

# Effets de la L-DOPA sur la dysprosodie et le fonctionnement laryngien de patients parkinsoniens

Ludovic Jankowski \*, Alain Purson \*, Bernard Teston \* & François Viallet \*‡

\* Laboratoire Parole et Langage

Université de Provence, 29 av. R. Schuman – 13621 Aix-en-Provence Cedex 1, France

Tél.: ++33 (0)4 42 95 36 39 - Fax: ++33 (0)4 42 59 50 96

Mél: ludovic.jankowski@lpl.univ-aix.fr - http://www.lpl.univ-aix.fr/~ludovic/

‡ Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Pays d'Aix

## ABSTRACT

The beneficial effects of L-DOPA medication on the global motor impairment in Parkinson's disease have been largely claimed and confirmed in a large series of papers. However, the effects on speech production still remain difficult to qualify on the basis of voice intelligibility. The aim of this study is to investigate the changes induced by a L-DOPA pharmacological treatment on prosodic parameters during a reading task, and voice efficiency in a population of 59 parkinsonian patients. The results of this study show a clear effect of L-DOPA treatment on mean fundamental frequency and intensity parameters, for both a reading task and a sustained vowel task. A statistically significant increase of mean  $F_0$  and mean intensity occurs after L-DOPA intake. The same comment can be made about the voice efficiency parameters. The intra oral pressure seems to be the most affected physiological parameter of speech production in Parkinson's disease.

## 1. INTRODUCTION

Au cours de la maladie de Parkinson, la perte progressive de l'intelligibilité de la parole est un élément qui affecte considérablement la qualité de vie. Parallèlement aux désordres moteurs liés à la maladie, la perte d'intelligibilité peut contribuer à aggraver l'état psychologique et l'isolement social des patients. De nos jours, cet aspect est pris en compte de manière plus systématique et approfondie dans la prise en charge des patients par les praticiens au cours d'interventions thérapeutiques médicamenteuses (L-DOPA) ou chirurgicale (stimulation des noyaux sous-thalamiques - STNS). Le but de cette étude est d'évaluer le déficit des différents paramètres physiologiques de la production de la parole pour en définir des méthodes de rééducation et en contrôler l'efficacité. D'une manière générale, les dysfonctionnements de la parole, ou dysarthries, d'un patient parkinsonien sont directement corrélés avec son état moteur défini dans l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)[1]. L'établissement de cet indice universellement utilisé ne tient pas assez compte de l'évaluation de la parole. En effet, elle n'intervient qu'au niveau d'un seul item parmi 14 autres et sa pondération

spécifique n'intervient que pour 4 des 108 points dans le calcul de l'UPDRS. Au delà de l'amélioration globale du score moteur par les traitements, il est nécessaire d'évaluer plus précisément leurs effets sur la production et l'intelligibilité de la parole. Au cours d'études précédentes, nous avons comparé les effets de la L-DOPA et de la STNS sur la prosodie de textes lus par des parkinsoniens [2, 3], puis sur la stabilité du vibrateur laryngien au cours de la production d'un /a/ tenu [4]. Les résultats constatés nous ont fait supposer que l'un des paramètres physiologiques les plus touchés par la maladie dans la production de la parole pouvait être la pression sous-glottique. L'objet de cette étude est donc de comparer les effets d'un traitement par L-DOPA sur la dysprosodie et sur le fonctionnement laryngien de patients parkinsoniens. Nous adoptons ici l'acception clinique du terme *dysprosodie*, à savoir toute atteinte de la voix portant sur les paramètres physiques de la prosodie (fréquence fondamentale et intensité principalement).

## 2. ETUDE EXPÉRIMENTALE

### 2.1. Méthodologie

#### Patients

La population de cette étude est constituée de 59 patients parkinsoniens de sexe masculin traités par L-DOPA. Chaque patient enregistre à deux reprises le même corpus dans deux états pharmacologiques distincts. Le premier enregistrement est effectué le matin après un sevrage de L-DOPA d'au moins 12 heures (condition OFF-DOPA). Un second enregistrement est réalisé plus tard dans la journée, après un délai minimum d'1 heure 30 à la suite de la prise de L-DOPA (condition ON). La posologie de la prise de L-DOPA est spécifique à chaque patient.

La table 1 contient : l'âge moyen des patients, la durée moyenne de la maladie au jour de l'enregistrement et les scores UPDRS OFF-DOPA et ON-DOPA établis par un neurologue immédiatement avant chaque enregistrement. Le score UPDRS est une évaluation de l'état moteur global du patient (sur 108 points), un score élevé traduisant un état moteur dégradé. Le score UPDRS intègre 14 items évalués successivement : la présence de tremblements, la rigidité des membres, etc., ainsi qu'un item évaluant la dégradation de la parole (de 0 pour une

parole normale à 4 pour une parole inintelligible) (cf. table 1). Un test  $t$  apparié permet de vérifier que l'état moteur des patients est significativement plus dégradé OFF-DOPA que ON-DOPA (écart moyen : 17,017, DDL = 58,  $t = 14,964$ ,  $p < 0,0001$ ).

De même, les évaluations de la parole conduisent à des scores plus défavorables OFF-DOPA (écart moyen : 0,491, DDL = 57,  $t = 7,236$ ,  $p < 0,0001$ ). Enfin, un psychologue hospitalier effectue sur le patient divers tests (en particulier, Mini Mental Score-MMS Evaluation et échelle d'évaluation de démence MATTIS) permettant de s'assurer du bon état cognitif des patients.

**Table 1 :** caractéristiques et scores moteurs moyens (écarts types) des patients (le détail de l'UPDRS d'un patient n'étant pas disponible,  $N = 58$  pour l'item de parole).

	$N$	OFF-DOPA	ON-DOPA
Âge des patients	59	64,02 (10,26)	
Durée de maladie	59	9,24 (5,73)	
UPDRS moyen	59	32,52 (10,23)	15,51 (8,97)
Item Parole moyen	58	1,43 (0,80)	0,94 (0,79)

## Corpus

Pour les acquisitions du corpus de cette étude, nous avons utilisé le système EVA2 [5] de SQ-Lab, qui a été développé pour permettre une évaluation multi-paramétrique des pathologies de la voix et de la parole. Trois types de tâches ont été enregistrés pour chaque patient :

- **/a/ tenu :** on demande au patient de produire la voyelle /a/ *recto tono* pendant 5 secondes. Le système EVA2 enregistre le signal acoustique et le débit d'air buccal par l'intermédiaire d'un masque en silicone appliqué sur le bas du visage. Diverses statistiques sont calculées automatiquement sur une fenêtre d'analyse de 1 seconde : la  $F_0$  moyenne et son coefficient de variation, le jitter absolu qui constitue un indice de variabilité à court terme du vibrateur laryngé, l'intensité moyenne et son coefficient de variation, le débit d'air buccal moyen et son coefficient de variation, la fuite glottique (indiquant la quantité d'air nécessaire pour produire un décibel) et le rapport Harmonique/Bruit qui évalue par une méthode temporelle le degré de signal vocal périodique par rapport au bruit.

- **Lecture :** le patient lit à haute voix, et sans consigne spécifique, un extrait de *La chèvre de Monsieur Seguin* (A. Daudet). La lecture est enregistrée sur un canal acoustique. La durée d'enregistrement est d'une minute environ. Le système EVA2 calcule de façon automatique diverses statistiques, dont la moyenne de la fréquence fondamentale et son coefficient de variation. La  $F_0$  est détectée selon une méthode AMDF (Average Mean Difference Function). Ensuite une modélisation de la fréquence fondamentale est effectuée par l'algorithme MOMEL [6], qui assigne un *point-cible* pour chaque

changement de direction de la  $F_0$ . Les points-cibles sont interpolés par une fonction de type spline quadratique. L'utilisation de la modélisation permet de ne pas tenir compte des effets liés à la micrométrie. Aussi, les statistiques de  $F_0$  obtenues sont-elles calculées à partir de cette courbe.

- **Evaluation de l'efficacité glottique :** le patient produit à débit constant la phrase « Papa ne m'a pas parlé de beau-papa » en ménageant une prise de souffle entre chaque répétition. Le dispositif d'enregistrement comprend un canal acoustique et deux canaux aérodynamiques : le débit d'air buccal (DAB, cf. supra) et la pression intra-orale (PIO), mesurée au moyen d'une sonde maintenue entre les incisives par le patient pendant la production. Pour chaque enregistrement, une mesure de pression intra-orale, d'intensité moyenne et de débit d'air buccal est faite sur la seconde syllabe du premier mot (cf. figure 1). Pendant la tenue d'une occlusive sourde, la glotte est ouverte et les pressions intra-orale et sous-glottique s'équilibrent. La mesure de pression intra-orale effectuée sur la tenue de l'occlusive sourde permet donc une évaluation de la pression sous-glottique. Enfin, à partir de ces mesures sont calculés : le rendement glottique (dB/hPa), l'efficacité glottique (dB/(hPa\*dm<sup>3</sup>/s)) et la résistance glottique (hPa/(dm<sup>3</sup>/s)).

## Analyses statistiques

Pour chacun des paramètres retenus (cf. table 2), nous avons procédé à un test d'hypothèse  $t$  de Student apparié unilatéral comparant les mesures faites en condition OFF-DOPA et ON-DOPA. Selon le paramètre, on teste l'hypothèse, soit que la mesure effectuée en condition ON est supérieure à celle effectuée en OFF (test unilatéral gauche), soit qu'elle est inférieure (test unilatéral droit).

Pour les deux premières tâches (lecture et /a/ tenu), les analyses ont été réalisées sur une population de 59 patients (à l'exception du rapport Harmonique/Bruit pour lequel une paire de mesures est manquante). La tâche d'évaluation de l'efficacité glottique comprend un sous-échantillon de 37 patients.

Une première série d'analyses a été effectuée sur la population globale (59 patients). Toutefois, il est apparu que cette population comportait un certain nombre de patients au profil atypique. Il a été constaté qu'avec l'allongement de la durée de maladie, d'une part, les scores UPDRS augmentent tant OFF-DOPA que ON-DOPA et, d'autre part, que les scores OFF-DOPA et ON-DOPA tendent à converger. 76,271% des patients ont moins de 12,6 ans de durée de maladie et présentent des scores UPDRS homogènes. Nous avons donc reconduit les mêmes analyses sur une sous-population de patients malades depuis moins de 12 ans (44 individus, et 29 pour la tâche d'évaluation de l'efficacité glottique). La table 2 présente les résultats des analyses pour la sous-population (toutefois, les analyses significatives à  $\alpha = 0,05$  pour la population complète sont indiquées par un astérisque).

**Table 2 :** tests-*t* de Student appariés pour  $N = 44$  patients dont la durée de maladie est inférieure à 12 ans. Les astérisques indiquent les tests également significatifs à  $\alpha = 0,05$  pour  $N = 59$  patients. (Voir le texte au sujet du nombre de Degrés de Liberté.)

Tâche	Paramètre	Test	Moyenne (E. T.) OFF-DOPA	Moyenne (E. T.) ON-DOPA	Ecart moyen	DDL	<i>t</i>	<i>p</i>
/a/ tenu	F <sub>0</sub> moyenne (Hz)	Unilat. G.	118,048 (22,761)	122,43 (22,397)	-4,382	43	-2,104	<b>0,0206*</b>
	CV F <sub>0</sub> (%)	Unilat. G.	1,298 (0,65)	1,373 (0,811)	-0,075	43	-0,589	0,2795
	Jitter absolu (Hz)	Unilat. D.	0,768 (1,047)	0,747 (1,087)	0,021	43	0,098	0,4613
	Intensité moyenne (dB)	Unilat. G.	71,925 (5,242)	73,746 (5,331)	-1,821	43	-2,89	<b>0,0030*</b>
	CV intensité (%)	Unilat. D.	1,221 (0,526)	1,168 (0,528)	0,054	43	0,617	0,2701
	Fuite glottique (cm <sup>3</sup> /s/dB)	Unilat. G.	2,389 (0,934)	2,652 (1,011)	-0,263	43	-2,484	<b>0,0085</b>
	DAB (dm <sup>3</sup> /s)	Unilat. G.	0,166 (0,074)	0,197 (0,081)	-0,031	43	-2,588	<b>0,0066</b>
	CV DAB (%)	Unilat. D.	6,313 (3,477)	6,236 (2,865)	0,077	43	0,158	0,4374
	Rapport H/B (dB)	Unilat. G.	14,111 (7,449)	14,702 (6,037)	-0,591	42	-0,717	0,2388
Lecture	F <sub>0</sub> moyenne (Hz)	Unilat. G.	129,836 (21,594)	135,023 (20,421)	-5,186	43	-3,232	<b>0,0012*</b>
	CV F <sub>0</sub> (%)	Unilat. D.	14,432 (5,688)	14,200 (6,401)	0,232	43	0,271	0,3940
Évaluation de l'efficacité glottique	PIO (hPa)	Unilat. G.	7,079 (1,824)	8,279 (3,083)	-1,200	28	-3,182	<b>0,0018*</b>
	Intensité moyenne (dB)	Unilat. G.	75,441 (4,597)	76,928 (4,924)	-1,486	28	-2,501	<b>0,0093*</b>
	DAB moyen (dm <sup>3</sup> /s)	Unilat. G.	0,232 (0,071)	0,249 (0,088)	-0,017	28	-1,619	0,0583
	Rendement glottique (dB/hPa)	Unilat. D.	11,212 (2,341)	10,141 (2,579)	1,076	28	3,529	<b>0,0007</b>
	Efficacité glottique (dB/(hPa*dm <sup>3</sup> /s))	Unilat. D.	54,121 (23,501)	46,465 (21,097)	7,656	28	2,315	<b>0,0141</b>
	Résistance glottique (hPa/(dm <sup>3</sup> /s))	Unilat. G.	33,013 (11,908)	35,103 (11,547)	-2,090	28	-1,259	0,1092

## 2.2. Résultats

Pour la tâche du /a/ tenu, on observe une augmentation significative de la F<sub>0</sub> moyenne et de l'intensité moyenne ON-DOPA. En outre, les mesures de débit d'air buccal moyen et de fuite glottique présentent également une augmentation significative ON-DOPA. Pour la tâche d'évaluation de l'efficacité glottique, l'intensité moyenne et la pression intra-orale augmentent également de façon significative ON-DOPA. Le débit d'air buccal moyen suit cette tendance, sans toutefois atteindre le seuil de significativité. Quant au rendement glottique et à l'efficacité glottique, les valeurs sont significativement plus élevées OFF-DOPA. Enfin, les tendances observées au niveau de la F<sub>0</sub> pour la tâche du /a/ tenu et

de l'efficacité glottique se retrouvent en lecture : la F<sub>0</sub> augmente significativement ON-DOPA.

## 3. CONCLUSION

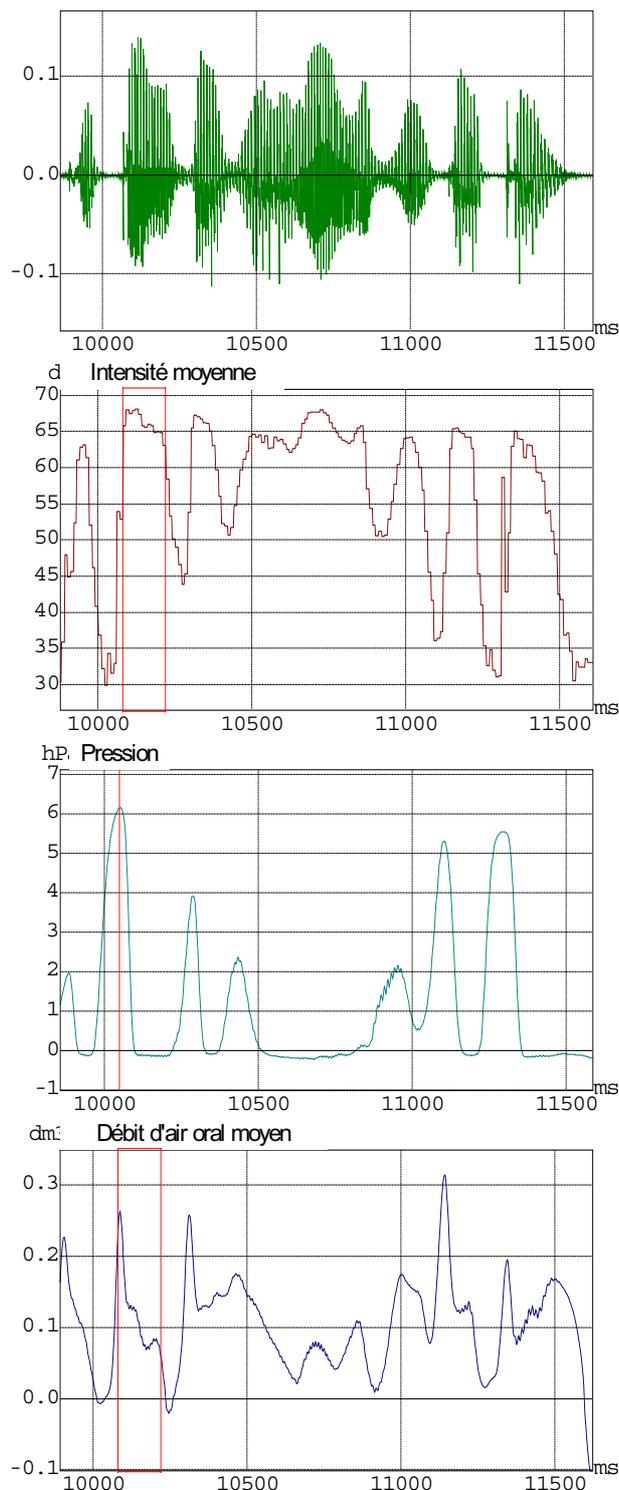
Ces résultats confirment, sur une population bien plus vaste que précédemment, les résultats déjà obtenus pour des tâches de lecture et de /a/ tenu [4 et 7]. La tâche d'évaluation de l'efficacité glottique fournit des paramètres importants qui permettent de rendre compte des différences entre les états OFF et ON-DOPA chez les patients : la pression intra-orale et, dans une moindre mesure, le débit d'air buccal. Le rôle de la pression intra-orale dans la dysprosodie parkinsonienne a été évoqué dans des travaux antérieurs (e.g. [8]) sans pour autant avoir été confirmé

expérimentalement. La L-DOPA améliore l'état moteur global du patient (donc du système pneumo-phonique) et contribue à restaurer un bon contrôle de la pression sous-glottique qui permet de ramener les mesures de  $F_0$  et d'intensité vers des valeurs proches de la normale, y compris dans une tâche de lecture [3, 4]. On doit noter que les mesures d'efficacité et rendement glottiques, tout en étant discriminantes entre les états ON et OFF ont des valeurs inverses à ce que l'on attend. Ceci est dû au fait que leur calcul n'est pas homogène avec l'intensité acoustique exprimée en dB, qui est une échelle perceptuelle. Nous nous proposons d'améliorer les calculs de ces mesures dans ce sens, à l'avenir.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Fahn, R.L. Elston and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In *Recent developments in Parkinson's disease 2*, S. Fahn; C.D. Marsden; D.B. Calne; M. Goldstein (eds.). New Jersey, Mcmillan, 153-163. 1987.
- [2] B. Teston, A. Ghio et F. Viallet. Evaluation objective de la dysprosodie des pathologies neurologiques: critères de différenciation diagnostique et suivi longitudinal en fonction des prises en charge thérapeutiques. *Actes des 23èmes JEP*. Aussois, 441-444, 2000.
- [3] F. Viallet, B. Teston, L. Jankowski, A. Purson, J.C. Peragut, J. Régis and T. Witjas. Effects of Pharmacological versus Electrophysiological Treatments on Parkinsonian Dysprosody. *Proceedings of Speech Prosody 2002*, Aix, 679-682, 2002.
- [4] L. Jankowski, B. Teston, A. Purson, T. Witjas, J.-C. Peragut, F. Viallet, J. Régis. Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinsonian Patients and Laryngeal Contribution to Voice and Speech: An Acoustic Analysis. *7<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Miami, 2002.
- [5] B. Teston and B. Galindo. A diagnostic and rehabilitation aid workstation for speech and voice pathologies. *Proceedings of Eurospeech*. Madrid, 1883-1886, 1995.
- [6] D.J. Hirst and R. Espesser. Automatic modelling of fundamental frequency using a quadratic spline function. *Travaux de l'Institut de Phonétique d'Aix*, 15, 71-85, 1993.
- [7] F. Viallet, A. Purson, L. Jankowski, T. Witjas, J. Régis, J.-C. Pérabut, B. Teston. The effects of subthalamic nucleus stimulation on dysprosody in parkinsonian patients: An acoustic analysis. *Proceedings of the 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology*, Denver, 13-20 avril 2002. *Neurology*, A58-A59, 2002.

- [8] J. Jiang, E. Lin, J. Wang and D.J. Hanson. Glottographic measure before and after levodopa treatment in Parkinson's disease. *Laryngoscope* 109, 1287-1294. 1999.



**Figure 1 :** Evaluation de l'efficacité glottique sur la phrase « Papa ne m'a pas parlé de beau papa », par les paramètres d'intensité, de pression intra-orale et de débit d'air buccal.