras gauche	Tronc	Jambe droite	Jambe gauche	Total
Préopératoire (n=11)	0.3 (0.5)	2.5 (3.0)	3.4 (4.0)	5.4 (1.9)	6.4 (5.0)	6.0 (5.4)	5.9 (5.4)	4.4 (4.8)	4.1 (4.7)	38.3 (24.6)
GPi (n=11)	0.4 (0.6)	1.0 (1.1)	3.3 (4.6)	4.2 (3.2)	3.5 (2.8)	3.1 (3.6)	2.8 (3.8)	2.0 (3.0)	2.4 (3.5)	22.5 (18.4)
%	-14.3	61.8	2.7	22.0	45.7	48.5	52.3	54.2	42.2	41.7
p-value	1	0.05	0.87	0.26	0.02	0.05	0.05	0.02	0.02	0.00
Préopératoire (n=6)	0.3 (0.4)	1.9 (2.6)	3.3 (3.4)	4.8 (2.6)	4.7 (3.7)	4.3 (5.0)	7.3 (5.3)	6.3 (5.1)	5.2 (4.5)	38.3 (26.9)
Gpi + NST (n=6)	0.1 (0.2)	1.3 (1.3)	4.8 (5.9)	3.3 (2.7)	4.8 (3.4)	5.5 (4.4)	4.2 (2.2)	4.7 (3.6)	4.8 (4.7)	33.5 (18.5)
%	75.0	34.8	-45.0	31.0	-3.6	-26.9	43.2	26.3	6.5	12.4
Préopératoire (n=5)	0.3 (0.7)	3.2 (3.6)	3.4 (5.1)	6.0 (0.0)	8.4 (6.0)	8.0 (5.7)	4.2 (5.5)	2.0 (3.4)	2.8 (5.2)	38.3 (24.7)
Gpi + CM (n=5)	0.1 (0.2)	0.8 (1.1)	2.1 (2.7)	2.4 (1.8)	4.6 (3.6)	3.2 (2.3)	3.4 (5.1)	0.4 (0.5)	1.8 (3.5)	18.8 (10.7)
%	66.7	75.0	38.2	60.0	45.2	60.0	19.0	80.0	35.7	53.0

Moyenne et écart-type ; % : pourcentage de changement ; n : nombre de patient avec DGI. GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian du thalamus.

Comparaisons individuelles

Les statistiques descriptives individuelles montrent que (tableau 4.6) :

- La SCP du GPi-seul améliore la parole (patients 05, 06), la bouche (patients 01, 03, 06, 09, 10), la dystonie cervicale (patients 01, 02, 03, 06, 08) et la dystonie du tronc (patients 01, 04, 06, 08, 09, 10) ; à l'inverse, elle dégrade la parole (patients 01, 04, 11) et la dystonie du cou (patients 04, 05, 09). Elle n'a aucun effet sur la motricité globale des patients 04 et 05.

- La SCP du GPi-CM améliore la parole (patients 06), la bouche (patients 03, 06, 09), la dystonie cervicale (patients 02, 03, 06, 07, 09) et la dystonie du tronc (patients 06).
- La SCP du GPi-NST améliore la parole (patients 05), la bouche (patients 01, 10), la dystonie cervicale (patients 01, 05) et la dystonie du tronc (patients 01, 04, 05, 08, 10) ; à l'inverse, elle dégrade la parole (patients 01, 04, 11), la dystonie du cervicale (patients 04) et la dystonie du tronc (patients 11).

Tableau 4.6 Statistiques descriptives individuelles pour les sous-items des parties du corps axiales de la BFMDRS.

Sous-item de la BFMDRS		Augmentation	Diminution
GPi	Parole déglutition	01 (+7), 04 (+2), 11 (+2)	05 (-6), 06 (-6)
GPi + CM			06 (-6)
GPi + NST		01 (+7), 04 (+2), 11 (+6)	05 (-5)
GPi	Bouche		01 (-2), 03 (-2), 06 (-6), 09 (-4), 10 (-4)
GPi + CM			03 (-2), 06 (-6), 09 (-4)
GPi + NST			01 (-3), 10 (-3)
GPi	Cou	04 (+2), 05 (+4), 09 (+2)	01 (-2), 02 (-5), 03 (-6), 06 (-3), 08 (-4)
GPi + CM			02 (-5), 03 (-6), 06 (-3), 07 (-2), 09 (-2)
GPi + NST		04 (+2)	01 (-5), 05 (-2)
GPi	Tronc		01 (-6), 04 (-4), 06 (-5), 08 (-4), 09 (-12), 10 (-8)
GPi + CM			06 (-4)
GPi + NST		11 (+4)	01 (-6), 04 (-4), 05 (-6), 08 (-4), 10 (-8)

GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ;
Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.2. Auto-évaluations

Comparaisons de groupes

Il existe une différence significative ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et la condition GPi pour l'auto-évaluation CDQ-24 : le score total de l'impact de la dystonie cervicale diminue de 27% (figure 4.7 A), celui de la stigmatisation de 28% (figure 4.7 B) et celui des activités de la vie quotidienne de 29% (figure 4.7 C). Aucune différence significative n'est trouvée pour les autres sous-scores du CDQ-24 et de l'auto-évaluation SF-36.

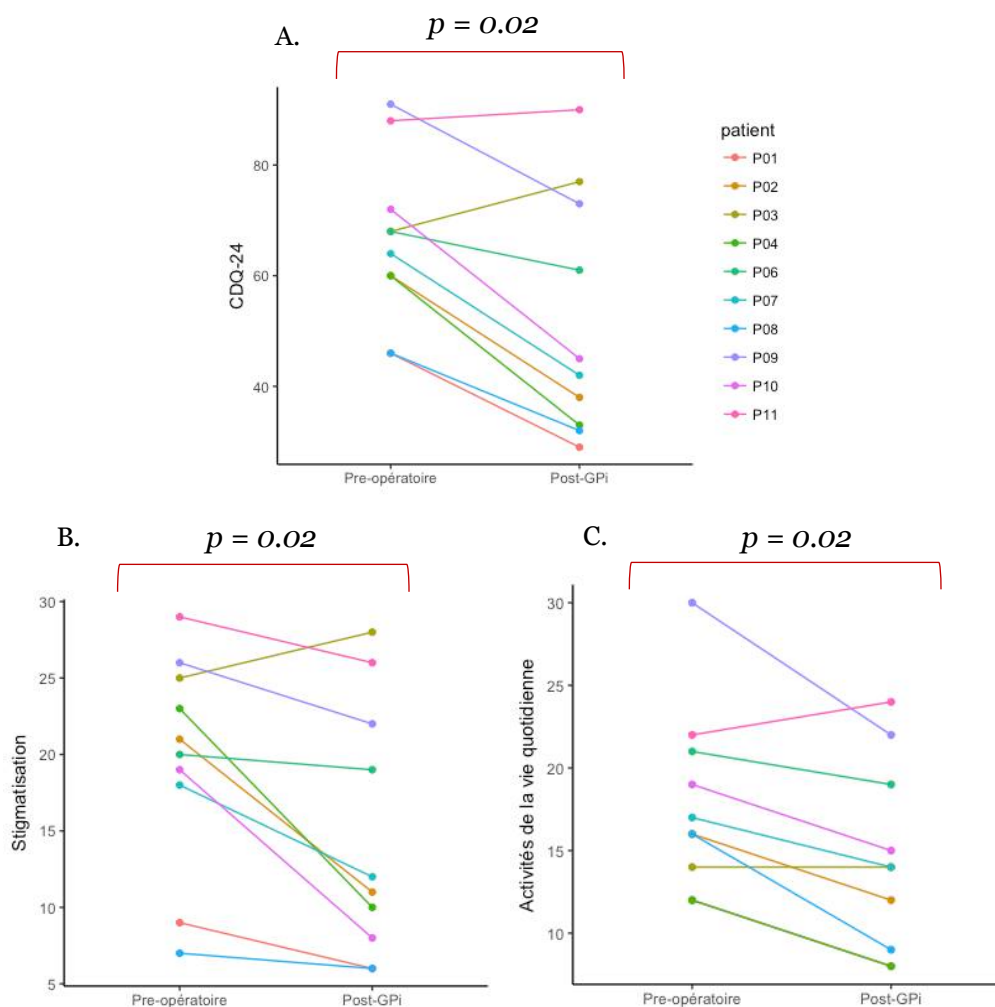


Figure 4.7 Différences significatives ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et GPi-seul pour les scores de l'auto-questionnaire CDQ-24 évalué par les patients : CDQ-24 (A), activité de la vie quotidienne (B) et stigmatisation (C).

La SCP du GPi associé au CM diminue uniquement le score activité de la vie quotidienne du CDQ-24 de 56%. La SCP du GPi associé au NST diminue seulement le score douleur du CDQ-24 de 39%. Aucune différence n'est trouvée pour les autres sous-scores du CDQ-24 et de l'auto-évaluation SF-36 pour les conditions GPi-CM et GPi-NST.

Comparaisons individuelles

Les statistiques descriptives individuelles montrent que (tableau 4.6) :

- La SCP du GPi diminue pour la plupart des patients, le score total du CDQ-24 sauf pour les patients 03 et 11 qui ont une augmentation de celui-ci. Quant au SF-36, il diminue chez le patient 01 et augmente chez les patients 03, 07, 08 et 10.
- La SCP du GPi-CM diminue le score du CDQ-24 des patient 02, 03, 06, 07, 09. Quant au SF-36, il diminue seulement chez les patients 02 et 09 ; et il augmente chez les patients 03, 06 et 07.
- La SCP du GPi-NST diminue le CDQ-24 des patients 04, 08, 10 et 11. Quant au SF-36, il diminue uniquement chez le patient 01 ; et il augmente chez les patients 01, 04, 08 et 10.

Conditions de stimulation	Auto-évaluations	Augmentation	Diminution
GPi	CDQ-24	03 (+9), 11 (+2)	01 (-17), 02 (-22), 04 (-27), 06 (-7), 07 (-22), 08 (-14), 09 (-18), 10 (-27)
GPi + CM			02 (-23), 03 (-19), 06 (-27), 07 (-25), 09 (-18).
GPi + NST			04 (-28), 08 (-11), 10 (-9), 11 (-8)
GPi	SF-36	03 (+26), 07 (+11), 08 (+15), 10 (+27)	01 (-18)
GPi + CM		03 (+33), 06 (+11), 07 (+9)	02 (-12), 09 (-15)
GPi + NST		01 (+18), 04 (+9), 08 (+7), 10 (+8)	11 (-10)

GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ; **craniocervical dystonia questionnaire-24 (CDQ-24)** ; **short form-36 (SF-36)**.
Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.3. Intelligibilité

Il existe une différence significative ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et la condition post-GPi (tableau 4.7) pour l'intelligibilité de la parole, qui diminue de 12% ($V = 6, p = 0.05$) (figure 4.8). Aucune différence significative n'est trouvée pour la qualité de la parole évaluée par le jury d'écoute sur la tâche d'intelligibilité (tableau 4.7).

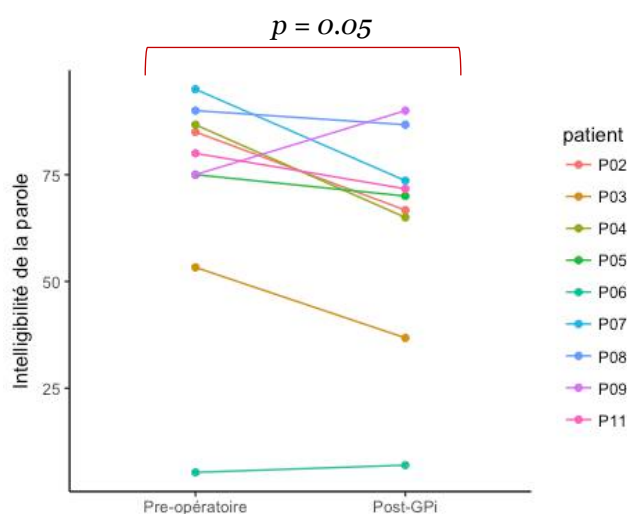


Figure 4.8 Différence significative ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et GPI-seul pour l'intelligibilité de la parole.

Tableau 4.7 Comparaison des conditions de stimulation pour la qualité de la parole et l'intelligibilité.

Condition de stimulation	Qualité de la parole	Intelligibilité
PRE	0.9 (0.9)	71.7 (27.7)
GPi	1.1 (0.9)	63.1 (25.9)
<i>P-value</i>	0.07	0.05
GPi + NST	0.9 (0.7)	80.5 (13.8)
GPi + CM	1.4 (1.2)	60.3 (42.2)

Moyenne et écart-type ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian.

Les statistiques descriptives individuelles montrent une amélioration de l'intelligibilité pour toutes les conditions de stimulation chez le patient 09 et une dégradation de l'intelligibilité particulièrement marquée pour (tableau 4.8) :

- Le GPi seul chez les patients 02, 03 et 07 ;
- Le GPi + NST chez le patient 03 ;
- Le GPi + CM chez les patients 01 et 04.

Tableau 4.8 Statistiques descriptives individuelles pour l'intelligibilité de la parole

	Variable dépendante	Augmentation	Diminution
GPi	Intelligibilité	09 (15%)	02 (18.3%), 03 (16.5%), 07 (21.4%)
GPi + CM		09 (15%)	03 (23.3%)
GPi + NST		05 (14%)	01 (12%), 04 (21.7%)

% de reponses correctes ; GPi: globus pallidus interne ; NST: noyau sous-thalamique ; CM: noyau centromédian. Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.4. Évaluations acoustiques

2.4.4.1. Contrôle aérophonatoire

Aucune différence significative n'est trouvée entre la condition préopératoire et la condition postopératoire GPi-seul pour les variables dépendantes du contrôle aérophonatoire (tableau 4.9). Les analyses descriptives montrent que dans la condition GPi-CM, il y a une légère baisse du TMP et une augmentation du nombre d'arrêts vocaux (tableau 4.9).

Tableau 4.9 Comparaison des conditions de stimulation pour les variables dépendantes du contrôle aérophonatoire.

Condition de stimulation	TMP (sec)	Arrêts vocaux
PRE	9.5 (5.3)	3.4 (4.9)
GPI	9.2 (5.1)	2.6 (3.4)
<i>P-value</i>	0.9	0.6
GPI + NST	9.5 (4.5)	3.3 (5.5)
GPI + CM	7.3 (4.2)	5.1 (6.0)

Sec : secondes ; Moyenne et écart-type ; GPI : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian.

Les statistiques descriptives individuelles (tableau 4.10) montrent toutefois que la SCP du GPI-seul améliore le TMP du patient 06. A l'inverse, elle aggrave le TMP des patients 07, 08. La SCP du GPI-CM améliore le TMP du patient 06 et dégrade le TMP du patient 09. La SCP du Gpi-NST diminue le nombre d'arrêts vocaux des patients 03 et 09, à l'inverse, elle augmente le nombre d'arrêts vocaux du patient 08.

Tableau 4.10 Statistiques descriptives individuelles pour les variables dépendantes du contrôle aérophonatoire.

Condition stimulation	Variabes dépendantes	Augmentation	Diminution
GPI	TMP	06 (3.4 sec)	07 (8.5 sec), 08 (4.8 sec)
GPI + CM	TMP	06 (2.6 sec)	09 (3.4 sec)
GPI + CM	Arrêts vocaux		03 (n = 2), 09 (n = 6.5)
GPI +NST	Arrêts vocaux	08 (n = 1.50)	

Sec : secondes ; TMP : temps maximal de phonation ; GPI : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ; Numéros en gras : patients.

Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.4.2. Qualité de la voix

Il existe une différence significative ($p < 0.05$) entre la condition pré-opératoire et la condition GPi-seul (tableau 4.11) pour l'écart-type de la F0 qui diminue de 39% ($V = 3$, $p = 0.02$) et pour le coefficient de variation de la F0 qui diminue de 48% ($V = 2$, $p = 0.01$) (figure 4.9). Pour l'ensemble du groupe, aucune différence significative n'est trouvée pour les autres variables dépendantes de la qualité de la voix.

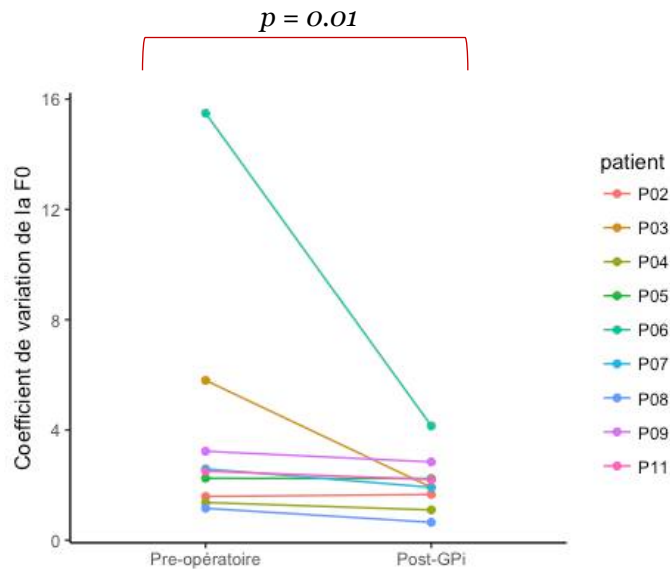


Figure 4.9 Différence significative ($p < 0.05$) entre la condition préopératoire et GPi-seul pour le coefficient de variation de la F0 en Hertz.

Tableau 4.11 comparaison des conditions de stimulation pour les variables dépendantes de la qualité de la voix.

Condition stimulation	Intensité (dB)	Écart-type F0 (Hz)	Ecart-type Intensité (dB)	Jitter	Shimmer	HNR (dB)
PRE	67.2 (12.7)	6.2 (6.0)	2.2 (1.4)	0.9 (1.1)	5.7 (5.6)	20.1 (6.7)
GPi	65.3 (16.5)	3.4 (2.3)	1.5 (1.0)	1.3 (2.4)	7.7 (8.9)	16.6 (10.4)
P-value	1	0.02	0.06	0.8	0.6	1
GPi + NST	62.4 (15.9)	2.5 (1.3)	1.06 (0.3)	0.1 (0.9)	4.5 (4.8)	22.6 (4.9)
GPi + CM	63.7 (15.6)	11.6 (18.9)	1.6 (0.5)	1.07 (1.7)	7.0 (10.08)	19.2 (10.8)

dB : décibels ; Hz : hertz ; HNR : rapport harmonique/bruit ; Moyenne et écart-type ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian.

Les statistiques descriptives individuelles montrent que (tableau 4.12) :

- Pour certains patients, la SCP du GPi-seul améliore l'intensité (02, 04, 06, 07), le HNR (06), le shimmer (03, 06, 11), le jitter (03), l'écart-type de l'intensité (06), la F0-SD (06) et le coefficient de variation de la F0 (06) ; à l'inverse, pour d'autres patients, elle dégrade l'intensité (03, 08, 11), le HNR (08, 09) et le shimmer (08, 09).

- Pour certains patients, la SCP du GPi-CM peut améliorer l'intensité (02), le HNR (06), le shimmer (06), l'écart-type de l'intensité (06), la F0-SD (06) ; à l'inverse, pour d'autres patients, elle dégrade, l'intensité (02), le HNR (08, 09), le shimmer (03), la F0-SD (03) et le coefficient de variation de la F0 (03).

- Pour certains patients, la SCP du GPi-NST améliore l'intensité (04), le HNR (01, 05), le shimmer (01, 11), l'écart-type de l'intensité (01), la F0-SD (01, 11) et le coefficient de variation de la F0 (01) ; à l'inverse, pour d'autres patients, elle dégrade l'intensité (08, 11).

Tableau 4.12 Statistiques descriptives individuelles pour les variables dépendantes de la qualité de la voix.

Condition de stimulation	Variables dépendantes	Augmentation	Diminution
GPI	Intensité (dB)	02 (9 dB), 04 (7.7 dB), 06 (6.2 dB), 07 (7.2 dB)	03 (6 dB), 08 (32.8 dB), 11 (8.3 dB)
	HNR	06 (9.6 dB)	08 (22.3 dB), 09 (22 dB)
	Shimmer	08 (19%), 09 (21.5%)	03 (5%), 06 (11%), 11 (1.8%)
	Jitter		03 (2%)
	Écart-type Intensité		06 (4 dB)
	Ecart-type F0 (Hz)		06 (12.4 Hz)
	Coefficient de variation F0(Hz)		06 (11.3 Hz)
GPI + CM	Intensité (dB)	02 (8.5 dB)	03 (16 dB), 06 (21.3 dB)
	HNR	06 (9.6 dB)	09 (22 dB)
	Shimmer	03 (11%)	06 (9%)
	Écart-type Intensité		06 (2.9 dB)
	Ecart-type F0 (Hz)	03 (41.1 Hz)	06 (16.2 Hz)
	Coefficient de variation F0 (Hz)	03 (36.6 Hz)	
GPI + NST	Intensité (en dB)	04 (14.5 dB)	08 (31 dB), 11 (12.5 dB)
	HNR	01 (6.6 dB), 05 (5dB)	08 (22.3 dB)
	Shimmer		01 (6%), 11 (2.5%)
	Écart-type Intensité		01 (3.7 dB)
	Ecart-type F0 (Hz)		01 (31.2 Hz), 11 (2.7 Hz)
	Coefficient de variation F0 (Hz)		01 (18.3%)

Hz : Hertz ; dB : décibel ; F0 : fréquence fondamentale ; HNR : rapport harmonique bruit ; GPI : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian. Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.4.3. Contrôle articuloire supralaryngé

Aucune différence significative n'est trouvée entre la condition préopératoire et postopératoire GPi-seul pour les variables dépendantes du contrôle articuloire et supralaryngé (tableau 4.13).

Tableau 4.13 Comparaison des conditions de stimulation pour les variables dépendantes du contrôle articuloire supralaryngé.

Condition de stimulation	Débit articuloire (syl/sec)	Index
PRE	4.5 (2.3)	0.2 (0.1)
GPi	4.9 (0.9)	0.2 (0.1)
<i>P-value</i>	0.9	1
GPi + NST	4.7 (1.4)	0.1 (0.08)
GPi + CM	3.8 (2.9)	0.2 (0.09)

Syl/sec : syllabes/secondes ; Moyenne et écart-type ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian.

Les statistiques descriptives individuelles (tableau 4.14) montrent que la SCP du GPi-seul améliore ou à l'inverse, elle dégrade le débit articuloire (06, 09, 07, 11) et le débit de parole est ralenti pour le patient 11.

Tableau 4.14 Statistiques descriptives individuelles pour les variables dépendantes du contrôle articuloire et supralaryngé.

Condition de stimulation	Variables dépendantes	Augmentation	Diminution
GPi	Débit articuloire	06 (4 syl/sec), 09 (3 syl/sec)	07 (2 syl /sec)
GPi + NST	Débit articuloire		11 (3 syl/sec)

Syl/sec : syllabes/secondes ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ; Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.4.4. Prosodie

Aucune différence significative n'est trouvée entre la condition Préopératoire et le GPi-seul pour les marqueurs prosodiques estimés lors de la lecture de texte (tableau 4.15).

Tableau 4.15 Comparaison des conditions de stimulation pour les marqueurs prosodiques.

Condition de stimulation	Débit de parole (syl/sec)	Débit articulatoire (syl/sec)	Écart-type F0 (Hz)	Intensité (dB)	Écart-type Intensité (dB)
PRE	4.1 (0.8)	5.2 (0.6)	27.7 (6.7)	71.3 (11.1)	9.1 (2.7)
GPi	4.2 (0.7)	5.2 (0.7)	25.5 (6.4)	76.8 (3.8)	8.6 (3.2)
<i>P-value</i>	0.5	0.9	0.4	0.8	0.5
GPi + NST	3.7 (0.6)	4.7 (0.5)	32.8 (20.1)	72.9 (11.7)	8.7 (4.2)
GPi + CM	4.01 (1.5)	5.07 (1.2)	33.3 (21.7)	70.8 (4.5)	8.3 (2.6)

Syl/sec : syllabes/secondes ; dB : décibel ; Hz : hertz ; F0 : fréquence fondamentale ; Moyenne et écart-type ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian.

Les statistiques descriptives individuelles (tableau 4.16) montrent que :

- Pour certains patients, la SCP du GPi-seul augmente l'intensité (09, 11), la F0-SD (05), le débit de parole (05) et le temps de parole (05) ; à l'inverse, pour d'autres patients, elle diminue l'intensité (02) et le temps de parole (09, 11).
- Pour certains patients, la SCP du GPi-CM pour le patient 09 augmente l'intensité et le temps de parole (09) ; à l'inverse, elle diminue le débit de parole et d'articulation (09).
- La SCP du GPi-NST augmente l'écart-type de la F0 pour le patient 10 et le temps de parole pour le patient 11 ; à l'inverse, pour d'autres patients, elle diminue l'intensité (05, 11) et l'écart-type de l'intensité (05, 07).

Tableau 4.16 Statistiques descriptives individuelles pour les variables dépendantes de la prosodie.

Condition de stimulation	Variables dépendantes	Augmentation	Diminution
GPI	Intensité (dB)	09 (33.3 dB), 11 (11.9 dB)	02 (9.9 dB)
	Ecart-type F0 (Hz)	05 (13.2 Hz)	
	Débit de parole (syl/sec)	05 (1.3 syl/sec)	
	Temps de parole (sec)	09 (12 sec), 11 (8 sec)	05 (27.4 sec)
GPI + CM	Intensité (dB)	09 (16.8 dB)	
	Débit articulatoire (syl/sec)		09 (2 syl/sec)
	Débit parole (syl/sec)		09 (2 syl/sec)
	Temps de parole (sec)	09 (25.4 sec)	
GPI + NST	Intensité (dB)		10 (27 dB), 11 (8.2 dB)
	Écart-type de l'intensité (dB)		05 (5dB), 07 (4.6 dB)
	Écart-type F0 (Hz)	10 (6.2 Hz)	05 (7Hz), 11 (9.3 Hz)
	Temps de parole (sec)	11 (13.3 sec)	

Syl/sec : syllabes/secondes ; Sec : secondes ; dB : décibel ; Hz : hertz ; F0 : fréquence fondamentale ; GPI : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; CM : noyau centromédian ; Numéros en gras : patients. Orange : dégradation ; vert : amélioration.

2.4.4.5. Fluence verbale

L'analyse de groupe des dysfluences a été réalisée pour les patients 02, 04, 05, 07, 08, 09 et 11 uniquement (autres patients : fichiers manquants ou texte non-analysable). Les statistiques descriptives entre la condition préopératoire et postopératoire GPI-seul ne montrent aucune différence :

- Le nombre de dysfluences (pré=34, post=38) ;
- Le type de dysfluences³ (figure 4.10 A.) :
 - Continuités d'item (mots, syllabes...) (pré=10, post=10) ;
 - Répétitions d'item (pré=13, post=18) ;
 - Réparations d'item avec changement (pré=6, post=5).
- La localisation des dysfluences au sein des chunks morphosyntaxiques (figure 4.7 B.) :
 - Nominaux (pré=14, post=15) ;
 - Verbaux (pré=15, post=12) ;
 - Prépositions (pré=2, post=5).

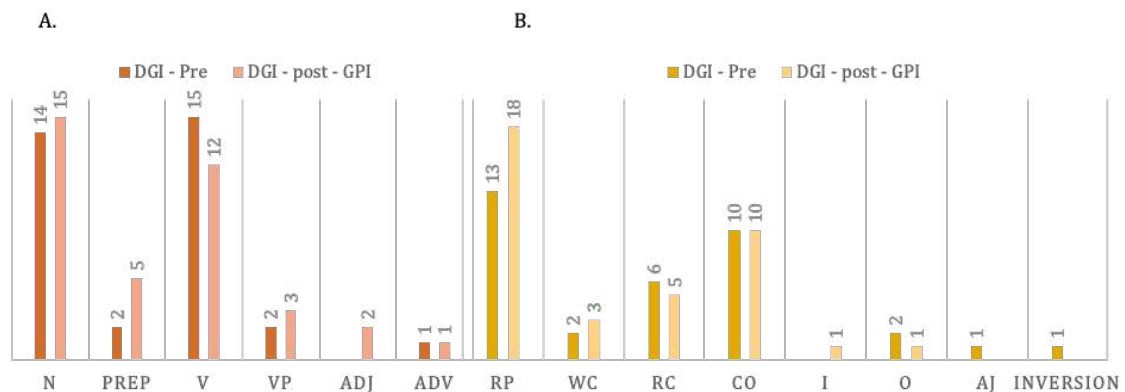


Figure 4.10 A. Comparaison du type de dysfluences en fonction des conditions préopératoire et GPI-seul. Co : continuité de l'item ; Rp : répétition ; Rc : réparation avec changement ; Wc : changement de l'item ; I : Interruption ; O : omission ; AJ : ajout. B. Comparaison de la localisation des dysfluences au sein des chunks morphosyntaxiques en fonction des conditions préopératoire et postopératoire GPI-seul. N : groupe nominal ; V : groupe verbal ; ADJ : groupe adjectival ; PREP : préposition ; VP : préposition verbale ; ADV : groupe adverbial.

³ Il existe différents types de RA dans le schéma d'annotation de Pallaud et al., (2013) : continuité de l'item, changement de l'item, répétition de l'item, réparation en changeant le mot tronqué ou réparation avec de multiples changements.

De manière individuelle, les patients 04, 09 et 11 ont une augmentation du nombre de dysfluences dans la condition post-opératoire GPi-seul par rapport à la condition pré-opératoire (figure 4.11), à l'inverse, le patient 05 a une diminution des dysfluences (figure 4.11).

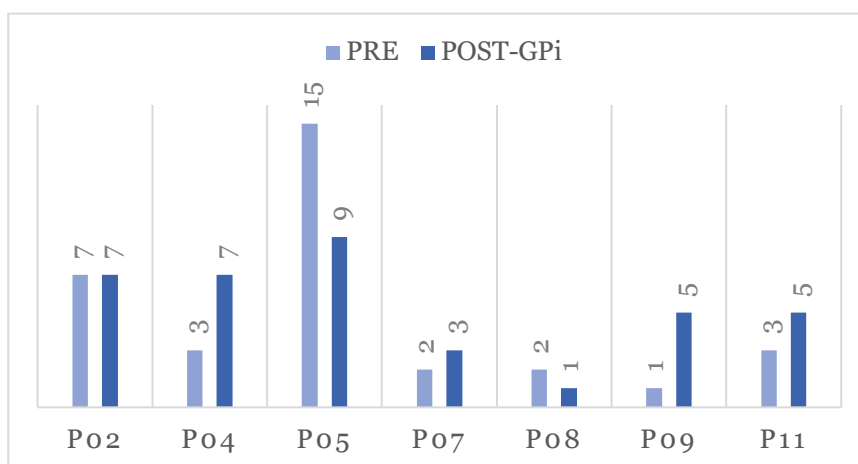


Figure 4.11 Comparaison du nombre de dysfluences par patient en fonction des conditions préopératoire et GPi-seul.

Le patient **02** produit autant de dysfluences dans la condition préopératoire que dans la condition GPi-seul (figure 4.11). Elles sont caractérisées par des répétitions et des réparations avec changement d'items. Trois dysfluences sur les 7 sont différentes mais au sein du même syntagme (tableau 4.17) :

- [Le grave euh (126ms) le brave] (préopératoire) / Omission [« le » brave monsieur] (GPi-seul)
- [S'ennuient chez s'ennuient] (préopératoire) vs. [S'ennuient [de] moi] (GPi-seul)
- [Sa barbiche de (492ms) de sous-officier] (préopératoire) vs. [Sa barbiche [sa] (285ms) sa barbiche] (GPi-seul)

Les dysfluences du patient **04** sont plus nombreuses dans la condition GPi-seul que dans la condition préopératoire (figure 4.11). Elles sont essentiellement caractérisées par des répétitions d'items dans les groupes nominaux, alors qu'en préopératoire, les 3 dysfluences de ce patient étaient des réparations avec changement dans les groupes verbaux (tableau 4.17).

Le patient **05** produit moins de dysfluences dans la condition GPi-seul que dans la condition préopératoire (figure 4.11). La plupart des dysfluences sont caractérisées par des répétitions et des réparations avec changement, au sein des groupes verbaux. Trois dysfluences sur les 9 sont différentes, mais au sein du même syntagme (tableau 4.17) :

- [Le chè- # (506ms) les chèvres s'ennuient] (préopératoire) / [S'en- # (530ms) s'ennuient] (GPi-seul)
- [Il ne # (350ms) il ne se découragea - Découragea # (442ms) pas] (préopératoire) / [Il ne se découragea découragea pas] (GPi-seul)
- [Une # (1625ms) houppelande] (préopératoire) / [Une houp- houppelande] (GPi-seul)

Le patient **09** produit 5 dysfluences de plus dans la condition GPi-seul que dans la condition préopératoire (figure 4.11). Ce patient a un allongement des pauses et des auto-interruption, ce qui caractérise les dysfluences par des continuités d'item (tableau 4.17).

Tableau 4.17 Type et localisation des dysfluences dans les conditions préopératoire et GPi-seul.

Patients	Pré			POST-GPi		
	Chunks	Type	Dysfluences	Chunks	Type	dysfluences
02	N	Rp	Tout- # (422ms) toute	N	Rp	Le grand air # (170ms) le grand air
	N	Wc	Le grave @ (126ms) le brave	N	Omission	Omission « le » brave monsieur
	PREP	Rp	Au cara- # (360ms) au caractère	N	Rp	Les che- les chèvres
	V	Rp	S'ennuient chez s'ennuient	PREP	Co	S'ennuient [de] moi
	N	Rp	Sa barbiche de (492ms) de sous-officier	N	Rp	Cette fois # (450ms) cette fois
	N	Wc	Ses cordes ses cornes	N	Rp	Sa barbiche [sa] (285ms) sa barbiche
	N	Rp	Une une houppelande	PREP	Rp	[De] (400ms) de sous-officier
04	V	Rc	Je m'en garde- @ (100ms) je n'en garderai	N	Rp	Le le grand air
	V	Rc	Il n'a- il en acheta	N	Rp	Le brave homme [non] (334ms) le brave monsieur
	V	Rc	Elle eut le- # (382ms) il eut soin	V	Rp	Je m'en garderai # (650ms) je n'en garderai
				PV	Rp	De prendre de la prendre
				PREP	Rp	Ses doux # (469ms) ses yeux doux
				N	I	Sa barbiche [et son-] # (609ms) de sous-officier
				N	Rc	Une po- # (165ms) une houppelande
05	N	Rp	De toute # (984ms) il les perdait	PREP	Rp	Ni [la] (380ms) la peur
	NV	Co	Elles cassaient # (520ms) leur corde	ADJ	Co	Re- (540ms) ne les retenait
	NV	Rc	Les man- @ (117ms) les mangeait	V	Wc	C- # (519ms) c'était
	N	Co	Ni # (350ms) la peur du loup	N	Co	Rien # (392ms) au caractère
	NV	Co	Etait # (353ms) consterné	V	Rp	S'en- # (530ms) s'ennuient
	N	Rc	Le chè- # (506ms) les chèvres s'ennuient	V	Rp	Il ne se découragea découragea pas
	ADV	Co	Pas # (490ms) une	V	Wc	Qui lui faisait [ne] (658ms) qui lui fai-
	N	Rp	Une # (491ms) pas une	V	Rc	Qui lui fai- qui lui faisait
	NV	Rp	Il ne # (350ms) il ne se découragea	N	Rc	Une houp- houppelande
NV	Co	Découragea # (442ms) pas				

	VP	Rp	De le prendre de la # (150ms)			
	VP	Rp	De la # (150ms) de la prendre			
	NV	Co	Pour # (515ms) qu'elle s'habituaît mieux			
	N	Rc	Sa bara- sa barbiche			
	N	Co	Une # (1625ms) huppelände			
07	V	Co	Etait # (203ms) consterné	N	Rp	Le brave homme le brave monsieur Seguin
	V	Ajout	[Et] je n'en garderai pas une	V	Rc	Il se déc- il ne se découragea pas
				PV	Rp	De prendre # (195ms) de la prendre
08	N	Rp	Tout [hum]157ms toute de la même façon	V	Co	Il les perdait # (190ms) toutes
	N	Co	Une # (275ms) huppelände			
09	V	Rp	Je n'en gar- # (189ms) garderai pas une	ADJ	Wc	Et [le] (279ms) et là-haut
				V	Co	Les # (282ms) retenait
				ADV	Rc	Indé- # (353ms) indépendantes
				N	Co	Rien # (323ms) au caractère
				N	Co	Ses # (156ms) bêtes
				V	Rp	Je n'en # (1665ms) je n'en garderai pas une
11	V	Omission Ajout	[Il] _o eut [du] _A soin	N	Co	Les caresses # (250ms) de leur maitre
	PREP	Omission	[Avec] ses yeux doux	PREP	Co	Rien [n'a] au caractère de ses bêtes
	N	Rp	Ses ses sabots noirs	V	Rp	S'ennuient avec moi # (318ms) chez moi [pardon]
				V	Co	Il [se] ne se découragea pas
				PV	Rp	De le prendre de la prendre

32

38

N : groupe nominal ; NV : groupe verbal ; ADJ : groupe adjectival ; PREP : préposition ; PV : préposition verbale ; ADV : groupe adverbial ; Co : continuité de l'item ; Rp : répétition ; Rc : réparation avec changement ; Wc : changement de l'item ; I : Interruption ; O : omission ; A : ajout.

3. Discussion

3.1. SCP du GPi : impact sur les mouvements dystoniques

La SCP du GPi est efficace chez les patients atteints de dystonie généralisée isolée (Moro et al., 2017). Elle pourrait contribuer au relâchement des muscles orolaryngés, orofaciaux et rétablir les postures cervicales et du tronc (Chung et al., 2014; Sensi et al., 2009).

3.1.1. Amélioration des mouvements dystoniques

Dans la dystonie, la SCP bilatérale du GPi est considérée comme le traitement de référence (Vidailhet et al., 2005). Elle est efficace chez les patients atteints de dystonie généralisée isolée (Moro et al., 2017). Dix ans après la chirurgie, les bienfaits de la SCP du GPi sont excellents et durables dans le temps (Vidailhet et al., 2013). Beaucoup d'études montrent que l'amélioration du score moteur de la BFMDRS est d'environ 51%. Cela a même été observé pour la dystonie segmentaire, qui montre une amélioration du score moteur global et des sous-scores de la BFMDRS, y compris l'item « bouche » et l'item « parole et déglutition ». Nos résultats confirment que les effets de la SCP du GPi sont bénéfiques sur la motricité globale des patients atteints de DGI (Kupsch et al., 2006; Moro et al., 2017; Vidailhet et al., 2013; Vidailhet et al., 2005, 2007). En effet, on retrouve une amélioration du score total de la BFMDRS. En ce qui concerne les différentes parties du corps impactées par la dystonie, en prenant en compte les différents sous-items de l'échelle, nous pouvons constater que le tronc, la bouche, les membres inférieurs et supérieurs sont améliorés pour l'ensemble des patients. Une étude rapporte que le bénéfice attendu

est plus élevé pour le tronc et les membres inférieurs/supérieurs du corps par rapport à la région craniocervicale, y compris la parole et la déglutition (Krause et al., 2020). Contrairement à cette étude, nos résultats indiquent que la sphère orofaciale peut être significativement améliorée puisque nos patients ont une amélioration de la région orofaciale. De fait, les spasmes des muscles orofaciaux et les mouvements anormaux de la langue ont tendance à diminuer (Chung et al., 2014; Ghang et al., 2010; Reese et al., 2011; Sobstyl et al., 2017).

3.1.1. Effets mitigés sur les mouvements dystoniques

Les patients 04, 05 et 11 ont une réponse à la stimulation peu favorable voire une aggravation de leurs mouvements. En effet, la SCP du GPi peut induire chez certains patients des mouvements dystoniques sur d'autres parties du corps (*e.g.* tronc patient 11). Le manque d'effet significatif de groupe de la SCP du GPi sur la dystonie cervicale est probablement dû à des résultats différents entre les patients (3/11 impacts négatifs ; 5/11 impacts positifs). En effet, la cible pallidale seule peut ne montrer aucun changement par rapport à la condition pré-opératoire (Vidailhet et al., 2005, 2007). Pourtant, le score global de l'auto-questionnaire concernant l'impact de la dystonie cervicale sur la qualité de vie des patients (CDQ-24) est significativement meilleur qu'en condition pré-opératoire. De même, concernant les sous-items « stigmatisation » et « amélioration de la qualité de vie ». Les patients se sentent moins impactés par la dystonie cervicale, leur qualité de vie en étant ainsi améliorée. Bien que nous ne puissions pas tirer de conclusion générale, parmi les 11 patients, 5 d'entre eux ont peu d'effet voire une aggravation des symptômes cervicaux.

Dans la dystonie cervicale, il a été rapporté que la SCP du GPi pouvait causer des effets secondaires comme un ralentissement de la marche (bradykinésie) et des sensations de lourdeur dans les jambes (Ostrem et al., 2011). Cet effet indésirable peut être présent chez des patients atteints de dystonie focale sans avoir d'atteinte sur les autres membres du corps en condition préopératoire (Ostrem et al., 2011). Nous supposons qu'il existe deux interprétations possibles pour expliquer nos

résultats : le manque d'effet de la cible pallidale pourrait être due aux types de mouvements dystoniques de ces patients et a une intensité de stimulation basse (patient 05 : 2 volts) (Moro et al., 2009; Vidailhet et al., 2007). L'induction ou l'aggravation des mouvements dystoniques pourrait être due au positionnement de l'électrode dans le GPi (Krause et al., 2020).

3.1.2. Piste interprétative : typologie des mouvements dystoniques

Il a été montré que les postures phasiques (positions plus ou moins continues et intermittentes) étaient plus rapidement améliorées que les postures toniques fixes, qui mettent plus de temps à réagir aux effets de la SCP du GPi (Sobstyl et al., 2017). Cet effet peut être lié à différents schémas d'activité spatio-temporelle du GPi (Silberstein et al., 2003; Sobstyl et al., 2017). Il semblerait que la réponse pallidale rapide soit associée à un changement direct de la neurotransmission électrique au sein du GPi (McIntyre et al., 2004). Ainsi, il est possible que les 6 patients ayant eu une amélioration des symptômes cervicaux aient des mouvements dystoniques de types « phasiques » (Vidailhet et al., 2007). De plus, pour que les effets de la SCP du GPi dans la dystonie cervicale soient plus bénéfiques, il est préférable que les paramètres de stimulations soient à haute amplitude et à haute fréquence (Moro et al., 2009). A l'inverse, il est possible que les 5 autres patients ayant eu une aggravation des symptômes cervicaux aient des mouvements dystoniques de types « toniques, fixes » (Vidailhet et al., 2007).

3.1.3. Piste interprétative : neurophysiologie

La position de l'électrode la plus efficace est localisée dans la partie postérieure, médiale et ventrale du GPi. Il semblerait que ce soit une zone sensori-motrice et proche de la voie de sortie des NGC en direction du thalamus (Coubes et al., 2002; Tisch et al., 2007). Une étude rapporte que la stimulation ventrale du GPi a un bénéfice au-delà de 34% sur le visage, le cou, le tronc, les membres droit et gauche

(Houeto et al., 2007). Alors que la stimulation dorsale du GPi améliorerait seulement le score total de la BFMDRS-motrice de 23%, le cou et le tronc de 34% (Houeto et al., 2007). Par ailleurs, la position postérieure droite de l'électrode a un impact sur les membres supérieurs et la position antérieure/centrale a un impact sur les membres inférieurs (Vayssiere et al., 2004). Enfin, une corrélation a été trouvée entre les jambes, les bras et la face pour des électrodes caudal/postérieur ou dorsoventral (DeLong et al., 1984; Tolleson et al., 2015). De fait, l'organisation somatotopique du GPi favorise l'hypothèse selon laquelle différentes populations de neurones au sein du GPi sont responsables du contrôle de différentes parties du corps ce qui pourrait expliquer le manque d'effet voire la dégradation des symptômes axiaux (Krause et al., 2020; Vayssiere et al., 2004).

Ainsi, nous supposons que la majorité des patients de notre étude ayant eu une amélioration des mouvements dystoniques ont probablement été implantés dans la partie latérale postéro-ventrale du GPi qui est l'endroit privilégié dans la DGI (Shah et Moro, 2018). A l'inverse, nous pourrions envisager que les patients 04, 05 et 11 aient été implantés ailleurs que dans ces parties, ou que la diffusion du courant vers les fibres voisines au GPi puisse induire et aggraver les mouvements anormaux.

3.2. SCP du GPi : impact sur la parole

La SCP du GPi pourrait améliorer les caractéristiques hyperkinétiques de la dysarthrie, mais des caractéristiques hypokinétiques pourront être induites (Rusz et al., 2018a).

Malgré une amélioration de l'item bouche de la BFMDRS (e.g. dystonie oromandibulaire), aucune différence significative n'a été trouvée pour le sous-score parole et déglutition de la BFMDRS (Vidailhet et al., 2007). Sur 11 patients, 4 d'entre eux ont une aggravation de la parole voire une dysarthrie induite alors qu'ils n'avaient pas de troubles de la parole sévères en condition préopératoire. Près de 30% des études rapportent que la dysarthrie est l'un des effets secondaires le plus fréquemment induits par la SCP du GPi chez les patients atteints de dystonie isolée

(Koeglsperger et al., 2019). Un déclin du contrôle moteur de la parole a par exemple été observé 7 mois après la SCP du GPi dans la dystonie (Timmermann et al., 2010). Ainsi, le recours aux analyses acoustiques est nécessaire pour mettre en évidence des troubles parfois infra cliniques, qui ne sont pas forcément montrés par l'évaluation clinique.

3.2.1. Effets mitigés sur les caractéristiques hyperkinétiques de la parole et de la voix

3.2.1.1. Améliorations

Un coefficient de variation de la F0 élevé indique une forte instabilité de vibration laryngée (Ghio, 2007). Dans notre étude, une différence significative montre que l'effet de la SCP du GPi sur le coefficient de variation de la F0 est positif puisqu'il a diminué. Les patients bénéficient d'une stabilisation laryngée, car la fluctuation de hauteur irrégulière probablement induite par l'hyperadduction des cordes vocales est améliorée en condition post-opératoire. De plus, même si aucune différence statistique n'a été trouvée, les analyses individuelles des patients indiquent que 5 patients sur 11 ont moins d'arrêts vocaux, une caractéristique propre à la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie (Darley et al., 1969b). Ainsi, il semblerait que la cible pallidale améliore certaines caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique comme montrées dans l'étude de Rusz et al., (2018). Ces auteurs ont trouvé que la fluctuation de hauteur irrégulière, la qualité de la voix étranglée et le débit articulatoire étaient améliorés. En prenant en compte le profil individuel des patients, les patients 03 et 06 ont une dysphonie sévère en pré-opératoire qui s'améliore grâce à la SCP du GPi : meilleur contrôle des muscles laryngés se manifestant par une réduction de l'instabilité laryngée (*e.g.* diminution du shimmer). De plus, le sous-item « bouche » et le sous-item parole/déglutition de la BFMDRS sont améliorés chez ces patients. Concernant le patient 11, il avait en pré-opératoire une instabilité laryngée quantifiée par des variations excessives de l'intensité (*e.g.* augmentation du shimmer). La SCP du GPi a permis d'atténuer ces troubles laryngés (*e.g.* diminution du shimmer). De même, le patient 05 avait en pré-

opératoire une altération sévère des variables de l'organisation temporelle de la parole et la SCP du GPi améliore la parole confirmée par : le sous-item « parole/déglutition » de la BFMDRS, l'augmentation du débit de parole, la diminution du temps de parole et du nombre de dysfluences. Il est possible que l'atténuation des troubles de la parole chez ce patient soit liée à une intensité de stimulation basse (2 volts).

Enfin, ces 4 patients (03, 05, 06 et 11) ont une amélioration des variables acoustiques lorsque celles-ci étaient très altérées en pré-opératoire. Ainsi, le bénéfice de la SCP du GPi est supérieur si la dysarthrie est sévère en pré-opératoire. Ceci a déjà été rapporté chez les patients ayant des troubles articulatoires ou une parole inintelligible avant l'opération avec une amélioration de ces caractéristiques après la SCP du GPi (Sensi et al., 2009).

3.2.1.2. Aggravations de l'organisation temporelle de la parole

Même si, le nombre de dysfluences est légèrement plus haut dans la condition GPi-seul par rapport à la condition préopératoire, les patients 04, 09 et 11 ont une augmentation du temps de parole et du nombre de dysfluences après la SCP du GPi. Dans notre étude, la stimulation de la cible pallidale a un impact sur la fluence verbale puisqu'elle est soit améliorée, soit aggravée. En analysant les évaluations cliniques, nous avons constaté que les patients 04 et 09 avaient une aggravation de la dystonie cervicale dans la condition GPi-seul. Ces mêmes patients sont plus impactés par les dysfluences. Il est possible que les difficultés motrices liées aux postures anormales des cervicales puissent impacter la fluence verbale et créer des répétitions d'items ou des auto-interruptions. De plus, un bégaiement peut être causé par la SCP du GPi (Nebel et al., 2009). Une étude rapporte que le bégaiement induit par la cible pallidale disparaît après un réajustement des paramètres de stimulation (Reese et al., 2011). Ainsi, ces deux études et nos résultats permettent de questionner le rôle et l'implication du GPi dans la fluence verbale (Koeglsperger et al., 2019).

3.2.1.3. Aggravations de la voix

En pré-opératoire, les patients 08 et 09 n'avaient pas de troubles caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique. La SCP du GPi a induit chez ces patients une hyperadduction des cordes vocales. De fait, une variation excessive de l'intensité est apparue, quantifiée par une augmentation du shimmer et une diminution du HNR. Le patient 08 a en plus développé une altération de la coordination pneumophonique, ce qui peut participer à l'aggravation de la qualité de la voix. Quant au patient 09, une aggravation de la dystonie cervicale a été notée. Les torsions du cou contribuent à affecter la voix et la parole par l'élévation du larynx (Duffy, 2013b). Chez ces patients, la SCP a induit des troubles de la voix caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétique. Dans ce sens, l'étude de Risch et al., (2015) montre qu'un patient a une perte de la qualité de la voix après la SCP du GPi qui se manifeste par une modification de la modulation de hauteur et de la stabilité de la voix. Les troubles de la parole sont considérés chez ce patient comme un effet secondaire à la stimulation. L'hypothèse est que les électrodes sont positionnées d'une façon à être proches de faisceaux (cortico-bulbaire et cortico-spinale) situés autour du GPi. Les données de ces deux patients peuvent être interprétées dans le cadre d'une étude dans la MP avec stimulation du NST, qui montre que la diminution de l'intelligibilité et les contractions musculaires toniques des muscles laryngés (voix forcée) serait causée par la diffusion du courant vers les faisceaux cortico-bulbaire et cortico-spinal (figure 4.12). Ce qui pourrait causer un dysfonctionnement de la voie pyramidale (Tsuboi et al., 2017; Tsuboi et al., 2015). C'est une possibilité tout à fait envisageable pour ces deux patients. A l'inverse, pour les patients précédents (03, 05, 06 et 11), un tel phénomène ne s'est vraisemblablement pas produit, potentialisant les effets bénéfiques de la SCP au profit des troubles de la parole.

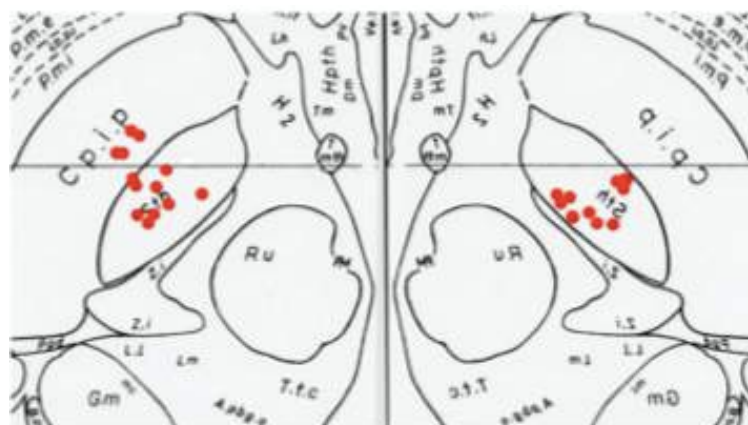


Figure 4.12 Localisation des électrodes dans la MP avec stimulation du NST et cluster n°4 représentant le type de voix serrée de l'étude de Tsuboi et al., (2015).

3.2.2. Induction de caractéristiques hypokinétiques de la parole

Dans notre étude, une diminution de l'intelligibilité de la parole a été observée pour la plupart des patients (sauf le 09). Ce paramètre est souvent dégradé par la stimulation du GPi (Pauls et al., 2014; Mehrkens et al., 2010; Nebel et al., 2009; Reese et al., 2011; Sensi et al., 2009). Nous rapportons aussi une diminution de la variation de la fréquence fondamentale qui peut participer à la perception d'une parole inintelligible de nos patients. En effet, s'il y a une réduction de la F0-SD, alors il peut y avoir une monotonie de hauteur due à l'hypokinésie de la musculature laryngée (Pinto et al., 2010). Cette incompetence phonatoire est une des caractéristiques de la parole parkinsonnienne et de la dysarthrie de type hypokinétique. Récemment, il a été montré que des symptômes parkinsonniens sont souvent causés par la SCP du GPi, aggravant des symptômes axiaux et engendrant une bradykinésie (Kosutzka et al., 2019; Mahlknecht et al., 2017). De plus, dans la thèse de Tripoliti (2011), une hypophonie Parkinsonnienne a été retrouvée chez des patients atteints de dystonie, qui semble être souvent induite par la stimulation de la cible pallidale (Pauls et al., 2018). La stimulation du GPi a donc tendance à renforcer les caractéristiques hypokinétiques de la parole (Tripoliti, 2010 ; Mahlknecht et al., 2018; Schrader et al., 2011), y compris l'articulation imprécise des voyelles, les silences inappropriés et la monotonie de hauteur (Rusz et al., 2018). Un placement de l'électrode plus latéral pourrait éviter d'induire des troubles hypokinétiques (Rusz et al., 2018).

Ainsi, la position médiale/postérieure de l'électrode dans le GPi engendrerait une propagation du courant vers la capsule interne ce qui pourrait toucher le faisceau corticobulbaire (Koeglsperger et al., 2019). En se basant sur les paramètres de stimulation des électrodes, il est intéressant de noter que, parmi les patients avec des troubles de la voix et de la parole, 4 patients sur 11 ont au moins une électrode avec une haute intensité (3 électrodes droites et 1 électrode gauche à 4 volts). A nouveau, l'hypothèse de diffusion du courant vers la voie pyramidale serait donc ici privilégiée (figure 4.13 A, B).

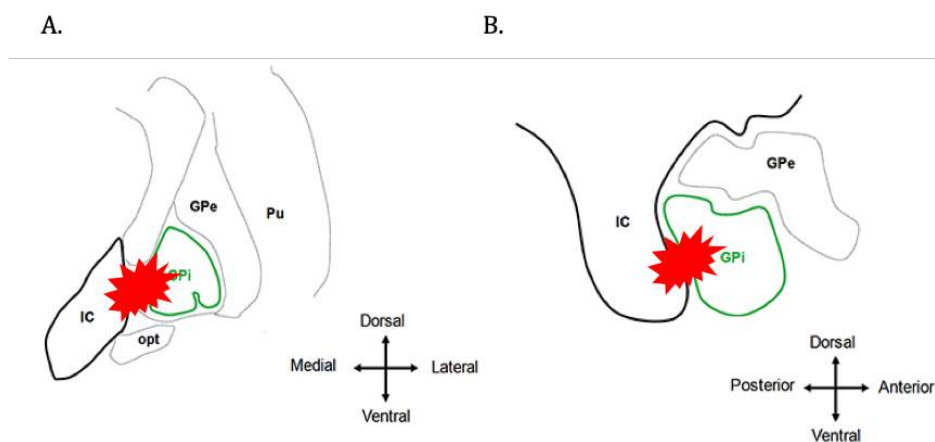


Figure 4.13 A. Coupe coronale des NGC ; B. Coupe sagittale des NGC. Représentation du GPi (vert) et de la diffusion du courant de l'électrode (rouge) vers la capsule interne (IC) (Koeglsperger et al., 2019).

En résumé, nos hypothèses sur la SCP du GPi sont confirmées par nos résultats qui montrent une amélioration des caractéristiques hyperkinétiques et une induction des caractéristiques hypokinétiques (figure 4.14).

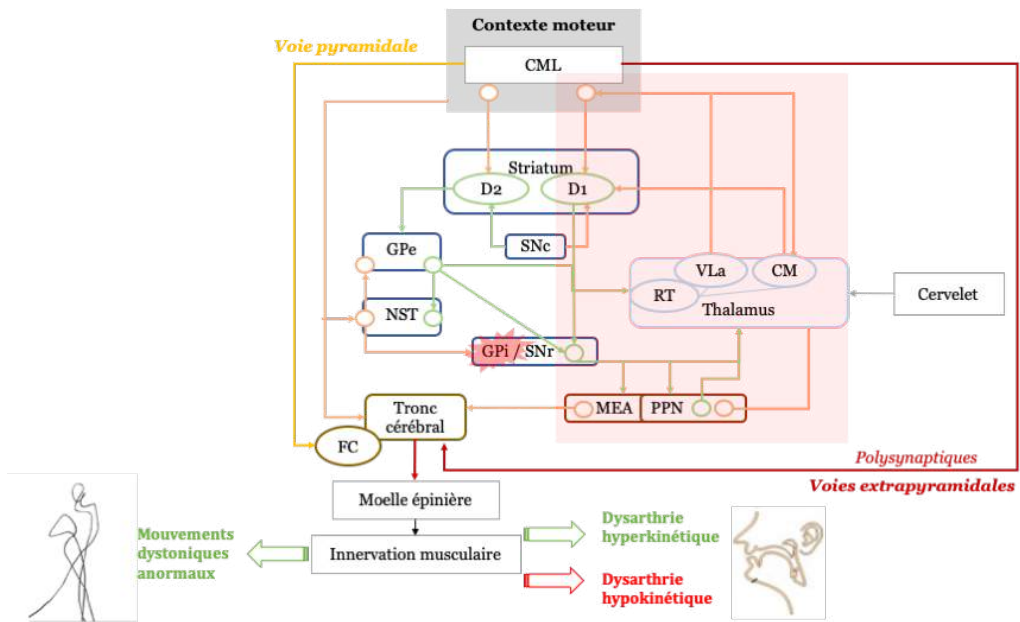


Figure 4.14 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPi et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire pars réticulaire ; SNc, substance noire pars compacta ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, midbrain extrapyramidal area. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; flèche large rouge : dégradation ; encadré rouge transparent : voie directe ; ellipse rouge : stimulation du GPi.

3.3. SCP du GPi-CM

3.3.1. Mouvements dystoniques

Le CM pourrait améliorer les mouvements hyperkinétiques axiaux tels que le tronc et le cou (Adams & Rutkin, 1965).

Nous rappelons que 5 patients ont bénéficié de la SCP du GPi combinée au noyau CM du thalamus.

Nos analyses descriptives montrent que l'association des stimulations du GPi et du CM est bénéfique sur la motricité globale, approuvée par l'amélioration du score total de la BFMDRS. Parmi les 5 patients opérés dans ces 2 cibles, la réponse thérapeutique est au-delà des 30%. Excepté le tronc, l'ensemble des symptômes dystoniques sont améliorés. Les patients ont un meilleur score en postopératoire à la BFMDRS « activités quotidiennes » pour les sous-items « déglutition », « nutrition » et « usage des mains ». De plus, le sous-item « activités de la vie quotidiennes » de l'auto-questionnaire CDQ-24 est meilleur, la dystonie cervicale semble avoir moins d'impact sur le quotidien des patients.

A notre connaissance, très peu d'études rapportent l'impact de la SCP de la partie centromédiane du thalamus dans la dystonie. L'étude de Hillier et al., (1999) par exemple, montre que la thalamotomie chez un patient atteint de dystonie induite par médicament est très efficace sur les mouvements dystoniques cervicaux. La première lésion était dans le Vim et la seconde dans le noyau ventro-postérieur médian (VPM) s'étendant jusqu'au complexe centromédian-parafasciculaire (CM-Pf). D'après ces auteurs, ces bénéfices seraient particulièrement dus à la position neuroanatomique du CM-Pf. En effet, ce dernier reçoit des projections importantes provenant du GPi, ce qui sous-entend que la stimulation du GPi et du CM ensemble peut améliorer les mouvements dystoniques. Il semblerait de plus que lorsque les cibles principales stimulées sont le VPM et le CM-Pf, la réponse thérapeutique est très favorable pour des dyskinésies tardives. Dans ce sens, deux études montrent que dans la MP, les dyskinésies induites par la lévodopa (traitement dopaminergique) sont améliorées après la SCP du CM-Pf seul ou associé au GPi

(Caparros-Lefebvre et al., 1999; Mazzone et al., 2006). Leurs résultats sont cohérents avec une étude plus ancienne qui montre que la lésion du CM améliore la rigidité et le tremblement dans la MP. Elle améliore aussi les mouvements de la tête, du tronc et du cou dans la dystonie (Adams & Rutkin, 1965).

Les bénéfices de la stimulation du GPi combinée au CM sur le contrôle moteur s'expliqueraient par sa position stratégique au sein du réseau cortico-sous-cortical des NGC. Le complexe centromédian-parafasciculaire (CM-Pf) est le principal régulateur thalamique du noyau caudé et du putamen. Les informations sensorielles émergeant du CM sont directement transmises vers le striatum (Kim et al., 2013; Mazzone et al., 2006; Caparros-Lefebvre et al., 1999). Ainsi, la SCP modulerait les sorties du CM-Pf vers le striatum (Caparros-Lefebvre et al., 1999; Matsumoto et al., 2001; Mazzone et al., 2006). Par ailleurs, l'association de la SCP du CM et du GPi dans le syndrome Gilles de la Tourette a montré une amélioration des tics sans aucun effet secondaire neuropsychologique ou psychiatrique (Welter et al., 2008). Cependant, même si des effets positifs de la stimulation du GPi associé au CM sont trouvés sur l'ensemble des mouvements dystoniques, la cible pallidale seule reste suffisante pour améliorer les postures et les mouvements anormaux causés par la dystonie.

3.3.2. Voix et parole

Il semblerait que le CM n'induit pas de troubles de la parole (Andy & Bhatnagar, 1991).

3.3.2.1. Amélioration

Notre étude montre que les effets de la SCP du GPi associé au CM sur la parole et la voix sont mitigés. Les patients 03, 06 et 09 présentent à la fois des caractéristiques qui se sont améliorées et d'autres qui se sont aggravées. La SCP du GPi-seul améliore la qualité de la voix des patients 03 et 06 alors que l'ajout du CM aggrave d'autant plus l'intelligibilité de la parole et l'intensité de la voix chez ces patients. Cependant, ils diffèrent sur quelques paramètres de la qualité de la voix. Le patient 06 a une

amélioration de la fluctuation de hauteur et de la variation de l'intensité après la stimulation du GPi-CM. Dans ce sens, le patient 09 a une amélioration de l'intelligibilité de la parole, probablement due à une augmentation de l'intensité de la voix en condition de lecture. Même si très peu d'études ont montré les effets du CM dans la dystonie et sur la parole, une étude rapporte que le CM n'induit pas de troubles du langage ou de la parole (Andy & Bhatnagar, 1991). En effet, si l'emplacement de l'électrode dans le thalamus est précis, une étude montre que 44% des patients avec un tremblement essentiel n'ont aucun trouble de parole voire même des bénéfiques (Matsumoto et al., 2016). Même si le noyau est différent, la stimulation du noyau ventrolatéral postérieur (VLP) du thalamus a moins de possibilité d'altérer la parole, car cette partie est loin de la capsule interne (Kronenbuerger et al., 2009).

3.3.2.2. Aggravation

A l'inverse, le patient 09 a une altération de l'organisation temporelle de la parole. Elle se caractérise par une augmentation du temps de lecture et une diminution du débit de parole et d'articulation. De même, ce patient n'a aucune amélioration du sous-item « tronc » de la BFMDRS. Ainsi, les difficultés respiratoires causées par les postures anormales du tronc pourraient impacter l'organisation temporelle de la parole. Les études rapportent que la stimulation du GPi et du thalamus (Vim) peut avoir des effets sur la fluence verbale, induisant ainsi un bégaiement (Allert et al., 2010; Nebel et al., 2009). De plus, le VL étant placé près de la zona incerta, il semblerait que la diffusion du courant vers le faisceau cortico-bulbaire engendre un trouble de l'organisation temporelle de la parole (Klostermann et al., 2008). Le patient 03 a en plus d'une hypophonie, une aggravation de la variation excessive de l'intensité et de la fluctuation de hauteur. A l'inverse de la stimulation du GPi-seul, les caractéristiques de la dysarthrie hyperkinétiques chez ce patient sont dégradées (e.g. shimmer, F0 SD, coefficient de variation de F0).

3.3.2.3. Pistes d'interprétations neurophysiologique

Le CM est un noyau du thalamus mesurant en moyenne 10mm et son emplacement est proche de différents noyaux du thalamus. L'efficacité de la stimulation de ce noyau est controversée (Ilyas et al., 2019). Même si la cible thalamique concernée est le Vim et le noyau ventral postérieur (VP), une étude montre que la SCP du thalamus engendre des vibrations hyperfonctionnelles des cordes vocales pour la plupart des patients (Pützer et al., 2007b, 2017). De même, la SCP thalamique du VL induit une adduction forcée des cordes vocales. Ces symptômes phonatoires d'hyperadduction sont typiques d'une dysphonie spasmodique avec une contraction importante des muscles laryngés (Putzer et al., 2016). Le CM a de fortes connexions avec ces noyaux et il se situe à côté du VP et du VL (figure 4.15) (Ilyas et al., 2019). Ainsi, la diffusion du courant électrique vers ces derniers pourrait causer les effets indésirables observés chez nos patients tels que la dégradation de la phonation comme mentionnée dans les études de Pützer et al., (2007b, 2017). De plus, les connexions du CM se projettent sur le cortex cingulaire, qui a lui-même une forte implication dans la production de la voix (Kim et al., 2013). Dans le cas de la stimulation du GPi et du CM, l'hypothèse de diffusion du courant vers la voie pyramidale serait donc ici privilégiée.

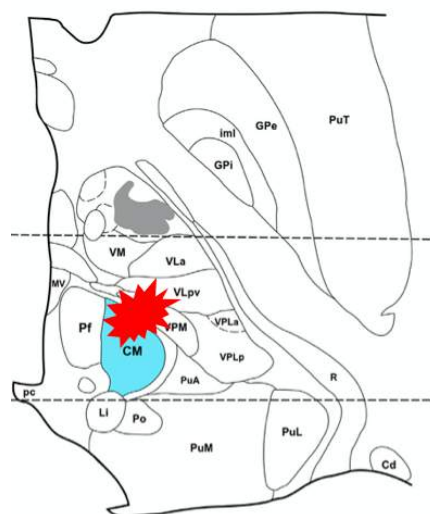


Figure 4.15 Coupe sagittale des NGC. Représentation du CM (bleu) et de la diffusion du courant de l'électrode (rouge) vers les noyaux voisins du thalamus (adaptation de Ilyas et al., 2019).

En résumé, nos hypothèses sur la SCP du GPi combinée au CM sont confirmées par l'amélioration des mouvements hyperkinétiques, toutefois, les effets sur la voix et la parole sont mitigés (figure 4.16). Ainsi, il n'y a pas de bénéfices supplémentaires à ajouter une cible comme le CM dans la DGI.

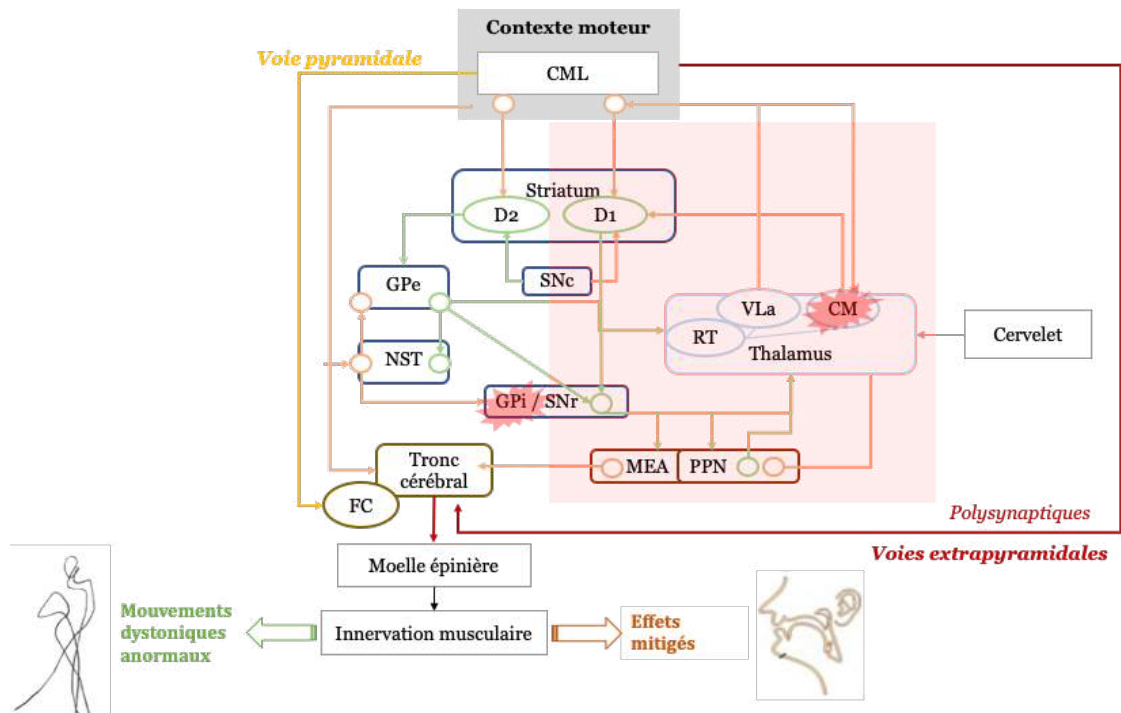


Figure 4.16 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPi et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire pars réticula ; SNc, substance noire pars compacta ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, midbrain extrapyramidal area. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; flèche large orange : effets mitigés ; encadré rouge transparent : voie directe ; ellipse rouge : stimulation du GPi.

3.4. SCP du GPi-NST

3.4.1. Mouvements dystoniques

La réponse thérapeutique de la SCP du NST pourrait être favorable sur les symptômes dystoniques et de manière plus rapide que le GPi (Sun et al., 2007).

Nous rappelons que 6 patients ont bénéficié de la SCP du GPi combinée NST.

3.4.1.1. Amélioration

Les analyses descriptives de nos patients ayant bénéficié de la SCP du GPi associée au NST montrent peu d'améliorations, voire des effets indésirables. Toutefois, une amélioration des sous-items « yeux » (blépharospasme) et « tronc » a été trouvée pour l'ensemble des patients. Sur les 6 patients implantés dans le GPi-NST, 4 d'entre eux ont une amélioration de la motricité globale attestée par le score total de la BFMDRS, tandis que 2 autres ont une aggravation des mouvements dystoniques. Il est important de mettre en évidence que pour le patient 05, la combinaison d'une deuxième cible comme le NST a été très bénéfique, voire nécessaire. En effet, la cible pallidale seule ne montre aucun changement par rapport au stade préopératoire, alors que l'ajout de la stimulation du NST permet une amélioration des mouvements dystoniques chez ce patient. Dans ce cas, la combinaison de stimulation des 2 cibles est nécessaire puisque la réponse thérapeutique est meilleure.

3.4.1.2. Aggravation

A l'inverse, les patients 04 et 11 ont une augmentation du score total de la BFMDRS. Tous les membres atteints par la dystonie en préopératoire pour le patient 04 s'aggravent sauf le blépharospasme. Quant au patient 11, il n'avait que deux topographies dystoniques (les yeux et le cou) au stade préopératoire. La SCP du GPi-NST a induit chez ce patient des mouvements anormaux du tronc, de la sphère oro-laryngée (sous-item « parole et déglutition » de la BFMDRS-motrice) et des membres supérieurs. L'aggravation des mouvements dystoniques chez les patients

04 et 11 peut s'expliquer par la diffusion du courant vers les fibres autour du NST (Ostrem et al., 2011). En effet, un des effets secondaires rapportés dans la littérature est que la stimulation du NST peut engendrer des mouvements hyperkinétiques, mais résolu après un paramétrage optimal de la stimulation (Schjerling et al., 2013). Une étude rapporte que des patients avec une dystonie cervicale et traités par la SCP du NST ont connu temporairement une induction de mouvements hyperkinétiques, généralement améliorés par un ajustement des paramètres de stimulation. Liu et al., (2019) ont fait une comparaison de la stimulation du NST et du GPi chez des patients atteints de dystonie isolée. Les patients étaient implantés aux deux endroits. Le but de cette étude était de choisir la meilleure cible. Même si les effets de ces deux cibles étaient relativement similaires, la SCP du NST induisait un nombre plus important d'effets secondaires tels que des dyskinésies, des maux de tête, des dysphories, des nausées et des déséquilibres. Les patients traités par la SCP du NST risquent de développer des mouvements hyperkinétiques transitoires induits par la stimulation (Ostrem & Mills, 2018). Enfin, notre étude montre que la combinaison du GPi et du NST peut dans certains cas être bénéfique. Toutefois, malgré des potentielles améliorations, l'étude de Fonoff et al., (2012) montre que sur 4 patients, 2 d'entre eux ont développé une Hypophonie. Ainsi, l'hypothèse valable dans notre étude est que les fibres corticospinales et/ou corticobulbaires voisines sont sollicitées par la SCP du NST (Liu et al., 2019).

3.4.2. Voix et parole

La SCP du NST pourrait améliorer les troubles de la parole hypokinétique, elle semble avoir des effets bénéfiques sur le contrôle respiratoire, laryngé et articulaire dans la MP (Gentil et al., 2003).

3.4.2.1. Amélioration

La SCP du GPi combiné au NST a amélioré la qualité de la voix des patients 01 et 11, plus particulièrement, les variables relevant de l'instabilité laryngée. Une augmentation de l'intelligibilité de la parole et une amélioration de la qualité de la voix peuvent être présentes. Une étude dans la dystonie isolée montre qu'en comparant la stimulation du GPi et du NST, les améliorations de la parole avaient tendance à être plus importantes dans le NST. Toutefois, les études sur la SCP du NST dans la dystonie isolée étant récentes, il y a peu de données sur la parole. En nous basant sur les études dans la MP, nous constatons que les variables de la qualité de la voix telles que la variation de la fréquence fondamentale et de l'intensité peuvent être améliorées par la SCP du NST dans la MP. Beaucoup d'études ont été réalisées sur les effets de la SCP du NST dans la MP, notamment sur l'impact de la localisation de l'électrode dans la production de la parole (Gentil et al., 2001, 2003; Pinto et al., 2003, 2005; Tripoliti et al., 2011; Tripoliti et al., 2008). Les travaux de Paek et al., (2008, 2011) montrent que l'amélioration de la parole est de 65% lorsque l'électrode est bien placée dans le NST. Ainsi, il est possible que l'amélioration des troubles de la voix retrouvée chez nos patients (01, 04, 05 et 11) après la SCP du GPi combiné au NST, soit due à la position de l'électrode comme montrée dans le cluster n°1 de l'étude de Tsuboi et al., 2015) (figure 4.17).

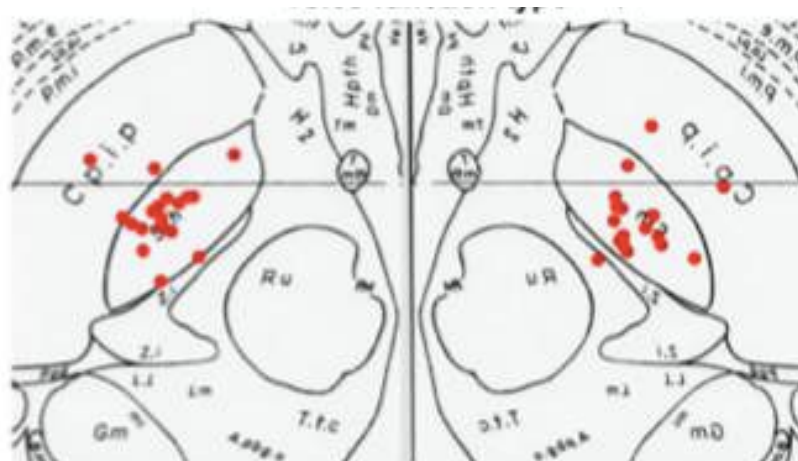


Figure 4.17 Localisation des électrodes dans la MP avec stimulation du NST et cluster n°1 représentant le type de parole et de voix préservée de l'étude de Tsuboi et al., (2015)

3.4.2.2. Aggravation

Les données quantitatives de la qualité de la voix de notre étude montrent que la SCP du GPi combiné au NST a induit une hypophonie chez les patients 08 et 11. S'ajoute à cela une augmentation du temps de la lecture du texte chez les patients 08 et 11, et un déficit supralaryngée chez le patient 11. Les études sur lesquelles nous nous appuyons pour interpréter ces résultats concernent la SCP du NST dans la MP. Une étude montre que 35% des patients ont développé une hypophonie après stimulation du NST (Romito et al., 2009). L'étude de Fenoy et al., (2017) rapporte que suivant la position de l'électrode au sein du NST, la diffusion du courant peut toucher le faisceau cérébello-thalamique (faisceau dentatorubrothalamique). Dans ce sens, la position médiale gauche et la position latérale-postérieure de l'électrode a plus de risque d'induire une dysarthrie ou de dégrader la parole (figure 4.18) (Paek et al., 2008, 2011). En effet, le NST est proche de faisceaux émanant des noyaux de sorties cérébelleuses, ce qui pourrait impacter les voies extra-pyramidales. Dans le cas, où la position de l'électrode est dorsale, c'est plutôt la capsule interne qui est atteinte (Pinto et al., 2005), comme c'est le cas pour le GPi. Ainsi, il est possible que la stimulation du GPi combiné au NST participe davantage à induire un trouble hypokinétique comme l'hypophonie puisque la diffusion du courant vers les faisceaux corticobulbaires et corticospinales (figure 4.18) induit une dysarthrie (Pinto et al., 2005). Ainsi, l'hypothèse de la diffusion du courant de l'électrode est considérée comme mécanisme potentiel d'aggravation de la parole (Klostermann et al., 2008; Pinto et al., 2005).

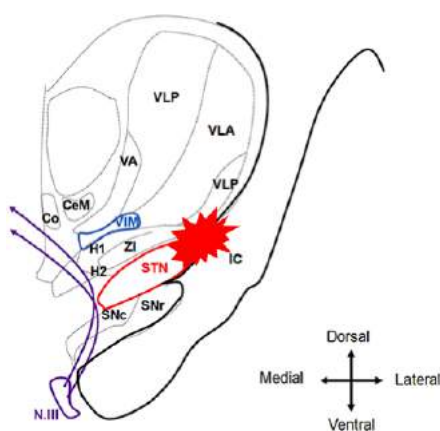


Figure 4.18 coupe coronale des NGC. Représentation du NST (rouge) et de la diffusion du courant de l'électrode (rouge) vers la capsule interne (IC) (Koeglsperger et al., 2019).

Enfin, le recours à la SCP du NST semble n'apporter pas plus de réponse thérapeutique favorable puisque le risque de développer des effets indésirables tels que l'induction de mouvements anormaux est plus important (Fonoff et al., 2012). De plus, nous supposons que le NST contrebalancerait l'effet du GPi concernant l'induction de caractéristiques hypokinétiques, de manière à les améliorer. Bien au contraire, la combinaison du GPi et du NST induit tout autant de troubles hypokinétiques (figure 4.19).

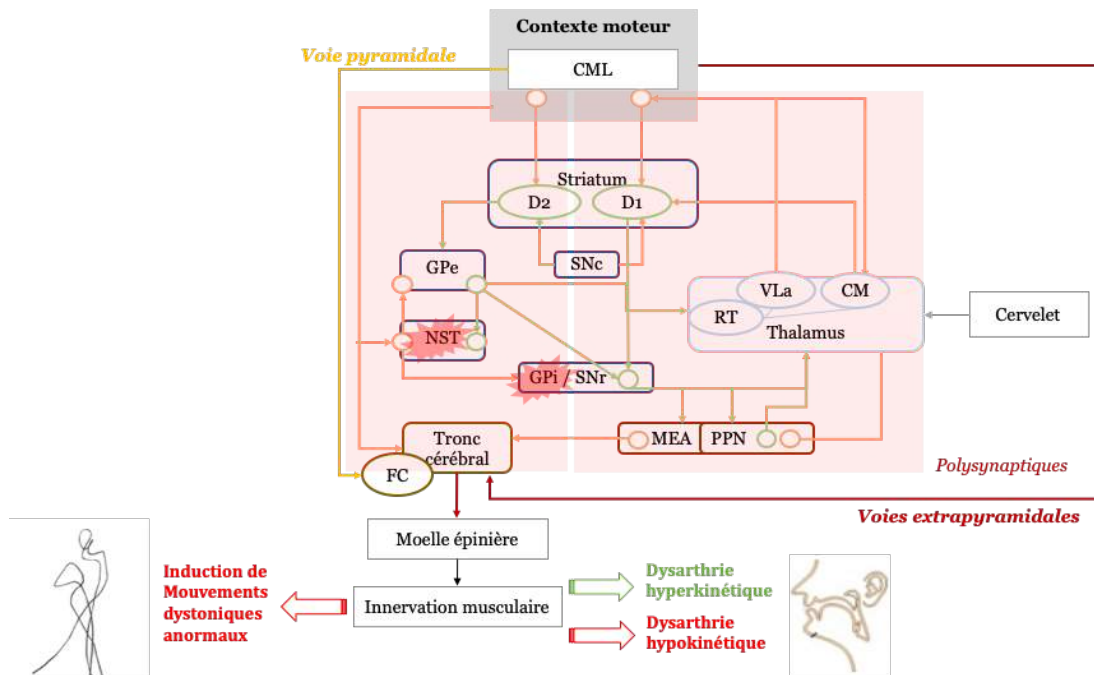


Figure 4.19 Représentation schématique des hypothèses sur la SCP du GPi et du réseau cortico-sous-cortical (partie 1.2, chapitre 1). GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; NST, noyau sous-thalamique ; SNr, Substance noire pars réticulaire ; SNC, substance noire pars compacta ; CM, noyau centromédian ; VLa, noyau ventrolatéral ; RT, noyau réticulaire ; PPN, pédonculopontin nucleus ; MEA, midbrain extrapyramidal area. Les récepteurs striataux de la dopamine sont D1 et D2 ; lignes vertes : projections inhibitrices ; lignes orange : projections excitatrices. Flèche large verte : amélioration ; flèche large rouge : dégradation ; encadré rouge transparent : voies directe et indirecte ; ellipse rouge : stimulation du GPi.

3.5. Conclusion

Quel intérêt à combiner une seconde cible au GPi ?

En résumé, la SCP du GPi montre une amélioration des caractéristiques hyperkinétiques pour la parole et les mouvements anormaux ; et une induction des caractéristiques hypokinétiques. La SCP du GPi combinée au CM montre une amélioration des mouvements hyperkinétiques, toutefois, les effets sur la voix et la parole sont mitigés. La SCP du GPi combinée au NST induit plus de risque de développer des effets indésirables tels que des mouvements anormaux et des troubles hypokinétiques. Ainsi, le recours à la SCP du GPi combinée au CM ou au NST semble n'apporter pas plus de réponse thérapeutique favorable. Enfin, la méconnaissance de la distribution de l'influx électrique des électrodes dans les structures voisines rend l'interprétation délicate mais en l'état actuel de nos connaissances, l'implication d'autres structures est largement possible. Ainsi, il est fréquent que les patients développent une dysarthrie réversible causée par la diffusion du courant vers la capsule interne, impliquant donc les réseaux corticospinal et corticobulbaire (Fenoy et al., 2017; Farris & Giroux, 2016; Lemaire et al., 2016; Fytagoridis et al., 2013; Aström et al., 2010; Tripoliti et al., 2008; Zhang et al., 2006; Pinto et al., 2005; 2010).

Chapitre 5 Perspectives

*« Mon pauvre corps est raccourci
Et j'ai la tête sur l'oreille
Mais cela me sied à merveille
Et parmi les torticolis
Je passe pour des plus jolis ».*

Paul Scarron (1610–1660) dans Newby et al., (2017).



Egon Schiele (1914) © Anton Josef

1. Vers une typologie de la dysarthrie hyperkinétique dans la dystonie

Importance de l'analyse multiparamétrique

Notre première étude a permis de montrer la pertinence de caractériser la parole dans la DGI grâce à la complémentarité des évaluations cliniques, de perception et de production de la parole. Nous avons mis en évidence deux résultats importants :

- La parole dans la DGI se manifeste particulièrement par une prédominance de la dysphonie chez tous les patients.
- Les patients sévèrement atteints sur les sphères orofaciales et orolaryngées ont des troubles de l'organisation temporelle de la parole et de la fluence verbale, confirmé par le score de sévérité de la dysarthrie (score perceptif de la BECD), des sous-items « bouche » et « parole/déglutition » de la BFMDRS.

Toutefois, notre étude manque cruellement de patients atteints de DGI. Il serait pertinent d'augmenter la taille de l'échantillon de patients atteints de dystonie généralisée isolée et de dystonie focale pour donner une typologie de la parole dystonique. Afin de montrer les déficits de la parole et de la voix dans la dystonie, une approche multiparamétrique devrait également être envisagée (Kreisler et al., 2016). La revue de littérature de Barkmeier-Kraemer & Clark, (2017) montre la pertinence de réaliser une évaluation la plus complète possible afin de : (1) répondre au mieux aux attentes des patients ayant une dysarthrie hyperkinétique ; (2) trouver la meilleure prise en charge thérapeutique. Pour ce faire, plusieurs étapes sont indispensables à la réalisation d'une étude multiparamétrique de la parole (Atkinson-Clement et al., 2019; Barkmeier-Kraemer & Clark, 2017; Pinto et al., 2016; Fougeron et al., 2010, 2016):

- Anamnèse du patient ;
- Auto-évaluation, impact de la dysarthrie sur la qualité de vie ;
- Analyse physiologique des effecteurs de la parole (e.g. électromyographie laryngée, EMG) ;

- Évaluation clinique de la parole ;
- Evaluation des troubles cognitifs et des troubles de l'humeur ;
- Perception de la parole ;
- Production de la parole.

Une telle approche peut aussi être complémentaire aux analyses neurophysiologiques (e.g. électroencéphalographie, EEG) qui nous renseignent davantage sur l'implication des réseaux neuronaux sous-tendant la production de la parole (Grabski & Sato, 2016, p. 291). Dans ce sens, il serait important de mettre en évidence les caractéristiques étiologiques telles que l'identification de mutation génétique dans le cas de la dystonie. Il est possible qu'une variété de mutations THAP1 puisse jouer un rôle dans le développement de la dystonie cervicale et de la dysphonie spasmodique (Ludlow, 2011). Par exemple, l'identification de la mutation THAP1 associée à une dystonie généralisée peut d'abord affecter le larynx et la qualité de la voix (Djarmati et al., 2009). Par ailleurs, les mutations génétiques pourraient nous renseigner davantage sur le risque de développer des troubles de la parole chez certains patients dystoniques et ceux le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Enfin, l'importance d'utiliser une analyse incluant les évaluations perceptives, acoustiques et physiologiques (e.g. EMG, EGG) constituent des données capitales, entre la conséquence du processus pathologique et les mécanismes de compensation mis en place par les patients (Fougeron et al., 2010).

Importance d'utiliser un traitement semi-automatique de la parole dans la dystonie : l'exemple de MonPaGe

Afin de réaliser une étude multiparamétrique, le logiciel MonPaGe est l'outil adéquat pour une typologie de la parole dystonique. Développé par Fougeron et ses collaborateurs (2016), le logiciel MonPaGe est un outil d'évaluation des troubles moteurs de la parole comme la dysarthrie. Il prend en considération les différents aspects de la production de la parole (qualité de la voix, contrôle pneumophonatoire, prosodie, fluence verbale) et les différentes causes pouvant l'impacter (organisation prosodique, contexte phonétique...)(Lévêque et al., 2016).

Ainsi, l'utilisation de l'outil informatique MonPaGe permettrait dans la dystonie, de mieux :

- Caractériser une parole très hétérogène ;
- Détecter plus précisément les similitudes et les différences dans la dysarthrie hyperkinétique de la dystonie ;
- Redéfinir certains clusters établis par Darley et *ses collaborateurs* (1969), notamment l'insuffisance et l'excès prosodique ;
- Rajouter à l'analyse perceptive de Darley et *ses collaborateurs* certaines dimensions cognitivo-linguistiques telles que la fluence verbale et le rythme de la parole (Puyjarinet et al., 2019).

Enfin, l'importance d'utiliser un tel logiciel pour caractériser la parole dystonique est que cet outil est standardisé et son protocole expérimental est très complet (Lévêque et al., 2016 ; Fougeron et al., 2016).

2. Vers une prise en charge adaptée à chaque patient atteint de DGI

Prise en charge des mouvements hyperkinétiques dans la DGI

Notre deuxième étude montre que la SCP du GPi améliore les troubles des mouvements anormaux de la DGI. Ce résultat est cohérent avec la littérature, puisque le GPi est toujours considéré comme la cible de stimulation de référence dans la dystonie. Parfois, la réponse thérapeutique est peu existante comme c'est le cas pour certain patient de notre étude. C'est pour cette raison, que nous avons ajouté au GPi une seconde cible : le CM ou le NST. D'un point de vue clinique, l'ajout d'une seconde cible peut être applicable que dans certains cas particuliers (*e.g.* patient 05). Ainsi, comme mentionné dans la revue de littérature de Shah & Moro (2018), un certain nombre de facteurs sont à prendre en considération lors de l'examen pré-opératoire, comme :

- L'âge et la durée de la maladie, une SCP réalisé précocement est meilleure et durable dans le temps (Valdeoriola et al., 2010).
- L'identification des mutations génétiques (*e.g.* DYT1 et DYT6) (Moro et al., 2013; Vidailhet et al., 2013), la SCP du GPi est favorable pour les formes génétiques de dystonies associées aux mutations TOR1A, KMT2B, THAP1 et GNAL (Balint et al., 2018).
- L'évaluation des troubles cognitifs et des troubles de l'humeur, pour une meilleure adaptation des patients à la SCP.

Afin d'éviter les effets indésirables, avant l'opération, il est tout autant pertinent de prendre en considération le phénotype de la dystonie (fixe ou mobile), la localisation des mouvements anormaux et les caractéristiques propres aux patients (Dressler et al., 2018). La localisation des électrodes au sein des noyaux cibles et les paramètres de stimulation sont à considérer pour une meilleure prise en charge (Hariz & Hariz, 2018). Enfin, l'accompagnement du patient après la chirurgie est essentiel, tant sur l'évaluation neurologique que le soutien psychologique et émotionnel (Hariz & Hariz, 2018).

Prise en charge des troubles de la parole induit par la SCP dans la DGI

Notre deuxième étude montre que la SCP du GPi améliore les troubles de la parole hyperkinétiques dans la DGI. Toutefois, elle aggrave ou induit des caractéristiques hypokinétiques de la parole. Ce résultat est cohérent avec la littérature, qui mentionne que des symptômes hypokinétiques sont fréquemment observés après la stimulation pallidale (Rusz et al., 2018 ; Tripoliti, 2010). Pour éviter cet effet indésirable, nous nous attendions à ce que la combinaison du GPi et du NST puisse rétablir les troubles de la parole induits par la cible pallidale seule. Toutefois, l'ajout du NST a induit une hypophonie chez certains patients. De même, nous avons pu montrer que la combinaison du GPi et du CM n'était pas plus bénéfique pour la parole. Afin d'éviter que les patients développent des troubles de la parole, il est possible que l'évaluation multiparamétrique personnalisée de la parole en pratique clinique puisse contribuer à un meilleur bénéfice de la SCP. De fait, la compréhension des troubles de la parole avant la chirurgie pourrait guider le choix de la cible chirurgicale (Alomar et al., 2017).

Le risque de développer une dysarthrie dite de « stimulation-induite » est fréquent (Pinto et al., 2005 ; 2010). Il est possible que la SCP rajoute une tension supplémentaire au réseau cortico-sous-cortical qui a probablement développé des mécanismes de compensation au fil du temps dans le contexte de la maladie (Alomar et al., 2017). Les effets indésirables qui surviennent à la suite de la SCP se produiraient dans un système qui peut avoir atteint sa limite à résister aux dérèglements ou à surmonter un ajustement supplémentaire (Alomar et al., 2017). Ainsi, l'utilisation de la SCP plus tôt, dans l'évolution de la maladie serait bénéfique. En effet, une étude *EARLYSTIM* sur la dystonie permettrait d'éviter les effets indésirables ou le manque d'efficacité de ce traitement (Lozano et al., 2019). Afin d'éviter la stimulation des voies pyramidales, différentes méthodes pourraient être envisagées :

- La stimulation directionnelle intra-opérative (Baizabal-Carvallo & Jankovic, 2016; Pollo et al., 2014) ;
- L'adaptation du courant des électrodes *current-shaping* qui réduit la possibilité d'induire une dysarthrie (Barbe et al., 2014) ;

- Le *Gamaknife* (chirurgie lésionnelle par ultrasons) qui réduit le risque de développer une dysarthrie (1,6% à 8,4% des patients atteints de tremblement essentiel) (Dressler et al., 2018; Witjas et al., 2015).

Toutefois, une prise en charge personnalisée des troubles de la parole induits par la SCP serait indispensable. Pour ce faire, dans un premier temps, il serait pertinent de réaliser une étude à grande échelle sur les effets de la SCP du GPi sur la parole dans la dystonie. Dans l'objectif, d'extraire des phénotypes de patients (Tsuboi et al., 2015). L'étude de Tsuboi et al., (2015) a montré que la SCP du NST dans la MP induisait des troubles de la parole et de la voix, qui se distinguait en 5 *clusters*. Par exemple, le cluster n°2 identifie des patients ayant développé un bégaiement. De fait, les thérapies comportementales seraient complémentaires à la SCP pour préserver, améliorer et éviter d'aggraver la parole et la voix. Depuis quelques années, les recherches sur la réhabilitation des troubles de la parole et du langage par la rééducation musicale et rythmique se développent. D'un point de vue fondamental, l'hypothèse OPERA (*Overlap, Precision, Emotion, Repetition, Attention*) est un cadre conceptuel postulant que la perception de la musique faciliterait le traitement de la parole et du langage (Patel et al., 2009; Patel, 2011, 2012, 2014). Plus encore, l'hypothèse SEP (*Sound Envelope Processing et Synchronization and Entrainment to a Pulse*) rajoute un modèle neuronal montrant l'importance du couplage perceptivo-moteur dans le rythme de la parole (Patel et al., 2009; Patel, 2011, 2012, 2014; Fujii & Wan, 2014). Par exemple, une étude en imagerie cérébrale fonctionnelle montre que l'activité des NGC augmente pendant que les personnes qui bégaiement se synchronisent à un métronome (Toyomura et al., 2011). Ainsi, la synchronisation avec la musique et le rythme permettrait de restructurer et réorganiser l'activité des NGC (Fujii & Wan, 2014). Plus encore, une étude récente montre qu'un entraînement rythmique (*serious-game*) sur tablette atténue les déficits moteurs tels que la dysarthrie hypokinétique et les troubles de la marche dans la MP (Dalla Bella et al., 2019; Dauvergne et al., 2018). De fait, la rééducation musicale et rythmique laisse un champ de recherche ouvert aux études portant sur la SCP et ses prises en charges complémentaires.

2.1. Article 4 – Puyjarinet et al., 2019

ARTICLE OPEN

Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment

Frédéric Puyjarinet¹, Valentin Bégel², Christian Gény³, Valérie Driss⁴, Marie-Charlotte Cuartero⁵, Sonja A. Kotz⁶, Serge Pinto⁵ and Simone Dalla Bella^{1,7,8,9}

Individuals with Parkinson's disease (PD) experience rhythm disorders in a number of motor tasks, such as (i) oral diadochokinesis, (ii) finger tapping, and (iii) gait. These common motor deficits may be signs of "general dysrhythmia", a central disorder spanning across effectors and tasks, and potentially sharing the same neural substrate. However, to date, little is known about the relationship between rhythm impairments across domains and effectors. To test this hypothesis, we assessed whether rhythmic disturbances in three different domains (i.e., orofacial, manual, and gait) can be related in PD. Moreover, we investigated whether rhythmic motor performance across these domains can be predicted by rhythm perception, a measure of central rhythmic processing not confounded with motor output. Twenty-two PD patients (mean age: 69.5 ± 5.44) participated in the study. They underwent neurological and neuropsychological assessments, and they performed three rhythmic motor tasks. For oral diadochokinesis, participants had to repeatedly produce a trisyllable pseudoword. For gait, they walked along a computerized walkway. For the manual task, patients had to repeatedly produce finger taps. The first two rhythmic motor tasks were unpaced, and the manual tapping task was performed both without a pacing stimulus and musically paced. Rhythm perception was also tested. We observed that rhythmic variability of motor performances (inter-syllable, inter-tap, and inter-stride time error) was related between the three functions. Moreover, rhythmic performance was predicted by rhythm perception abilities, as demonstrated with a logistic regression model. Hence, rhythm impairments in different motor domains are found to be related in PD and may be underpinned by a common impaired central rhythm mechanism, revealed by a deficit in rhythm perception. These results may provide a novel perspective on how interpret the effects of rhythm-based interventions in PD, within and across motor domains.

npj Parkinson's Disease (2019)5:19

; <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0092-6>

INTRODUCTION

Among the symptoms of idiopathic Parkinson's disease (PD), patients often experience a poor appraisal of rhythmic events. When patients are asked to move spontaneously or to the beat of an auditory stimulus (e.g., a metronome or music), timing deficits are found consistently in tasks such as manual tapping.¹ These rhythmic abilities are known to engage subcortico-cortical networks involving the basal ganglia and the cerebellum,^{1–3} some of which are affected in the progression of the disease. Rhythmic disorders in PD are found in other motor abilities, such as orofacial rhythmic coordination (e.g., oral diadochokinesis tasks), where patients have difficulties in keeping a steady—isochronous—oral rhythm,⁴ or gait, typically showing altered stride timing.⁵ Rhythm disorders in PD manifest also in perceptual tasks, in the absence of motor output, such as extracting the beat from a musical sequence.^{6,7} Altogether, these findings point towards a general

rhythm disorder, so-called "general dysrhythmia", putatively linked to the malfunctioning of a neural circuitry devoted to rhythm processing, which might characterize PD and manifest across different effectors.⁸

This hypothesis entails that rhythmic impairments across these domains should be correlated. Moreover, poor performance across rhythmic motor tasks should be accounted for by rhythmic non-motor tasks. Indeed performing a beat perception task recruits similar subcortico-cortical rhythm structures⁶ as motor tasks. Evidence is scant on the relations between the three aforementioned motor domains and to date, studies have investigated only one or two effectors⁸ at the same time in the same patients. Moreover, in none of these studies was rhythm assessed in a non-motor task. The above-mentioned hypothesis of general dysrhythmia is appealing as it would provide a parsimonious account of a number of rhythm disorders in PD. In fact, regarding rhythm-

¹EuroMov Laboratory, University of Montpellier, 700 Avenue du Pic Saint Loup, 34090 Montpellier, France; ²Charles-de-Gaulle University, Lille 3, 42 Rue Paul Duez, 59 000 Lille, France; ³Neurology Department, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France; ⁴Investigation Clinic Center, CHRU of Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000 Montpellier, France; ⁵Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France; ⁶Department of Neuropsychology and Psychopharmacology, University of Maastricht, Universiteitssingel, 6200 MD, Maastricht, Netherlands; ⁷International Laboratory for Brain, Music and Sound Research (BRAMS), 90 Vincent-d'Indy Ave., Outremont, QC H2V 2S9, Canada; ⁸Department of Psychology, University of Montreal, 2900 Boulevard Edouard-Montpetit, Montréal, QCHBT 1J4 Montreal, Canada and ⁹University of Economics and Human Sciences in Warsaw, Okopowa59, 01-043 Warsaw, Poland
Correspondence: Frédéric Puyjarinet (frédéric.puyjarinet@etu.umontpellier.fr) or Simone Dalla Bella (simone.dalla.bella@gmail.umontreal.ca)
These authors contributed equally: Serge Pinto, Simone Dalla Bella

Received: 26 March 2019 Accepted: 8 August 2019
Published online: 25 September 2019

based management interventions, beneficial effects of training rhythmic skills in a given motor domain (e.g., gait) may theoretically and ideally transfer to other domains (e.g., oral articulation). Thus, the goal of this study is to fill this gap, to test the possibility that rhythm disorders in various motor domains in PD may derive from a common impaired central mechanism for rhythm processing. To this aim: (1) we examined relations between rhythm skills in oral diadochokinesia, finger tapping, and gait tasks and (2) we tested whether rhythm perception could predict rhythmic performance across these three motor domains.

RESULTS

Relationships between rhythmic motor domains

Results obtained in rhythm production and rhythm perception tasks are summarized in Table 1. High manual rhythmic variability in the paced task was linked to high variability in both orofacial ($\rho = 0.53$; $P = 0.007$) and gait ($\rho = 0.50$; $P = 0.011$) domains. In turn gait variability was linked to orofacial variability ($\rho = 0.55$; $P = 0.005$). Correlations are reported in Fig. 1. Rhythmic variability in the unpaced manual task was correlated with gait variability ($\rho = 0.44$; $P = 0.02$), but not significantly to orofacial variability ($\rho = 0.18$; $P = 0.20$).

Only a few significant correlations were found between rhythmic variability (Table 1), demographic, clinical and cognitive characteristics (Table 2); severe motor symptoms appearing from the motor examination (part III) of the MDS-UPDRS total score were linked with high gait ($\rho = 0.69$, $P < 0.001$) and paced manual ($\rho = 0.45$, $P = 0.044$) variability, but not significantly to unpaced manual variability ($\rho = 0.35$, $P = 0.110$) or orofacial variability ($\rho = 0.39$, $P = 0.073$). Notably, orofacial, unpaced manual, and gait rhythmic variabilities were not significantly related to age and disease duration, Hoehn and Yahr stage, or any measure of cognitive functioning.

To test whether variability in the three motor domains can be explained by performance in rhythm perception we used logistic regression. To this aim, we distinguished the less variable patients from the more variable ones. In each rhythmic production domain, the two subgroups differed in terms of variability (Table 3).

Table 1. Results obtained in the oral diadochokinesia, finger tapping, and gait tasks

Domain of motor rhythm	Mean (SD)	<i>n</i>
Orofacial		
IVI (ms)	183.90 (34.07)	22
IVIs SD	48.68 (22.50)	22
Manual		
Paced		
ITI (ms)	481.43 (121.72)	21
ITIs SD	78.87 (57.25)	21
Unpaced		
ITI (ms)	585.80 (289.80)	22
ITIs SD	147.20 (185.65)	22
Gait		
STI (ms)	1112.65 (114.26)	22
STIs SD	29.75 (13.86)	22
Rhythm perception		
<i>d'</i>	1.91 (0.90)	21

Note that we could not obtain the rhythm perception and the finger tapping scores for one patient due to issues in data recording
IVI inter-vowel interval, ITI inter-tap interval, SD standard deviation, STI stride time interval

Rhythm perception skills and rhythmic motor domains

Logistic regression models showed that perceptual rhythmic skills (i.e., non-motor rhythmic skills, indicated by the sensitivity index, d' , in a perception task) predicted rhythmic variability in the three motor domains (Fig. 2): (i) oral diadochokinesia ($P = 0.013$; $\chi^2 = 6.192$; Nagelkerke $R^2 = 0.34$; AIC = 26.87), (ii) paced finger tapping ($P = 0.010$; $\chi^2 = 6.701$; Nagelkerke $R^2 = 0.38$; AIC = 25.02), and (iii) gait ($P = 0.043$; $\chi^2 = 4.112$; Nagelkerke $R^2 = 0.23$; AIC = 28.95). In contrast, perceptual rhythmic skills did not predict rhythmic variability in the unpaced manual task ($P = 0.975$). These results remained unchanged when controlling for production rate (i.e., after adding mean IVI, mean ITI, and mean STI to the model) and motor impairment (UPDRS-III score, with the exception of the gait domain where this score significantly contributed to the model ($B = 0.16$, $SE(B) = 0.07$, Wald test = 2.17, $P = 0.03$)).

DISCUSSION

Rhythmic deficits (e.g., increased variability in rhythmic tasks) are a hallmark of PD. Here we showed that rhythmic variability is related across three motor domains—orofacial, manual (paced tapping), and gait. Rhythmic variability in the paced manual task and in the gait task, but not in the oral diadochokinesia task or in the unpaced manual task, increased with the severity in motor behavior, as measured by the motor part of the MDS-UPDRS. In general, rhythmic variability was not linked with age, disease duration, Hoehn and Yahr stage, or cognitive performance. This is in line with studies that aimed at discerning general motor performance from specific rhythmic variability. Actually, while L-dopa uptake is consistently found to reduce characteristic motor symptoms of PD (akinesia, tremor, rigidity), its beneficial effects have not been clearly established for rhythmic skills.¹ This suggests that rhythmic variability cannot be solely explained by general motor variability. Notably, perceptual rhythmic skills (tested with the beat alignment test, BAT⁹), were a very good predictor of rhythmic variability in the three motor domains we assessed.

Thus, increased rhythmic variability in motor tasks in PD cannot be merely ascribed to a general cognitive deficit, or to any effector-specific or task-specific impairment. Our findings rather are in keeping with a generalized rhythm disorder affecting both rhythm production and perception. Yet, it is worth mentioning that correlations between variability in the manual domain and the other motor domains depended on the nature of the task (paced tapping with music vs. unpaced tapping). Musically cued tapping is likely to be more demanding than unpaced tapping in terms of cognitive or motor load, needed to align movement to the perceived beat, thus potentially making this task more sensitive to rhythmic variability. This discrepancy is not found in the other domains, though, where paced conditions are consistently found to improve rhythmic performance in axial symptoms (e.g., in gait¹⁰). Overall, these results, in line with previous findings,¹¹ suggest that musically paced conditions may be particularly suitable for uncovering rhythmic deficits in the manual domain in PD.

Notably, relations between gait dysrhythmia (i.e., freezing episodes) and manual tapping (e.g. ref. ⁷) or between gait measures and oral rhythmic performance⁸ were previously reported in PD. These relations may result from common altered timing mechanisms subserving motor planning or initiation. Most importantly, our finding that rhythm perception predicts rhythmic variability across motor domains goes beyond the idea of an explanation purely based on the alteration of motor control.

Which mechanism is likely to underpin a general rhythm disorder in PD? A probable candidate would be a deficit of predictive timing, defined as a non-specific function involved in the ability to predict accurately the upcoming event (e.g., the next

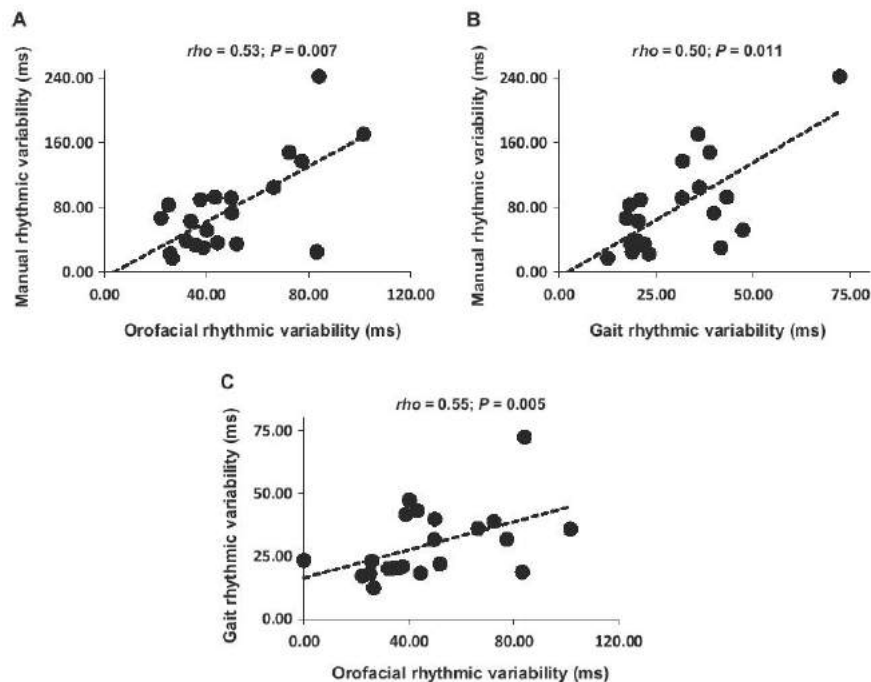


Fig. 1 Pair-wise correlations of rhythmic variability in the three motor tasks. Excluding extreme scores that were apparent in manual and gait domains did not alter the results. Manual rhythmic variability refers to the paced condition. Correlation tests were pair-wise Spearman's rank correlations, ρ

syllable, the next motor tap, or the next perceptually attended event).^{12–14} As predictive timing is neither effector-specific nor task-specific and manifests in both motor and perceptual timing tasks, it is likely to underlie global alteration of rhythmic skills in PD. The putative involvement of malfunctioning mechanisms that may serve a general predictive function in rhythm-related tasks is appealing as some causal factors have been recently identified in PD.¹⁵ Our findings touch upon another relevant question, namely the involvement of the basal ganglia and the cerebellum in rhythm processing. Patient and neuroimaging data indicate that both the basal ganglia and the cerebellum play a pivotal role in rhythm perception and production.^{3,6} Whilst basal ganglia are mostly involved in the internal generation of the beat,^{1,3} tapping to an external rhythm as well as detecting whether a metronome is aligned to a beat also engage the cerebellum.³

Indeed, speech is inherently tied to time.^{16,17} Alteration of speech pauses and pace suggest impaired speech rhythm and timing organization in PD,⁴ thus including dysarthric speech among rhythm-related symptoms in PD. Rhythmic activity, acting as an “internal model”, influences the temporal organization of speech production.^{9,16} Emerging literature suggest that rhythm metrics in speech, and particularly connected speech, might be appropriate for both diagnosis and defining outcome measures, current opinion considering that abnormalities in speech articulatory rate and regularity might represent a marker of disease progression in PD.¹⁸ Consequently, despite the fact that oral diadochokinesia may reflect speech—at least partially—one can imagine that poor rhythm perception might influence speech production in PD. This possibility is consistent with influential models of speech production, such as the DIVA model,¹⁹ implying

that impaired speech rhythm in PD may partly result from perceptual rhythmic deficits. In addition, this is in agreement with a recent proposal that PD dysarthria is associated with a loss of speech motor representations, suggesting that self-monitored perceptual deficits may impoverish speech production.²⁰ Further investigation is needed to shed light on the role of perceptual rhythmic deficits—as well as the contribution of cerebellum—in speech and orofacial control PD impairments. Another line of research in the non-speech literature suggests a key role of perceptual rhythmic skills in motor production, and a reciprocal influence of rhythmic movement on rhythm perception abilities.¹¹ In sum, perceptuo-motor regulation loops are likely to be indiscriminately engaged in PD rhythmic skills.

These results may have clinical implications. A short and easy-to-administer rhythm perception task (e.g., BAT⁹), as opposed to a thorough clinical assessment, may be useful as a screening tool, which could inform health professionals interested in using rhythm-based interventions for alleviating both peripheral (e.g., impaired manual movement) and axial rhythm-related symptoms (e.g., impaired orofacial control, freezing of gait²¹). Furthermore, as our results—together with others^{22–24}—provide evidence for an impaired central system which underpins rhythm processing, a subsequent hypothesis is that beneficial effects of a rhythmic training, which targets one specific effector, may—at least partially—transfer to other effectors. Though appealing, this hypothesis will need disentangling mechanisms that participate, for example, in speech production²⁵ or freezing of gait episodes.²⁶ In the latter case, we know that freezing of gait is characterized by a multifaceted pathophysiology, involving the generation and control of movement,²⁷ as well as non-motor functions (e.g.,

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the PD patients.

	Mean (SD)	<i>n</i>
Demographic		
Age (years)	69.50 (5.45)	22
Females	–	5
Males	–	17
Disease duration (years)	11.10 (6.04)	22
Age at onset	58.24 (8.08)	22
Clinical characteristics		
MDS-UPDRS		
Total score	60.29 (19.71)	21
Motor subscore (part III)	31.71 (10.03)	21
Speech item (3.1)	1.43 (0.97)	21
Finger tapping item (3.4)	2.47 (1.63)	21
Gait item (3.10)	0.76 (0.62)	21
Hoehn and Yahr score	2.28 (0.46)	22
Minibest Test	22.05 (4.44)	21
Neuropsychological assessment		
MoCA		
MoCA	25.81 (2.38)	21
Stroop test		
Naming interference time	111.50 (77.72)	20
Naming interference errors	5.30 (6.10)	20
Trail making test		
B/A ratio	2.91 (1.14)	21
Digit Span (forward)	8.90 (1.94)	21
Digit Span (backward)	5.76 (1.73)	21

Maximal scores are 4 for speech item (3.1), 8 for finger tapping item (3.4), and 4 for gait item (3.10) of the MDS-UPDRS. Due to fatigue, note that some patients were not able to undergo the whole set of clinical or neuropsychological examinations
MDS-UPDRS Movement Disorder Society—Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA Montreal Cognitive Assessment.

Table 3. Comparison between the two PD subgroups (the less variable versus the more variable PD patients), and corresponding descriptive statistics

	Less variable		More variable		<i>W</i>	<i>P</i>
	Mean (SD)	<i>n</i>	Mean (SD)	<i>n</i>		
Orofacial	31.52 (6.19)	11	65.84 (19.43)	11	0.00	<0.001
Manual						
Paced	35.32 (13.68)	10	118.50 (52.60)	11	0.00	<0.001
Unpaced	34.31 (13.29)	11	260.10 (210.98)	11	0.00	<0.001
Gait	19.30 (2.84)	11	40.20 (12.46)	11	0.00	<0.001

Note that we could not obtain the paced finger tapping score (manual domain) from one patient due to issues in data recording. Comparison tests were Mann-Whitney *U*-tests

executive functions²⁸). Future studies will have to take into consideration these factors before examining potential transfer effects from one motor domain to the other as a result of rhythm-based interventions.

Another issue is to know whether impaired timing in PD, notably in gait or speech production, results from a primary deficit or from a compensating mechanism. Such compensation strategies to optimize gait or articulatory productions could be part of

PD progression. Thus, compensatory strategies are expected to reflect cerebral pathomechanisms. For example, in the speech domain, speech production in PD is related to an altered recruitment of the principal motor regions underpinning speech production, and is associated to an increased involvement of additional areas. Changes induced by treatments mainly concern secondary motor areas and parieto-temporal regions.^{29,30} Therefore, these changes are aimed at preserving speech in PD and could reflect adjustments occurring as the disease progresses. These aspects call for deeper investigations, including in the manual and gait domains.^{31,32}

Overall, the hypothesis that there may be a cross-effector beneficial transfer effect as a result of a rhythm-based intervention in one domain is intriguing, and should be tested in the future. In case of positive effects, one can imagine that innovative methods based on mobile technologies (e.g., home-based training of rhythmic skills using a dedicated app on a tablet device, e.g., refs. ^{33,34}) would be a valuable complement to traditional therapeutic approaches.

In spite of these encouraging results, the study presents some limitations. The first relates to the discrepancy between the two manual rhythmic tasks (paced vs. unpaced). Indeed, mostly variability in the manual paced task showed a relation with the other rhythmic production domains (i.e., orofacial and gait). Whether this discrepancy is linked to greater variability in a paced condition compared to an uncued condition selectively in the manual domain is worth further investigation. Another limitation is inherent in the way gait measures were obtained. The instrumented gait mat used in the study afforded the recording of short gait trials (i.e., walking on an 8-m distance per trial), which were then averaged. Short trials may have put particular demands on attention, as compared to walking on a longer distance. Therefore, additional testing will be needed using a different apparatus (e.g., wireless IMU-based motion capture system) affording longer trial recordings. Finally, the study was conducted on a relatively small sample size and in the absence of a control group. The testing of a larger sample of patients, as compared to a control group of healthy older adults, will improve statistical power and allow drawing more robust conclusions.

METHODS

Patients

Twenty-two PD patients (mean age: 69.50, SD: 5.44; 5 females; age range: 61–82), participated in the experiment (Table 1). PD was diagnosed from 4 to 25 years prior to this experiment (mean duration: 11.10, SD: 6.04) in accordance with the UK Brain Bank criteria.³⁵ Each patient underwent a neurological examination performed by a neurologist specialized in movement disorders (CG) using the MDS-UPDRS scale,³⁶ and a neuropsychological examination. They scored at 2-to-3 on the Hoehn and Yahr Scale, attesting a moderate PD severity. At the time of the experiment, patients were under stable dopaminergic medication since at least 4 weeks prior to the examination; they performed all evaluations and experimental tasks under optimal medication, 60–90 min after the morning dose. None of the patients experienced peak-dose dyskinesia based on clinical observation during the examination. A total score <20 on the MoCA battery,³⁷ severe motor fluctuations (MDS-UPDRS 4.4 item >2), severe dystonia and dyskinesia, incapacity to walk without aid (e.g., with a stick or a walker), non-corrected auditory or visual impairment, other medical problems interfering with the proposed study, and presence of additional neurological, psychiatric, or behavioral disorders were the exclusion criteria. This study was approved by the local Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes, Montpellier University Hospital, France; CPP No. 2015-A01090-49). All participants were recruited in the neurology ward of the Montpellier University Hospital, and participated after signing an informed consent form in accordance with the Helsinki Declaration.

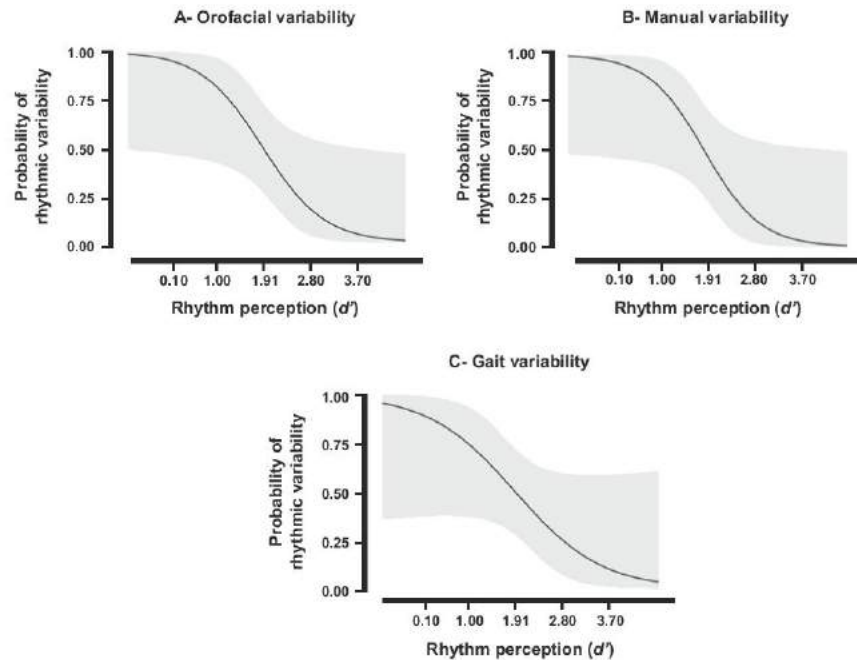


Fig. 2 Probability curves of rhythmic variability for logistic regression models. Regression models relative to the oral diadochokinesia **a**, paced finger tapping **b**, and gait **c** tasks. The *y*-axis provides the probability for patients to display high or low rhythmic variability in each motor domain (0 = lowest variability; 1 = highest variability). The *x*-axis corresponds to the rhythm perception performance (d' values). Values in bold indicate the mean \pm 1SD values of rhythm perception. Light gray areas refer to the 95% confidence intervals

Rhythmic skill assessments

To assess rhythmic abilities across domains we used classical rhythmic tasks that were either paced (i.e., musical cueing for the manual task) or unpaced (for orofacial and gait tasks). This choice is guided by our primary aim to capture maximal rhythmic variability among PD individuals, and is informed by evidence that variability of rhythmic performance, rather than accuracy of performance, is a good indicator of rhythmic abilities.¹ Unpaced conditions were chosen for orofacial and gait domains because (i) it has been shown that PD patients display similar regular behavior as healthy controls in a paced diadochokinetic task (e.g., in ref.²³), and (ii) it is well established that PD patients instantly benefit from rhythmic cueing in gait.¹⁰ The chosen tasks were thus expected to be highly sensitive to rhythmic disorders. For comparison, an unpaced finger tapping task was also used for testing whether variability in spontaneous manual rhythmic production was related to variability in orofacial and gait tasks.

Orofacial rhythmic abilities were tested with an oral diadochokines task (repetition of a pseudoword at a fast rate for 30 s),³⁸ providing measures of orofacial motor control, irrespective of speech dimensions, such as intonation or phonetic components. Patients repeated the three-syllable pseudoword *pataka*; their productions were acquired with a suitable digital recorder (Zoom H4SP[®]). Audio files were further pre-processed and analyzed using Praat software.³⁹ Errors, hesitations, and breathing pauses were systematically discarded for the analyses. Manual and perceptual rhythmic skills were assessed with tasks from the Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities (BAASTA).⁴⁰ BAASTA is sensitive to timing and rhythm deficits in a variety of disorders including PD.¹¹ In the paced manual rhythmic task, the ability to synchronize to the beat of a musical stimulus was tested. Participants were asked to synchronize their taps to the beat of a well-formed musical excerpt from Bach's "Badinerie" and from Rossini's "William Tell Overture" (quarter note ISI = 600 ms), each including 64 beats. The taps corresponding to the first 10 beats were systematically discarded before further analyses. The tapping trial for each musical excerpt was repeated twice. In

the unpaced manual rhythmic task, participants were instructed to tap regularly at a comfortable rate for 60 s in the absence of a pacing stimulus, while maintaining tapping rate as constant as possible. In the rhythm perception task (beat alignment test—BAT^{9,40}), the patients assessed whether a sequence of tones was aligned or not with the beat of short musical excerpts. BAASTA tests were administered using a tablet device (LG[®] G Pad 8.0 model), while auditory stimuli were delivered over headphones (Sennheiser[®] HD201). For the gait task, participants had to walk along a computerized walkway (GAITRite[®] system) at their preferred speed for a distance of 8 m. To avoid variability (accelerations and decelerations) at the onset of the gait trial, participants started walking 2 m before the starting edge of the walkway and continued walking 2 m after the end of the walkway. Patients performed the task three times, and data were averaged.

Variables and analyses

Participants' rhythmic variability was assessed across the motor domains by computing the standard deviation (SD) of event intervals in the rhythmic tasks (Orofacial variability for inter-vowel intervals—IVIs; Manual variability for inter-tap intervals—ITIs; Gait variability for stride time intervals—STIs). The higher is the variability, the worse is the performance. Finally, for assessing perceptual rhythmic skills, a beat perception score was obtained from the BAT, the d' sensitivity index, which is an unbiased measure for detecting misaligned metronome-beats. It is calculated from the number of Hits (when unaligned tones were correctly detected) and False alarms (when lack of alignment was incorrectly reported). d' is the difference between the Z-transformed Hits rate and False Alarm rate.

To test whether variability in the three motor domains was related, we used non-parametric Spearman's correlations, as most data were not normally distributed according to Shapiro-Wilk test. We further assessed whether demographic, clinical, and neuropsychological characteristics

were related to rhythmic variables also using non-parametric Spearman's correlations.

Finally, we tested whether rhythm perception can predict rhythmic variability in the three motor domains by using logistic regression modeling. Patients were divided into two subgroups for each motor task after a median split based on rhythmic variability (patients with less rhythmic variability vs. patients with more rhythmic variability). The two subgroups in each motor production were entered as a binary dependent variable (0: less rhythmic variability; 1: more rhythmic variability). The predictor in each model was the performance in the rhythm perception task (d'). The contribution of potentially confounding variables (clinical, demographic, and neuropsychological) was tested by successively entering and removing these additional predictors from the models. To control for inter-individual differences in terms of production rate, mean IV, mean ITI, and mean STI were successively added to the models. Statistics were computed using R software.⁴¹ All significant effects were set at $P < 0.05$.

Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

DATA AVAILABILITY

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was funded by a Junior Grant to the Institut Universitaire de France (IUF) to S.D.B.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

F.P., V.B., C.G., V.D., M.-C.C., S.P. and S.D.B. substantially contributed to the design of the experiment, revised the work, approved the completed version, and addressed the questions related to the accuracy and integrity of the work. F.P., V.B., C.G. and S.D.B. conducted the experiments. F.P. and S.D.B. analyzed the results. F.P., S.A.K., S.P. and S.D.B. contributed to writing the manuscript.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information accompanies the paper on the *npj Parkinson's Disease* website (<https://doi.org/10.1038/s41531-019-0092-6>).

Competing interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

REFERENCES

- Jones, C. R. G. & Jahanshahi, M. Contributions of the basal ganglia to temporal processing: evidence from Parkinson's disease. *Timing Time Percept.* **2**, 87–127 (2014).
- Grahn, J. A. & Rowe, J. B. Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *J. Neurosci.* **29**, 7540–7548 (2009).
- Paquette, S., Fujii, S., Li, H. C. & Schlaug, G. The cerebellum's contribution to beat interval discrimination. *NeuroImage* **163**, 177–182 (2017).
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, U. Instability of syllable repetition as a model for impaired motor processing: is Parkinson's disease a "rhythm disorder"? *J. Neural Transm.* **117**, 605–612 (2010).
- Creaby, M. W. & Cole, M. H. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Dis.* **57**, 1–8 (2018).
- Grahn, J. A. & Brett, M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 893–906 (2007).
- Tollson, C. M. et al. Dysrhythmia of timed movements in Parkinson's disease and freezing of gait. *Brain Res.* **1624**, 222–231 (2015).
- Cantinioux, S. et al. Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease: hypokinetic or dysrhythmic disorders? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 177–184 (2010).

- Iversen, J. R. & Patel, A. D. The Beat Alignment Test (BAT): surveying beat processing abilities in the general population. In *Proceedings of the 10th International Conference on Music Perception & Cognition (ICMPC10)* (eds Miyazaki, K. et al.) 465–466 (Causal Productions, Adelaide, 2008).
- Ghai, S., Ghai, I., Schmitz, G. & Effenberg, A. O. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **8**, 506 (2018).
- Benoit, C.-E. et al. Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 1–11 (2014).
- Schwartz, M. & Kotz, S. A. A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**, 2587–2596 (2013).
- Piras, F. & Coull, J. T. Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PLoS One* **6**, e18203 (2011).
- Large, E. W. & Jones, M. R. The dynamics of attending: how people track time-varying events. *Psychol. Rev.* **106**, 119–159 (1999).
- Gulberti, A. et al. Predictive timing functions of cortical beta oscillations are impaired in Parkinson's disease and influenced by L-DOPA and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *NeuroImage: Clin.* **9**, 436–449 (2015).
- Ackermann, H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends Neurosci.* **31**, 265–272 (2008).
- Kotz, S. A. & Schwartz, M. Motor-timing and sequencing in speech production: A general purpose framework. In *Neurobiology of Language* (eds Hickok, G. S. & Small, S. L.) 717–724 (Elsevier Press, New York, 2016).
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, A. U. Instability of syllable repetition as a marker of disease progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Mov. Disord.* **26**, 59–64 (2011).
- Bohlund, J. W., Bullock, D. & Guenther, F. H. Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *J. Cogn. Neurosci.* **22**, 1504–1529 (2009).
- Arnold, C., Gehrig, J., Giepert, S., Seifried, C. & Kell, C. A. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage: Clin.* **4**, 82–97 (2014).
- Delval, A. et al. Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: a prospective study. *Mov. Dis.* **31**, 1837–1845 (2016).
- del Olmo, M. F., Arias, P., Furió, M. C., Pozo, M. A. & Cudeiro, J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients—a combined motor and [¹⁸F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **12**, 155–164 (2006).
- Moreau, C. et al. Oral festination in Parkinson's disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait. *Mov. Disord.* **22**, 1503–1506 (2007).
- Vercruyse, S. et al. The neural correlates of upper limb motor blocks in Parkinson's disease and their relation to freezing of gait. *Cereb. Cortex* **24**, 3154–3166 (2013).
- Lowitz, A., Marchetti, A., Corson, S. & Kuschmann, A. Rhythmic performance in hypokinetic dysarthria: relationship between reading, spontaneous speech and diadochokinetic tasks. *J. Commun. Disord.* **72**, 26–39 (2018).
- Gilat, M. et al. Freezing of gait: promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat. Disord.* **52**, 7–16 (2018).
- Morris, M. E., Iansek, R. & Galna, B. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. *Mov. Disord.* **23**, 451–460 (2008).
- Giladi, N. & Hausdorff, J. M. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **248**, 173–176 (2006).
- Pinto, S. et al. Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26**, 2212–2219 (2011).
- Rektorova, I. et al. Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **313**, 7–12 (2012).
- Dalla Bella, S., Benoit, C. E., Farnuglia, N., Schwartz, M. & Kotz, S. A. Effects of musically cued gait training in Parkinson's disease: beyond a motor benefit. *Ann. NY Acad. Sci.* **1337**, 77–85 (2015).
- Dalla Bella, S. Music and movement: towards a translational approach. *Neurophysiol. Clin.* **48**, 377–386 (2018).
- Dauvergne, C. et al. Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease: usability and acceptability. *Ann. Phys. Rehab. Med.* **61**, 380–385 (2018).
- Béget, V., Seilles, A. & Dalla Bella, S. Rhythm Workers: A music-based serious game for training rhythm skills. *Music Sci.* **1**, 205920431879436 (2018).
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. & Lees, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neuro Psychiatry* **55**, 181–184 (1992).

36. Goetz, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *J. Mov. Disord. Soc.* **23**, 2129–2170 (2008).
37. Dalrymple-Atford, J. C. et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* **75**, 1717–1725 (2010).
38. Pinto, S. et al. Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FralusoPark). *BMJ Open* **6**, e012885 (2016).
39. Boersma, P. & van Heuven, V. Speak and unSpeak with PRAAT. *Glot International* **5**, 341–347 (2001).
40. Dalla Bella, S. et al. BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav. Res. Methods* **49**, 1128–1145 (2017).
41. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014).



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Bibliographie

- Abeyesekera, A., Adams, S., Mancinelli, C., Knowles, T., Gilmore, G., Delrobaei, M., & Jog, M. (2019). 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. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 46(3), 287-294. <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.16>
- Ackermann, H., Hage, S. R., & Ziegler, W. (2014). Brain mechanisms of acoustic communication in humans and nonhuman primates : An evolutionary perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 37(06), 529-546. <https://doi.org/10.1017/S0140525X13003099>
- Adams, J. E., & Rutkin, B. B. (1965). Lesions of the centrum medianum in the treatment of movement disorders. *Confinia Neurologica*, 26(3), 231-245. <https://doi.org/10.1159/000104031>
- Ahn, J. S., Van Lancker Sidtis, D., & Sidtis, J. J. (2014). Effects of Deep Brain Stimulation on Pausing During Spontaneous Speech in Parkinson's Disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 21(3), 179-186.
- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., DeLong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W., & Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia : A consensus update: Dystonia: Phenomenology and classification. *Movement Disorders*, 28(7), 863-873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9(1), 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Allert, N., Kelm, D., Blahak, C., Capelle, H.-H., & Krauss, J. K. (2010). Stuttering induced by thalamic deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 117(5), 617-620. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0380-0>
- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits : A critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, 37(4), 325-369. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2004.03.001>
- Alomar, S., King, N. K. K., Tam, J., Bari, A. A., Hamani, C., & Lozano, A. M. (2017). Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders : A meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(1), 53-63. <https://doi.org/10.1002/mds.26924>

- Andy, O. J., & Bhatnagar, S. C. (1991). Thalamic-induced stuttering (surgical observations). *Journal of Speech and Hearing Research*, *34*(4), 796-800. <https://doi.org/10.1044/jshr.3404.796>
- Argyelan, M., Carbon, M., Niethammer, M., Ulug, A. M., Voss, H. U., Bressman, S. B., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2009). Cerebellothalamocortical Connectivity Regulates Penetrance in Dystonia. *Journal of Neuroscience*, *29*(31), 9740-9747. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009>
- Aström, M., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Zrinzo, L. U., Martinez-Torres, I., Limousin, P., & Wårdell, K. (2010). Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *88*(4), 224-233. <https://doi.org/10.1159/000314357>
- Atkinson-Clement, C., Letanneux, A., Baille, G., Cuartero, M.-C., Véron-Delor, L., Robieux, C., Berthelot, M., Robert, D., Azulay, J.-P., Defebvre, L., Ferreira, J., Eusebio, A., Moreau, C., & Pinto, S. (2019). Psychosocial Impact of Dysarthria : The Patient-Reported Outcome as Part of the Clinical Management. *Neuro-Degenerative Diseases*, *19*(1), 12-21. <https://doi.org/10.1159/000499627>
- Atkinson-Clement, C., Maillet, A., LeBars, D., Lavenne, F., Redouté, J., Krainik, A., Pollak, P., Thobois, S., & Pinto, S. (2017). Subthalamic nucleus stimulation effects on single and combined task performance in Parkinson's disease patients: A PET study. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(4), 1139-1153. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9588-4>
- Augood, S. J., Penney, J. B., Friberg, I. K., Breakefield, X. O., Young, A. B., Ozelius, L. J., & Standaert, D. G. (1998). Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. *Annals of Neurology*, *43*(5), 669-673. <https://doi.org/10.1002/ana.410430518>
- Auzou, P., & Rolland-Monnoury, V. (2006). *BECD : Batterie d'évaluation clinique de la dysarthrie*. Ortho édition.
- Auzou, P., Rolland-Monnoury, V., Pinto, S., & Özsancak, C. (2007). *Les dysarthries*. Solal.
- Avecillas-Chasin, J. M., Poologaindran, A., Morrison, M. D., Rammage, L. A., & Honey, C. R. (2018). Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation for Voice Tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *96*(6), 392-399. <https://doi.org/10.1159/000495413>
- Aviles-Olmos, I., Kefalopoulou, Z., Tripoliti, E., Candelario, J., Akram, H., Martinez-Torres, I., Jahanshahi, M., Foltynie, T., Hariz, M., Zrinzo, L., & Limousin, P. (2014). Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *85*(12), 1419-1425. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306907>
- Baizabal-Carvallo, J. F., & Jankovic, J. (2016). Movement disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, *25*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.014>

- Baizabal-Carvallo, J. F., Kagnoff, M. N., Jimenez-Shahed, J., Fekete, R., & Jankovic, J. (2014). The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor : 10 years and beyond. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *85*(5), 567-572. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304943>
- Baken, R. J., & Orlikoff, R. F. (2000). *Clinical measurement of speech and voice* (2nd ed). Singular Thomson Learning.
- Balint, B., Mencacci, N. E., Valente, E. M., Pisani, A., Rothwell, J., Jankovic, J., Vidailhet, M., & Bhatia, K. P. (2018). Dystonia. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>
- Balint, B., Erro, R., & Bhatia, K. (2018). Primary or Idiopathic Dystonias ('Isolated Dystonia'). In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. Krauss (Eds.), *Treatment of Dystonia* (pp. 15-19). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781316459324.004
- Barbe, M. T., Dembek, T. A., Becker, J., Raethjen, J., Hartinger, M., Meister, I. G., Runge, M., Maarouf, M., Fink, G. R., & Timmermann, L. (2014). Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. *Neurology*, *82*(7), 614-619. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000127>
- Barbosa, P., & Warner, T. T. (2018). Dystonia. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 159, p. 229-236). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00014-8>
- Barkmeier-Kraemer, J. M., & Clark, H. M. (2017). Speech–Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic Disorders Affecting Speech and Swallowing Function. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, Tremor and Other Hyperkinetic Movements-. <https://doi.org/10.7916/d8z32b30>
- Batens, K., De Letter, M., Raedt, R., Duyck, W., Vanhoutte, S., Van Roost, D., & Santens, P. (2015). Subthalamic nucleus stimulation and spontaneous language production in Parkinson's disease : A double laterality problem. *Brain and Language*, *147*, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.06.002>
- Becker, J., Barbe, M. T., Hartinger, M., Dembek, T. A., Pochmann, J., Wirths, J., Allert, N., Mücke, D., Hermes, A., Meister, I. G., Visser-Vandewalle, V., Grice, M., & Timmermann, L. (2017). The Effect of Uni- and Bilateral Thalamic Deep Brain Stimulation on Speech in Patients With Essential Tremor : Acoustics and Intelligibility. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, *20*(3), 223-232. <https://doi.org/10.1111/ner.12546>
- Becker, J., Thies, T., Petry-Schmelzer, J. N., Dembek, T. A., Reker, P., Mücke, D., Grice, M., Visser-Vandewalle, V., Fink, G. R., & Barbe, M. T. (2020). The effects of thalamic and posterior subthalamic deep brain stimulation on speech in patients with essential tremor—A prospective, randomized, doubleblind crossover study. *Brain and Language*, *202*, 104724. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.104724>

- Behroozmand, R., Johari, K., Kelley, R. M., Kapnoula, E. C., Narayanan, N. S., & Greenlee, J. D. W. (2019). Effect of deep brain stimulation on vocal motor control mechanisms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *63*, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.03.002>
- Benabid, A. L., Pollak, P., Hoffmann, D., Gervason, C., Hommel, M., Perret, J. E., de Rougemont, J., & Gao, D. M. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet*, *337*(8738), 403-406. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91175-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91175-T)
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *50*(1-6), 344-346. <https://doi.org/10.1159/000100803>
- Bertrand, C., Molina-Negro, P., & Martinez, S. N. (1978). Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Applied Neurophysiology*, *41*(1-4), 122-133. <https://doi.org/10.1159/000102408>
- Blache Philippe, Rauzy Stéphane. Influence de la qualité de l'étiquetage sur le chunking: une corrélation dépendant de la taille des chunks. *Traitement Automatique des Langues Naturelles*, Jun 2008, Avignon, France. pp.1-10. fhal-00285642f
- Blache, P. (2013). *Chunks et activation : Un modèle de facilitation du traitement linguistique*. 14.
- Blache, P., Bertrand, R., Ferré, G., Pallaud, B., Prévot, L., & Rauzy, S. (2017). The Corpus of Interactional Data : A Large Multimodal Annotated Resource. In N. Ide & J. Pustejovsky (Éds.), *Handbook of Linguistic Annotation* (p. 1323-1356). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0881-2_51
- Blasberg, F., Wojtecki, L., Elben, S., Slotty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., & Groiss, S. J. (2018). Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, *21*(6), 541-547. <https://doi.org/10.1111/ner.12766>
- Boersma, P., & Weenink, D. (1993). *Praat*. Praat. <http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>
- Boersma, P., & Weenink, D. (2003). *Voice 1. Voice Breaks*. Praat. https://www.fon.hum.uva.nl/praat/manual/Voice_1_Voice_breaks.html
- Bot, M., van Rootselaar, F., Contarino, M. F., Odekerken, V., Dijk, J., de Bie, R., Schuurman, R., & van den Munckhof, P. (2018). Deep Brain Stimulation for Essential Tremor : Aligning Thalamic and Posterior Subthalamic Targets in 1 Surgical Trajectory. *Operative Neurosurgery (Hagerstown, Md.)*, *15*(2), 144-152. <https://doi.org/10.1093/ons/oxp232>
- Bressman, S. B. (2004). Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Advances in Neurology*, *94*, 101-107.
- Brodsky, M. A., Anderson, S., Murchison, C., Seier, M., Wilhelm, J., Vederman, A., & Burchiel, K. J. (2017). Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain

- stimulation for Parkinson disease. *Neurology*, 89(19), 1944-1950. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004630>
- Bryant, J. A., De Salles, A., Cabatan, C., Frysinger, R., Behnke, E., & Bronstein, J. (2003). The impact of thalamic stimulation on activities of daily living for essential tremor. *Surgical Neurology*, 59(6), 479-484; discussion 484-485. [https://doi.org/10.1016/s0090-3019\(03\)00091-0](https://doi.org/10.1016/s0090-3019(03)00091-0)
- Burke, R. E., Fahn, S., & Marsden, C. D. (1986). Torsion dystonia : A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*, 36(2), 160-160. <https://doi.org/10.1212/WNL.36.2.160>
- Burke, R. E., Fahn, S., Marsden, C. D., Bressman, S. B., Moskowitz, C., & Friedman, J. (1985). Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*, 35(1), 73-77.
- Cantinioux, S., Vaugoyeau, M., Robert, D., Horrelou-Pitek, C., Mancini, J., Witjas, T., & Azulay, J.-P. (2010). Comparative analysis of gait and speech in Parkinson's disease : Hypokinetic or dysrhythmic disorders? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(2), 177-184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.174375>
- Caparros-Lefebvre, D., Blond, S., Feltin, M. P., Pollak, P., & Benabid, A. L. (1999). Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement : Possible involvement of the centre median and parafascicularis complex. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67(3), 308-314. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.3.308>
- Carbon, M., & Eidelberg, D. (2009). Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience*, 164(1), 220-229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.041>
- Carpenter, M. A., Pahwa, R., Miyawaki, K. L., Wilkinson, S. B., Searl, J. P., & Koller, W. C. (1998). Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology*, 50(3), 796-798. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.3.796>
- Castillo Guerra, E., & Lovey, D. F. (2003). A modern approach to dysarthria classification. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (IEEE Cat. No.03CH37439)*, 2257-2260. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2003.1280248>
- Chen, S.-Y., Tsai, S.-T., Lin, S.-H., Chen, T.-Y., Hung, H.-Y., Lee, C.-W., Wang, W.-H., Chen, S.-P., & Lin, S.-Z. (2011). Subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease under different anesthetic modalities : A comparative cohort study. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 89(6), 372-380. <https://doi.org/10.1159/000332058>
- Chenausky, K., Macauslan, J., & Goldhor, R. (2011). Acoustic Analysis of PD Speech. *Parkinson's Disease, 2011*, 435232. <https://doi.org/10.4061/2011/435232>
- Chiou, S.-M., Lin, Y.-C., & Huang, H.-M. (2015). One-year Outcome of Bilateral Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease : An Eastern Experience.

- World Neurosurgery*, 84(5), 1294-1298.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.002>
- Cho, C. B., Park, H. K., Lee, K. J., & Rha, H. K. (2009). Thalamic Deep Brain Stimulation for Writer's Cramp. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 46(1), 52-55.
<https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.1.52>
- Chrabaszcz, A., Neumann, W.-J., Stretcu, O., Lipski, W. J., Bush, A., Dastolfo-Hromack, C. A., Wang, D., Crammond, D. J., Shaiman, S., Dickey, M. W., Holt, L. L., Turner, R. S., Fiez, J. A., & Richardson, R. M. (2019). Subthalamic Nucleus and Sensorimotor Cortex Activity During Speech Production. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 39(14), 2698-2708. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2842-18.2019>
- Chung, J. C., Kim, J. P., Chang, W. S., Kim, H. Y., & Chang, J. W. (2014). Bilateral pallidal stimulation for « sticking-out tongue » feature in patients with primary focal tongue protrusion dystonia. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 17(2), 133-137.
<https://doi.org/10.1111/ner.12077>
- Civier, O., Bullock, D., Max, L., & Guenther, F. H. (2013). Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation. *Brain and Language*, 126(3), 263-278. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.016>
- Cooper, I. S. (1976). 20-year followup study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. *Advances in Neurology*, 14, 423-452.
- Coubes, P., Roubertie, A., Vayssiere, N., Hemm, S., & Echenne, B. (2000). Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet (London, England)*, 355(9222), 2220-2221.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02410-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02410-7)
- Coubes, Philippe, Vayssiere, N., El Fertit, H., Hemm, S., Cif, L., Kienlen, J., Bonafe, A., & Frerebeau, P. (2002). Deep brain stimulation for dystonia. Surgical technique. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 78(3-4), 183-191.
<https://doi.org/10.1159/000068962>
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology : Confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40(8), 1196-1208.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00224-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00224-X)
- Crawford, J.R., Garthwaite, P.H., & Porter, S. (2010). Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology: Rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, 27, 245-260.
- Crawford, J.R. & Howell, D.C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 482-492.
- Crawford, J.R., Garthwaite, P.H., & Porter, S. (2010). Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology:

- Rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, 27, 245-260.
- Cuartero, M.-C., Bertrand, R., Vidailhet, M., Grabli, D., & Pinto, S. (2018). Organisation temporelle de la parole dans la dystonie généralisée primaire. *XXXIle Journées d'Études Sur La Parole*, 594-602. <https://doi.org/10.21437/JEP.2018-68>
- D'Alatri, L., Paludetti, G., Contarino, M. F., Galla, S., Marchese, M. R., & Bentivoglio, A. R. (2008). Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and medication on parkinsonian speech impairment. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 22(3), 365-372. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2006.10.010>
- Dalla Bella, S., Puyjarinet, F., Bégel, V., Gény, C., Cochen De Cock, V., & Pinto, S. (2019). Benefits of rhythm training via a tablet serious game in Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique*, 49(6), 409. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.10.150>
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969a). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(2), 246-269.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969b). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of Speech and Hearing Research*, 12(3), 462-496.
- Das, S. K., Banerjee, T. K., Biswas, A., Roy, T., Raut, D. K., Chaudhuri, A., & Hazra, A. (2007). Community survey of primary dystonia in the city of Kolkata, India : Community Survey of Primary Dystonia in Kolkata. *Movement Disorders*, 22(14), 2031-2036. <https://doi.org/10.1002/mds.21446>
- Dauvergne, C., Bégel, V., Gény, C., Puyjarinet, F., Laffont, I., & Dalla Bella, S. (2018). Home-based training of rhythmic skills with a serious game in Parkinson's disease : Usability and acceptability. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61(6), 380-385. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.08.002>
- Dayal, V., Grover, T., Limousin, P., Akram, H., Cappon, D., Candelario, J., Salazar, M., Tripoliti, E., Zrinzo, L., Hyam, J., Jahanshahi, M., Hariz, M., & Foltynie, T. (2018). The Effect of Short Pulse Width Settings on the Therapeutic Window in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(2), 273-279. <https://doi.org/10.3233/JPD-171272>
- Dayal, V., Grover, T., Tripoliti, E., Milabo, C., Salazar, M., Candelario-McKeown, J., Athauda, D., Zrinzo, L., Akram, H., Hariz, M., Limousin, P., & Foltynie, T. (2020). Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease : A Randomized Crossover Comparison. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(1), 101-108. <https://doi.org/10.1002/mds.27863>
- Defazio, G. (2010). The epidemiology of primary dystonia : Current evidence and perspectives: Epidemiology of dystonia. *European Journal of Neurology*, 17, 9-14. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x>

- Defazio, Giovanni, Abbruzzese, G., Livrea, P., & Berardelli, A. (2004). Epidemiology of primary dystonia. *The Lancet Neurology*, 3(11), 673-678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00907-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00907-X)
- Degroote, G., Simon, J., Borel, S., & Crevier-Buchman, L. (2012). The French Version of Speech Handicap Index: Validation and Comparison with the Voice Handicap Index. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 64(1), 20-25. <https://doi.org/10.1159/000328982>
- DeLong, M. R., Georgopoulos, A. P., Crutcher, M. D., Mitchell, S. J., Richardson, R. T., & Alexander, G. E. (1984). Functional organization of the basal ganglia: Contributions of single-cell recording studies. *Ciba Foundation Symposium*, 107, 64-82. <https://doi.org/10.1002/9780470720882.ch5>
- Delorme, C., Rogers, A., Lau, B., Francisque, H., Welter, M.-L., Vidal, S. F., Yelnik, J., Durr, A., Grabli, D., & Karachi, C. (2016). Deep brain stimulation of the internal pallidum in Huntington's disease patients: Clinical outcome and neuronal firing patterns. *Journal of Neurology*, 263(2), 290-298. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7968-0>
- Derost, P.-P., Ouchchane, L., Morand, D., Ulla, M., Llorca, P.-M., Barget, M., Debilly, B., Lemaire, J.-J., & Durif, F. (2007). Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*, 68(17), 1345-1355. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260059.77107.c2>
- Di Cristo, A. (2004). La prosodie au carrefour de la phonétique, de la phonologie et de l'articulation formes-fonctions. *Travaux Interdisciplinaires Du Laboratoire Parole et Langage*, 23, 67-211.
- Djarmati, A., Schneider, S. A., Lohmann, K., Winkler, S., Pawlack, H., Hagenah, J., Brüggemann, N., Zittel, S., Fuchs, T., Raković, A., Schmidt, A., Jabusch, H.-C., Wilcox, R., Kostić, V. S., Siebner, H., Altenmüller, E., Münchau, A., Ozelius, L. J., & Klein, C. (2009). Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: A genetic screening study. *The Lancet Neurology*, 8(5), 447-452. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70083-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70083-3)
- Dressler, D., Altenmüller, E., Gasser, T., Hallett, M., & Krauss, J. K. (2018). Future Trends in Dystonia Research. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. K. Krauss (Éds.), *Treatment of Dystonia* (1^{re} éd., p. 427-434). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316459324.081>
- Dromey, C., Kumar, R., Lang, A. E., & Lozano, A. M. (2000). An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 15(6), 1132-1138. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200011\)15:6<1132::aid-mds1011>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200011)15:6<1132::aid-mds1011>3.0.co;2-o)
- Dromey, Christopher, & Bjarnason, S. (2011). A preliminary report on disordered speech with deep brain stimulation in individuals with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 796205. <https://doi.org/10.4061/2011/796205>

- Duez, D. (2007). Proposition pour une typologie et une évaluation acoustique des faits de dysprosodie. In *Les dysarthries* (p. 270-279). Solal.
- Duez, D., Jankowski, L., Purson, A., & Viallet, F. (2012). Some prosodic characteristics of parkinsonian French speech: Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Neurolinguistics*, 25(2), 104-120. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2011.08.003>
- Duff, J., & Sime, E. (1997). Surgical interventions in the treatment of Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET): Medial pallidotomy in PD and chronic deep brain stimulation (DBS) in PD and ET. *Axone (Dartmouth, N.S.)*, 18(4), 85-89.
- Duffy, J. R. (2013a). Defining, understanding, and categorizing motor speech disorders. In *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management* (Third edition, p. 3-13). Elsevier.
- Duffy, J. R. (2013b). Hyperkinetic dysarthrias. In *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management* (Third edition, p. 191-221). Elsevier.
- Edgar, J. D., Sapienza, C. M., Bidus, K., & Ludlow, C. L. (2001). Acoustic Measures of Symptoms in Abductor Spasmodic Dysphonia. *Journal of Voice*, 15(3), 362-372. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(01\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(01)00038-8)
- Egger, K., Mueller, J., Schocke, M., Brenneis, C., Rinnerthaler, M., Seppi, K., Trieb, T., Wenning, G. K., Hallett, M., & Poewe, W. (2007). Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Movement Disorders*, 22(11), 1538-1542. <https://doi.org/10.1002/mds.21619>
- Eklund, E., Qvist, J., Sandström, L., Viklund, F., Van Doorn, J., & Karlsson, F. (2015). Perceived articulatory precision in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation of subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 29(2), 150-166. <https://doi.org/10.3109/02699206.2014.971192>
- Elibol, B., & Yalcin Cakmakli, G. (2018). Epidemiology of Dystonia. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. K. Krauss (Éds.), *Treatment of Dystonia* (1^{re} éd., p. 27-31). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316459324.006>
- Enderby, P. (1980). Frenchay Dysarthria Assessment. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 15(3), 165-173. <https://doi.org/10.3109/13682828009112541>
- Erbguth FJ. Egon Schiele and dystonia. *Front Neurol Neurosci*. 2010;27:46-60. doi:10.1159/000311191
- Fabri, M., Zibetti, M., Ferrero, G., Accornero, A., Guimaraes, I., Rizzone, M. G., Romagnolo, A., Ferreira, J. J., & Lopiano, L. (2019). Is lowering stimulation frequency a feasible option for subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with dysarthria? *Parkinsonism & Related Disorders*, 64, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.018>
- Fahn, S. (1988). Concept and classification of dystonia. *Advances in Neurology*, 50, 1-8.

- Fahn, S., Bressman, S. B., & Marsden, C. D. (1998). Classification of dystonia. *Advances in Neurology*, 78, 1-10.
- Farris, S. M., & Giroux, M. L. (2016). Rapid assessment of gait and speech after subthalamic deep brain stimulation. *Surgical Neurology International*, 7(Suppl 19), S545-550. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.187532>
- Fasano, A., Nardocci, N., Elia, A. E., Zorzi, G., Bentivoglio, A. R., & Albanese, A. (2006). Non-DYT1 early-onset primary torsion dystonia: Comparison with DYT1 phenotype and review of the literature. *Movement Disorders*, 21(9), 1411-1418. <https://doi.org/10.1002/mds.21000>
- Fenoy, A. J., McHenry, M. A., & Schiess, M. C. (2017). Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: Involvement of the dentatorubrothalamic tract. *Journal of Neurosurgery*, 126(6), 2017-2027. <https://doi.org/10.3171/2016.5.JNS16243>
- Finger, M. E., Siddiqui, M. S., Morris, A. K., Ruckart, K. W., Wright, S. C., Haq, I. U., & Madden, L. L. (2020). Auditory-Perceptual Evaluation of Deep Brain Stimulation on Voice and Speech in Patients With Dystonia. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 34(4), 636-644. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.02.010>
- Fonoff, E. T., Campos, W. K., Mandel, M., Alho, E. J. L., & Teixeira, M. J. (2012). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for generalized dystonia after bilateral pallidotomy: B-STN-DBS for Generalized Dystonia. *Movement Disorders*, 27(12), 1559-1563. <https://doi.org/10.1002/mds.25127>
- Fougeron Cécile, Crevier-Buchman Lise, Fredouille Corinne, Ghio Alain, Meunier Christine, et al.. Developing an acoustic-phonetic characterization of dysarthric speech in French. 7th International Conference on Language Resources, Technologies and Evaluation (LREC), May 2010, Valletta, Malta. pp.2831-2838
- Fougeron Cécile, Delvaux Véronique, Pernon Michaela, Lévêque Nathalie, Borel Stéphanie, et al.. Chapitre 14. MonPaGe: un protocole informatisé d'évaluation de la parole pathologique en langue française. Joyeux N. & Topouzkhaniyan S. Orthophonie et technologies innovantes, 2016, 978-2-36235-093-1. hal-02437340
- Freeman, F. J., & Ushijima, T. (1978). Laryngeal muscle activity during stuttering. *Journal of Speech and Hearing Research*, 21(3), 538-562. <https://doi.org/10.1044/jshr.2103.538>
- Frost, E., Tripoliti, E., Hariz, M. I., Pring, T., & Limousin, P. (2010). Self-perception of speech changes in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 399-404. <https://doi.org/10.3109/17549507.2010.497560>
- Fuchs, T., Saunders-Pullman, R., Masuho, I., Luciano, M. S., Raymond, D., Factor, S., Lang, A. E., Liang, T.-W., Trosch, R. M., White, S., Ainehsazan, E., Hervé, D., Sharma, N., Ehrlich, M. E., Martemyanov, K. A., Bressman, S. B., & Ozelius, L. J.

- (2013). Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nature Genetics*, 45(1), 88-92. <https://doi.org/10.1038/ng.2496>
- Fujii, S., & Wan, C. Y. (2014). The Role of Rhythm in Speech and Language Rehabilitation : The SEP Hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00777>
- Fukaya, C., Katayama, Y., Kano, T., Nagaoka, T., Kobayashi, K., Oshima, H., & Yamamoto, T. (2007). Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *Journal of Neurosurgery*, 107(5), 977-982. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/0977>
- Fytagoridis, A., Åström, M., Wårdell, K., & Blomstedt, P. (2013). Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area : Distribution, characteristics and visualization. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.04.015>
- Gentil, M., Chauvin, P., Pinto, S., Pollak, P., & Benabid, A. L. (2001). Effect of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Parkinsonian Voice. *Brain and Language*, 78(2), 233-240. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2466>
- Gentil, M., Garcia-Ruiz, P., Pollak, P., & Benabid, A. L. (2000). Effect of bilateral deep-brain stimulation on oral control of patients with parkinsonism. *European Neurology*, 44(3), 147-152. <https://doi.org/10.1159/000008224>
- Gentil, M., Pinto, S., Pollak, P., & Benabid, A.-L. (2003). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian dysarthria. *Brain and Language*, 85(2), 190-196. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00590-4](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00590-4)
- Gervais-Bernard, H., Xie-Brustolin, J., Mertens, P., Polo, G., Klinger, H., Adamec, D., Broussolle, E., & Thobois, S. (2009). Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease : Five year follow-up. *Journal of Neurology*, 256(2), 225-233. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0076-2>
- Ghang, J.-Y., Lee, M.-K., Jun, S.-M., & Ghang, C.-G. (2010). Outcome of pallidal deep brain stimulation in meige syndrome. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 48(2), 134-138. <https://doi.org/10.3340/jkns.2010.48.2.134>
- Ghika, J., Villemure, J. G., Fankhauser, H., Favre, J., Assal, G., & Ghika-Schmid, F. (1998). Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations : A 2-year follow-up review. *Journal of Neurosurgery*, 89(5), 713-718. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.5.0713>
- Ghio A., André C., Teston B., Cavé C., (2003) "PERCEVAL : une station automatisée de tests de PERception et d'EVALuation auditive et visuelle", TIPa, Aix-en-Provence, France, vol. 22, p. 115-133
- Ghio, A. (2007). L'évaluation acoustique. In *Les dysarthries*. Solal.
- Goetz, C. G., Chmura, T. A., & Lanska, D. J. (2001). History of dystonia : Part 4 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June, 2000. *Movement Disorders*, 16(2), 339-345. <https://doi.org/10.1002/mds.1067>

- Goldman, J-Ph EasyAlign: an automatic phonetic alignment tool under Praat InterSpeech September 2011 , Firenze, Italy)
- Grabski, K., & Sato, M. (2016). Percevoir, agir, communiquer : La nature sensorimotrice de la parole. In *Traité de neurolinguistique : Du cerveau au langage* (p. 83-95).
- Groen, J. L., Ritz, K., Contarino, M. F., van de Warrenburg, B. P., Aramideh, M., Foncke, E. M., van Hilten, J. J., Schuurman, P. R., Speelman, J. D., Koelman, J. H., de Bie, R. M. A., Baas, F., & Tijssen, M. A. (2010). DYT6 dystonia : Mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(14), 2420-2427. <https://doi.org/10.1002/mds.23285>
- Grover, T., Georgiev, D., Kalliola, R., Mahlknecht, P., Zacharia, A., Candelario, J., Hyam, J., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., Limousin, P., Jahanshahi, M., & Tripoliti, E. (2019). Effect of Low versus High Frequency Subthalamic Deep Brain Stimulation on Speech Intelligibility and Verbal Fluency in Parkinson's Disease : A Double-Blind Study. *Journal of Parkinson's Disease*, 9(1), 141-151. <https://doi.org/10.3233/JPD-181368>
- Guehl, D., Cuny, E., Benazzouz, A., Rougier, A., Tison, F., Machado, S., Grabot, D., Gross, C., Bioulac, B., & Burbaud, P. (2006). Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease : Clinical evolution and predictive factors. *European Journal of Neurology*, 13(9), 963-971. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01405.x>
- Guenther, F. H. (1994). A neural network model of speech acquisition and motor equivalent speech production. *Biological Cybernetics*, 72(1), 43-53. <https://doi.org/10.1007/BF00206237>
- Guenther, F. H. (2006). Cortical interactions underlying the production of speech sounds. *Journal of Communication Disorders*, 39(5), 350-365. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2006.06.013>
- Guenther, F. H. (2016a). *Neural control of speech*. The MIT Press.
- Guenther, F. H. (2016b). Neurological disorders of speech production. In *Neural control of speech* (p. 273-320). The MIT Press.
- Hallett, M. (1998). The neurophysiology of dystonia. *Archives of Neurology*, 55(5), 601-603. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.5.601>
- Hamel, W., Herzog, J., Kopper, F., Pinsker, M., Weinert, D., Müller, D., Krack, P., Deuschl, G., & Mehdorn, H. M. (2007). Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedialis stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochirurgica*, 149(8), 749-758; discussion 758. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1230-1>
- Hammen, V. L., & Yorkston, K. M. (1996). Speech and pause characteristics following speech rate reduction in hypokinetic dysarthria. *Journal of Communication Disorders*, 29(6), 429-444; quiz 444-445.
- Hammer, M. J., Barlow, S. M., Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2010). Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes speech respiratory and laryngeal control in

- Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257(10), 1692-1702. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5605-5>
- Hammer, M. J., Barlow, S. M., Lyons, K. E., & Pahwa, R. (2011). Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes velopharyngeal control in Parkinson's disease. *Journal of Communication Disorders*, 44(1), 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2010.07.001>
- Hariz, M., & Hariz, G.-M. (2018). Complications of Deep Brain Stimulation for Dystonia. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. K. Krauss (Éds.), *Treatment of Dystonia* (1^{re} éd., p. 404-406). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316459324.077>
- Hariz, M. I., Krack, P., Alesch, F., Augustinsson, L.-E., Bosch, A., Ekberg, R., Johansson, F., Johnels, B., Meyerson, B. A., N'Guyen, J.-P., Pinter, M., Pollak, P., von Raison, F., Rehncrona, S., Speelman, J. D., Sydow, O., & Benabid, A.-L. (2008). Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: A 6 year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(6), 694-699. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.118653>
- Hartelius, L., Elmberg, M., Holm, R., Lövberg, A.-S., & Nikolaidis, S. (2008). Living with Dysarthria: Evaluation of a Self-Report Questionnaire. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, 60(1), 11-19. <https://doi.org/10.1159/000111799>
- Hartinger, M., Tripoliti, E., Hardcastle, W. J., & Limousin, P. (2011). Effects of medication and subthalamic nucleus deep brain stimulation on tongue movements in speakers with Parkinson's disease using electropalatography: A pilot study. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 25(3), 210-230. <https://doi.org/10.3109/02699206.2010.521877>
- Hendrix, C. M., & Vitek, J. L. (2012). Toward a network model of dystonia: Toward a network model of dystonia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265(1), 46-55. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06692.x>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Hillier, C. E., Wiles, C. M., & Simpson, B. A. (1999). Thalamotomy for severe antipsychotic induced tardive dyskinesia and dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66(2), 250-251. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.250>
- Hirano, M. (1981). *Clinical examination of voice*. Springer-Verlag.
- Holslag, J. A. H., Neef, N., Beudel, M., Drost, G., Oterdoom, D. L. M., Kremer, N. I., van Laar, T., & van Dijk, J. M. C. (2018). Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurgery*, 110, e580-e584. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.064>
- Houeto, J.-L., Yelnik, J., Bardinet, E., Vercueil, L., Krystkowiak, P., Mesnage, V., Lagrange, C., Dormont, D., Le Bas, J.-F., Pruvo, J.-P., Tezenas du Moncel, S., Pollak, P., Agid, Y., Destée, A., Vidailhet, M., & French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study Group. (2007). Acute deep-brain stimulation

- of the internal and external globus pallidus in primary dystonia : Functional mapping of the pallidum. *Archives of Neurology*, 64(9), 1281-1286. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.9.1281>
- Hubble, J. P., Busenbark, K. L., Wilkinson, S., Penn, R. D., Lyons, K., & Koller, W. C. (1996). Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology*, 46(4), 1150-1153. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.1150>
- Ilyas, A., Pizarro, D., Romeo, A. K., Riley, K. O., & Pati, S. (2019). The centromedian nucleus : Anatomy, physiology, and clinical implications. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 63, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.050>
- Isaias, I. U., Alterman, R. L., & Tagliati, M. (2009). Deep brain stimulation for primary generalized dystonia : Long-term outcomes. *Archives of Neurology*, 66(4), 465-470. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.20>
- Jacobson, B. H., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A., Jacobson, G., Benninger, M. S., & Newman, C. W. (1997). The Voice Handicap Index (VHI) : Development and Validation. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6(3), 66. <https://doi.org/10.1044/1058-0360.0603.66>
- Jahanshahi M. 2005. Behavioural and psychiatric manifestations in dystonia. In K Anderson, W Weiner, A Lang (eds) *Behavioural Neurology of Movement Disorders*, 2nd Edition, Adv Neurol, 96, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 291–319.
- Jahanshahi, M. (2018). Non-Motor Symptoms in Dystonia. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. Krauss (Eds.), *Treatment of Dystonia* (pp. 68-74). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781316459324.015
- Jankovic, J. (2017). Botulinum toxin : State of the art: Botulinum Toxin. *Movement Disorders*, 32(8), 1131-1138. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>
- Jeong, S.-G., Lee, M.-K., Kang, J.-Y., Jun, S.-M., Lee, W.-H., & Ghang, C.-G. (2009). Pallidal deep brain stimulation in primary cervical dystonia with phasic type : Clinical outcome and postoperative course. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 46(4), 346-350. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.4.346>
- Jinnah, H. A. (2019). The Dystonias: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(4), 976-1000. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000747>
- Jinnah, H. A., Neychev, V., & Hess, E. J. (2017). The Anatomical Basis for Dystonia : The Motor Network Model. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*, 7, 506. <https://doi.org/10.7916/D8V69X3S>
- Jones, H. N., Kendall, D. L., Okun, M. S., Wu, S. S., Velozo, C., Fernandez, H. H., Spencer, K. A., & Rosenbek, J. C. (2010). Speech motor program maintenance, but not switching, is enhanced by left-hemispheric deep brain stimulation in Parkinson's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(5), 385-398. <https://doi.org/10.3109/17549507.2010.491870>
- Jürgens, U. (2009). The Neural Control of Vocalization in Mammals : A Review. *Journal of Voice*, 23(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2007.07.005>

- Jürgens, Uwe. (2002). Neural pathways underlying vocal control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(2), 235-258. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00068-9](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00068-9)
- Kahn, E., D'Haese, P.-F., Dawant, B., Allen, L., Kao, C., Charles, P. D., & Konrad, P. (2012). Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease : Operative experience from a prospective randomised clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(2), 164-170. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300008>
- Karl, J. A., Ouyang, B., & Verhagen Metman, L. (2019). A Novel Dual-Frequency Deep Brain Stimulation Paradigm for Parkinson's Disease. *Neurology and Therapy*, 8(2), 483-489. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0140-5>
- Karlsson, F., Blomstedt, P., Olofsson, K., Linder, J., Nordh, E., & van Doorn, J. (2012). Control of phonatory onset and offset in Parkinson patients following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(7), 824-827. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.025>
- Karlsson, F., Malinova, E., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., & Nordh, E. (2019a). Voice Tremor Outcomes of Subthalamic Nucleus and Zona Incerta Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 33(4), 545-549. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.12.012>
- Karlsson, F., Malinova, E., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., & Nordh, E. (2019b). Voice Tremor Outcomes of Subthalamic Nucleus and Zona Incerta Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 33(4), 545-549. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.12.012>
- Karlsson, F., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E., & van Doorn, J. (2014). Articulatory closure proficiency in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 57(4), 1178-1190. https://doi.org/10.1044/2014_JSLHR-S-13-0010
- Karlsson, F., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., & van Doorn, J. (2013). Pitch variability in patients with Parkinson's disease : Effects of deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 56(1), 150-158. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2012/11-0333\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2012/11-0333))
- Karlsson, F., Unger, E., Wahlgren, S., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E., Zafar, H., & van Doorn, J. (2011). Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease : Effects on diadochokinetic rate. *Parkinson's Disease*, 2011, 605607. <https://doi.org/10.4061/2011/605607>

- Kearney, E., & Guenther, F. H. (2019). Articulating : The neural mechanisms of speech production. *Language, Cognition and Neuroscience*, *34*(9), 1214-1229. <https://doi.org/10.1080/23273798.2019.1589541>
- Keen, J. R., Przekop, A., Olaya, J. E., Zouros, A., & Hsu, F. P. K. (2014). Deep brain stimulation for the treatment of childhood dystonic cerebral palsy. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, *14*(6), 585-593. <https://doi.org/10.3171/2014.8.PEDS141>
- Kent, R. D., Weismer, G., Kent, J. F., Vorperian, H. K., & Duffy, J. R. (1999). Acoustic studies of dysarthric speech : Methods, progress, and potential. *Journal of Communication Disorders*, *32*(3), 141-180, 183-186; quiz 181-183, 187-189.
- Kim, J. P., Min, H.-K., Knight, E. J., Duffy, P. S., Abulseoud, O. A., Marsh, M. P., Kelsey, K., Blaha, C. D., Bennet, K. E., Frye, M. A., & Lee, K. H. (2013). Centromedian-parafascicular deep brain stimulation induces differential functional inhibition of the motor, associative, and limbic circuits in large animals. *Biological Psychiatry*, *74*(12), 917-926. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.024>
- Kiss, Z. H. T., Doig-Beyaert, K., Eliasziw, M., Tsui, J., Haffenden, A., & Suchowersky, O. (2007). The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain*, *130*(11), 2879-2886. <https://doi.org/10.1093/brain/awm229>
- Kiyuna, A., Kise, N., Hiratsuka, M., Kondo, S., Uehara, T., Maeda, H., Ganaha, A., & Suzuki, M. (2017). Brain Activity in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia Detected by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Voice*, *31*(3), 379.e1-379.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.09.018>
- Kiyuna, A., Maeda, H., Higa, A., Shingaki, K., Uehara, T., & Suzuki, M. (2014). Brain activity related to phonation in young patients with adductor spasmodic dysphonia. *Auris Nasus Larynx*, *41*(3), 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2013.10.017>
- Klostermann, F., Ehlen, F., Vesper, J., Nubel, K., Gross, M., Marzinzik, F., Curio, G., & Sappok, T. (2008). Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(5), 522-529. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.123323>
- Knowles, T., Adams, S., Abeyesekera, A., Mancinelli, C., Gilmore, G., & Jog, M. (2018). Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Parameter Optimization for Vowel Acoustics and Speech Intelligibility in Parkinson's Disease. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, *61*(3), 510-524. https://doi.org/10.1044/2017_JSLHR-S-17-0157
- Koeglsperger, T., Palleis, C., Hell, F., Mehrkens, J. H., & Bötzel, K. (2019). Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders : Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Frontiers in Neurology*, *10*, 410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00410>
- Koivu, M., Huotarinen, A., Scheperjans, F., Laakso, A., Kivisaari, R., & Pekkonen, E. (2018). Motor outcome and electrode location in deep brain stimulation in

- Parkinson's disease. *Brain and Behavior*, 8(7), e01003. <https://doi.org/10.1002/brb3.1003>
- Kosutzka, Z., Tisch, S., Bonnet, C., Ruiz, M., Hainque, E., Welter, M.-L., Viallet, F., Karachi, C., Navarro, S., Jahanshahi, M., Rivaud-Pechoux, S., Grabli, D., Roze, E., & Vidailhet, M. (2019). Long-term GPi-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 34(1), 87-94. <https://doi.org/10.1002/mds.27474>
- Kotz, S. A., Frisch, S., von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2003). Syntactic language processing : ERP lesion data on the role of the basal ganglia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 9(7), 1053-1060. <https://doi.org/10.1017/S1355617703970093>
- Krack, P., Hariz, M. I., Baunez, C., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2010). Deep brain stimulation : From neurology to psychiatry? *Trends in Neurosciences*, 33(10), 474-484. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.07.002>
- Krack, P., & Vercueil, L. (2001). Review of the functional surgical treatment of dystonia. *European Journal of Neurology*, 8(5), 389-399. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00231.x>
- Krause, M., Fogel, W., Mayer, P., Kloss, M., & Tronnier, V. (2004). Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 219(1-2), 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.01.004>
- Krause, P., Völzmann, S., Ewert, S., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Kühn, A. A. (2020). Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia : A follow-up between 8 and 16 years. *Journal of Neurology*, 267(6), 1622-1631. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09745-z>
- Kreisler, A., Verpraet, A.-C., Veit, S., Pennel-Ployart, O., Béhal, H., Duhamel, A., & Destée, A. (2016). Clinical Characteristics of Voice, Speech, and Swallowing Disorders in Oromandibular Dystonia. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 59(5), 940. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-15-0169
- Kronenbuerger, M., Konczak, J., Ziegler, W., Buderath, P., Frank, B., Coenen, V. A., Kiening, K., Reinacher, P., Noth, J., & Timmann, D. (2009). Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum (London, England)*, 8(3), 389-398. <https://doi.org/10.1007/s12311-009-0111-y>
- Kundu, B., Schrock, L., Davis, T., & House, P. A. (2018). Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor Also Reduces Voice Tremor. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 21(8), 748-754. <https://doi.org/10.1111/ner.12739>
- Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.-H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J.-U., Deuschl, G., Pinsker, M. O., Skogseid, I. M., Roeste, G. K., Vollmer-Haase, J., Brentrup, A., Krause, M., Tronnier, V., Schnitzler, A., Voges, J., ... Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental

- dystonia. *The New England Journal of Medicine*, 355(19), 1978-1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063618>
- LaBlance, G. R., & Rutherford, D. R. (1991). Respiratory dynamics and speech intelligibility in speakers with generalized dystonia. *Journal of Communication Disorders*, 24(2), 141-156.
- Landi, A., Parolin, M., Piolti, R., Antonini, A., Grimaldi, M., Crespi, M., Iurlaro, S., Aliprandi, A., Pezzoli, G., Ferrarese, C., & Gaini, S. M. (2003). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease : The experience of the Neurosurgical Department in Monza. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24 Suppl 1, S43-44. <https://doi.org/10.1007/s100720300039>
- La Pointe LL, Case JL, Duanne DD. Perceptual- acoustic speech and voice characteristics of subjects with spasmodic torticollis. In Till JA, Yorkston KM, Beukelman DR (eds). *Motor Speech Disorders : advances in assessment and treatment*. Paul H Brookes. Baltimore. 1994, pp 57-64
- LeDoux, M. S. (2012). Dystonia : Phenomenology. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18, S162-S164. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70050-5](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70050-5)
- Lee, V. S., Zhou, X. P., Rahn, D. A., Wang, E. Q., & Jiang, J. J. (2008). Perturbation and nonlinear dynamic analysis of acoustic phonatory signal in Parkinsonian patients receiving deep brain stimulation. *Journal of Communication Disorders*, 41(6), 485-500. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2008.02.001>
- Lehéricy, S., Tijssen, M. A. J., Vidailhet, M., Kaji, R., & Meunier, S. (2013). The anatomical basis of dystonia : Current view using neuroimaging: Anatomical Basis of Dystonia. *Movement Disorders*, 28(7), 944-957. <https://doi.org/10.1002/mds.25527>
- Lemaire, J.-J., Pereira, B., Derost, P., Vassal, F., Ulla, M., Morand, D., Coll, G., Gabrillargues, J., Marques, A., Debilly, B., Coste, J., & Durif, F. (2016). Subthalamus stimulation in Parkinson disease : Accounting for the bilaterality of contacts. *Surgical Neurology International*, 7(Suppl 35), S837-S847. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.194066>
- Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., & Pinto, S. (2013). The Dysarthria Impact Profile : A Preliminary French Experience with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2013, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2013/403680>
- Lévêque, N., Laganaro, M., Fougeron, C., Delvaux, V., Pernon, M., Borel, S., & Catalano, S. (2016). MonPaGe : Un protocole informatisé d'évaluation de la parole pathologique en langue française. *Revue Neurologique*, 172, A162-A163. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.01.386>
- Liberman, A. M., & Whalen, D. H. (2000). On the relation of speech to language. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(5), 187-196. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01471-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01471-6)
- Limotai, N., Go, C., Oyama, G., Hwynn, N., Zesiewicz, T., Foote, K., Bhidayasiri, R., Malaty, I., Zeilman, P., Rodriguez, R., & Okun, M. S. (2011). Mixed results for

- GPI-DBS in the treatment of cranio-facial and cranio-cervical dystonia symptoms. *Journal of Neurology*, 258(11), 2069-2074. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6075-0>
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.-F., Perret, J. E., Benabid, A.-L., & Broussolle, E. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, 345(8942), 91-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90062-4)
- Little, S., Tripoliti, E., Beudel, M., Pogosyan, A., Cagnan, H., Herz, D., Bestmann, S., Aziz, T., Cheeran, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Hyam, J., Limousin, P., Foltynie, T., & Brown, P. (2016). Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(12), 1388-1389. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313518>
- Liu, Y., Zhu, G., Jiang, Y., Wang, X., Chen, Y., Meng, F., Zhang, K., Yang, A., Liu, H., Zhang, X., & Zhang, J. (2019). Comparison of Short-Term Stimulation of the Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus for Treatment of Primary Dystonia. *World Neurosurgery*, 123, e211-e217. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.137>
- Liu, Z., Liu, Y., Wan, X., Yang, Y., Wang, L., Dou, W., Guo, J., Wang, Y., Guo, Y., Ma, W., & Wang, R. (2018). Pallidal Deep Brain Stimulation in Patients With Chorea-Acanthocytosis. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 21(8), 741-747. <https://doi.org/10.1111/ner.12763>
- Low, H. L., Ismail, M. N. B. M., Taqvi, A., Deeb, J., Fuller, C., & Misbahuddin, A. (2019). Comparison of posterior subthalamic area deep brain stimulation for tremor using conventional landmarks versus directly targeting the dentatorubrothalamic tract with tractography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 185, 105466. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105466>
- Lozano, A. M., Kumar, R., Gross, R. E., Giladi, N., Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., & Lang, A. E. (1997). Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 12(6), 865-870. <https://doi.org/10.1002/mds.870120606>
- Lozano, Andres M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., Matthews, K., McIntyre, C. C., Schlaepfer, T. E., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2019). Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 15(3), 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- Lu, C., Peng, D., Chen, C., Ning, N., Ding, G., Li, K., Yang, Y., & Lin, C. (2010). Altered effective connectivity and anomalous anatomy in the basal ganglia-thalamocortical circuit of stuttering speakers. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(1), 49-67. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.017>

- Ludlow, C. L. (2011). Spasmodic dysphonia : A laryngeal control disorder specific to speech. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(3), 793-797. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2758-10.2011>
- Ludlow, C. L., Rosenberg, J., Salazar, A., Grafman, J., & Smutok, M. (1987). Site of penetrating brain lesions causing chronic acquired stuttering. *Annals of Neurology*, 22(1), 60-66. <https://doi.org/10.1002/ana.410220114>
- Lundgren, S., Saeys, T., Karlsson, F., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E., Zafar, H., & van Doorn, J. (2011). Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease : Effects on voice intensity. *Parkinson's Disease*, 2011, 658956. <https://doi.org/10.4061/2011/658956>
- Mahlknecht, P., Akram, H., Georgiev, D., Tripoliti, E., Candelario, J., Zacharia, A., Zrinzo, L., Hyam, J., Hariz, M., Foltynie, T., Rothwell, J. C., & Limousin, P. (2017). Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 32(8), 1174-1182. <https://doi.org/10.1002/mds.27042>
- Mahlknecht, P., Georgiev, D., Akram, H., Brugger, F., Vinke, S., Zrinzo, L., Hariz, M., Bhatia, K. P., Hariz, G.-M., Willeit, P., Rothwell, J. C., Foltynie, T., & Limousin, P. (2018). Parkinsonian signs in patients with cervical dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(10), 3023-3034. <https://doi.org/10.1093/brain/awy217>
- Martel Sauvageau, V., Macoir, J., Langlois, M., Prud'Homme, M., Cantin, L., & Roy, J.-P. (2014). Changes in vowel articulation with subthalamic nucleus deep brain stimulation in dysarthric speakers with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2014, 487035. <https://doi.org/10.1155/2014/487035>
- Martel Sauvageau, V., Roy, J.-P., Cantin, L., Prud'Homme, M., Langlois, M., & Macoir, J. (2015). Articulatory Changes in Vowel Production following STN DBS and Levodopa Intake in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2015, 382320. <https://doi.org/10.1155/2015/382320>
- Martel-Sauvageau, V., & Tjaden, K. (2017). Vocalic transitions as markers of speech acoustic changes with STN-DBS in Parkinson's Disease. *Journal of Communication Disorders*, 70, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2017.10.001>
- Martinez-Ramirez, D., Jimenez-Shahed, J., Leckman, J. F., Porta, M., Servello, D., Meng, F.-G., Kuhn, J., Huys, D., Baldermann, J. C., Foltynie, T., Hariz, M. I., Joyce, E. M., Zrinzo, L., Kefalopoulou, Z., Silburn, P., Coyne, T., Mogilner, A. Y., Pourfar, M. H., Khandhar, S. M., ... Okun, M. S. (2018). Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome : The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurology*, 75(3), 353-359. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4317>
- Mate, M. A., Cobeta, I., Jiménez-Jiménez, F. J., & Figueiras, R. (2012). Digital voice analysis in patients with advanced Parkinson's disease undergoing deep

- brain stimulation therapy. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 26(4), 496-501. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2011.03.006>
- Matsumoto, J. Y., Fossett, T., Kim, M., Duffy, J. R., Strand, E., McKeon, A., Lee, K. H., Stead, M., Burnett, M., Adams, A. C., & Klassen, B. T. (2016). Precise stimulation location optimizes speech outcomes in essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 32, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.017>
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 960-976. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.2.960>
- Mazzone, P., Stocchi, F., Galati, S., Insola, A., Altibrandi, M. G., Modugno, N., Tropepi, D., Brusa, L., & Stefani, A. (2006). Bilateral Implantation of Centromedian-Parafascicularis Complex and GPi : A New Combination of Unconventional Targets for Deep Brain Stimulation in Severe Parkinson Disease. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 9(3), 221-228. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2006.00063.x>
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L., & Vitek, J. L. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 21(1), 40-50. <https://doi.org/10.1097/00004691-200401000-00006>
- Mehrkens, J. H., Borggraefe, I., Feddersen, B., Heinen, F., & Bötzel, K. (2010). Early globus pallidus internus stimulation in pediatric patients with generalized primary dystonia : Long-term efficacy and safety. *Journal of Child Neurology*, 25(11), 1355-1361. <https://doi.org/10.1177/0883073810365369>
- Merola, A., Zibetti, M., Angrisano, S., Rizzi, L., Ricchi, V., Artusi, C. A., Lanotte, M., Rizzone, M. G., & Lopiano, L. (2011). Parkinson's disease progression at 30 years : A study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 7), 2074-2084. <https://doi.org/10.1093/brain/awr121>
- Midi, I., Dogan, M., Koseoglu, M., Can, G., Sehitoğlu, M. A., & Gunal, D. I. (2007). Voice abnormalities and their relation with motor dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 0(0), 071121035509003-???. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00965.x>
- Miquel, M., Spampinato, U., Latxague, C., Aviles-Olmos, I., Bader, B., Bertram, K., Bhatia, K., Burbaud, P., Burghaus, L., Cho, J. W., Cuny, E., Danek, A., Foltynie, T., Garcia Ruiz, P. J., Giménez-Roldán, S., Guehl, D., Guridi, J., Hariz, M., Jarman, P., ... Tison, F. (2013). Short and long term outcome of bilateral pallidal stimulation in chorea-acanthocytosis. *PloS One*, 8(11), e79241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079241>
- Mitchell, K. T., Larson, P., Starr, P. A., Okun, M. S., Wharen, R. E., Uitti, R. J., Guthrie, B. L., Peichel, D., Pahwa, R., Walker, H. C., Foote, K., Marshall, F. J., Jankovic, J.,

- Simpson, R., Phibbs, F., Neimat, J. S., Stewart, R. M., Dashtipour, K., & Ostrem, J. L. (2019). Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. *Parkinsonism & Related Disorders*, *60*, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.004>
- Mor, N., Simonyan, K., & Blitzer, A. (2018). Central voice production and pathophysiology of spasmodic dysphonia : Central Voice Production and SD. *The Laryngoscope*, *128*(1), 177-183. <https://doi.org/10.1002/lary.26655>
- Moreau, C., Pennel-Ployart, O., Pinto, S., Plachez, A., Annic, A., Viallet, F., Destée, A., & Defebvre, L. (2011). Modulation of dysarthropneumophonia by low-frequency STN DBS in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(4), 659-663. <https://doi.org/10.1002/mds.23538>
- Moro, E., LeReun, C., Krauss, J. K., Albanese, A., Lin, J.-P., Walleser Autiero, S., Brionne, T. C., & Vidailhet, M. (2017). Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia : A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, *24*(4), 552-560. <https://doi.org/10.1111/ene.13255>
- Moro, E., Piboolnurak, P., Arenovich, T., Hung, S. W., Poon, Y.-Y., & Lozano, A. M. (2009). Pallidal stimulation in cervical dystonia : Clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *European Journal of Neurology*, *16*(4), 506-512. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02520.x>
- Moro, Elena, Gross, R. E., & Krauss, J. K. (2013). What's new in surgical treatment for dystonia?: Dystonia and Surgical Therapies. *Movement Disorders*, *28*(7), 1013-1020. <https://doi.org/10.1002/mds.25550>
- Motta, F., & Antonello, C. E. (2014). Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy : 14-year experience: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, *13*(3), 301-306. <https://doi.org/10.3171/2013.11.PEDS13253>
- Mücke, D., Becker, J., Barbe, M. T., Meister, I., Liebhart, L., Roettger, T. B., Dembek, T., Timmermann, L., & Grice, M. (2014). The effect of deep brain stimulation on the speech motor system. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, *57*(4), 1206-1218. https://doi.org/10.1044/2014_JSLHR-S-13-0155
- Mücke, D., Hermes, A., Roettger, T. B., Becker, J., Niemann, H., Dembek, T. A., Timmermann, L., Visser-Vandewalle, V., Fink, G. R., Grice, M., & Barbe, M. T. (2018). The effects of Thalamic Deep Brain Stimulation on speech dynamics in patients with Essential Tremor : An articulographic study. *PloS One*, *13*(1), e0191359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191359>
- Muller, J. (2004). Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24) : Development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(5), 749-753. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.013441>
- Muller, J., Kiechl, S., Wenning, G. K., Seppi, K., Willeit, J., Gasperi, A., Wissel, J., Gasser, T., & Poewe, W. (2002). The prevalence of primary dystonia in the general

- community. *Neurology*, 59(6), 941-943.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000026474.12594.0D>
- Munding, F. (1977). [New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl)]. *Medizinische Klinik*, 72(46), 1982-1986.
- Nebel, A., Reese, R., Deuschl, G., Mehdorn, H.-M., & Volkmann, J. (2009). Acquired stuttering after pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 116(2), 167-169.
<https://doi.org/10.1007/s00702-008-0173-x>
- Newby, R. E., Thorpe, D. E., Kempster, P. A., & Alty, J. E. (2017). A History of Dystonia : Ancient to Modern. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 478-485.
<https://doi.org/10.1002/mdc3.12493>
- Nikolova, Z. T., Fellbrich, A., Born, J., Dengler, R., & Schröder, C. (2011). Deficient recognition of emotional prosody in primary focal dystonia : Recognition of emotional prosody in primary focal dystonia. *European Journal of Neurology*, 18(2), 329-336. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03144.x>
- Nunta-Aree, S., Sitthinamsuwan, B., Boonyapisit, K., & Pisarnpong, A. (2010). SW2-year outcomes of subthalamic deep brain stimulation for idiopathic Parkinson's disease. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 93(5), 529-540.
- Okun, M. S., Gallo, B. V., Mandybur, G., Jagid, J., Foote, K. D., Revilla, F. J., Alterman, R., Jankovic, J., Simpson, R., Junn, F., Verhagen, L., Arle, J. E., Ford, B., Goodman, R. R., Stewart, R. M., Horn, S., Baltuch, G. H., Kopell, B. H., Marshall, F., ... SJM DBS Study Group. (2012). Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease : An open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 11(2), 140-149.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70308-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70308-8)
- Olszewski, A. E., Shen, L., & Jiang, J. J. (2011). Objective methods of sample selection in acoustic analysis of voice. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 120(3), 155-161.
<https://doi.org/10.1177/000348941112000303>
- Ondo, W. G., Desaloms, J. M., Jankovic, J., & Grossman, R. G. (1998). Pallidotomy for generalized dystonia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13(4), 693-698. <https://doi.org/10.1002/mds.870130415>
- Østergaard, K., & Aa Sunde, N. (2006). Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(5), 624-631. <https://doi.org/10.1002/mds.20776>
- Ostrem, J. L., Racine, C. A., Glass, G. A., Grace, J. K., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2011). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology*, 76(10), 870-878.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2e4f>

- Ostrem, Jill L., & Mills, K. A. (2018). The Subthalamic Nucleus as a Deep Brain Stimulation Target for Dystonia. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. K. Krauss (Éds.), *Treatment of Dystonia* (1^{re} éd., p. 385-388). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316459324.072>
- Ostrem, Jill L., San Luciano, M., Dodenhoff, K. A., Ziman, N., Markun, L. C., Racine, C. A., de Hemptinne, C., Volz, M. M., Heath, S. L., & Starr, P. A. (2017). Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia : A 3-year follow-up study. *Neurology*, *88*(1), 25-35. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003451>
- Paek, S. H., Han, J. H., Lee, J.-Y., Kim, C., Jeon, B. S., & Kim, D. G. (2008). Electrode position determined by fused images of preoperative and postoperative magnetic resonance imaging and surgical outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurosurgery*, *63*(5), 925-936; discussion 936-937. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000334045.43940.FB>
- Paek, S. H., Lee, J.-Y., Kim, H.-J., Kang, D., Lim, Y. H., Kim, M. R., Kim, C., Jeon, B. S., & Kim, D. G. (2011). Electrode position and the clinical outcome after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Journal of Korean Medical Science*, *26*(10), 1344-1355. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.10.1344>
- Pahwa, R., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., Simpson, R. K., Ondo, W. G., Tarsy, D., Norregaard, T., Hubble, J. P., Smith, D. A., Hauser, R. A., & Jankovic, J. (2006a). Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *Journal of Neurosurgery*, *104*(4), 506-512. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.506>
- Pahwa, R., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., Simpson, R. K., Ondo, W. G., Tarsy, D., Norregaard, T., Hubble, J. P., Smith, D. A., Hauser, R. A., & Jankovic, J. (2006b). Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *Journal of Neurosurgery*, *104*(4), 506-512. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.506>
- Pallaud Berthille, Xuereb René. Les tronctions et les répétitions de mots chez un locuteur bègue. Travaux Interdisciplinaires du Laboratoire Parole et Langage d'Aix-en-Provence (TIPA), Laboratoire Parole et Langage, 2007, 26, pp.93-113.
- Pallaud Berthille, Les amorces de mot dans la parole spontanée sont-elles des ellipses ?. Jean Claude Pitavy. Ellipse et effacement. Du schème de phrase aux règles discursives: enjeux du constituant inarticulé et de la place vide., Presses universitaires de Saint-Etienne (PUSE), pp.259-266, 2008; Clark H. et Wasow T, 1998, Repeating words in spontaneous speech, *Cognitive Psychology*, 37, p202-242)
- Pallaud, B., Rauzy, S., & Blache, P. (2013). Auto-interruptions et disfluences en français parlé dans quatre corpus du CID 1. *TIPA. Travaux interdisciplinaires sur la parole et le langage*, 29. <https://doi.org/10.4000/tipa.995>
- Pallaud Berthille, Bertrand Roxane, Prevot Laurent, Blache Philippe, Rauzy Stéphane. Suspensive and Disfluent Self Interruptions in French Language

- Interactions. Liesbeth Degand; Gaëtanelle Gilquin; Laurence Meurant; Anne Catherine Simon. Fluency and Disfluency across Languages and Language Varieties. *Corpora and Language in Use – Proceedings 4*, Proceedings 4, pp.109-138, 2019, *Corpora and Language in Use*, <https://pul.uclouvain.be/>
- Papoutsis, M., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Pickering, M. J., Bednar, J. A., & Horwitz, B. (2009). From phonemes to articulatory codes : An fMRI study of the role of Broca's area in speech production. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(9), 2156-2165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn239>
- Pastor-Gómez, J., Hernando-Requejo, V., Luengo-Dos Santos, A., Pedrosa-Sánchez, M., & Sola, R. G. (2003). [Treatment of a case of generalised dystonia using subthalamic stimulation]. *Revista De Neurologia*, 37(6), 529-531.
- Patel, A. D. (2011). Why would Musical Training Benefit the Neural Encoding of Speech? The OPERA Hypothesis. *Frontiers in Psychology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00142>
- Patel, A. D. (2012). The OPERA hypothesis : Assumptions and clarifications: Patel. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1252(1), 124-128. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06426.x>
- Patel, A. D. (2014). Can nonlinguistic musical training change the way the brain processes speech? The expanded OPERA hypothesis. *Hearing Research*, 308, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.08.011>
- Patel, A. D., Iversen, J. R., Bregman, M. R., & Schulz, I. (2009). Experimental Evidence for Synchronization to a Musical Beat in a Nonhuman Animal. *Current Biology*, 19(10), 827-830. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.03.038>
- Pauls, K. a. M., Bröckelmann, P. J., Hammesfahr, S., Becker, J., Hellerbach, A., Visser-Vandewalle, V., Dembek, T. A., Meister, I. G., & Timmermann, L. (2018). Dysarthria in pallidal Deep Brain Stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts : A pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 47, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.002>
- Pauls, K. A. M., Hammesfahr, S., Moro, E., Moore, A. P., Binder, E., El Majdoub, F., Fink, G. R., Sturm, V., Krauss, J. K., Maarouf, M., & Timmermann, L. (2014). Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(7), 953-959. <https://doi.org/10.1002/mds.25884>
- Perkell, J. S. (2012). Movement goals and feedback and feedforward control mechanisms in speech production. *Journal of Neurolinguistics*, 25(5), 382-407. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2010.02.011>
- Perrier Pascal. Control and representations in speech production. *ZAS Papers in Linguistics*, 2005, 40, pp.109-132. hal-00430387
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. Macmillan.
- Phokaewvarankul, O., Boonpang, K., & Bhidayasiri, R. (2019). 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 & Related Disorders*, 66, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.020>
- Picillo, M., Vincos, G. B., Sammartino, F., Lozano, A. M., & Fasano, A. (2017). Exploring risk factors for stuttering development in Parkinson disease after deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, 38, 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.015>
- Pinto, S. (2007a). De l'élaboration à la production de parole. In *Les dysarthries* (Solal, p. 1-12).
- Pinto, S. (2007b). Innervations périphériques des organes de la parole. In *Les dysarthries* (p. 34-43).
- Pinto, S., Cardoso, R., Sadat, J., Guimarães, I., Mercier, C., Santos, H., Atkinson-Clement, C., Carvalho, J., Welby, P., Oliveira, P., D'Imperio, M., Frota, S., Letanneux, A., Vigarrio, M., Cruz, M., Martins, I. P., Viallet, F., & Ferreira, J. J. (2016). Dysarthria in individuals with Parkinson's disease : A protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open*, 6(11), e012885. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012885>
- Pinto, S., Ferraye, M., Espesser, R., Fraix, V., Maillet, A., Guirchoum, J., Layani-Zemour, D., Ghio, A., Chabardès, S., Pollak, P., & Debû, B. (2014). Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease : Effects on speech and intelligibility. *Brain*, 137(10), 2759-2772. <https://doi.org/10.1093/brain/awu209>
- Pinto, S., Gentil, M., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2003). Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 250(2), 179-187. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0966-7>
- Pinto, S., Gentil, M., Krack, P., Sauleau, P., Fraix, V., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(11), 1507-1515. <https://doi.org/10.1002/mds.20601>
- Pinto, S., & Ghio, A. (2008). Troubles du contrôle moteur de la parole : Contribution de l'étude des dysarthries et dysphonies à la compréhension de la parole normale. *Revue française de linguistique appliquée*, XIII(2), 45. <https://doi.org/10.3917/rfla.132.0045>
- Pinto, S., Ghio, A., Teston, B., & Viallet, F. (2010). La dysarthrie au cours de la maladie de Parkinson. Histoire naturelle de ses composantes : Dysphonie, dysprosodie et dysarthrie. *Revue Neurologique*, 166(10), 800-810. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.07.005>
- Pinto, S., & Rolland-Monnoury, V. (2016). Troubles moteurs de la parole : Apraxie de la parole et dysarthries. In *Traité de neurolinguistique : Du cerveau au langage* (p. 280-294).
- Pirio Richardson, S., Wegele, A. R., Skipper, B., Deligtisch, A., Jinnah, H. A., & For the Dystonia Coalition Investigators. (2017). Dystonia treatment : Patterns of

- medication use in an international cohort. *Neurology*, 88(6), 543-550.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003596>
- Plaha, P., Patel, N. K., & Gill, S. S. (2004). Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *Journal of Neurosurgery*, 101(1), 48-54.
<https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.1.0048>
- Pollo, C., Kaelin-Lang, A., Oertel, M. F., Stieglitz, L., Taub, E., Fuhr, P., Lozano, A. M., Raabe, A., & Schüpbach, M. (2014). Directional deep brain stimulation : An intraoperative double-blind pilot study. *Brain*, 137(7), 2015-2026.
<https://doi.org/10.1093/brain/awu102>
- Prent, N., Potters, W. V., Boon, L. I., Caan, M. W. A., de Bie, R. M. A., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., & van Rootselaar, A.-F. (2019). Distance to white matter tracts is associated with deep brain stimulation motor outcome in Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, 1-10.
<https://doi.org/10.3171/2019.5.JNS1952>
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language : A review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 62-88.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x>
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, 62(2), 816-847.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Pützer, M., Barry, W. J., & Moringlane, J. R. (2007a). Effect of deep brain stimulation on different speech subsystems in patients with multiple sclerosis. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 21(6), 741-753.
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2006.05.007>
- Pützer, M., Barry, W. J., & Moringlane, J. R. (2007b). Effect of deep brain stimulation on different speech subsystems in patients with multiple sclerosis. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 21(6), 741-753.
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2006.05.007>
- Pützer, M., Barry, W. J., & Moringlane, J. R. (2008). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on different speech subsystems in patients with Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 22(12), 957-973.
<https://doi.org/10.1080/02699200802394823>
- Pützer, M., Wokurek, W., & Moringlane, J. R. (2017). Evaluation of Phonatory Behavior and Voice Quality in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Deep Brain Stimulation. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 31(4), 483-489. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.10.022>
- Putzke, J. D., Uitti, R. J., Obwegeser, A. A., Wszolek, Z. K., & Wharen, R. E. (2005). Bilateral thalamic deep brain stimulation : Midline tremor control. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(5), 684-690.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.041434>
- Putzke, J. D., Wharen, R. E., Obwegeser, A. A., Wszolek, Z. K., Lucas, J. A., Turk, M. F., & Uitti, R. J. (2004). Thalamic deep brain stimulation for essential tremor : Recommendations for long-term outcome analysis. *The Canadian Journal of*

- Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 31(3), 333-342. <https://doi.org/10.1017/s0317167100003413>
- Putzke, J. D., Wharen, R. E., Wszolek, Z. K., Turk, M. F., Strongosky, A. J., & Uitti, R. J. (2003). Thalamic deep brain stimulation for tremor-predominant Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2003.09.002>
- Puyjarinet, F., Bégel, V., Gény, C. et al. Heightened orofacial, manual, and gait variability in Parkinson's disease results from a general rhythmic impairment. *npj Parkinsons Dis.* 5, 19 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0092-6>
- Razmkon, A., Yousefi, O., Rezaei, R., Salehi, S., Petramfar, P., Mani, A., Rahmati, H., Vaidyanathan, J., Ilami, G., & Amirmoezzi, Y. (2019). Initial Results of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson Disease in a Newly Established Center in a Developing Country : Shiraz, Southern Iran. *World Neurosurgery*, 121, e129-e135. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.035>
- Reese, R., Gruber, D., Schoenecker, T., Bänzner, H., Blahak, C., Capelle, H. H., Falk, D., Herzog, J., Pinsker, M. O., Schneider, G. H., Schrader, C., Deuschl, G., Mehdorn, H. M., Kupsch, A., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2011). Long-term clinical outcome in meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(4), 691-698. <https://doi.org/10.1002/mds.23549>
- Reese, R., Knudsen, K., Falk, D., Mehdorn, H. M., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2014). Motor outcome of dystonic camptocormia treated with pallidal neurostimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(2), 176-179. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.10.022>
- Riecker, A., Brendel, B., Ziegler, W., Erb, M., & Ackermann, H. (2008). The influence of syllable onset complexity and syllable frequency on speech motor control. *Brain and Language*, 107(2), 102-113. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.01.008>
- Risch, V., Staiger, A., Ziegler, W., Ott, K., Schölderle, T., Pelykh, O., & Bötzel, K. (2015). How Does GPi-DBS Affect Speech in Primary Dystonia? *Brain Stimulation*, 8(5), 875-880. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.04.009>
- Robertson, L. T., St George, R. J., Carlson-Kuhta, P., Hogarth, P., Burchiel, K. J., & Horak, F. B. (2011). Site of deep brain stimulation and jaw velocity in Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, 115(5), 985-994. <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS102173>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J.-L., Pollak, P., Rehncrona, S., Kulisevsky, J., Albanese, A., Volkmann, J., Hariz, M. I., Quinn, N. P., Speelman, J. D., Guridi, J., Zamarbide, I., Gironell, A., Molet, J., Pascual-Sedano, B., Pidoux, B., Bonnet, A. M., ... Van Blercom, N. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease : A multicentre study with 4 years follow-up. *Brain: A*

- Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2240-2249.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh571>
- Romann, A. J., Beber, B. C., Cielo, C. A., & Rieder, C. R. de M. (2019). Acoustic Voice Modifications in Individuals with Parkinson Disease Submitted to Deep Brain Stimulation. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 23(2), 203-208.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1675392>
- Romito, L. M., Contarino, M. F., Vanacore, N., Bentivoglio, A. R., Scerrati, M., & Albanese, A. (2009). Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Long-term observation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(4), 557-563. <https://doi.org/10.1002/mds.22390>
- Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H., & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 129(1), 350-367. <https://doi.org/10.1121/1.3514381>
- Rusz, J., Tykalová, T., Fečíková, A., Šťastná, D., Uργοšík, D., & Jech, R. (2018). Dualistic effect of pallidal deep brain stimulation on motor speech disorders in dystonia. *Brain Stimulation*, 11(4), 896-903.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.007>
- Sataloff, R. T., Heuer, R. J., Munz, M., Yoon, M. S., & Spiegel, J. R. (2002). Vocal tremor reduction with deep brain stimulation: A preliminary report. *Journal of Voice: Official Journal of the Voice Foundation*, 16(1), 132-135.
[https://doi.org/10.1016/s0892-1997\(02\)00082-6](https://doi.org/10.1016/s0892-1997(02)00082-6)
- Schjerling, L., Hjermind, L. E., Jespersen, B., Madsen, F. F., Brennum, J., Jensen, S. R., Løkkegaard, A., & Karlsborg, M. (2013). A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 119(6), 1537-1545.
<https://doi.org/10.3171/2013.8.JNS13844>
- Schrader, C., Capelle, H.-H., Kinfe, T. M., Blahak, C., Bätzner, H., Lütjens, G., Dressler, D., & Krauss, J. K. (2011). GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology*, 77(5), 483-488.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b19e>
- Schulz, G. M., Hosey, L. A., Bradberry, T. J., Stager, S. V., Lee, L.-C., Pawha, R., Lyons, K. E., Metman, L. V., & Braun, A. R. (2012). Selective left, right and bilateral stimulation of subthalamic nuclei in Parkinson's disease: Differential effects on motor, speech and language function. *Journal of Parkinson's Disease*, 2(1), 29-40. <https://doi.org/10.3233/JPD-2012-11049>
- Schüpbach, W. M. M., Chastan, N., Welter, M. L., Houeto, J. L., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Czernecki, V., Maltête, D., Hartmann, A., Mallet, L., Pidoux, B., Dormont, D., Navarro, S., Cornu, P., Mallet, A., & Agid, Y. (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(12), 1640-1644.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063206>

- Schwartz, J.-L., Basirat, A., Ménard, L., & Sato, M. (2012). The Perception-for-Action-Control Theory (PACT) : A perceptuo-motor theory of speech perception. *Journal of Neurolinguistics*, 25(5), 336-354. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2009.12.004>
- Sensi, M., Cavallo, M. A., Quatrone, R., Sarubbo, S., Biguzzi, S., Lettieri, C., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., & Eleopra, R. (2009). Pallidal stimulation for segmental dystonia : Long term follow up of 11 consecutive patients. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(12), 1829-1835. <https://doi.org/10.1002/mds.22686>
- Shah, B. B., & Moro, E. (2018). Deep Brain Stimulation for Isolated Generalised Dystonia. In D. Dressler, E. Altenmüller, & J. K. Krauss (Éds.), *Treatment of Dystonia* (1^{re} éd., p. 352-355). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316459324.064>
- Shapiro, A. I. (1980). An electromyographic analysis of the fluent and dysfluent utterances of several types of stutterers. *Journal of Fluency Disorders*, 5(3), 203-231. [https://doi.org/10.1016/0094-730X\(80\)90029-7](https://doi.org/10.1016/0094-730X(80)90029-7)
- Sharma, V. D., Lyons, K. E., Nazzaro, J. M., & Pahwa, R. (2020). Does post-operative symptomatic lead edema associated with subthalamic DBS implantation impact long-term clinical outcomes? *Journal of the Neurological Sciences*, 410, 116647. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116647>
- Shriberg, E. (1995). *Acoustic properties of disfluent repetitions*. 4, 384-359. <https://research.tue.nl/en/publications/acoustic-properties-of-disfluent-repetitions>
- Sidtis, D., & Sidtis, J. J. (2017). Subcortical Effects on Voice and Fluency in Dysarthria : Observations from Subthalamic Nucleus Stimulation. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 7(6). <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000392>
- Sidtis, J. J., Alken, A. G., Tagliati, M., Alterman, R., & Van Lancker Sidtis, D. (2016). Subthalamic Stimulation Reduces Vowel Space at the Initiation of Sustained Production : Implications for Articulatory Motor Control in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(2), 361-370. <https://doi.org/10.3233/JPD-150739>
- Silberstein, P., Kühn, A. A., Kupsch, A., Trottenberg, T., Krauss, J. K., Wöhrle, J. C., Mazzone, P., Insola, A., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Aziz, T., & Brown, P. (2003). Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 12), 2597-2608. <https://doi.org/10.1093/brain/awg267>
- Simonyan, K. (2019). Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research*, 8, 122. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16524.1>
- Simonyan, K., Cho, H., Hamzehei Sichani, A., Rubien-Thomas, E., & Hallett, M. (2017). The direct basal ganglia pathway is hyperfunctional in focal dystonia. *Brain*, 140(12), 3179-3190. <https://doi.org/10.1093/brain/awx263>
- Simonyan, K., & Fuertinger, S. (2015). Speech networks at rest and in action : Interactions between functional brain networks controlling speech

- production. *Journal of Neurophysiology*, 113(7), 2967-2978. <https://doi.org/10.1152/jn.00964.2014>
- Simonyan, K., & Horwitz, B. (2011). Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 17(2), 197-208. <https://doi.org/10.1177/1073858410386727>
- Simonyan, K., & Jürgens, U. (2003). Efferent subcortical projections of the laryngeal motorcortex in the rhesus monkey. *Brain Research*, 974(1-2), 43-59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02548-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02548-4)
- Simonyan, K., Ostuni, J., Ludlow, C. L., & Horwitz, B. (2009). Functional but not structural networks of the human laryngeal motor cortex show left hemispheric lateralization during syllable but not breathing production. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(47), 14912-14923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4897-09.2009>
- Simonyan, K., Saad, Z. S., Loucks, T. M. J., Poletto, C. J., & Ludlow, C. L. (2007). Functional neuroanatomy of human voluntary cough and sniff production. *NeuroImage*, 37(2), 401-409. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.021>
- Simonyan, K., Tovar-Moll, F., Ostuni, J., Hallett, M., Lewin-Smith, M. R., Rushing, E. J., Vortmeyer, A. O., & Ludlow, C. L. (2009). *Focal white matter changes in spasmodic dysphonia : A combined DTI and neuropathological study*. 24.
- Skodda, S., Flasskamp, A., & Schlegel, U. (2011). Instability of syllable repetition in Parkinson's disease—Influence of levodopa and deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(4), 728-730. <https://doi.org/10.1002/mds.23439>
- Skodda, S., Grönheit, W., Schlegel, U., Südmeyer, M., Schnitzler, A., & Wojtecki, L. (2014). Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease: For the better or worse? *Frontiers in Neurology*, 4, 218. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00218>
- Sobstyl, M., Brzuszkiewicz-Kuźmicka, G., Zaczyński, A., Pasterski, T., Aleksandrowicz, M., & Ząbek, M. (2017). Long-term clinical outcome of bilateral pallidal stimulation for intractable craniocervical dystonia (Meige syndrome). Report of 6 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 383, 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.017>
- Spielman, J., Mahler, L., Halpern, A., Gilley, P., Klepitskaya, O., & Ramig, L. (2011). Intensive voice treatment (LSVT@LOUD) for Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of Communication Disorders*, 44(6), 688-700. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2011.05.003>
- Steeves, T. D., Day, L., Dykeman, J., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). The prevalence of primary dystonia : A systematic review and meta-analysis: Prevalence of Dystonia. *Movement Disorders*, 27(14), 1789-1796. <https://doi.org/10.1002/mds.25244>

- Stegemöller, E. L., Vallabhajosula, S., Haq, I., Hwynn, N., Hass, C. J., & Okun, M. S. (2013). Selective use of low frequency stimulation in Parkinson's disease based on absence of tremor. *NeuroRehabilitation*, *33*(2), 305-312. <https://doi.org/10.3233/NRE-130960>
- Strotzer, Q. D., Anthofer, J. M., Faltermeier, R., Brawanski, A. T., Torcka, E., Waldthaler, J. A., Kohl, Z., Fellner, C., Beer, A. L., & Schlaier, J. R. (2019). Deep brain stimulation: Connectivity profile for bradykinesia alleviation. *Annals of Neurology*, *85*(6), 852-864. <https://doi.org/10.1002/ana.25475>
- Sun, B., Chen, S., Zhan, S., Le, W., & Krahl, S. E. (2007). Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, *97*(Pt 2), 207-214. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_23
- Tabbal, S. D., Revilla, F. J., Mink, J. W., Schneider-Gibson, P., Wernle, A. R., de Erausquin, G. A., Perlmutter, J. S., Rich, K. M., & Dowling, J. L. (2007). Safety and efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation performed with limited intraoperative mapping for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery*, *61*(3 Suppl), 119-127; discussion 127-129. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000289725.97211.51>
- Tanaka, Y., Tsuboi, T., Watanabe, H., Kajita, Y., Fujimoto, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Masuda, M., Hara, K., Senda, J., Ito, M., Atsuta, N., Horiguchi, S., Yamamoto, M., Wakabayashi, T., & Sobue, G. (2015). Voice features of Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Neurology*, *262*(5), 1173-1181. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7681-z>
- Tanaka, Y., Tsuboi, T., Watanabe, H., Kajita, Y., Nakatsubo, D., Fujimoto, Y., Ohdake, R., Ito, M., Atsuta, N., Yamamoto, M., Wakabayashi, T., Katsuno, M., & Sobue, G. (2016). Articulation Features of Parkinson's Disease Patients with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(4), 811-819. <https://doi.org/10.3233/JPD-160838>
- Tankus, A., & Fried, I. (2019). Degradation of Neuronal Encoding of Speech in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *Neurosurgery*, *84*(2), 378-387. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy027>
- Tarsy, D., Scollins, L., Corapi, K., O'Herron, S., Apetauerova, D., & Norregaard, T. (2005). Progression of Parkinson's disease following thalamic deep brain stimulation for tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *83*(5-6), 222-227. <https://doi.org/10.1159/000091953>
- Tasker, R. R. (1998). Ablative therapy for movement disorders. Does thalamotomy alter the course of Parkinson's disease? *Neurosurgery Clinics of North America*, *9*(2), 375-380.
- Tasker, R. R., Doorly, T., & Yamashiro, K. (1988). Thalamotomy in generalized dystonia. *Advances in Neurology*, *50*, 615-631.
- Tassorelli, C., Buscone, S., Sandrini, G., Pacchetti, C., Furnari, A., Zangaglia, R., Bartolo, M., Nappi, G., & Martignoni, E. (2009). The role of rehabilitation in deep brain

- stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease : A pilot study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(9), 675-681. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.03.006>
- Tettamanti, M., Rotondi, I., Perani, D., Scotti, G., Fazio, F., Cappa, S. F., & Moro, A. (2009). Syntax without language : Neurobiological evidence for cross-domain syntactic computations. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 45(7), 825-838. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.11.014>
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Treatment of Dystonia. *Neurotherapeutics*, 11(1), 139-152. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0231-4>
- Thobois, S., Mertens, P., Guenot, M., Hermier, M., Mollion, H., Bouvard, M., Chazot, G., Broussolle, E., & Sindou, M. (2002). Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : Clinical evaluation of 18 patients. *Journal of Neurology*, 249(5), 529-534. <https://doi.org/10.1007/s004150200059>
- Tian, H., Yu, Y., Zhen, X., Zhang, L., Yuan, Y., Zhang, B., & Wang, L. (2019). Long-Term Efficacy of Deep Brain Stimulation of Bilateral Globus Pallidus Internus in Primary Meige Syndrome. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 97(5-6), 356-361. <https://doi.org/10.1159/000504861>
- Timmermann, L., Pauls, K. a. M., Wieland, K., Jech, R., Kurlemann, G., Sharma, N., Gill, S. S., Haenggeli, C. A., Hayflick, S. J., Hogarth, P., Leenders, K. L., Limousin, P., Malanga, C. J., Moro, E., Ostrem, J. L., Revilla, F. J., Santens, P., Schnitzler, A., Tisch, S., ... Peker, S. (2010). Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation : Outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 3), 701-712. <https://doi.org/10.1093/brain/awq022>
- Timmermann, Lars, Jain, R., Chen, L., Maarouf, M., Barbe, M. T., Allert, N., Brücke, T., Kaiser, I., Beirer, S., Sejio, F., Suarez, E., Lozano, B., Haegelen, C., Vérin, M., Porta, M., Servello, D., Gill, S., Whone, A., Van Dyck, N., & Alesch, F. (2015). Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): A non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *The Lancet. Neurology*, 14(7), 693-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00087-3)
- Tisch, S., Zrinzo, L., Limousin, P., Bhatia, K. P., Quinn, N., Ashkan, K., & Hariz, M. (2007). Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(12), 1314-1319. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.109694>
- Tolleson, C., Pallavaram, S., Li, C., Fang, J., Phibbs, F., Konrad, P., Hedera, P., D'Haese, P.-F., Dawant, B. M., & Davis, T. L. (2015). The optimal pallidal target in deep brain stimulation for dystonia : A study using a functional atlas based on nonlinear image registration. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(1), 17-24. <https://doi.org/10.1159/000368441>

- Torkamani M, Jahanshahi M. 2014. Neuropsychological and neuropsychiatric features of dystonia and the impact of medical and surgical treatment. In A Troster (ed.) *Clinical Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders*, Oxford: Oxford University Press.
- Törnqvist, A. L., Schalén, L., & Rehncrona, S. (2005). Effects of different electrical parameter settings on the intelligibility of speech in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(4), 416-423. <https://doi.org/10.1002/mds.20348>
- Toyomura, A., Fujii, T., & Kuriki, S. (2011). Effect of external auditory pacing on the neural activity of stuttering speakers. *NeuroImage*, 57(4), 1507-1516. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.039>
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Frost, E., Pinto, S., Foltynie, T., Holl, E., Petersen, E., Roughton, M., Hariz, M. I., & Limousin, P. (2011). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, 76(1), 80-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e7d0>
- Tripoliti, E.; (2011) Effects of deep brain stimulation on speech in patients with Parkinson's disease and dystonia. Doctoral thesis , UCL, University College London.
- Tripoliti, Elina. (2007). Speech and Dystonia. In *Les dysarthries* (p. 422-427). Solal.
- Tripoliti, Elina, Limousin, P., Foltynie, T., Candelario, J., Aviles-Olmos, I., Hariz, M. I., & Zrinzo, L. (2014). Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(4), 532-538. <https://doi.org/10.1002/mds.25816>
- Tripoliti, Elina, Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Tisch, S., Frost, E., Borrell, E., Hariz, M. I., & Limousin, P. (2008). Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(16), 2377-2383. <https://doi.org/10.1002/mds.22296>
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Hattori, M., Kawabata, K., Hara, K., Ito, M., Fujimoto, Y., Nakatsubo, D., Maesawa, S., Kajita, Y., Katsuno, M., & Sobue, G. (2017). 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. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(12), 1547-1556. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1804-x>
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Ito, M., Hirayama, M., Yamamoto, M., Fujimoto, Y., Kajita, Y., Wakabayashi, T., & Sobue, G. (2015). Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its

- correlation with voice disorder. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 122(12), 1663-1672. <https://doi.org/10.1007/s00702-015-1436-y>
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Nakamura, R., Watanabe, H., Senda, J., Atsuta, N., Ito, M., Hirayama, M., Yamamoto, M., Fujimoto, Y., Kajita, Y., Wakabayashi, T., & Sobue, G. (2015). Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(8), 856-864. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308043>
- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span : The modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(2), 352-364. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp105>
- Umemura, A., Oka, Y., Yamamoto, K., Okita, K., Matsukawa, N., & Yamada, K. (2011). Complications of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 51(11), 749-755. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.749>
- Vaissière, J., & Michaud, A. (2006). Prosodic Constituents in French : A Data-Driven Approach. In Y. Kawaguchi, I. Fónagy, & T. Moriguchi (Éds.), *Usage-Based Linguistic Informatics* (Vol. 3, p. 47). John Benjamins Publishing Company. <https://doi.org/10.1075/ubli.3.05vai>
- Valldeoriola, F., Regidor, I., Minguez-Castellanos, A., Lezcano, E., Garcia-Ruiz, P., Rojo, A., Salvador, A., Castro, A., Grandas, F., Kulisevsky, J., Marti, M. J., Martinez-Martin, P., Relova, L., Rumia, J., Camara, A., Burguera, J. A., Linazasoro, G., de Val, J. L., Obeso, J., ... Grupo ESpanol para el ESTudio de la ESTimulacion PALidal en la DISTonia (GESPALDIS). (2010). Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia : Results of the Spanish multicentric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(1), 65-69. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.174342>
- Van Lancker Sidsis, D., Rogers, T., Godier, V., Tagliati, M., & Sidsis, J. J. (2010). Voice and fluency changes as a function of speech task and deep brain stimulation. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 53(5), 1167-1177. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2010/09-0154\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010/09-0154))
- Van Lier, S., Batens, K., Santens, P., Van Roost, D., Van Herreweghe, M., & De Letter, M. (2016). The influence of subthalamic nucleus stimulation on pragmatic language production in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, 116(2), 163-170. <https://doi.org/10.1007/s13760-015-0546-5>
- Vayssiere, N., van der Gaag, N., Cif, L., Hemm, S., Verdier, R., Frerebeau, P., & Coubes, P. (2004). Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *Journal of Neurosurgery*, 101(2), 181-188. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.2.0181>

- Vercueil, L. (2007). Les dystonies. In *Les dysarthries* (p. 407-414). Solal.
- Vidailhet, M., Jutras, M.-F., Grabli, D., & Roze, E. (2013). Deep brain stimulation for dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*(9), 1029-1042. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301714>
- Vidailhet, Marie, Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., Lagrange, C., Tézenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Detante, O., Pillon, B., Ardouin, C., Agid, Y., Destée, A., & Pollak, P. (2005). Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *New England Journal of Medicine*, *352*(5), 459-467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042187>
- Vidailhet, Marie, Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Lagrange, C., Yelnik, J., Bardinnet, E., Benabid, A.-L., Navarro, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Ardouin, C., Pillon, B., Dujardin, K., Hahn-Barma, V., Agid, Y., Destée, A., Pollak, P., & French SPIDY Study Group. (2007). Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia : A prospective 3 year follow-up study. *The Lancet. Neurology*, *6*(3), 223-229. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70035-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70035-2)
- Vitek, J. L., Chockkan, V., Zhang, J. Y., Kaneoke, Y., Evatt, M., DeLong, M. R., Triche, S., Mewes, K., Hashimoto, T., & Bakay, R. A. (1999). Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Annals of Neurology*, *46*(1), 22-35. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199907\)46:1<22::aid-ana6>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199907)46:1<22::aid-ana6>3.0.co;2-z)
- Vitek, Jerrold L. (2002). Pathophysiology of dystonia : A neuronal model. *Movement Disorders*, *17*(S3), S49-S62. <https://doi.org/10.1002/mds.10142>
- Volkman, J., Mueller, J., Deuschl, G., Kühn, A. A., Krauss, J. K., Poewe, W., Timmermann, L., Falk, D., Kupsch, A., Kivi, A., Schneider, G.-H., Schnitzler, A., Südmeyer, M., Voges, J., Wolters, A., Wittstock, M., Müller, J.-U., Hering, S., Eisner, W., ... DBS study group for dystonia. (2014). Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia : A randomised, sham-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, *13*(9), 875-884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70143-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70143-7)
- Volkman, J., Wolters, A., Kupsch, A., Müller, J., Kühn, A. A., Schneider, G.-H., Poewe, W., Hering, S., Eisner, W., Müller, J.-U., Deuschl, G., PINSKER, M. O., Skogseid, I.-M., Roeste, G. K., Krause, M., Tronnier, V., Schnitzler, A., Voges, J., Nikkhah, G., ... DBS study group for dystonia. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia : 5-year follow-up of a randomised trial. *The Lancet. Neurology*, *11*(12), 1029-1038. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70257-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70257-0)
- Walshe, M., Peach, R. K., & Miller, N. (2009). Dysarthria Impact Profile : Development of a scale to measure psychosocial effects. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *44*(5), 693-715. <https://doi.org/10.1080/13682820802317536>

- Wang, E. Q., Metman, L. V., Bakay, R. A. E., Arzbaecher, J., Bernard, B., & Corcos, D. M. (2006). Hemisphere-Specific Effects of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation on Speaking Rate and Articulatory Accuracy of Syllable Repetitions in Parkinson's Disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology, 14*(4), 323-334.
- Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care, 30*(6), 473-483.
- Watkins, K. E., Smith, S. M., Davis, S., & Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain: A Journal of Neurology, 131*(Pt 1), 50-59. <https://doi.org/10.1093/brain/awm241>
- Welter, M.-L., Mallet, L., Houeto, J.-L., Karachi, C., Czernecki, V., Cornu, P., Navarro, S., Pidoux, B., Dormont, D., Bardinet, E., Yelnik, J., Damier, P., & Agid, Y. (2008). Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Archives of Neurology, 65*(7), 952-957. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.7.952>
- Whelan, B.-M., Murdoch, B. E., Theodoros, D. G., Hall, B., & Silburn, P. (2003). Defining a role for the subthalamic nucleus within operative theoretical models of subcortical participation in language. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 74*(11), 1543-1550. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1543>
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2016). Deep Brain Stimulation for Movement Disorders of Basal Ganglia Origin : Restoring Function or Functionality? *Neurotherapeutics, 13*(2), 264-283. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0426-6>
- Willems, R. M., Ozyürek, A., & Hagoort, P. (2009). Differential roles for left inferior frontal and superior temporal cortex in multimodal integration of action and language. *NeuroImage, 47*(4), 1992-2004. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.066>
- Witjas, T., Carron, R., Krack, P., Eusebio, A., Vaugoyeau, M., Hariz, M., Azulay, J. P., & Régis, J. (2015). A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology, 85*(18), 1562-1568. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002087>
- Yilmaz, A., Sarac, E. T., Aydinli, F. E., Yildizgoren, M. T., Okuyucu, E. E., & Serarslan, Y. (2018). Investigating the effect of STN-DBS stimulation and different frequency settings on the acoustic-articulatory features of vowels. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 39*(10), 1683-1689. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3479-y>
- Zhang, J. G., Zhang, K., Ma, Y., Hu, W. H., Yang, A. C., Chu, J. S., Wu, S. T., Ge, M., Zhang, Y., & Wang, Z. C. (2006). Follow-up of bilateral subthalamic deep brain

- stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 99, 43-47. https://doi.org/10.1007/978-3-211-35205-2_8
- Zheng, Z. Z., Munhall, K. G., & Johnsrude, I. S. (2010). Functional overlap between regions involved in speech perception and in monitoring one's own voice during speech production. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(8), 1770-1781. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21324>
- Zhou, X. P., Lee, V. S., Wang, E. Q., & Jiang, J. J. (2009). Evaluation of the effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and levodopa treatment on parkinsonian voice using perturbation, nonlinear dynamic, and perceptual analysis. *Folia Phoniatica et Logopaedica: Official Organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 61(4), 189-199. <https://doi.org/10.1159/000227996>
- Zibetti, M., Moro, E., Krishna, V., Sammartino, F., Picillo, M., Munhoz, R. P., Lozano, A. M., & Fasano, A. (2016). Low-frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease : Long-term Outcome and Predictors. *Brain Stimulation*, 9(5), 774-779. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.017>
- Ziegler, W. (2002). Task-Related Factors in Oral Motor Control : Speech and Oral Diadochokinesis in Dysarthria and Apraxia of Speech. *Brain and Language*, 80(3), 556-575. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2614>
- Zyski, B. J., & Weisiger, B. E. (1987). Identification of dysarthria types based on perceptual analysis. *Journal of Communication Disorders*, 20(5), 367-378.

Annexes

Annexe 1 Auto-évaluations

SF-36

1.11 Qualité de vie

1.11.1 ***Medical Outcome Study Short Form - 36 (MOS SF-36)***

La SF-36 a été développée par Ware et Sherbourne en 1992 à partir du Medical Outcome Study (MOS), questionnaire englobant 149 items et élaboré pour évaluer la manière dont le système de santé américain affecte l'issue des soins.

La SF-36, ou MOS SF-36, est une échelle multidimensionnelle, générique, c'est-à-dire qui évalue l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge, et du traitement.

Cette échelle peut être administrée en auto- ou hétéro-questionnaire, et ne requiert que 5 à 10 minutes. Ses 36 items évaluent 8 dimensions (cf. Tableau 1) : activité physique (physical function : PF); limitations dues à l'état physique (role physical : RP); douleurs physiques (bodily pain : BP); santé perçue (general health : GH); vitalité (vitality : VT); vie et relation avec les autres (social function : SF); limitations dues à l'état physique (role emotional : RE); et santé psychique (mental health : MH) ainsi qu'une dimension particulière à savoir l'évaluation de la santé perçue comparée à un an auparavant (health thinking : HT).

Le questionnaire d'état de santé SF-36 est validé dans plusieurs langues, dont le français. C'est un score générique pour l'évaluation de la qualité de vie.

Le "Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores de la SF-36" est disponible en librairie Ed : Leplège, 2001.

Un score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) et un score moyen mental (MCS = Mental Composite Score) peuvent être calculés selon un algorithme établi. En dehors de l'évaluation quantitative par score moyen (MCS et PCS) nécessitant l'achat du manuel, on peut utiliser la SF-36, en comparant (recherche de corrélations) les scores des différents domaines de la SF-36 sur une population étudiée, avec ceux de la population normale (cf. Tableau 2), ou en cherchant des corrélations entre les scores des différents domaines de la SF-36 et d'autres variables explicatives médicales, fonctionnelles, sociales...

Comment répondre au questionnaire

Les questions qui suivent portent sur votre état de santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.



1/ **D**ans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :
1: Excellente **2**: Très bonne **3**: Bonne **4**: Médiocre **5**: Mauvaise

2/ **P**ar rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1**: Bien meilleur que l'an dernier **2**: Plutôt meilleur
3: À peu près pareil **4**: Plutôt moins bon
5: Beaucoup moins bon

3/ **V**oici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	OUI beaucoup limité (e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2



5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux (se) ou déprimé(e) :

	OUI	NON
A		
Avez vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles?	1	2
B		
Avez vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité?	1	2
C		
Avez vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude?	1	2

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

1: Pas du tout **2**: Un petit peu **3**: Moyennement **4**: Beaucoup **5**: Énormément

7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1: Nulle **2**: Très faible **3**: Faible
4: Moyenne **5**: Grande **6**: Très grande

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1: Pas du tout **2**: Un petit peu **3**: Moyennement **4**: Beaucoup **5**: Énormément



9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelque fois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
C						
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
D						
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
E						
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
F						
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
G						
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
H						
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
I						
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

1: En permanence

2: Une bonne partie du temps

3: De temps en temps

4: Rarement

5: Jamais



11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
A					
Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
B					
Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
C					
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
D					
Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Tableau 1 : résumé des concepts

Nom des échelles	Symboles	Résumé du contenu
Activité physique	PF	Mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
Limitations dues à l'état physique	RP	Mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes : mesure des limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser.
Douleurs physiques	BP	Mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée.
Santé perçue	GH	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
Vie et relation avec les autres	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
Santé psychique	MH	Auto-évaluation de la santé psychique: anxiété, dépression, bien-être (bonheur)?
Limitations dues à l'état psychique	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail bâclé.
Évolution de la santé perçue	HT	Évolution de la santé perçue comparée, d'une année à l'autre.

Tableau 2 : scores des domaines de la SF-36 de la population générale

Domaine	Moyenne	% Plancher	% Plafond	Écart type	Percentile 25 th	Médiane	Percentile 75 th
PF	84,45	0,6	34,5	21,19	80,00	95,00	100,00
RP	81,21	8,2	68,3	32,2	75,00	100,00	100,00
BP	73,39	0,0	29,1	23,73	52,00	74,00	100,00
GH	69,13	0,1	3,3	18,57	57,00	72,00	82,00
VT	59,96	0,1	1,3	18,05	50,00	60,00	75,00
SF	81,55	0,2	40,9	21,41	62,5	87,5	100,00
RE	82,13	8,9	71,8	32,15	66,7	100,00	100,00
MH	68,47	0,1	1,7	17,62	60,00	72,00	80,00



En dehors de l'évaluation quantitative par score (score résumé physique et psychique), nécessitant l'achat du manuel, on peut utiliser la SF-36 en composant (recherche de corrélations) les scores des différents domaines de la SF-36 sur une population étudiée, avec ceux de la population normale (Tableau 2), ou en cherchant des corrélations entre les scores des différents domaines de la SF-36 et d'autres variables explicatives médicales, fonctionnelles et sociales.

Références :

Ware J.E., Sherbourne C.D., 1992 ; Ware J.E., 1997.

Leplège A. et al., 1998 ; Leplège A., 2001.

McHorney C.A. et al., 1993 ; Perneger T.V. et al., 1995.

**APPENDIX 1 CRANIOCERVICAL DYSTONIA
QUESTIONNAIRE (CDQ-24) – ENGLISH VERSION**

**BECAUSE OF DYSTONIA, HOW OFTEN HAVE YOU
EXPERIENCED THE FOLLOWING IN THE PAST TWO
WEEKS**

**Please mark one answer per question and try to
answer each question.**

1. Have you had problems reading or watching TV?

- never/occasionally/sometimes/often/always

2. Has it been difficult for you to do things you like to do—
for example, leisure activities?

- never/occasionally/sometimes/often/always

3. Has it been difficult for you to control the symptoms of
Dystonia when you were nervous or under stress?

- never/occasionally/sometimes/often/always

4. Have you suffered from pain/a burning sensation in the
face, head, or neck region?

- never/occasionally/sometimes/often/always

5. Have you been prevented from falling asleep by pain or a
pulling sensation?

- never/occasionally/sometimes/often/always

6. Has it been difficult for you to do fine work with your
fingers—for example, writing, threading a needle?

- never/occasionally/sometimes/often/always

7. Have you avoided situations where many people were
present—for example, social events?

- never/occasionally/sometimes/often/always

8. Has your Dystonia made you feel uneasy in public?

- never/occasionally/sometimes/often/always

9. Have you felt the need to conceal your Dystonia from
other people?

- never/occasionally/sometimes/often/always

10. Have you worried about how other people react to you?

- never/occasionally/sometimes/often/always

-
11. Have you worried about your future?
- never/occasionally/sometimes/often/always
12. Have you felt afraid?
- never/occasionally/sometimes/often/always
13. Have you felt down or depressed?
- never/occasionally/sometimes/often/always
14. Have you been sad or on the verge of tears?
- never/occasionally/sometimes/often/always
15. Have you felt annoyed or bitter?
- never/occasionally/sometimes/often/always
16. Have you felt isolated or lonely because of your Dystonia?
- never/occasionally/sometimes/often/always
17. Have you had problems with close friends or your family due to your Dystonia?
- never/occasionally/sometimes/often/always
18. Have you felt unsure or tense with new people?
- never/occasionally/sometimes/often/always
19. Has it been difficult for you to keep up with the demands of your job or home life?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
 - Employed: yes/no
20. Have you experienced difficulty as a motorist or pedestrian?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
21. Have you felt hindered by pain/a burning sensation in the face, head or neck region?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
22. Have you felt you didn't look so good?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
23. Has your Dystonia had a negative effect on your family life?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
24. Has your Dystonia negatively affected the relationship with your partner?
- not at all/slightly/moderately/severely/very severely
 - Partner: yes/no

Annexe 2 Scripts pour l'intelligibilité

Extraction des mots et des phrases

```
#####
### save-small-files.praat
###
### Saves little sound files from one big sound file.
###
### Opens a soundfile as a LongSound object and reads in its associated TextGrid file.
###
### Extracts the portion of the sound file corresponding to all non-empty intervals on a specified tier,
### with an optional buffer on each end.
###
### Saves each extracted portion to a .wav file named:
### (<prefix><interval label>_<time_value><suffix>).wav
###
### NB: The time value (in seconds to two decimal places) of the beginning of the segment
### in the original sound file is included in the file name.
###
### This disambiguates between two tokens of the same word and also allows one to find the word
### in the longer sound file, if need be.
###
### Creates and saves a (optionally labelled) TextGrid file for each word.
###
### Creates a text file named:
### <original long sound file name>_list.txt
### that contains a list of all the .wav files created. Useful for keeping track of what came from where.
###
###
### Praat 4.3.29
###
### Pauline Welby welby@icp.inpg.fr
### October 28, 2004
### Adapted by Marie-Charlotte Cuartero
#####

# Go through tiers and extract info

select TextGrid 'baseName$'

nTiers = Get number of tiers
for i from 1 to 'nTiers'
  tname$ = Get tier name... 'i'

  if tname$ = ''tierName$''

    # Find non-empty intervals

    nInterv = Get number of intervals... 'i'
    for j from 1 to 'nInterv'
      lab$ = Get label of interval... 'i' 'j'
      if lab$ != ""

        # Get time values for start and end of the interval

        begwd = Get starting point... 'i' 'j'

        endwd = Get end point... 'i' 'j'

        # Add buffers, if specified

        begfile = 'begwd'-'margin'
        endfile = 'endwd'+'margin'

        # Create and save small .wav file

        select LongSound 'baseName$'

        Extract part... 'begfile' 'endfile' yes

        if append_time = 1

          Write to WAV file... 'outDir$'/'baseName$'-'begwd:2''lab$'.wav

        else

          Write to WAV file... 'outDir$'/'baseName$''lab$'.wav

        endif

      # Write label of each saved interval to a text file (keeps a record of origin of small soundfiles)

      fileappend 'outDir$'/'baseName$'_list.txt 'baseName$''lab$'.wav 'newline$'
```

Test d'intelligibilité

[[INFORMATION]

DATE=13/12/2018

AUTHOR=Marie-Charlotte Cuartero

VERSION=4.0.0.0

TITLE=Dystonie POST

[TRIAL_DATA]

FIELDS=<Colonne1>

TRIAL1=<01_GL_S1'enfant_habite.wav>
TRIAL2=<01_GL_S1'enfant_sedouche.wav>
TRIAL3=<01_GL_S1'enfant_paresse.wav>
TRIAL4=<01_GL_S1'enfant_baille.wav>
TRIAL5=<01_GL_S1'enfant_court.wav>
TRIAL6=<01_GL_S1'enfant_dit.wav>
TRIAL7=<01_GL_S1'enfant_emporte.wav>
TRIAL8=<01_GL_S1'enfant_forge.wav>
TRIAL9=<01_GL_S1'enfant_parle.wav>
TRIAL10=<02_CE_S1'enfant_assiège.wav>
TRIAL11=<02_CE_S1'enfant_dispose.wav>
TRIAL12=<02_CE_S1'enfant_habite.wav>
TRIAL13=<02_CE_S1'enfant_permet.wav>
TRIAL14=<02_CE_S1'enfant_sedouche.wav>
TRIAL15=<02_CE_S1'enfant_achète.wav>
TRIAL16=<02_CE_S1'enfant_baigne.wav>
TRIAL17=<02_CE_S1'enfant_décrit.wav>
TRIAL18=<02_CE_S1'enfant_dit.wav>
TRIAL19=<02_CE_S1'enfant_expire.wav>
TRIAL20=<03_ZM_S1'enfant_sedouche.wav>
TRIAL21=<03_ZM_S1'enfant_forme.wav>
TRIAL22=<03_ZM_S1'enfant_fraude.wav>
TRIAL23=<03_ZM_S1'enfant_passe.wav>
TRIAL24=<03_ZM_S1'enfant_achève.wav>
TRIAL25=<08_TM_S1'enfant_plisse.wav>
TRIAL26=<08_TM_S1'enfant_expire.wav>
TRIAL27=<08_TM_S1'enfant_achète.wav>
TRIAL28=<08_TM_S1'enfant_comprend.wav>
TRIAL29=<08_TM_S1'enfant_parle.wav>
TRIAL30=<08_TM_S1'enfant_écarte.wav>
TRIAL31=<08_TM_S1'enfant voit.wav>

[TRIAL_TEMPLATE]

T100 = SHOW_TEMPLATE <TemplateBlank.htm>

T110 = WAIT <1000>

T120 = SHOW_TEMPLATE <transcription_S.html>

T130 = PLAY_SOUND <#1>

T400 = START_CHRONO <WITHCOMMAND ID=200>

T500 = GET_RESPONSES <RESPONSE_BLOCK 1><NON_RESPONSE_AUTHORISED yes>

T850 = WAIT <100>

T900 = NEXT_TRIAL_AUTO

[SETTINGS_COMMON]

RESPONSE_ITEM1=<ITEM Text1>CORRECT

RESPONSE_ITEM2=<ITEM comprehension><VALUES 0 1 2 3>CORRECT

RESPONSE_FORMAT=<\${DATE_SUBJECT}<\${SUBJECT}<\${GROUP}<\${TRIAL}<#1><\${RESPONSE1}<\${RESPONSE2}>

INSTRUCTION_FORMAT=<consigne_intelligibility_S.html>

TRIAL_COMMANDS=<TRIAL_TEMPLATE>

[SETTINGS_GROUP1]

TRIAL_ORDER=<RANDOM 1-200>

[SETTINGS_GROUP2]

TRIAL_ORDER=<RANDOM 200-400>

[SETTINGS_GROUP3]

TRIAL_ORDER=<RANDOM 400-599>

Annexe 3 Extraction de la durée des segments pour le temps maximal de phonation

```
#Get relevant information from the textgrid (exclude non-labeled segments) and do measurements

select TextGrid 'soundName$'
number_of_intervals = Get number of intervals... 1

select Sound 'soundName$'
if speaker_gender$ == "Female"
  To Formant (burg)... 0.0025 5 5500 0.025 50
else
  To Formant (burg)... 0.0025 5 5000 0.025 50
endif

for s from 1 to 'number_of_intervals'
  select TextGrid 'soundName$'
  segment$ = Get label of interval... 1 s
  if segment$ <> ""
    startSeg = Get starting point... 1 s
    endSeg = Get end point... 1 s
    durSeg = 'endSeg' - 'startSeg'

    fileappend 'inDirectory$'outFiles$.txt 'soundName$',
      ...'segment$', 'startSeg', 'endSeg', 'durSeg',
      ...'newline$'

  endif
endfor
```

Annexe 4 Extraction des variables dépendantes pour la qualité de la voix

```
##get measurements.praat
##original script created by Christan Kroos, Rikke Bundgaard-Nielsen, Michael Tyler
##modified by Mark Antoniou
## C 2010 MARCS Auditory Laboratories
##adapted by Jasmin Sadat

# =====
# 1. Because of a bug in Praat 'Show intensity' cannot be scripted.
# 2. Open an editor on an arbitrary sound and make sure that 'Show intensity' is ticked before you run this script
# 3. The comma-separated file is a .txt file. Import this into Excel and use the text import wizard to change columns to text format where necessary.
# =====

#create list of filenames
clearinfo

form Parameters
  comment Directory that contains the original stimuli
  sentence inDirectory C:\Users\cuartero\Documents\THESE\donnees-ok\2s
  sentence filetype wav
  comment Name of the output csv file with the measurements
  sentence outFile measurements
  choice speaker_gender: 1
    button Female
    button Male
endform

Create Strings as file list... fileList 'inDirectory$'*.TextGrid

fileappend 'inDirectory$'outFiles$.txt sound name,
  ...segment,start,end,duration,mid,mean_f0,sd_f0,st,mean_energy,sd_energy,hnr,jitter,shimmer,
  ...'newline$'

#loop for all files
nFiles = Get number of strings
for d from 1 to nFiles

  #read in sound file (aif) and textgrid
  select Strings fileList
  fileName$ = Get string... d
  dotInd = rindex(fileName$, ".")
  soundName$ = left$(fileName$, dotInd - 1)
  printline Processing file 'soundName$'...
  Read from file... 'inDirectory$'soundName$.'filetype$'
  Read from file... 'inDirectory$'soundName$.Textgrid
```



```

select TextGrid 'soundNames'
number_of_intervals = Get number of intervals... 1

select Sound 'soundNames'
if speaker_genders$ == "Female"
  To Formant (burg)... 0.0025 5 5000 0.025 50
else
  To Formant (burg)... 0.0025 5 5000 0.025 50
endif

select Sound 'soundNames'
To Pitch... 0.01 60 400

select Sound 'soundNames'
To Intensity... 100 0 yes

select Sound 'soundNames'
To Harmonicity (cc)... 0.01 75 0.1 1

select Sound 'soundNames'
plus Pitch 'soundNames'
To PointProcess (cc)

for s from 1 to 'number_of_intervals'
  select TextGrid 'soundNames'
  segment$ = Get label of interval... 1 s
  if segment$ <> ""
    startSeg = Get starting point... 1 s
    endSeg = Get end point... 1 s
    durSeg = 'endSeg' - 'startSeg'
    midpoint = 'startSeg' + (('endSeg' - 'startSeg') / 2)

    select Pitch 'soundNames'
    mean_f0 = Get mean... 'startSeg' 'endSeg' Hertz
    select Pitch 'soundNames'
    sd_f0 = Get standard deviation... 'startSeg' 'endSeg' Hertz
    st = Get standard deviation: 'startSeg', 'endSeg', 'semitones'

    select Intensity 'soundNames'
    mean_energy = Get mean... 'startSeg' 'endSeg' energy
    select Intensity 'soundNames'
    sd_energy = Get standard deviation... 'startSeg' 'endSeg'

    select Harmonicity 'soundNames'
    hnr = Get mean... 'startSeg' 'endSeg'

    select Sound 'soundNames'
    plus Pitch 'soundNames'
    plus PointProcess 'soundNames'_'soundNames'
    voiceReports$ = Voice report... 'startSeg' 'endSeg' 60 400 1.3 1.6 0.03 0.45
    jitter = extractNumber (voiceReports$, "Jitter (local):")
    shimmer = extractNumber (voiceReports$, "Shimmer (local):")

    fileappend 'inDirectory$' 'outFiles'.txt 'soundNames',
      ... 'segments', 'startSeg', 'endSeg', 'durSeg', 'midpoint',
      ... 'mean_f0', 'sd_f0', 'st', 'mean_energy', 'sd_energy', 'hnr', 'jitter', 'shimmer',
      ... 'newline$'
  endif
endfor

```

Annexe 5 Annotation automatique des syllabes et des segments pour les diadococinésies

```

#####
#
# Praat Script Syllable Nuclei
# Copyright (C) 2008 Nivja de Jong and Ton Wempe
#
# This program is free software: you can redistribute it and/or modify
# it under the terms of the GNU General Public License as published by
# the Free Software Foundation, either version 3 of the License, or
# (at your option) any later version.
#
# This program is distributed in the hope that it will be useful,
# but WITHOUT ANY WARRANTY; without even the implied warranty of
# MERCHANTABILITY or FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. See the
# GNU General Public License for more details.
#
# You should have received a copy of the GNU General Public License
# along with this program. If not, see http://www.gnu.org/licenses/
#
#####
# modified 2010.09.17 by Hugo Quené, Ingrid Persoon, & Nivja de Jong
# Overview of changes:
# + change threshold-calculator: rather than using median, use the almost maximum
#   minus 25dB. (25 dB is in line with the standard setting to detect silence
#   in the "To TextGrid (silences)" function.
#   Almost maximum (.99 quantile) is used rather than maximum to avoid using
#   irrelevant non-speech sound-bursts.
# + add silence-information to calculate articulation rate and ASD (average syllable
#   duration.
#   NB: speech rate = number of syllables / total time
#       articulation rate = number of syllables / phonation time
# + remove max number of syllable nuclei
# + refer to objects by unique identifier, not by name
# + keep track of all created intermediate objects, select these explicitly,
#   then Remove
# + provide summary output in Info window
# + do not save TextGrid-file but leave it in Object-window for inspection
#   (if requested in startup-form)
# + allow Sound to have starting time different from zero
#   for Sound objects created with Extract (preserve times)
# + programming of checking loop for mindip adjusted
#   in the orig version, precedingtime was not modified if the peak was rejected !!
#   var precedingtime and precedingint renamed to currenttime and currentint
#
# + bug fixed concerning summing total pause, feb 28th 2011
#####

```

Annexe 6 Tableau des données individuelles de l'évaluation clinique BFMDRS en fonction des différentes conditions de stimulation

Patient	Condition	Yeux	Bouche	Parole & déglutition	Cou	Bras droit	Bras gauche	Tronc	Jambe droite	Jambe gauche	BFMDRS-Totale
P02	PRE	2	0	0	6	9	12	1	0	1	31
P02	GPI	0	0	0	1	6	4	1	0	0	12
P02	GPI + CM	0	0	0	1	6	4	1	0	1	13
P03	PRE	0	2	4	6	4	12	0	1	1	30
P03	GPI	0	0	4	0	2	6	0	0	0	12
P03	GPI + CM	0	0	4	0	2	6	0	0	0	12
P06	PRE	0	8	12	6	16	12	8	8	12	82
P06	GPI	0	2	6	3	6	4	3	3	8	35
P06	GPI + CM	0	2	6	3	9	4	4	1	8	37
P07	PRE	0	0	0	6	12	4	0	0	0	22
P07	GPI	0	0	0	6	4	2	0	0	0	12
P07	GPI + CM	0	0	0	4	6	2	0	0	0	12
P09	PRE	0	6	1	6	1	0	12	1	0	27
P09	GPI	1	2	2	8	0	0	0	0	0	13
P09	GPI + CM	1	2	1	4	0	0	12	1	0	20

Patient	Condition	Yeux	Bouche	Parole & déglutition	Cou	Bras droit	Bras gauche	Tronc	Jambe droite	Jambe gauche	BFMDRS-Totale
P01	PRE	0	5	9	8	8	12	12	12	8	74
P01	GPi	0	3	16	6	4	4	6	6	6	51
P01	GPi + NST	0	2	16	3	4	9	6	6	9	55
P04	PRE	1	1	2	2	4	2	4	4	4	23
P04	GPi	1	2	4	4	2	1	5	2	2	23
P04	GPi + NST	0	2	4	4	8	4	5	8	4	39
P05	PRE	1	0	6	4	9	9	12	12	12	65
P05	GPi	2	0	0	8	9	12	12	9	9	61
P05	GPi + NST	0	1	1	2	9	12	6	9	12	52
P08	PRE	0	0	2	4	1	0	4	2	1	14
P08	GPi	0	0	1	0	1	1	0	0	0	3
P08	GPi + NST	0	0	2	0	1	1	0	2	1	7
P10	PRE	0	6	1	3	6	3	12	8	6	45
P10	GPi	0	2	1	2	4	0	4	2	1	16
P10	GPi + NST	0	3	0	3	6	6	4	3	3	28
P11	PRE	1	1	0	8	0	0	0	0	0	10
P11	GPi	1	1	2	8	0	0	0	0	0	12
P11	GPi + NST	1	0	6	8	1	1	4	0	0	21

Annexe 7 Tableau des données individuelles des variables dépendantes acoustiques en fonction des différentes conditions de stimulation

Patient	Condition	Production de mots et de phrases		Voyelle /a/ tenue			Voyelle /a/ 3sec					/pataka/			Lecture du texte					
		Qualité parole	Intelligibilité	TMP	Arrêt vocaux	FO-SD	Coefficient FO	Intensité SD	Intensité moyenne	Jitter	Shimmer	HNHR	Débit articulaire	Index	Temps parole	Débit parole	Débit articulaire	FO-SD	Intensité moyenne	Intensité SD
P02	PRE	0.14	85.00	16.05	0.5	3.07	1.59	1.63	70.46	0.00	2.33	27.56	4.93	0.15	31.1	4.7	5.9	32.0	81.7	9.8
	GPI	0.67	66.67	20.30	0.00	3.41	1.66	1.09	79.55	0.00	2.00	30.33	4.83	0.08	28.5	5.3	6.1	29.9	71.8	9.9
	GPI + CM	0.62	81.67	na	na	2.61	1.31	1.70	78.97	0.00	2.33	27.91	5.63	0.12	30.7	4.8	5.9	26.7	81.6	9.8
P03	PRE	1.85	53.33	4.09	10.50	4.20	5.80	3.69	62.14	3.00	14.00	8.04	3.83	0.12	na	na	na	na	na	na
	GPI	2.49	36.84	6.04	8.50	2.24	1.92	3.84	56.10	1.00	9.00	5.75	3.15	0.15	na	na	na	na	na	0.19
	GPI + CM	2.43	30.00	4.40	9.50	45.35	42.41	2.27	46.04	4.00	25.00	0.51	3.33	0.08	na	na	na	na	na	na
P06	PRE	2.98	5.26	1.33	0.00	20.71	15.49	4.61	82.54	2.50	12.00	11.04	0.48	0.08	na	na	na	na	na	na
	GPI	2.79	7.02	4.68	0.00	8.27	4.15	0.63	88.70	0.67	1.00	20.66	4.22	0.06	na	na	na	na	na	0.00
	GPI + CM	2.76	1.67	3.48	0.00	4.53	2.55	1.70	61.24	0.67	3.00	20.88	1.68	0.15	na	na	na	na	na	na
P07	PRE	0.27	95.00	15.34	1.5	2.49	2.59	2.00	74.07	0.67	2.33	21.60	8.03	0.17	57.3	4.2	5.2	17.3	75.9	10.8
	GPI	0.42	73.58	6.88	0.00	1.82	1.92	1.32	81.29	0.50	2.00	20.20	5.94	0.20	56.8	4.4	5.3	13.8	78.6	0.08
	GPI + CM	0.17	98.33	12.63	0.00	1.42	1.49	1.02	80.37	0.00	1.67	22.86	7.70	0.17	55.6	4.3	5.3	13.8	74.8	6.1
P09	PRE	0.67	75.00	11.98	14.5	5.51	3.23	2.00	47.64	0.50	3.00	22.73	1.50	0.15	33.3	4.2	5.5	25.4	49.2	4.3
	GPI	0.78	90.00	8.13	5.50	3.10	2.84	0.88	51.73	7.50	24.50	0.77	4.50	0.16	45.1	3.3	4.4	22.9	82.5	-4.00
	GPI + CM	0.93	90.00	8.53	11.00	4.12	2.11	1.18	51.87	0.67	3.00	23.75	0.44	0.32	58.7	2.5	3.8	26.6	65.9	10.7

Patient	Condition	Production de mots et de phrases		Voyelle /a/ tenue		Voyelle /a/ 3sec						/pataka/			Lecture du texte					
		Qualité parole	Intelligibilité	TMP	Arrêt vocal	F0-SD	Coefficient F0	Intensité SD	Intensité moyenne	Jitter	Shimmer	HNR	Débit articulatoire	Index	Temps parole	Débit parole	Débit articulatoire	F0-SD	Intensité moyenne	Intensité SD
P01	PRE	2.13	65.00	4.31	1.50	36.38	20.72	4.29	71.84	2.00	19.00	7.90	4.25	0.78	79.7	3.0	4.0	33.9		6.3
	GPI + NST	2.18	53.33	2.98	0.00	4.52	2.38	0.52	74.93	0.00	13.00	14.56	3.63	0.05	na	na	na	na	na	na
P04	PRE	0.70	86.67	6.69	0.00	2.46	1.37	1.22	67.46	0.33	3.00	22.03	5.89	0.15	62.1	3.9	5.2	22.8	77.0	10.3
	GPI	0.80	65.00	9.38	0.00	2.08	1.10	1.73	75.22	0.33	2.67	24.39	5.84	0.14	61.4	4.3	5.3	25.2	79.4	5.38
P05	GPI + NST	0.46	88.33	10.35	0.00	1.46	0.77	1.09	82.11	0.33	2.67	22.77	6.69	0.08	58.2	4.2	5.1	26.8	80.1	3.0
	PRE	0.97	75.00	5.00	6.00	5.21	2.25	1.79	46.26	0.00	3.33	23.36	4.48	0.23	92.0	2.8	4.4	37.5	77.5	8.4
P08	GPI	1.13	70.00	5.41	7.00	5.09	2.24	1.16	44.63	1.00	3.50	21.18	4.58	0.20	64.6	4.0	4.8	24.3	72.4	4.95
	GPI + NST	1.13	88.89	6.74	7.00	2.92	1.32	0.99	46.62	0.00	1.50	28.04	5.07	0.21	89.8	2.9	4.0	30.5	81.8	8.3
P10	PRE	0.28	90.00	12.32	0.00	2.12	1.16	0.62	78.89	0.00	2.00	26.14	5.27	0.47	27.6	5.1	6.0	27.3	73.2	4.4
	GPI	0.26	86.67	7.53	1.50	0.41	0.65	0.81	46.11	0.00	21.00	3.86	5.92	0.46	28.1	4.9	5.8	34.1	75.7	4.58
	GPI + NST	0.45	88.89	13.08	13.00	1.87	1.03	1.37	47.81	0.33	2.33	23.66	5.29	0.24	33.9	4.2	5.0	33.5	75.5	9.7
P11	PRE	0.59	77.19	8.28	0.00	2.82	1.39	0.88	59.66	0.33	7.33	17.47	5.02	0.13	43.4	3.3	4.6	32.0	81.0	8.7
	GPI + NST	0.72	80.00	8.00	0.00	na	na	na	na	na	na	na	4.96	0.15	42.3	3.7	5.1	38.2	53.9	8.5
P11	PRE	0.33	80.00	14.63	0.00	4.34	2.51	1.77	72.75	1.00	5.50	18.36	5.89	0.06	65.0	3.6	4.6	31.9	64.9	12.5
	GPI	0.88	71.67	14.71	0.00	4.25	2.20	1.85	64.44	0.33	3.67	22.40	5.37	0.09	73.1	3.5	4.5	28.4	76.8	5.14
	GPI + NST	0.47	83.33	15.53	0.00	1.69	0.95	1.31	60.25	0.00	3.00	24.03	2.60	0.05	78.3	3.3	4.3	22.6	73.1	9.5

Résumé

Etude SPIDY3

OPTIMISATION DU BENEFICE THERAPEUTIQUE DANS LA DYSTONIE : IMPACT SUR LE HANDICAP ET LA QUALITE DE VIE

Stimulation pallidale ou/et stimulation d'une autre cible thérapeutique (randomisée thalamus ou noyau sub-thalamique)

Investigateur coordonnateur :

Professeur Marie Vidailhet, 47-83 Bd de l'hôpital, hôpital Pitié Salpêtrière
Fédération de Neurologie Bat Paul Castaigne 75013 Paris
Tel : 01-42-16-18-16 Fax : 01-42-16-19-58
Mail : marie.vidailhet@sat.aphp.fr

Prérequis

La maladie dystonique est une maladie rare qui représente un handicap élevé. Malgré des fonctions intellectuelles normales, ces sujets sont progressivement exclus, du fait de leur handicap, de leur milieu professionnel et social. Les traitements médicaux sont généralement inefficaces ce qui a conduit à proposer la neurostimulation du pallidum interne avec une amélioration moyenne de 50% et un bon ratio bénéfice risque. (*Groupe Spidy NEJM 2005, PHRC national*)

Toutefois, il persiste des questions non résolues :

1) un petit nombre de patients ont une réponse clinique faible ou nulle malgré des paramètres de stimulation et un positionnement des électrodes dans le pallidum comparables à ce qui est observé chez des patients très améliorés (amélioration >75%). Il est donc nécessaire d'optimiser le bénéfice thérapeutique en affinant la stratégie chirurgicale. L'abord d'autres cibles chirurgicales est une alternative thérapeutique potentielle. De plus, la combinaison de la stimulation pallidale (actuellement proposée chez tous les patients) et d'une deuxième cible de stimulation pourrait apporter un bénéfice supplémentaire et, pour certains patients, pallier une efficacité incomplète de la stimulation pallidale. Dans les deux cas, il s'agirait d'une augmentation de chances d'amélioration du handicap moteur des patients.

2) les facteurs prédictifs de la réponse à la neurostimulation ne sont pas connus mais le pattern de la dystonie semble jouer un rôle important. Il est nécessaire de développer de nouveaux outils pour détecter les facteurs cliniques prédictifs.

3) Cette chirurgie entraîne un bouleversement dans la vie des patients après de nombreuses années de handicap pendant la période scolaire ou professionnelle et les débuts de la vie sociale et affective. Ceci doit être évalué au moyen de différentes échelles de qualité de vie.

4) Bien que la dystonie soit essentiellement une maladie motrice, la neurostimulation de cibles concernées par la chirurgie fonctionnelle peut avoir un impact sur l'humeur ou le comportement (directement ou par diffusion de courant à une zone adjacente). Cette composante doit être évaluée.

Nous proposons une étude pilote, dans laquelle les patients bénéficieront d'une implantation bilatérale de deux électrodes de stimulation : cible A, pallidale interne dans la partie sensori-motrice (cible « classique ») et cible B, randomisée, thalamus ou noyau sub-thalamique (NST). L'évaluation se fait en double aveugle en comparant, par rapport à l'état préopératoire, les phases suivantes: absence de stimulation, stimulation de la cible A (pallidale), stimulation de la cible B (thalamus ou NST), combinaison des 2 cibles (A+B). Les phases de stimulation sont séparées par des périodes de wash-out.

L'objectif principal

Etudier, dans la dystonie, l'effet de la stimulation du thalamus (Voa /Vop) ou du NST et :

a) Rechercher si l'effet de la stimulation isolée de la cible B (thalamus ou NST) par rapport au stade pré-opératoire est similaire à celui obtenu par stimulation du pallidum (cible A) chez des patients qui bénéficient de 2 électrodes de stimulation implantées dans chaque hémisphère (cibles A+B).

b) Evaluer l'effet de la stimulation conjointe (A+B) pallidum+thalamus ou pallidum +NST.

Les objectifs secondaires :

a) Comparer les scores de dystonie (cross over) pour toutes les conditions de stimulation : placebo, condition stimulation du Gpi (cible A), condition stimulation du thalamus ou du NST (cible B seule) et condition stimulation du GPi + thalamus ou GPi + NST (cible A+B). (Analyse en double insu, cotation standardisée par cotateur extérieur à partir de vidéos);

b) Evaluer le retentissement sur les composantes de la qualité de vie;

c) Explorer un retentissement psychique de la stimulation des différentes cibles,

Critères d'inclusion

- Dystonie invalidante (focale sévère, segmentaire ou généralisée).
- Patient d'âge supérieur ou égal à 18 ans et inférieur ou égal à 65 ans ayant donné sa signature et son consentement éclairé après avoir reçu une information écrite sur le protocole de recherche
- Malade bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.
- Durée d'évolution de la dystonie supérieure à un an.
- Traitement pharmacologique stable depuis au moins un mois avant la chirurgie

Critères de non inclusion

- IRM ou scanner cérébral anormal
- Dystonies post-neuroleptiques, ou à cause vasculaire, traumatique ou métabolique
- Anomalie neurologique en dehors de la dystonie (des myoclonies ou un tremblement associés à la dystonie sont possibles)
- Personne sous tutelle, curatelle ou toute autre mesure administrative ou judiciaire de privation de droit et de liberté
- Femme enceinte ou allaitant ou ne prenant pas de moyen de contraception
- Troubles cognitifs sévères MMS < 24/30
- Pathologie psychiatrique évolutive
- Contre-indications aux examens nécessaires à l'inclusion ou aux traitements (en particulier contre-indication à l'IRM ou contre-indication anesthésique)
- Contre-indication chirurgicale

Nombre de patient

Il est prévu d'inclure dans cette étude 22 patients sur 9 centres.

Durée de l'étude

La durée de participation à l'étude pourra varier entre 12 et 15 mois. La durée des inclusions est de 36 mois soit une durée totale d'étude de 51 mois.

Conclusion

En conclusion, ce projet pilote devrait permettre d'évaluer assez rapidement sur un petit nombre de patients l'impact de stratégies thérapeutiques nouvelles (cibles randomisées thalamiques et sub-thalamiques) sur le handicap et sur la qualité de vie. En maintenant une cible thérapeutique pallidale, il n'y a pas de perte de chance thérapeutique pour le patient, le but de la mise en jeu de la deuxième cible de stimulation étant d'obtenir un effet additionnel.