

RÉSUMÉ:

Dans le cadre des pathologies du mouvement, telles que la maladie de Parkinson, des troubles moteurs de la parole peuvent être présents. Nous nous sommes intéressés aux moyens de traiter la maladie de Parkinson et avons ciblé notre recherche sur la stimulation du noyau subthalamique (NST) car c'est une technique novatrice et efficace. Cependant, des effets secondaires peuvent être constatés tels que la possible aggravation de la dysarthrie. Notre objectif est ici de décrire les effets de la stimulation du NST sur la dysarthrie par le biais d'une revue de la littérature. Pour inventorier les études ayant rapporté des données sur la question, nous avons recherché les articles issus du moteur de recherche « Pubmed » portant sur notre sujet (recherche effectuée en novembre 2007) et retenu les articles rédigés en anglais, publiés dans des revues internationales à comité de lecture. Nous n'avons pas jugé nécessaire de mettre une limitation dans le temps dû au fait que la technique chirurgicale est assez récente (1993). Grâce à ces articles nous avons pu avoir une vision plus complète de la technique et surtout de ses effets. Nous les avons classés en deux sous groupes : les articles concluant sur les effets bénéfiques et ceux rapportant des effets délétères. La lecture de ces articles nous a amenés à considérer l'importance des critères de sélection des patients et de l'ajustement des paramètres de stimulation afin d'optimiser les effets de la stimulation du NST sur la dysarthrie.

MOTS-CLÉS:

Maladie de Parkinson - Dysarthrie - Stimulation cérébrale profonde - Noyau subthalamique - Effets indésirables.

LA DYSARTHRIE PARKINSONNIENNE EFFETS DE LA STIMULATION DU NOYAU SUBTHALAMIQUE: REVUE DE LA LITTÉRATURE

par Gaëlle FILLATRE, Serge PINTO

SUMMARY: *Dysarthria in Parkinson's disease. Effects of subthalamic nucleus stimulation: literature review.*

Among the numerous symptoms underlying movement disorders such as Parkinson's disease, motor speech impairments can be present. We were interested in the means of treating Parkinson's disease and targeted our research on subthalamic nucleus (STN) stimulation since it is an innovative and effective technique. However, among possible side effects can be noted the possible exacerbation of dysarthric speech. Our objective is to describe the effects of STN stimulation on dysarthria by means of a literature review. To inventory the studies having reported data on the question, we sought articles from the « Pubmed » search engine on our subject (research carried out in November 2007) and selected the articles written in English, published in international peer-review journals. We did not consider any time limitation for our research since the surgical technique is rather recent (1993). Thanks to these articles, we could have a more complete vision of the technique and notably of its effects. We classified those in two sub-groups : articles concluding on beneficial effects and those reporting deleterious effects. The reading of these articles led us to consider the importance of the selection criteria of the patients and the adjustment of the stimulation parameters in order to optimize the effects of STN stimulation on dysarthria.

KEY-WORDS:

Parkinson's disease - Dysarthria - Deep brain stimulation - Subthalamic nucleus - Side effects.

Pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson (MP), plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles: les traitements pharmacologiques d'une part et les traitements chirurgicaux d'autre part. La chirurgie est souvent proposée lorsque le traitement dopaminergique (L-dopa) devient insuffisant. Avant même l'apparition de la L-dopa, certaines interventions chirurgicales comme la thalamotomie, la pallidotomie et la subthalamotomie étaient couramment pratiquées. Ces techniques lésionnelles, qui sont irréversibles, ont pour principe la destruction partielle/totale d'un noyau, réduisant ainsi l'activité anormale de cette structure. Souvent, des effets secondaires néfastes sont associés à ces gestes chirurgicaux. Ils sont irréversibles, à l'image de la chirurgie, et limitent par conséquent la pratique de ces interventions. Depuis la fin des années 80, la stimulation cérébrale profonde est maintenant proposée à des patients souffrant de fluctuations et de mouvements involontaires, reflétant ainsi le renouveau de la chirurgie dans la MP. Une ou deux électrodes (stimulation unilatérale ou bilatérale) sont implantées par repérage stéréotaxique dans le cerveau du patient et sont reliées à un stimulateur. Des impulsions électriques à haute fréquence sont envoyées dans la structure-cible afin de modifier son activité. La région stimulée fait partie des noyaux gris centraux (NGC), dont l'activité globale est également modifiée, résultant en la modulation du message délivré au thalamus. La stimulation est réversible et adaptable au patient par réglage des paramètres de stimulation. L'efficacité de la méthode dépend de la zone ciblée. De nombreuses recherches ont démontré l'efficacité de cette méthode appliquée sur différents noyaux (ex. noyau ventral intermédiaire du thalamus, ou VIM; pallidum interne, ou GPi). Des recherches menées sur le modèle de singe « parkinsonien » ont révélé l'hyperactivité du noyau subthalamique (NST) dans les NGC. Ce constat a conduit des équipes de chercheurs à considérer ce noyau en tant que cible de stimulation potentielle chez des patients souffrant de MP. De fait, nous avons pu constater que la stimulation du NST* est capable d'enrayer les symptômes caractéristiques de la MP. Elle permet même une réduction du traitement médicamenteux, réduisant ainsi les dyskinésies et les fluctuations induites par la L-dopa. Cette technique permet une amélioration des gestes de la vie quotidienne et de la motricité globale de l'ordre de 60 %*.

*Pollak et coll., 1993

*Limousin et coll., 1998

En 1995, l'utilisation de la stimulation du NST est pour la première fois rapportée par l'équipe de Grenoble. Elle est utilisée pour une population restreinte de patients présentant des fluctuations motrices et pour lesquels le traitement médicamenteux n'est plus optimal. La stimulation du NST tend à montrer le plus d'efficacité sur les signes moteurs: la bradykinésie, la rigidité, le tremblement et la marche*. L'état général et mental du patient doit être optimal pour la chirurgie. L'amélioration des symptômes moteurs révèle l'importance du rôle du NST dans le système des NGC. Cependant, certains effets néfastes (cognitifs, comportementaux, axiaux) peuvent également être constatés après stimulation. L'objectif de notre travail présenté ici est de traiter en détail l'effet de la stimulation du NST sur les troubles de la parole de la MP. Pour structurer notre démarche, nous aborderons les études rapportées selon le mode d'investigation utilisé (analyses instrumentales, perceptives, de la fluence verbale, en imagerie cérébrale fonctionnelle) avant de discuter la place de la prise en charge orthophonique chez ce type de patients particuliers que sont les patients parkinsoniens « stimulés ».

*Limousin et coll., 1998

EFFETS DE LA STIMULATION DU NST SUR LA PAROLE DANS LA MP: LES EXPÉRIMENTATIONS

• Analyses instrumentales

Pour estimer les effets de la stimulation du NST sur la parole, les études menées s'appuient notamment sur la mesure de différents paramètres de la voix et de la motricité

orofaciale. Des analyses acoustiques sur la fréquence fondamentale (Fo), l'intensité et l'intonation ont été effectuées. La variabilité de la Fo indique l'activité des muscles laryngés responsables du contrôle du contour intonatif et de l'adduction des cordes vocales. Généralement, chez les patients parkinsoniens, on constate une diminution de variation de la Fo, c'est-à-dire une réduction de l'efficacité des muscles laryngés due à une rigidité musculaire. Après stimulation du NST, l'intensité et la variabilité de la Fo sont modérément améliorées. L'amélioration de la fréquence fondamentale entraîne une intonation moins monotone*. Gentil et coll.** vont même jusqu'à qualifier l'intonation « plus riche » donnant l'impression d'une voix normale. D'ailleurs, les patients obtiennent de meilleurs scores lors de l'évaluation de leur motricité générale* mesurée à partir de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*. Les patients parkinsoniens réduisent leur temps de pause après stimulation du NST: l'une des explications est que la stimulation peut rétablir une meilleure adduction des cordes vocales et ainsi augmenter les volumes inspiratoire et expiratoire. L'étude de Gentil et coll.* sur les données phonatoires confirme ses précédentes conclusions et maintient l'effet bénéfique de la stimulation du NST sur la Fo, la durée de pause et l'intonation; elle montre par ailleurs une meilleure durée maximale de phonation.

La stimulation du NST influencerait positivement la voix, mais qu'en est-il de l'articulation supralaryngée? Pour analyser l'articulation d'un patient parkinsonien, les forces engendrées par les organes articulatoires tels que les lèvres et la langue peuvent être mesurées grâce à des transducteurs de force. Grâce à ce type d'analyse, l'étude de Gentil et coll.* n'a révélé aucune différence entre les forces volontaires maximales de sujets témoins et de patients parkinsoniens. Toutefois, une amélioration des forces des lèvres de 74 % et de 66 % pour la langue (Figure 1) a été constatée, ainsi que la réduction des temps de réaction chez les patients stimulés.

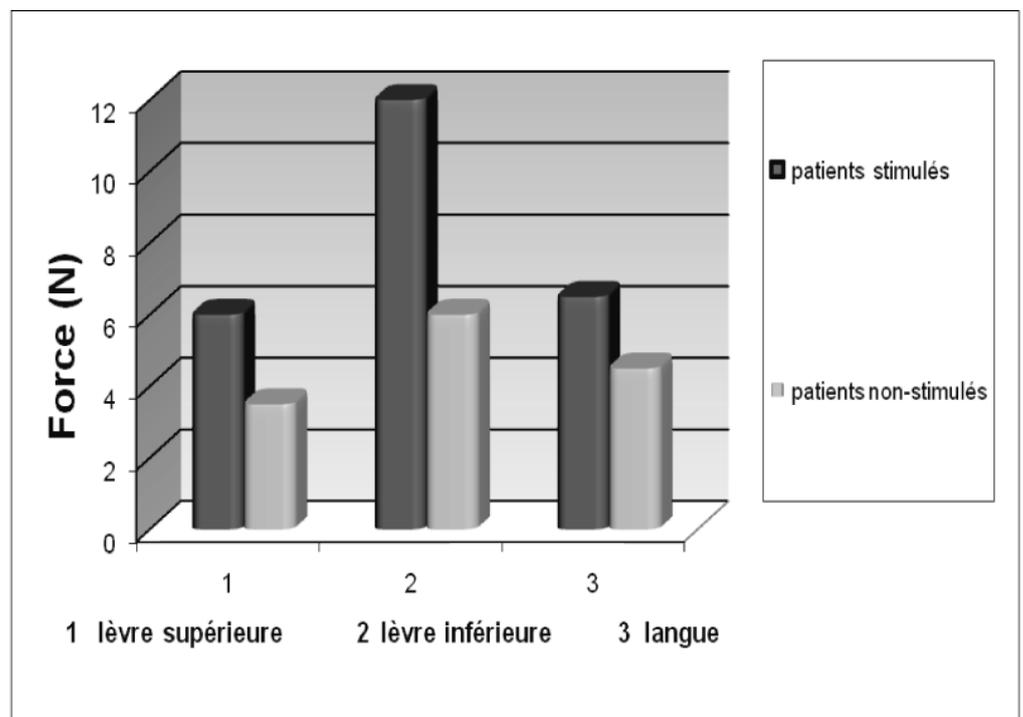


Figure 1 : Forces des organes articulatoires (lèvres supérieure et inférieure, langue) mesurées chez des patients parkinsoniens avec stimulation du NST en marche et à l'arrêt*.

L'accroissement des forces articulatoires contribue à la diminution de la bradykinésie, ce qui expliquerait en partie une plus grande précision des mouvements articulatoires.

*Dromey et coll., 2000 **2001

*Dromey, 2000 ; Gentil, 2001

*Fahn, 1987

*2003

*2003

*Adapté de Gentil et coll., 2003

Pinto et coll.* ajoutent aux précédents paramètres la mesure de la précision du pic de la force et de la phase de tenue de la force chez 26 patients parkinsoniens. En concordance avec les autres études, ils observent une amélioration de tous les composants sous-jacents à la production de la parole (paramètres de phonation, Fo et mobilité des organes articulatoires) permettant une amélioration de l'initiation et de l'exécution des mouvements orofaciaux lors d'une stimulation bilatérale du NST. Les fonctions respiratoires, phonatoires et articulatoires sont améliorées ayant ainsi une répercussion favorable sur la production de parole. La stimulation du NST permettrait donc une meilleure activité musculaire*, reflétant la modulation bénéfique des structures neuronales impliquées dans la production de parole* et la possible amélioration des symptômes axiaux tels que la dysarthrie*. Néanmoins les résultats de Dromey et coll.** montrent des effets limités sur l'intensité et la fréquence vocale, même si dans cette étude, les auteurs précisent qu'il n'y avait pas de patients avec une sévère dysarthrie.

Ces études présentent des mesures réalisées sur des paramètres isolés de la parole et/ou de la voix. En général, la stimulation du NST semble bénéfique vis-à-vis de ces paramètres individualisés. Cependant, concernant la parole dans son ensemble, les résultats peuvent devenir fortement mitigés. La stimulation peut s'avérer inefficace chez des patients ayant des difficultés de diction ou une parole indistincte*; elle peut aussi aggraver une dysarthrie déjà existante* ou engendrer une dysarthrie qualifiée de stimulation-dépendante*. Il est important, dans ce contexte, de considérer des mesures d'intelligibilité.

• Etudes perceptives

L'amélioration des symptômes moteurs et des organes articulatoires suggère que la stimulation du NST peut être bénéfique non seulement sur les fonctions motrices mais aussi sur les symptômes axiaux comme la parole*. Il apparaît, d'après l'étude de Limousin et coll.*, que les symptômes axiaux (troubles de la marche, de la posture, dysarthrie,...) sont effectivement améliorés, d'après l'évaluation clinique et perceptive de l'UPDRS. Cette observation est confirmée par Rousseaux et coll.*, qui notent une amélioration de la mobilité des lèvres et de la langue, de la durée d'expiration et de l'intensité, reflétant une meilleure intelligibilité de la voix.

A contrario, d'autres études semblent montrer qu'après stimulation du NST, le niveau d'intelligibilité peut s'aggraver*. Le temps de pause est plus long, la voix plus monotone, il y a des difficultés d'articulation et une accélération de la vitesse de parole, ce qui accentue la sensation d'inintelligibilité*. Rousseaux et coll.** en déduisent que l'intelligibilité n'est pas associée à une réduction des capacités motrices élémentaires puisque la mobilité des lèvres, de la langue et autres acteurs musculaires impliqués dans la parole est améliorée.

L'intelligibilité rend compte de la coordination des activités motrices se produisant dans les différentes parties du système phonologique articulatoire sous-tendant la production de parole et non pas du contrôle individuel des divers composants de la production. Dans l'étude de Törnqvist et coll.*, la perte d'intelligibilité pourrait être due soit au mauvais placement des électrodes, soit à une trop haute fréquence, soit enfin à une amplitude de stimulation inadéquate. Les auteurs constatent, en fonction des paramètres de stimulation, une amélioration des composants de la parole mais pas d'impact global sur la dysarthrie. Cette influence non bénéfique sur l'intelligibilité est à mettre en relation avec la localisation des électrodes. De plus, une amplitude de stimulation élevée tout comme une trop haute fréquence tendent à générer des effets indésirables. D'après l'expérience de Rizzone et coll.*, le seuil d'efficacité se situerait à 90 Hz; au-delà de 130-170 Hz, des effets indésirables tels que paresthésies, contractions musculaires, dyskinésies ou autres manifestations peuvent apparaître. Les auteurs ajoutent que leur recherche prouve que l'activation de fibres inhibées, afférentes dans le NST, joue un rôle important dans l'efficacité thérapeutique de la méthode.

*2003

*Gentil et coll., 1999

*Gentil et coll., 2003

*Pinto et coll., 2003 **2000

*Gentil et coll., 1999

*Pinto et coll., 2003, 2005

*Pinto et coll., 2005

*Bejjani et coll., 2000

*1998

*2004

*Rousseaux et coll., 2004 ;
Santens et coll., 2003 ; Törnqvist
et coll., 2005

*Rousseaux et coll., 2004 **2004

*2005

*2001

• Fluence verbale

*2002

Thobois et coll.* rapportent même que la stimulation n'a pas d'influence foncièrement positive sur les tâches cognitives et qu'elle peut même aggraver la performance de certaines fonctions, comme la fluence verbale. Cette dernière diminuerait nettement avec stimulation du NST et plusieurs explications sont proposées* :

*Brusa et coll., 2001

- l'altération de la connectique neuronale lors du geste chirurgical, du fait de la trajectoire parasagittale d'implantation des électrodes, passant près du cortex cingulaire antérieur ; la diminution de la fluence verbale sous-tend un dysfonctionnement préfrontal, vraisemblablement dû à la trajectoire de l'implantation des électrodes de stimulation qui pourrait créer une rupture du circuit fronto-striatal ;
- l'altération du versant cognitif du circuit cortico-subcortico-cortical ; la diminution des capacités intentionnelles, reflet du possible dysfonctionnement des interactions entre zones cognitives (lobe frontal, dont gyrus inférieur gauche), AMS (Air Motrice Supplémentaire) et cortex sensorimoteur *via* le relais des NGC ;
- l'altération du versant moteur du circuit cortico-subcortico-cortical* ; les difficultés motrices orofaciales (dysarthrie) contribueraient fortement à la baisse de fluence verbale.

*Pinto et coll., 2005

La modulation d'activité des NGC résultant de la stimulation du NST aurait donc une influence délétère à la fois sur les aspects cognitif (diminution de la fluence verbale) et moteur (dysarthrie). De plus, d'autres tâches cognitives sont concernées par cette aggravation stimulation-induite*. A ce phénomène, peut s'ajouter également l'effet délétère d'une trop haute fréquence de stimulation : la stimulation pourrait se propager à l'intérieur et à l'extérieur du NST pouvant avoir une influence sur le contrôle de la fluence verbale*. D'autre part, la trajectoire d'implantation peut contribuer à ce déclin, nuancant la responsabilité directe de la stimulation. Quelques cas de troubles du comportement ou de psychose post-stimulation cérébrale profonde renforcent cette hypothèse*.

*De Gaspari et coll., 2006 ; Saint-Cyr et coll., 2000

*De Gaspari et coll., 2006

*De Gaspari et coll., 2006

• Maintien de l'effet de la stimulation du NST à long terme

La persistance ou l'apparition d'une dysarthrie après chirurgie est un des effets néfastes connus dans le traitement de la MP*. On remarque un maintien de l'efficacité de la stimulation du NST sur la motricité globale après 30 mois¹, 4 ans² et 5 ans³ ; mais pas sur la parole (Figure 2)⁴. Parfois, des troubles de la parole apparaissent dès la première année de stimulation⁵. L'aggravation de la dysarthrie peut survenir par un mauvais placement des électrodes de stimulation⁶, concomitante aux autres symptômes axiaux⁷ ou même participant à un déclin cognitif inhérent à la progression de la maladie⁸. Dans toutes ces études, la stimulation du NST est bénéfique sur le tremblement, la posture et l'akinésie mais parallèlement, provoque une détérioration souvent permanente de déficits déjà existants. C'est pourquoi il faut suivre de près l'évolution des symptômes cognitifs⁹ et déterminer la période idéale pour opérer le patient¹⁰.

*Pinto et coll., 2004a

¹Romito et coll., 2002 ; Krause et coll., 2001

²Ostergaard, Sunde, 2006 ; Rodriguez-Oroz et coll., 2005

³Schüpbach et coll., 2005

⁴Pinto et coll., 2003

⁵Thobois et coll., 2002 ; Pinto et coll., 2003 ; Rodriguez-Oroz et coll., 2005

⁶Pinto et coll., 2005 ; Krause, 2001

⁷Dès la première année : Ostergaard, Sunde, 2006 ; Krack et coll., 2003

⁸Schüpbach et coll., 2005 ; Hariz et coll., 2000

⁹Ostergaard, Sunde, 2006

¹⁰Rodriguez-Oroz et coll., 2005

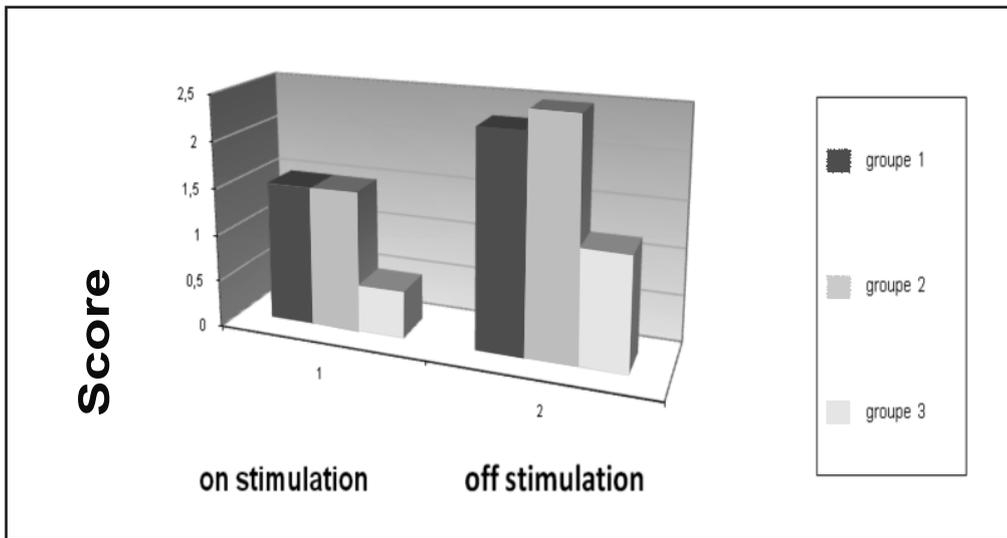


Figure 2: Score de l'item « parole » de l'UPDRS, on et off stimulation, chez 3 groupes de patients parkinsoniens opérés* depuis 3 mois (groupe 1), 1-2 ans (groupe 2) et 3-5 ans (groupe 3).

*Adapté de Pinto et coll., 2003

Il résulte de ces études des résultats divergents car les critères de recrutement sont variables et les populations hétérogènes. Il apparaît paradoxal que d'un côté la stimulation puisse améliorer différentes composantes de la parole et de l'autre, aggraver l'intelligibilité de celle-ci. C'est pourquoi Pinto et coll.* suggèrent que la stimulation du NST n'agit pas sur la coordination complexe des diverses composantes de la parole. La dysarthrie est rarement atténuée dans ces études entraînant des complications dans la vie du patient. Il est vrai que la progression de la maladie et de la dysarthrie associée est en partie causée par les lésions apparaissant dans les zones non dopaminergiques et par conséquent non-sensibles à la L-dopa*; vraisemblablement, la stimulation du NST ne permettrait pas non plus de pallier ces troubles d'origine multimodale. On observe sur le long terme une réduction du dosage de L-dopa (variable selon les personnes) mais les troubles axiaux, dont la dysarthrie, tendent à s'aggraver, rendant peu probable un effet neuro-protecteur de ce type de chirurgie. L'évaluation et l'ajustement des paramètres de stimulation apparaissent essentiels pour éviter une exacerbation des effets délétères.

*2005

*Agid et coll., 1990

EFFETS DE LA STIMULATION DU NST SUR LA PAROLE DANS LA MP: UNE BONNE PRATIQUE ?

• Critères diagnostiques

Afin de rendre compte de toute la complexité des effets de la stimulation du NST, il est intéressant de se pencher sur la méthodologie des études et la sélection des patients. La majorité des études trouvées dans la littérature sont des séries de cas. Même si la population bénéficiant de la stimulation grandit de jour en jour, le nombre de patients étudiés dans la littérature demeure restreint et peu uniforme. La description des critères de sélection manque souvent d'exhaustivité, il n'est donc pas facile de comparer les populations étudiées. On observe aussi une variabilité du mode opératoire : la technique chirurgicale, dépendante de chaque centre d'implantation, n'est pas standardisée. Le geste chirurgical n'est pas anodin, des complications post-opératoires peuvent survenir expliquant certains effets observés chez certains groupes de patients. Il n'y a pas non plus de procédure systématique pour confirmer la bonne localisation des électrodes ; certains procèdent toutefois à des IRM ou des radiographies.

*2000

Tout ceci ne permet pas de comparer en toute rigueur les résultats des différentes études. C'est pourquoi la conférence de consensus de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) sur la MP (critères diagnostiques et thérapeutiques*) recommande pour la sélection des patients les critères d'inclusion/exclusion suivants :

- patients présentant une MP diagnostiquée depuis 5 ans ;
- patients pour lesquels le tremblement non contrôlé par le traitement pharmacologique représente l'essentiel de la symptomatologie ;
- patients présentant des fluctuations motrices majeures avec des blocages prolongés et des dyskinésies sévères ;
- persistance d'une bonne sensibilité à la L-dopa ;
- absence de déficit cognitif/psychiatrique et de pathologies associés.

*Defer et coll., 1999
**2001

Ces critères suivent par ailleurs les recommandations du CAPSIT-PD (Core Assessment Program For Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease)* et du MSAC (Medical Service Advisory Committee)**.

• Optimisation des paramètres de stimulation

Les paramètres de stimulation sont variables et individuels, ajustables pour chaque patient. Le courant délivré par les électrodes de stimulation peut être modulé via 4 paramètres principaux : l'intensité du courant (défini en volts), la fréquence de la stimulation (définie en Hz), la largeur de l'impulsion électrique (définie en microsecondes) et enfin, la localisation de la stimulation *via* le choix d'un plot de contact parmi quatre possibles, situés à l'extrémité de l'électrode. Un réglage inadéquat des paramètres peut causer de sévères perturbations. Des troubles psychiatriques ou psychologiques tels que dépression, démence, hallucination, troubles obsessionnels compulsifs, défaut de concentration, chutes, changement d'humeur, troubles du sommeil, de la libido, troubles cognitifs, dysarthries, dysphagies, apraxies, etc. sont autant d'effets secondaires ayant été observés de manière sporadique et associés au mauvais paramétrage de la stimulation*. Certains effets néfastes peuvent être stoppés chez certains patients en réajustant les paramètres de la stimulation du NST*.

*Lang et coll., 2003 ; Koller et coll., 1999

*Thobois et coll., 2002 ; Pinto et coll., 2005

Une approche en stimulation bilatérale est possible dans la MP, alors qu'elle était contre-indiquée auparavant lors des chirurgies lésionnelles, essentiellement de par la survenue d'importantes complications, au niveau de la parole notamment. Il est par ailleurs souvent préférable de procéder à une stimulation bilatérale (54 % d'efficacité) plutôt qu'une stimulation unilatérale (23 %). Les études de Santens et coll.* et Wang et coll.** discutent les effets de la stimulation unilatérale du NST, dans les hémisphères gauche ou droit, au niveau de la parole. Les résultats montrent qu'il y a une différence significative entre les deux stimulations unilatérales : la stimulation du NST gauche aurait des effets fortement nuisibles sur la prosodie, l'articulation et l'intelligibilité alors que dans le cas d'une stimulation droite, il n'y aurait pas d'effets négatifs. Bien que l'hémisphère gauche se caractérise par son rôle dominant dans le langage, les auteurs suggèrent que certaines tâches de parole dépendent de l'équilibre bilatéral du système des NGC. Il apparaît que la stimulation bilatérale du NST est plus appropriée au niveau de la parole. Cependant les effets indésirables occasionnés par la stimulation gauche ne sont pas toujours contrebalancés par la stimulation bilatérale, ils peuvent persister. Par ailleurs, la stimulation gauche n'altère pas les mouvements des membres. Ainsi, cela corrobore l'hypothèse qu'il y a bien des dysfonctionnements différents selon que l'activité soit portée sur la parole ou le contrôle des mouvements.

*2003 **2003

*Jarraya et coll., 2003

Il ne faut cependant pas oublier que certains effets indésirables peuvent aussi être dus à la chirurgie elle-même. La morbidité chirurgicale est liée à des complications ischémiques ou à des hémorragies susceptibles de laisser persister de lourdes séquelles*. Le suivi post-opératoire doit être optimal, tout comme l'ajustement des paramètres de la stimulation. Le matériel implanté, lourd et coûteux, n'est pas sans risque de perturbation : la batterie se décharge progressivement et il faut la remplacer le moment venu (le temps

d'efficacité de la batterie est dépendante des paramètres, variable donc d'un patient à l'autre), des risques d'érosion au niveau des connecteurs, des câbles de connexion et/ou de la batterie sont aussi possibles, entraînant parfois des infections nécessitant l'ablation et la réimplantation du matériel*. La mortalité, difficile à chiffrer, reste tout de même très faible, inférieure à 1 %*.

• Synergie d'action des thérapeutiques

Les résultats obtenus tendent à montrer que la L-dopa et la stimulation du NST ont des effets fonctionnels semblables sur la dysarthrie parkinsonienne, malgré une variabilité inhérente à la nature et à la localisation de la stimulation. Concernant la synergie d'action des thérapeutiques, certains auteurs constatent que la L-dopa améliore légèrement l'item *parole* de l'UPDRS après stimulation du NST*, tandis que pour d'autres, la dysarthrie ne répond plus à la L-dopa : la parole faisant partie des symptômes axiaux, elle suit l'évolution de la maladie et devient de moins en moins réceptive à la L-dopa*. Cette diminution d'effet de la L-dopa aurait l'avantage indirect de diminuer les dyskinésies induites par le traitement*. Dans ce contexte, le but de l'ajustement thérapeutique post-chirurgical est d'acquiescer une amélioration maximale des symptômes avec un minimum d'effets secondaires et de réduire la médication. La variabilité des réponses à la L-dopa entre les symptômes moteurs et d'autres symptômes (axiaux par exemple) suggère la possibilité que certains (les premiers) soient exclusivement dus aux lésions dopaminergiques alors que les seconds, comme la dysarthrie, résulteraient aussi de lésions non-dopaminergiques.

Romito et coll.* démontrent la nécessité de continuer à prescrire la L-dopa par une série d'observations réalisées sur des patients placés expérimentalement dans 4 conditions thérapeutiques : on médication/off stimulation, off médication/off stimulation, off médication/on stimulation et on médication/on stimulation. Il s'est avéré que les résultats on médication/on stimulation étaient les meilleurs. Lors d'une discussion engagée par Vingerhoets et coll.* sur l'administration de la L-dopa en complément de la stimulation du NST, Lang et Berney* concluent sur la nécessité de continuer à la prescrire. Berney et coll.* préconisent de moindres quantités après stimulation du NST. Celle-ci permet de diminuer les doses de L-dopa et d'optimiser ainsi son utilisation : l'aggravation de la dysarthrie serait en effet deux fois moins fréquente sans médication, Lang* ajoutant même que la dysarthrie peut être aggravée par la prise excessive de médicaments. L'aggravation de la dysarthrie peut aussi s'expliquer par des dyskinésies induites par l'action simultanée des deux traitements [L-dopa + stimulation du NST]*.

Il est primordial d'assurer aux patients « stimulés » un suivi régulier post-opératoire afin de vérifier le bon fonctionnement de la stimulation. Schulz et coll.*, ainsi que Deuschl et coll.*, préconisent la réintroduction de L-dopa et une thérapie orthophonique intensive de type LSVT® (Lee Silverman Voice Treatment).

• Prise en charge orthophonique de la dysarthrie chez les patients parkinsoniens « stimulés »

Les principales anomalies constatées dans les troubles de la parole de la MP sont : une aprosodie, un défaut d'articulation portant sur les consonnes et une diminution de la qualité de la voix. Cette dysarthrie consiste en une incoordination motrice des organes phonatoires, d'où une dysfluente sous la forme d'un bredouillement avec démarrage difficile et variations de débit. Les trois fonctions principales de la phonation sont touchées à savoir : la respiration, la vibration et l'articulation. Les troubles de la voix atteignent ses trois caractéristiques acoustiques : la hauteur, l'intensité et le timbre. La hauteur de la voix est perturbée rendant la voix monotone, caractéristique, avec une tendance à augmenter la hauteur de l'émission sonore et un caractère aigu par hypertonie de certains

*Koller et coll., 1999

*Jarraya et coll., 2003

*Krause et coll., 2001

*Pinto et coll., 2003 ; Krack et coll., 2003

*Volkman, 2004

*2002

*2002

*Lang et coll., 2003 ; Berney et coll., 2003
*2003

*Lang et coll., 2003

*Pinto et coll., 2005

*2000

*2006

*Locco, 2004

muscles (thyro-aryténoïdiens). L'intensité s'affaiblit pouvant aller jusqu'au chuchotement, rendant la voix pratiquement inaudible. Le timbre est souvent sourd, voilé et couvert, tantôt soufflé, parfois nasillard. Le rythme et le débit sont altérés. Le démarrage de la parole est hésitant avec répétition d'une syllabe suivie parfois d'un blocage. Il peut s'y ajouter une palilalie ou une tachylalie. L'articulation est entravée par l'akinésie et la rigidité des muscles orofaciaux avec défaut de coordination entre l'émission sonore et l'articulation ; par exemple la distinction entre les voyelles et les consonnes se fait mal. Le patient a tendance à sonoriser seulement les consonnes, en particulier les occlusives*. La durée des pauses entre les mots se raccourcit.

Par conséquent, l'évolution de la maladie nécessite souvent d'avoir recours à un orthophoniste. La rééducation orthophonique de la dysarthrie dans la MP est d'abord fondée sur une incitation motrice volontaire. Cette pratique du contrôle volontaire, souvent rapidement efficace, entraîne des modifications durables du comportement. L'auto-contrôle est souvent conseillé, le patient s'évalue lui-même, vérifie et prend conscience des erreurs répétitives ; ainsi il peut mieux les corriger. La pratique de la relaxation avec contrôle des adaptations posturales est une deuxième option. Ces différents exercices demandent la participation active du patient qui doit continuer sa rééducation en dehors des séances. Il doit donc être volontaire et soutenu par son entourage. Les techniques abordées font travailler la maîtrise musculaire, la décontraction, l'entraînement à la verticalité, la mimique et l'expression faciale qui accompagnent le discours. L'apprentissage du contrôle respiratoire et du souffle phonatoire, associé à l'éducation de l'antagonisme diaphragme/muscles abdominaux, permettent d'obtenir une pression contrôlée et économique du flux d'air. À chaque séance, des exercices vocaux et articulatoires sont effectués, en particulier voix projetée et voix chantée. Il est essentiel d'informer l'entourage du patient sur l'utilité de ces exercices car l'aspect psychologique, l'éducation et la participation de l'entourage proche sont des facteurs très importants pour la motivation du patient et le succès de la méthode. Chaque patient présente une altération de la voix qui lui est propre et il est nécessaire d'adapter la rééducation en fonction de ses troubles et de ses attentes. La rééducation orthophonique permet souvent d'obtenir un bénéfice immédiat grâce à l'incitation motrice volontaire, avec au moins une amélioration de l'intelligibilité. Il faut aussi veiller à favoriser l'autonomie du patient et fixer avec lui les objectifs de rééducation.

*Ramig et coll., 1994

De nombreux patients parkinsoniens, de l'ordre de 70 %, se plaignent de troubles de la parole ou de la déglutition*. Ils peuvent bénéficier d'une méthode conçue spécialement pour eux et avec eux, la LSVT®, développée par Lorraine Ramig, chercheuse, et Carolyn Bonitati, orthophoniste. La LSVT® est un stage thérapeutique intense qui dure une heure par jour pendant 4 semaines et qui apprend aux patients parkinsoniens à contrôler la force nécessaire pour parler normalement à voix haute. Cette méthode insiste sur les besoins communicationnels propres du patient, tout en prenant en compte ses aptitudes personnelles. L'objectif est d'améliorer au quotidien sa qualité de vie. La forte activité de recherche théorique et clinique supportant la LSVT® a démontré des résultats substantiels :

- amélioration de la force vocale,
- amélioration de l'intelligibilité,
- plus grande expression faciale,
- amélioration de la capacité à saliver,
- réorganisation cérébrale fonctionnelle.

*Ramig et coll., 2001

Des données expérimentales de plus de 15 ans ont ainsi permis de documenter le fait que la LSVT® était efficace. Les effets bénéfiques du traitement persistent jusqu'à 2 ans*, ce qui fait de la LSVT® une méthode-clé dans le traitement des troubles de la parole de la MP. Dans une récente étude en neuro-imagerie fonctionnelle réalisée chez des patients parkinsoniens, les activations cérébrales ont été mesurées durant une tâche de production de parole avant et après une thérapie LSVT®*. Des anomalies d'activations céré-

*Liotti et coll., 2003

brales apparaissent durant la tâche, dont une hyperactivation du cortex primaire moteur et prémoteur avant le traitement. Après traitement LSVT®, ces dysfonctionnements ont tendance à se normaliser, suggérant une réorganisation cérébrale fonctionnelle, probablement induite par le caractère intensif de la méthode.

La rééducation des troubles de la parole est peu prescrite au début de la maladie. Elle se justifie plus tard lorsque le patient ou l'entourage est gêné par une perte de l'intelligibilité. Les meilleurs résultats sont observés chez les patients très motivés, exempts de troubles cognitifs, qui acceptent de poursuivre les exercices par eux-mêmes*. Néanmoins la revue de la littérature rendant compte des effets de ces thérapies sur la dysarthrie des patients parkinsoniens « stimulés » demeure succincte (voire inexistante). Ce manque de données significatives apparaît urgent à combler. En théorie, la prise en charge ne devrait pas différer entre un patient traité de manière classique (L-dopa ou autres traitements pharmacologiques) ou par stimulation cérébrale profonde. Toutefois, la compréhension des mécanismes d'action de la stimulation sur le NST offre des arguments en faveur d'une modification substantielle des activations cérébrales sous-tendant la production de parole*. Ces modifications pourraient gêner les techniques de prise en charge classique, qui nécessiteraient alors d'être ajustées (tout comme les paramètres de stimulation) selon que le patient est stimulé ou non. Les thérapies engagées pourraient donc être envisagées sous un autre jour, devant interagir avec les autres traitements (pharmacologique et stimulation) dans le cadre d'une prise en charge multimodale de la dysarthrie chez le patient parkinsonien.

MÉCANISME D'ACTION DE LA STIMULATION DU NST SUR LA DYSARTHRIE PARKINSONNIENNE

Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle se sont penchées sur les conséquences du traitement chirurgical sur les activations cérébrales. Par rapport au modèle de dysfonctionnement des NGC dans la MP*, la stimulation du NST peut renverser le processus d'inhibition du GPi vers le thalamus et donc améliorer l'activation corticale. En effet, la stimulation du NST accroît l'activation de l'AMS, du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC), du thalamus et du putamen*. En revanche, la dysarthrie dans la MP est associée à un manque d'activation du cortex orofacial droit et du cervelet, ainsi qu'à une hyperactivation de l'AMS, du cortex DLPFC, du cortex prémoteur supérieur droit et de l'insula gauche ; ces constatations mettent en exergue les deux types de structures cérébrales impliquées dans les deux circuits neuronaux parallèles associés au contrôle moteur de la production de la parole : les NGC dans le premier et le cervelet dans le second. Dans la MP le dysfonctionnement du premier a une influence sur le second* illustrant un profil d'activation cérébrale radicalement différent des activations attendues durant une tâche motrice (Figure 3). Ces activations anormales étaient différentes de celles rapportées chez des patients effectuant des tâches motrices avec le membre supérieur* : il semblerait donc que les modifications d'activation cérébrale soient fonction-dépendantes (mouvements de la main ou de la parole), l'ensemble de ces résultats renforçant le fait que le recrutement des deux boucles de régulation motrice impliquant les noyaux gris centraux et le cervelet est différemment altéré dans la MP.

*Ulm, 1995

*Pinto et coll., 2004b

*Alexander et coll. 1990

*Limousin et coll., 1997 ; Thobois et coll., 2002

*Pinto et coll., 2004b

*Pinto et coll., 2006

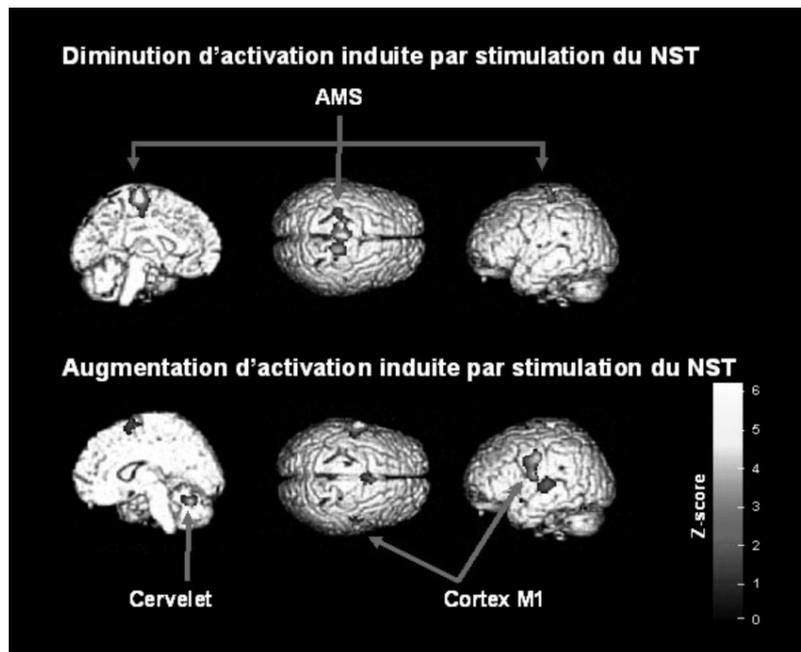


Figure 3 : Effets de la stimulation du NST lors d'une tâche expérimentale de production de parole: étude en tomographie par émission de positons*. *La stimulation du NST améliorerait la parole en réduisant l'hyperactivation de l'AMS du DLPFC et de l'insula gauche et en restaurant une activité normale du cervelet, du cortex moteur primaire (M1) orofacial**.

*adapté de Pinto et coll., 2004b

*Thobois et coll., 2004

*Dromey et coll., 2000 ; Gentil et coll., 2001 ; Pinto et coll., 2003

*Rousseaux et coll., 2004 ; Törnqvist et coll., 2005

*Pinto et coll., 2004b

Il est une impression clinique et perceptive qui ne correspond pas systématiquement aux résultats expérimentaux voulant rendre compte de l'effet de la stimulation cérébrale profonde (particulièrement celle du NST) sur la production de parole (particulièrement dans la MP). Si les études portant sur l'analyse de paramètres isolés tels que l'intensité sonore, la fréquence fondamentale ou la motricité des organes articulatoires ont permis de montrer un effet bénéfique de la stimulation du NST sur la dysarthrie parkinsonienne*, l'évaluation de l'intelligibilité ne rend pas toujours compte de cet effet, voire démontre un effet plutôt néfaste de la stimulation vis-à-vis de la compréhension du patient par les interlocuteurs*. L'amélioration de la motricité de chaque acteur anatomique participant à la production de parole n'est donc pas suffisante à l'amélioration globale de l'intelligibilité. La coordination motrice de l'ensemble anatomo-fonctionnel sous-tendant la parole, c'est-à-dire la coordination et le contrôle pneumo-laryngo-articulatoire, n'est pas sensible à la modification d'activité neuronale des noyaux gris centraux engendrée par la stimulation subthalamique. Il est raisonnable d'envisager en tant qu'hypothèse physiopathologique que cette fonction ne soit pas dévolue aux boucles motrices des NGC mais au réseau cérébello-thalamo-cortical*. Elle pourrait expliquer le fait que les troubles dysarthriques persistent fréquemment après stimulation du NST.

CONCLUSION

La stimulation s'adresse à des patients en principe âgés de moins de 70 ans, présentant peu de signes axiaux, et ayant une bonne réponse à la L-dopa. L'amélioration spectaculaire de la triade des symptômes moteurs mise à part, le bénéfice essentiel retiré de la stimulation du NST est la diminution des fluctuations motrices, voire leur disparition. L'efficacité de cette stimulation semble se maintenir pour au moins 5 ans, bien que les signes de la maladie continuent à progresser notamment en ce qui concerne la sympto-

matologie axiale. Les changements observés en cours d'intervention ou au cours de la programmation des paramètres de la stimulation, tels que l'apparition ou l'aggravation d'une dysarthrie, peuvent être interprétés comme les conséquences directes de la technique chirurgicale. Pour certains patients, cette dysarthrie peut s'atténuer au cours du temps soit par plasticité fonctionnelle soit par ajustements de paramètres.

Pourtant la MP n'est pas une maladie curable et elle ne cesse d'évoluer malgré les nouveaux moyens mis en place. C'est pourquoi il est impératif de rechercher l'impact du mode opératoire sur les symptômes et ainsi harmoniser l'intervention. Le réglage des paramètres de stimulation s'intègre dans la surveillance et le traitement d'une maladie qui garde son potentiel évolutif. Il apparaît important d'encadrer l'opération avec une équipe pluridisciplinaire (neurologue, neurochirurgien, neuropsychiatre, neuropsychologue) ainsi que d'établir avec le patient un plan de suivi post-opératoire (ANAES, critères diagnostiques et thérapeutiques*). L'analyse de la littérature permet de vérifier l'efficacité de la stimulation du NST, néanmoins il est difficile d'évaluer la tolérance de cette technique. En plus des effets sur les symptômes moteurs, le suivi régulier des patients opérés par stimulation cérébrale profonde a révélé des modifications comportementales nécessitant un suivi rapproché.

*2000

De nombreux auteurs s'accordent à dire que la dysarthrie est moins sensible à la stimulation du NST qu'au dysfonctionnement moteur. Bien que la stimulation du NST puisse occasionner des améliorations aux niveaux des différentes composantes de la parole, on observe souvent une réduction de l'intelligibilité évaluée cliniquement. Elle peut être soit aggravée par les paramètres de la stimulation, soit provoquée par la stimulation (fréquence, amplitude, implantation des électrodes). Cette aggravation de la dysarthrie est aussi due à la progression même de la maladie attaquant des zones non-dopaminergiques. On n'observe pas de consensus dans les résultats, mais il apparaît que l'hétérogénéité des patients candidats à la stimulation et la variabilité de la pratique chirurgicale soient des paramètres importants à prendre en compte pour l'interprétation de l'effet de la stimulation sur la dysarthrie parkinsonienne. Dromey et coll.* précisent bien que le but de l'intervention n'est pas d'améliorer la parole mais d'agir sur les symptômes moteurs invalidant la vie du patient, rendant ainsi souvent incompatibles l'amélioration simultanée des symptômes moteurs et de la dysarthrie. Espérons que les études à venir pourront permettre d'obtenir un équilibre entre bénéfice moteur et préservation de la parole.

*2000

BIBLIOGRAPHIE

- AGID, Y., GRAYBIEL, A.M., RUBERG, M., HIRSCH, E., BLIN, J., DUBOIS, B., JAVOY-AGID, F. (1990). The efficacy of levodopa treatment declines in the course of Parkinson's disease: do nondopaminergic lesions play a role? *Advances in Neurology*, 53, 83-100.
- ALEXANDER, G.E., CRUTCHER, M.D., DE LONG, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
- ABBS, J.H., HARTMAN, D.E., VISHWANAT, B. (1987). Orofacial motor control impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 37, 394-398.
- ANAES (2000). Conférence de consensus du 3 mars 2000. La maladie de PARKINSON; critères diagnostiques et thérapeutiques. *Revue Neurologique* (Paris), 156 (suppl. 2bis). www.anaes.fr; www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf
- AUZOU, P., ROLLAND-MONNOURY, V., PINTO, S., OSZANCAK, C. (2000). *Les dysarthries*. Marseille: Editions Solal.
- BEJANI, B.P., GERVAIS, D., ARNULF, I., PAPADOPOULOS, S., DEMERET, S., BONNET, A.M., CORNU, P., AGID, Y. (2000). Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68 (5), 595-600.
- 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's disease. *Applied Neurophysiology*, 50 (1-6), 344-346.
- BERNEY, A., GHICA, J., VILLEMURE, J. G., VINGERHOETS, F.J.G., LANG, A.E., FISMAN-KLEINER, G., SAINT-CYR, J.A., MIYASAKI, J., LOZANO, A., HOUETO, J.L., MESNAGE, V., WELTER, M.L., MALLET, L., AGID, Y., BEJANI, B.P. (2003). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, 60 (1), 154-155.

- BRUSA, L., PIERANTOZZI, M., PEPPE, A., ALTIBRANDI, M.G., GIACOMINI, P., MAZZONE, P., STANZIONE, P. (2001). Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *Journal of Neural Transmission*, 108, 1021-1027.
- DARLEY, F.L., ARONSON, A.E., BROWN, J.R. (1975). Hypokinetic dysarthria: disorders of extrapyramidal system. In *Motor speech disorders*, 171-197. Philadelphia, P.A.: WB Saunders Co.
- DE GASPARI, D., SIRI, C., DI GIOIA, M., ANTONINI, A., ISELLA, V., PIZZOLATO, A., LANDI, A., VERGANI, F., GAINI, S.M., APPOLONIO, I. M., PEZZOLI, G. (2006). Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders*, 12 (5), 289-295.
- DEFER, G.L., WIDNER, H., MARIÉ, R.M., RÉMY, P., LEVIVIER, M. (1999). Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, 14 (4), 572-584.
- DEUSCHL, G., HERZOG, J., KLEINER-FISMAN, G., KUBU, C., LOZANO, A.M., LYONS, K.E., RODRIGUEZ-OROZ, M.C., TAMMA, F., TROSTER, A.I., VOLKMAN, J., VOON, V. (2006). Deep brain stimulation: post-operative issues. *Movement Disorders*, 21 (suppl. 14), 219-237.
- 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*, 15 (6), 1132-1138.
- DRONKERS, N.F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384, 159-161.
- FAHN, S., ELTON, R.L., UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In FAHN, S., MARSDEN, C.D., CALNE, D.V., GOLDSTEIN, M. (Eds), *Recent developments in Parkinson's disease*, volume 2, 153-164, 293-304. Florham Park, N.J.: MacMillan Health Care Information.
- GENTIL, M., TOURNIER, C.L., POLLAK, P., BENABID, A.L. (1999a). Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation and dopatherapy on oral control in Parkinson's disease. *European Neurology*, 42 (3), 136-140.
- GENTIL, M., GARCIA-RUIZ, P., POLLAK, P., BENABID, A.L. (1999b). Effect of stimulation of the subthalamic nucleus on oral control of patients with Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67 (3), 329-333.
- GENTIL, M., CHAUVIN, P., PINTO, S., POLLAK, P., BENABID, A.L. (2001). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain and Language*, 78 (2), 233-240.
- GENTIL, M., 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.
- HARIZ, M.I., JOHANSSON, F., SHAMSGOVARA, P., JOHANSSON, E., HARIZ, G.M., FAGERLUND, M. (2000). Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Movement Disorders*, 15 (1), 136-139.
- JARRAYA, B., BONNET, A.M., DUYSCKAERTS, C., HOUETO, J.L., CORNU, P., HAUW, J.J., AGID, Y. (2003). Parkinson's disease, subthalamic stimulation and selection of candidates: a pathological study. *Movement Disorders*, 18 (12), 1517-1520.
- KOLLER, W.C., PAHWA, R., LYONS, K.E., ALBANESE, A. (1999). Surgical treatment of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 167 (1), 1-10.
- KOPELL, B.H., REZAI, A.R., CHANG, J.W., VITEK, J.L. (2006). Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21 (suppl. 14), 238-246.
- KRACK, P., BATIR, A., VAN BLERCOM, N., CHABARDES, S., FRAIX, V., ARDOUIN, C., KOUDSIE, A., LIMOUSIN-DOWSEY, P., BENAZZOUZ, A., LE BAS, J.F., BENABID, A.L., POLLAK, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 349 (20), 1925-1934.
- KRAUSE, M., FOGEL, W., HECK, A., HACKE, W., BONSAUTO, M., TRENKWALDER, C., TRONNIER, V. (2001). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70 (4), 464-470.
- LANG, A.E., FISMAN-KLEINER, G., SAINT-CYR, J.A., MIYASAKI, J., LOZANO, A., HOUETO, J.L., MESNAGE, V., WELTER, M.L., MALLET, L., AGID, Y., BEJANI, B.P., BERNEY, A., GHIKA, J., VILLEMURE, J.G., VINGERHOETS, F. J.G. (2003). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, 60 (1), 154-155.
- LIOTTI, M., RAMIG, L.O., VOGEL, D., NEW, P., COOK, C.I., INGHAM, R.J., INGHAM, J.C., FOX, P.T. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: Neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60 (3), 432-440.
- LIMOUSIN, P., GREENE, J., POLLAK, P., ROTHWELL, J., BENABIB, A.L., FRACKOWIAK, R. (1997). Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 42, 283-291.
- LIMOUSIN, P., KRACK, P., POLLAK, P., BENAZZOUZ, A., ARDOUIN, C., HOFFMANN, D. BENABIB, A.L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339 (16), 1105-1111.
- LOCCO, J. (2004). Aspects aérodynamiques de la production des occlusives dans la maladie de Parkinson. In *Actes des XXVèmes Journées d'Etudes sur la Parole*. Fès, Maroc.
- Medical Service Advisory Committee (MSAC), 2001. Deep brain stimulation for the symptoms of Parkinson's disease. *MSAC, Application 1041*. Commonwealth of Australia, Canberra: MSAC Departement of Health and Ageing.

- OBESO, J.A., RODRIGUEZ-OROZ, M., RODRIGUEZ, M., LANCIENGO, J.L., ARTIEDA, J., GONZALO, N., OLANOW, C.W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23 (suppl. 1), 8-19.
- OSTERGAARD, K., AA SUNDE, N. (2006). Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, 21 (5), 624-631.
- PINTO, S. (2007). De l'élaboration à la production de parole. In AUZOU, P., ROLLAND-MONNOURY, V., PINTO, S., OZSANCAK, C. (Eds), *Les dysarthries*, 1-11. Marseille: Editions Solal.
- PINTO, S. (2007). Innervations périphériques des organes de la parole. In AUZOU, P., ROLLAND-MONNOURY, V., PINTO, S., OZSANCAK, C. (Eds), *Les dysarthries*, 34-43. Marseille: Editions Solal.
- PINTO, S., OZSANCAK, C., TRIPOLITI, E., THOBOIS, S., LIMOUSIN-DOWSEY, P., AUZOU, P. (2004a). Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 3 (9), 547-556.
- PINTO, S., THOBOIS, S., COSTES, N., LE BARS, D., BENABID, A.L., BROUSSOLLE, E., POLLAK, P., GENTIL, M., (2004b). Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study. *Brain*, 127 (3), 602-615.
- PINTO, S., GENTIL, M., FRAIX, V., BENABID, A.L., POLLAK, P. (2003). Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 250 (2), 179-187.
- PINTO, S., GENTIL, M., KRACK, P., SAULEAU, P., FRAIX, V., BENABID, A.L., POLLAK, P. (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement Disorders*, 20 (11), 1507-1515.
- PINTO, S., MANCINI, L., BREHMER, R., THORNTON, J., JAHANSHAHI, M., YOUSRY, T., ROTHWELL, J., LIMOUSIN-DOWSEY, P. (2006). Functional MRI during combined hand movement and speech production in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21 (suppl. 15), 615-616.
- POLLAK, P., BENABID, A.L., GERVASON, C., HOFFMAN, D., SEIGNEURET, E., PERRET, J. (1993). Long-term effects of chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in different types of tremor. *Advances in Neurology*, 60, 408-413.
- RAMIG, L.O., BONATATI, C.M., LEMKE, J.H., HORII, Y. (1994). Voice treatment for patients with Parkinson's disease. Development of an approach and preliminary efficacy data. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 2, 191-209.
- RAMIG, L.O., SAPIR, S., COUNTRYMAN, S., PAWLAS, A.A., O'BRIEN, C., HOEHN, M., THOMPSON, L.L. (2001). Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: a 2-year follow-up. *Journal of Neurology, Neurology and Psychiatry*, 71 (4), 493-498.
- RAMIG, L.O., FOX, C., SAPIR, S. (2004). Parkinson's disease: speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. 25 (2), 169-180.
- RIEKER, A., MATHIAK, K., WILDGRUBER, D., ERB, M., HERTRICH, I., GRODD, W., ACKERMANN, H. (2005). fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology*, 64, 700-706.
- RIZZONE, M., LANOTTE, M., BERGAMASCO, B., TAVELLA, A., TORRE, E., FACCANI, G., MELCARNE, A., LOPIANO, L. (2001). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71, 215-219.
- RODRIGUEZ-OROZ, M.C., OBESO, J.A., LANG, A.E., HOUETO, J.L., POLLAK, P., ALBANESE, A., VOLKMAN, J., HARIZ, M.I., AGID, Y., BENABID, A.L., REHNCRONA, S., KULISEVSKY, J., QUINN, N.P., SPEELMAN, J.D., FURIDI, J., ZAMARBIDE, I., GIRONELL, A., MOLET, J., PASCUAL-SEDANO, B., PIDOUX, B., BONNET, A.M., XIE, J., LOZANO, A.M., SAINT-CYR, J., ROMITO, L., CONTARINO, M.F., SCERRATI, M., FRAIX, V., VAN BLERCOM, N. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicenter study with 4 years follow-up. *Brain*, 128, 2240-2249.
- ROMITO, L.M., SCERRATI, M., CONTARINO, M.F., IACOANGELI, M., BENTIVOGLIO, A.R., ALBANESE, A. (2003). Bilateral high frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: long-term neurological follow-up. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 47 (3), 119-128.
- ROMITO, L.M., SCERRATI, M., CONTARINO, M.F., BENTIVOGLIO, A.R., TONALLI, P., ALBANESE, A. (2002). Long-term follow-up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*, 58 (10), 1546-1550.
- ROUSSEAU, M., KRYSKOWIAK, P., KOZLOWSKI, O., OZSANCAK, C., BLOND, S., DESTEE, A. (2004). Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian dysarthria and speech intelligibility. *Journal of Neurology*, 251 (3), 327-334.
- SAINT-CYR, J.A., TRÉPANIÉ, L.L., KUMAR, R., LOZANO, A.M., LANG, A.E. (2000). Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*, 123 (Pt 10), 2091-2108.
- SANTENS, P., DE LETTER, M., VAN BORSEL, J., DE REUCK, J., CAEMAERT, J. (2003). Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 87 (2), 253-258.
- SCHULZ, G.M., GRANT, M.K. (2000). Effects of speech therapy and pharmacologic and surgical treatments on voice and speech in Parkinson's disease: a review of the literature. *Journal of Communication Disorders*, 33 (1), 59-88.
- SCHÜPBACH, W.M.M., CHASTAN, N., WELTER, M.L., HOUETO, J.L., MESNAGE, V., BONNET, A.M., CZERNECKI, V., MALTÈTE, D., HARTMANN, A., MALLETT, L., PIDOUX, B., DORMONT, D., NAVARRO, S., CORNU, P., MALLETT, L., AGID, Y. (2005). Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1640-1644.

- SCHROEDER, U., KUELHER, A., LANGE, K.W., HASLINGER, B., TRONNIER, V.M., KRAUSE, M., PFISTER, R., BOEKER, H., CEBALLOS-BAUMANN, A.O. (2003). Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network : a PET study. *Annals of Neurology*, 54 (4), 445-450.
- THOBOIS, S., JAHANSHAH, M., PINTO, S., FRACKOWIAK, R., LIMOUSIN-DOWSEY, P. (2004). PET and SPECT functional imaging studies in parkinsonian syndromes : from the lesion to its consequences. *NeuroImage*, 23 (1), 1-16.
- 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.
- TÖRNQVIST, A.L., SCHALÉN, L., REHNCRONA, S. (2005). Effects of different electrical parameters setting on the intelligibility of speech in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 20 (4), 416-423.
- ULM, G. (1995). The current significance of physiotherapeutic measures in the treatment of Parkinson's disease. *ementum*, 46, 455-460.
- VIALLET, F. (2007). La dysarthrie dans la maladie de Parkinson. In AUZOU, P., ROLLAND-MONNOURY, V., PINTO, S., OZSANCAK, C. (Eds), *Les dysarthries*, 375-382. Marseille : Editions Solal.
- VINGERHOETS, G., VILLEMURE, J.G., TEMPERLI, P., POLLO, C., PRALONG, E., GHKA, J. (2002). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease : two-year follow-up. *Neurology*, 58, 396-401.
- VOLKMANN, J. (2004). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21 (1), 6-17.
- WANG, E., VERHAGEN-METMAN, L., BAKAY, R., ARZBAECHER, J., BERNARD, B. (2003). The effect of unilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus on respiratory/phonatory subsystems of speech production in Parkinson's disease : a preliminary report. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 17 (4-5), 283-289.
- WISE, R.S.J., GREEN, J., BÜCHEL, C., SCOTT, S.K. (1999). Brains regions involved in articulation. *Lancet*, 353, 1057-1061.