



École Doctorale Cognition, Langage, Education - ED356

Laboratoire Parole et Langage - UMR 7309 CNRS - Aix-Marseille Université

THÈSE pour obtenir le grade de **DOCTEUR**

D'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Discipline : **Psychologie**

Alban LETANNEUX

Exploration de l'interface langage-motricité : le traitement lexical dans la Maladie de Parkinson

Thèse soutenue publiquement le **04-12-2014**

devant le jury composé de :

Dr. Caroline MOREAU - Rapporteur

Service de Neurologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Pr. Philippe BOULINGUEZ - Rapporteur

Centre de Neurosciences Cognitives, UMR 5229 - Université Lyon 1 / CNRS

Pr. Sonia KANDEL - Présidente du jury

Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition, UMR 5105 - Université de Grenoble / CNRS

Pr. Marjan JAHANSHAHI - Examineur

Institute of Neurology, Cognitive-Motor Neuroscience Group, London, UK

Dr. François VIALLET - Examineur

Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Pays d'Aix

Dr. Serge PINTO - Co-Directeur de thèse

Laboratoire Parole et Langage, UMR 7309 - Aix-Marseille Université / CNRS

Dr. Jean-Luc VELAY - Co-Directeur de thèse

Laboratoire de Neurosciences Cognitives, UMR 7291 - Aix-Marseille Université / CNRS

Résumé

Bien que les symptômes moteurs soient prédominants chez les individus atteints de la maladie de Parkinson (MP), les troubles cognitifs font aujourd'hui partie intégrante du spectre symptomatique de la maladie. Depuis peu, des troubles du langage ont été rapportés. Cette étude s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif d'explorer l'influence de facteurs cognitivo-linguistiques sur la motricité des patients parkinsoniens. Pour cela, nous avons comparé trois tâches mettant en jeu trois types de motricités différentes chez quatre groupes de sujets : des sujets sains jeunes et âgés ; des patients parkinsoniens avec médication et d'autres patients parkinsoniens sans médication. Ces trois tâches avaient comme caractéristique principale de comparer des mots et des pseudo-mots. La 1^{ère} tâche était une tâche de décision lexicale, la 2^{ème} une tâche de réponse verbale et la 3^{ème} une tâche d'écriture. Dans les trois tâches, les mots et pseudo-mots étaient vus ou dictés. Nos résultats confirment que les patients parkinsoniens sans médication sont plus lents à réagir que les contrôles âgés. Néanmoins, ce ralentissement ne résulte pas de l'akinésie classiquement décrite. Ces patients parkinsoniens sans médication présentent en effet un trouble auditif majeur et un ralentissement cognitif dans les situations qui nécessitent un traitement lexical. Enfin, ces mêmes patients ont des difficultés à inhiber des processus automatiques qui viennent interférer et ralentir l'exécution de leur tâche motrice. Ces déficits semblent s'estomper sous traitement pharmacologique. En effet, les patients avec médication ont la plupart du temps des performances qui se situent entre celles du groupe de contrôles âgés et celles des patients sans médication. Notre étude met ainsi en évidence l'existence de déficits cognitifs qui retardent l'initiation de la réponse motrice des patients parkinsoniens sans médication.

Mots-clés: Maladie de Parkinson ; parole ; écriture ; temps de réaction ; traitement lexical

Abstract

Even though the dominant symptom of Parkinson's disease (PD) is motor impairment, cognitive impairment is currently also considered an important symptom. Recently, language impairment has been reported in PD as well. The present study follows up on recent advances in PD research, and aims to explore the influence of cognitive-linguistic factors on motor control in PD. To this end, we compared three tasks, each of which relies on a different type of motor control. We tested four groups of participants: healthy young participants, healthy elderly participants, PD patients on medication, and PD patients off medication. In all three tasks, the primary comparison was between responses to words and pseudo-words, which were presented visually or auditorily. The first task was a lexical decision task, the second a verbal response task, and the third was a handwriting task. Our results show, in line with previous studies, that off-medication PD patients respond more slowly than healthy control participants. However, this slow-down does not result from akinesia, a well known symptom of PD. Instead, off-medication PD patients show auditory impairment and cognitive slowing in situations that require lexical processing. Moreover, these patients have an additional deficit in inhibiting automatic (lexical) processes, which interfere with the motor task. All of these deficits seem to be reduced by medication. Indeed, the performance of on-medication PD patients tends to be in between that of off-medication PD patients and healthy age-matched control participants. Therefore, our study shows clear evidence for cognitive deficits in PD. These cognitive deficits slow the initiation of a motor response in off-medication PD patients.

Key words: Parkinson's disease; speech ; handwriting ; reaction time ; lexical processing

Financement

Cette thèse a été financée par une allocation de recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Elle a bénéficié d'une subvention de l'Association France Parkinson (Appel d'offre 2012). Elle a été réalisée au sein du Laboratoire Parole et Langage et du Service de Neurologie du Centre Hospitalier du Pays d'Aix.

À mes très proches...

Remerciements

Quelques lignes ne suffiront pas pour exprimer toute ma gratitude envers les personnes qui ont contribué, de près comme de loin, concrètement ou symboliquement à la réalisation de cette thèse. Ce sera toujours en deçà de ce que j'ai en tête, mais je me lance tout de même...

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse.

Serge, il m'est impossible de résumer en quelques mots tout ce que notre collaboration m'a apporté tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Grâce à toi, j'ai été initié à la recherche avec beaucoup de rigueur et de liberté. Merci pour ta disponibilité sans faille, ton investissement, ta générosité et ta motivation omniprésente. Rien n'aurait été possible si tu n'avais pas autant cru en moi : en quatre mots, merci pour ta confiance.

Jean-Luc, merci de m'avoir fait bénéficier de l'étendue de tes connaissances et de ton savoir-faire. Merci de ta sagesse face à la science, de m'avoir appris par l'intermédiaire de tes conseils critiques et avisés à prendre le temps du recul, à laisser murir mes idées.

Je mesure la chance que j'ai eu de bénéficier de votre gestion humaine de la recherche à tous les deux. Nos discussions ont été, sont et seront encore longtemps je l'espère, très stimulantes et enrichissantes. C'est une grande fierté pour moi de vous avoir eu comme mentors ces quatre dernières années.

Je souhaite aussi exprimer ma reconnaissance à Madame Caroline Moreau, Monsieur Phillippe Boulinguez, Madame Sonia Kandel, Madame Marjan Jahanshahi et Monsieur François Viallet pour l'honneur qu'ils me font d'être les membres du jury de cette thèse.

Ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien financier de l'association France Parkinson et de l'allocation ministérielle de recherche qui m'a été attribuée. Je remercie l'ensemble des membres du service de Neurologie de l'hôpital d'Aix-en-Provence et particulièrement François Viallet, pour son investissement et sa collaboration dans cette recherche. Que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, premiers acteurs de ce travail trouvent ici ma gratitude pour leur accueil, leur coopération et leur participation à mes expériences. Merci aussi à toutes les personnes qui se sont prêtées au jeu de mes tâches parfois farfelues.

Je remercie également l'ensemble des membres du Laboratoire Parole et Langage pour m'avoir accueilli ainsi que pour leurs remarques et contributions tout au long de ce travail. J'ai pris beaucoup de plaisir à effectuer mon doctorat parmi vous, qui avez toujours eu le bon mot, le sourire rassurant et je vous en remercie de tout coeur. Je tiens particulièrement à saluer Alain et Thierry pour leur supports techniques, Marion pour m'avoir prêté sa voix, ainsi que Stéphane pour nos haltes sta(tis)tiques caféinées, beaucoup trop saupoudrées de R. Enfin, parce qu'un doctorat est plus qu'une thèse, merci également à tous mes acolytes de l'open space doctorant (courage !).

Sur un plan moins professionnel mais tout aussi (si ce n'est plus) intense, je suis immensément reconnaissant à mes familles d'amis de m'avoir soutenu et surtout supporté. Par ordre d'apparition (mais pas de préférence !) :

Famille n°1 (« Ans Family ») : YouENN, RonAN, FloriAN, merci d'être ce que vous êtes, de votre amitié sincère et indéfectible, de votre soutien (~~moqueur~~). Ne soyez pas déçus, même si cette thèse s'achève, à la question « Qu'est-ce qu'il fait Alban dans la vie ? », vous pourrez encore et toujours (enfin je l'espère) répondre « Il cherche ».

Famille n°2 (« LPC Family ») : merci à Sebastiaan & Lotje, Dash & Laure. Désolé de m'être *Eclipsé* de notre *Petit Monde* ces derniers mois. Je compte bien relancer les dés bientôt...

Famille n°3 (« Taboo Family ») : THIEULIN, Gabriel, ORGANINI Alice & Lucciardi Hélène. (2014). L'import-export dans Zotero, *Sublimation du travail d'équipe*, 3, 123-140. Mes amis, merci et désolé pour toutes ces veillées tardives passées à mes côtés. Ce voyage fut long et douloureux, mais vous avez toujours été là pour me maintenir la tête hors de l'eau. Pour cela mais surtout pour tout le reste, merci (#miroirducœurdenospensées).

Famille n°4 (« Funky Family ») : Amande & Flo, Cécile & Francis, Pauline & Mat', Oriana & Paul & Léonie, Mathilde & Yohana. Parce qu'il fallait qu'on se trouve pour inventer les pâtes au champagne, parce qu'il fallait qu'on aille au ski pour finalement faire de la luge, parce que vous m'êtes des êtres chers et que c'était les meilleurs moments de ma thèse, merci...

Famille n°5 (« Outliers importants ») : Jasmin, merci pour ton enthousiasme sans faille et ton assurance pour me rassurer. Cyril, merci pour tous les loisirs extra-thèse 3 étoiles. Jérémy, notre collaboration m'est précieuse mais notre amitié encore plus. Tu sais que tu peux compter sur moi pour émanciper (~~contre ton gré~~) le daron qui vit en toi !

Famille n°6 (« Belle-famille ») : Cette thèse n'aurait pas été la même si elle n'avait pas été rédigée au sein du cocon « Villelaure ». Un merci tout particulier à Marie-No et Bernard, pour leur regard bienveillant et leurs attentions quotidiennes.

Famille : Merci...

à mes parents, qui m'ont toujours poussé à aller de l'avant, pour leur confiance et leur IMMENSE amour, forgeant jours après jours l'homme que je suis aujourd'hui, m'apprenant beaucoup plus de choses qu'ils ne le croient.

à ma grand-mère, pour ce qu'elle est et ce qu'elle sera toujours,

à ma grande sœur, pour être là tout simplement et pour la joie de voir la famille s'agrandir, à mon frère, parce que c'est toi mon meilleur ami.

Famille ∞ : Delphine, sans toi, rien de tout cela n'aurait jamais commencé ; sans toi, rien de tout cela ne ce serait jamais terminé. Et parce-qu'au bout du *conte*, il n'y a que toi qui compte.

Publications

Article revue internationale non-francophone avec comité de lecture

Letanneux, A., Danna, J., Velay, J.-L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, 29(12), 1467–1475 (Annexe 1).

Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., Pinto, S. (2013). The Dysarthria Impact Profile: A Preliminary French Experience with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, vol. 2013, Article ID 403680, 6 pages (Annexe 2).

Article revue nationale avec comité de lecture

De Guire Ouellet, S., **Letanneux, A.**, Champagne-Lavau, M., & Pinto, S. (2012). Parole et langage dans la maladie de Parkinson: études en neuro-imagerie fonctionnelle. *Revue Française de Linguistique Appliquée*, 17(2), 19–31 (Annexe 3).

Communications

Présentations affichées

Letanneux, A., Velay, J.L., Viallet, F., Pinto, S. (2014). Contributions of motor and cognitive impairment in a lexical decision task in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (7-11 June 2014, Stockholm, Suede).

Letanneux, A., Velay, J.L., Viallet, F., Pinto, S. (2013). Handwriting And Micrographia In Parkinson's Disease. Poster. 17th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders (16-20 June 2013, Sydney, Australia).

Letanneux, A., Viallet, F., Pinto, S. (2012). Psychosocial impact of Parkinsonian dysarthria: relevance of a new self-evaluation scale. Poster. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (17-21 June 2012, Dublin, Ireland).

Letanneux, A., Viallet, F., Pinto, S. (2011). Psychosocial impact of Parkinsonian dysarthria: relevance of a new self-evaluation scale. Poster. 10^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences (24-27 Mai 2011, Marseille, France).

Communications orales

Letanneux A. (2013). L'écriture : un outil comportemental d'évaluation et de diagnostic dans la maladie de Parkinson ? Présentation de la micrographie. Journée de formation de l'Association des Orthophonistes De Provence : la maladie de Parkinson et les syndromes apparentés : Bases théoriques et cliniques (16 mars 2013, Aix-en-Provence, France).

Letanneux, A., Viallet, F., Pinto, S. (2011). Etude des troubles de la parole et de l'écriture dans la maladie de Parkinson : approche motrice et cognitive. Journée Annuelle des Doctorants du LPL. (15 septembre 2011, Laboratoire Parole et Langage, Aix-en-Provence, France).

Letanneux, A., Viallet, F., Pinto, S. (2011). Impact psychosocial de la dysarthrie parkinsonienne : application d'une nouvelle grille d'auto-évaluation. Rencontre Jeunes Chercheurs en Parole (25-27 Mai 2011, Grenoble, France).

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Financement	v
Remerciements	ix
Publications	xi
Table des matières	xiii
Liste des principales abréviations	xvii
Chapitre 1. Introduction	1
1.1. Etiopathogénie et physiopathologie	1
1.2. Anatomophysiologie des noyaux gris centraux	3
1.3. Organisation fonctionnelle des Noyaux gris centraux	5
1.4. Symptomatologie	7
1.4.1. Symptômes moteurs	7
1.4.2. Symptômes non-moteurs	7
1.5. Traitements	9
1.5.1. Pharmacologiques	9
1.5.2. Traitements neurochirurgicaux	10
1.6. Spécificité des troubles cognitifs	11
1.6.1. Définition et épidémiologie	11
1.6.2. Hétérogénéité des caractéristiques neuropsychologiques	13
1.6.3. Causes et origines	15
Chapitre 2. Cadre théorique	19
2.1 Processus langagiers de haut niveau et MP	19
2.1.1. Compétences pragmatiques	19
2.1.2. Aspects syntaxiques	20
2.1.3. Activation sémantique	23
2.1.4. Traitement des mots et verbes d'action	24
2.2. Traitement lexical et production du langage : quelques modèles	25
2.2.1. L'accès au lexique mental	25
a. Un modèle de production orale en modalité visuelle	28
b. Un modèle de production écrite en modalité auditive	31
Problématique	33

Chapitre 3. Méthodologie générale	35
3.1. Considérations éthiques et administratives	35
3.2. Procédure générale	35
3.3. Participants	36
3.4. Stimuli	39
3.5. Procédure expérimentale et matériel	40
3.6. Mesures	42
3.7. Traitements statistiques	45
Chapitre 4. Tâche de décision lexicale	47
4.1. Cadre conceptuel	47
4.1.1 La TDL : définition et caractéristique	47
4.1.2 TDL chez les patients parkinsoniens	48
4.1.3 TDL et effet des traitements : exploration du rôle des NGC	50
4.2. Procédure	54
4.3. Résultats	56
4.3.1. TDL en modalité visuelle (TDL-VIS)	56
4.3.2. TR simple et motricité digitale en modalité visuelle (TRS-Digit-VIS)	58
4.3.3. TDL en modalité auditive (TDL-AUD)	60
4.3.4. TR simple et motricité digitale en modalité auditive (TRS-Digit-AUD)	62
4.3.5. Discussion	63
Chapitre 5. Tâche de production orale	79
5.1. Cadre conceptuel	79
5.1.1. La dysarthrie, un trouble moteur de la parole	79
5.1.2. La fluence verbale	81
5.2. Procédure	82
5.3. Résultats	84
5.3.1. Tâche de production orale en modalité visuelle (Prod-O-VIS)	84
5.3.2. TR simple et motricité oro-faciale en modalité visuelle (TRS-Oro-VIS)	86
5.3.3. Tâche de production orale en modalité auditive (Prod-O-AUD)	88
5.3.4. TR simple et motricité oro-faciale en modalité auditive (TRS-Oro-AUD)	90
5.4. Discussion	92
Chapitre 6. Tâche de production écrite	101
6.1. Cadre conceptuel	101
6.2. Procédure	103
6.3. Résultats	106
6.3.1. Tâche de production écrite en modalité visuelle (Prod-E-VIS)	106
6.3.2. TR simple et motricité segmentaire en modalité visuelle (TRS-Man-VIS)	108
6.3.3. Tâche de production écrite en modalité auditive (Prod-E-AUD)	110
6.3.4. TR simple et motricité segmentaire en modalité auditive (TRS-MAN-AUD)	112
6.4. Discussion	114

Conclusion	121
Références	123
Liste des figures	141
Liste des Tableaux	143
Annexes	145
Annexe 1. Article 1.	147
Annexe 2. Article 2.	157
Annexe 3. Article 3.	165
Annexe 4. Caractéristiques cliniques du groupe contrôle âgés.	181
Annexe 5. Durées et liste expérimentale des stimuli.	182
Annexe 6. Feuille de passation expérimentale (Prod-E).	183
Annexe 7. Feuille de passation expérimentale (TRS-Man).	185

Liste des principales abréviations

AMS : aires motrices supplémentaires
ANOVA: analyse de variance (ANalysis Of Variance)
AUD: présentation des stimuli en modalité auditive
CO-Agés: groupe de sujets contrôle âgés
CO-Jeunes: groupe de sujets contrôle jeunes
CV: Consonne-Voyelle
CVC: Consonne-Voyelle-Consonne
DDI : Dyskinésie Dopa Induite
DRC : Dual Route Cascaded model
 F : indice statistique suivant la loi de Fisher
GPe : Globus Pallidus externe
GPi : Globus pallidus interne
GTP: Guanosine triphosphate
IA: Interactive Activation Model
LSD: Différence Significative Minimale (LSD) de Fisher
MCI : Mild Cognitive Impairment
MDS : Movement Disorder Society
MP : Maladie de Parkinson
NGC : Noyaux Gris Centraux
ns : non significatif
NST : Noyau Sous-Thalamique
p: probabilité associée à un indice statistique
PA-OFF: groupe de patients parkinsoniens sans traitement médicamenteux
PA-ON: groupe de patients parkinsoniens sous traitement médicamenteux
PD-MCI : Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease
PD: Parkinson's Disease
Prod-E: tâche de production écrite
Prod-E-AUD: tâche de production écrite en modalité auditive (dictée)
Prod-E-VIS: tâche de production écrite en modalité visuelle (copie)
Prod-O: tâche de production orale
Prod-O-AUD: tâche de production orale en modalité auditive (répétition)
Prod-O-VIS: tâche de production orale en modalité visuelle (lecture)
RC : Réserve Cognitive
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde
Snc : Substance noire pars compacta
Snr : Substance noire pars reticulata
SOA: Stimulus Onset Asynchrony
STN: Noyau Sous-thalamique
TDL: Tâche de Décision Lexicale
TDL-AUD: Tâche de Décision Lexicale en modalité auditive
TDL-VIS: Tâche de Décision Lexicale en modalité visuelle
TR: Temps de Réaction
TRAP: Tremblement de repos, rigidité, akinésie et instabilité posturale
TRS: Tâche de temps de réaction simple
TRS-Digit-AUD: Tâche de temps réaction simple et motricité digitale en modalité visuelle
TRS-Digit-VIS: Tâche de temps réaction simple et motricité digitale en modalité visuelle
TRS-Man-AUD: Tâche de temps réaction simple et motricité manuelle en modalité visuelle
TRS-Man-VIS: Tâche de temps réaction simple et motricité manuelle en modalité visuelle
TRS-Oro-AUD: Tâche de temps réaction simple et motricité oro-faciale en modalité auditive
TRS-Oro-VIS: Tâche de temps réaction simple et motricité oro-faciale en modalité visuelle
Tukey-HSD: Honestly Significant Difference de Tukey
VIS: présentation des stimuli en modalité visuelle
VOT: Voice Onset Time

Chapitre 1. Introduction

La maladie de Parkinson, un modèle physiopathologique d'étude de l'interface langage-motricité

La maladie de Parkinson (MP), deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, a été exhaustivement décrite en 1817 par James Parkinson dans son "Essay on the Shaking Palsy" (Parkinson, 1817). Elle représente un modèle particulier de dysfonctionnement chronique des noyaux gris centraux dont le rôle est essentiel dans le contrôle de l'exécution des plans moteurs appris (pour revue, Dauer & Przedborski, 2003). Sa prévalence (nombre de cas total dans une population donnée) en constante augmentation lui confère un poids socio-économique grandissant : elle atteindrait 1.7 % de la population de plus de 65 ans en Europe (De Rijk et al., 1999). Son incidence (nombre de nouveaux cas pour une population donnée dans une période donnée) est de l'ordre de 17 cas pour 100 000 habitants par an, estimation augmentant considérablement à près de 160 cas pour 100 000 habitants par an lorsque l'on se restreint aux individus ayant 65 ans ou plus (Hirtz et al., 2007). La MP semble toucher plus les hommes que les femmes (Taylor, Cook, & Counsell, 2007; Wooten, Currie, Bovbjerg, Lee, & Patrie, 2004).

L'âge moyen de début de la MP est compris entre 58 et 62 ans, 80 % des cas débutant entre 40 et 75 ans (Chrysostome & Tison, 2010). La MP est un facteur de risque important de dépendance. Les taux d'institutionnalisation et de mortalité sont plus élevés que dans la population générale (Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, & Mandel, 2011).

1.1. Etiopathogénie et physiopathologie

La MP est un modèle physiopathologique du fonctionnement des ganglions de la base. Ce chapitre met en évidence les dysfonctionnements des noyaux gris centraux (NGC) et ses conséquences sur l'apparition de symptômes moteurs et non moteurs de la MP. En premier lieu, ce chapitre considère la neuroanatomie des NGC : une présentation plus détaillée de l'anatomie, la physiologie et la biochimie des NGC pourra être retrouvée par exemple, dans Bartels & Leenders, 2009; DeLong & Wichmann, 2007; Wichmann & DeLong, 2007. Cependant, la description qui suit est destinée à être suffisante pour que les lecteurs puissent comprendre le rôle des NGC et l'impact de leur dysfonctionnement dans le cadre de la MP. Les NGC sont connus pour être organisés en différents circuits influençant le fonctionnement du cortex, et les modèles actuels sur les circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux seront brièvement discutés. Dans un second temps, après avoir présenté les principaux symptômes moteurs et non-moteurs de la MP, une présentation des dysfonctionnements cognitifs attestera de l'existence de ces troubles chez les patients parkinsoniens non déments.

Sur le plan anatomique, la MP se caractérise principalement par la dégénérescence neuronale des systèmes dopaminergique et non-dopaminergique (Agid et al., 1990; Bartels & Leenders, 2009; Brücke et al., 2000; Pirker et al., 2002). Au sein du système nerveux central, cette dégénérescence est hétérogène au niveau du mésencéphale et concerne principalement les neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (Snc), structure dont le dysfonctionnement perturbe l'équilibre au sein du réseau des NGC, entraînant des dérèglements du contrôle moteur. La conséquence directe de la destruction de la Snc est l'importante diminution du taux de dopamine striatale. Une chute marquée du taux de dopamine striatale, de plus de 50 % à 80 %, est nécessaire pour que les symptômes moteurs de la MP se manifestent (Stoessl, Martin, McKeown, & Sossi, 2011). Toutefois, l'apparition de ces premiers signes moteurs est précédée d'une période préclinique dont la durée probable peut atteindre plusieurs années (Braak, Ghebremedhin, Rüb, Bratzke, & Del Tredici, 2004) intégrant souvent des symptômes non moteurs tels qu'une dysautonomie orthostatique, des troubles de l'odorat, du sommeil, de l'humeur, de l'apathie, de la fatigue ou encore du système digestif (constipation) (Wu, Le, & Jankovic, 2011), relevant de dégénérescences non dopaminergiques. Présents en nombre plus restreint au niveau de l'hypothalamus, de la moelle, de la rétine et du tube digestif, d'autres neurones dopaminergiques peuvent se détériorer de manière variable (Agid, 1991; Braak et al., 2006). La MP reste à l'heure actuelle encore cliniquement indétectable avant l'apparition des premiers symptômes. Les altérations cérébrales ne se limitent pas seulement à la sphère dopaminergique, de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (sérotoninergique, cholinergique, glutamatergique) sont également le siège d'une perte neuronale (Braak et al., 2003; Gesi et al., 2000). Ces systèmes se projettent de manière diffuse sur diverses structures encéphaliques, corticales et sous-corticales, générant principalement des troubles neuro-comportementaux et cognitifs. Bien que non-spécifiques à la MP, des corps de Lewy sont aussi observables lors du diagnostic neuropathologique (Gibb & Lees, 1988).

Plusieurs hypothèses supposées être à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigriques ont été évoquées, mais l'étiologie de la MP n'est pas encore clairement définie. La MP pourrait être la conséquence d'une interaction entre une prédisposition génétique et des cofacteurs environnementaux (toxiques environnementales et pesticides (de Lau & Breteler, 2006). Au moins 5 % des patients sont recensés comme ayant une forme de la maladie liée à une mutation de gènes spécifiques (Samii, Nutt, & Ransom, 2004). Plusieurs gènes actifs ont été identifiés dans des familles de parkinsoniens : des mutations du gène de la Parkine (Shimura et al., 2000) LRRK-2 (leucine-rich repeat kinase 2) (Lesage & Brice, 2009), des mutations du gène PDK1 (Pyridoxal kinase) (de Lau & Breteler, 2006) (pour revue, Defebvre, 2010). Dans la majeure partie des cas de MP, le facteur génétique ne saurait être la cause primaire : les études de prévalence chez les jumeaux mono- ou dizygotes ne semblent pas établir de concordance significative (Laihinen et al., 2000; Piccini, Burn, Ceravolo, Maraganore, & Brooks, 1999). L'hypothèse d'un facteur toxique environnemental a été évoquée suite à l'observation de syndromes extrapyramidaux proches de ceux de la MP chez des toxicomanes après une intoxication par le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydroxypéridine), puis répliquée chez des singes (de Lau & Breteler, 2006). De plus, la prévalence de la MP est plus élevée dans les régions industrialisées et en zones rurales

où l'usage de pesticides et d'insecticides, ayant une structure chimique proche de celle du MPTP, est courant (Ascherio et al., 2006; Tanner et al., 2011). En outre, si une origine toxique exogène constitue un facteur causal potentiel, il est probable qu'il existe néanmoins une susceptibilité individuelle, peut-être d'ordre génétique, à ces toxiques (de Lau & Breteler, 2006). *A contrario*, la consommation de café (Allam, Campbell, Hofman, Del Castillo, & Fernández-Crehuet Navajas, 2004), de tabac (Costa, Lunet, Santos, Santos, & Vaz-Carneiro, 2010) ou de vitamine B6 (Healy et al., 2008) est négativement associée au risque de MP. Enfin, l'apparition de mouvements anormaux d'origine iatrogène (créés ou provoqués par le médicament ou, plus généralement, par le traitement) confirme la susceptibilité toxique de certaines structures intracérébrales envers certaines substances chimiques. Dans la majorité des cas, la MP est dite idiopathique, c'est-à-dire d'origine inconnue. Elle est vraisemblablement d'origine multifactorielle avec l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

1.2. Anatomophysiologie des noyaux gris centraux

La réalisation optimale d'un mouvement suppose l'intégrité des voies motrices. L'organisation du réseau moteur repose notamment sur une boucle thalamo-corticale dont le relais principal se fait au niveau des ganglions de la base (Albin, Young, & Penney, 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, DeLong, & Strick, 1986; DeLong & Wichmann, 2007; Parent & Cicchetti, 1998; Vitek & Giroux, 2000). La contribution des ganglions de la base au contrôle moteur est démontrée par des déficits résultant de l'atteinte des différents noyaux qui les composent (Bhatia & Marsden, 1994).

Les NGC sont situés à la base du cerveau, d'où leur autre appellation de ganglions de la base (Basal Ganglia pour les auteurs Anglo-Saxons). Les NGC participent à la fois à la programmation et au contrôle des mouvements, mais jouent aussi un rôle dans la cognition, l'humeur et les comportements non moteurs (Middleton & Strick, 2000). Les NGC sont des formations de substance grise situées au sein de la substance blanche hémisphérique. Ils sont au nombre de quatre : le *striatum* composé du noyau caudé et du putamen ; le *pallidum*, composé du globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe); le *noyau sous-thalamique* (NST ou corps de Luys) ; la *substance noire* ou locus niger, avec une partie compacte (SNc, du latin : substantia nigra pars compacta) et une partie réticulée (SNr, substantia nigra pars reticulata) (Figure 1.1).

Les NGC sont interconnectés par un réseau complexe de voies afférentes et efférentes, excitatrices ou inhibitrices qui leur confèrent une fonction essentielle au sein d'activités cérébrales variées. Les NGC fonctionnent sur un principe de boucle cortico-sous-corticale: l'information part du cortex pour arriver aux NGC où elle est traitée, puis elle est renvoyée au niveau du cortex. Le schéma « classique » de fonctionnement des NGC, (Albin, Young, & Penney, 1989; Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990) est basé sur un modèle de « boucles » parallèles, modèle constamment mis à jour par l'étude des liens anatomiques et fonctionnels entre les différents noyaux (Kopell, Rezai, Chang, & Vitek, 2006; Obeso et al., 2000).

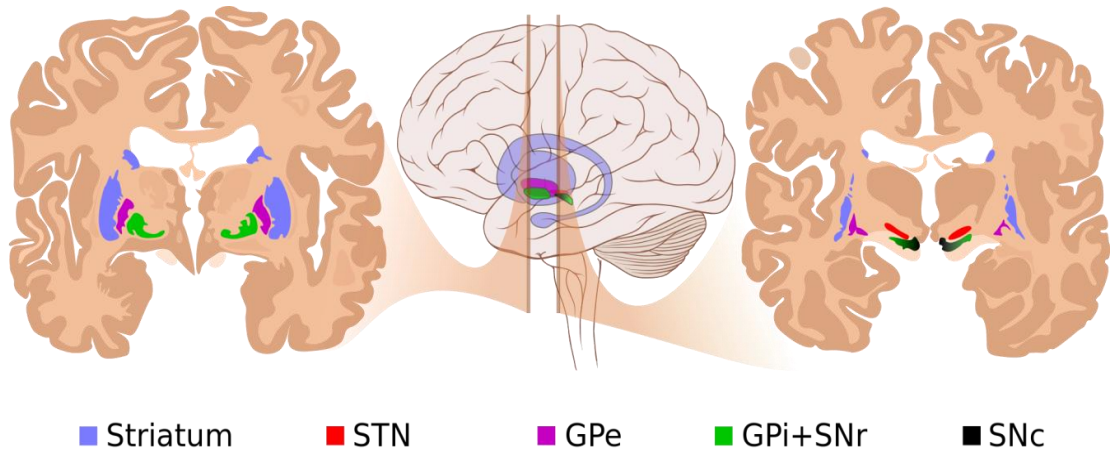


Figure 1.1. Anatomie des NGC (Häggström, 2012, <https://sites.google.com/site/aphysionado>).
gauche : coupe coronale antérieure ; droite : coupe coronale postérieure.

Ces boucles cortico-sous-corticales ont initialement été décrites sous la forme de cinq circuits dissociés (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Alexander et al., 1986; Alexander et al., 1990; Parent & Hazrati, 1995). Ces circuits comportent les circuits moteur, oculomoteur, dorsolatéral préfrontal, orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur. Par la suite, ces cinq circuits ont été regroupés dans un modèle à trois territoires fonctionnels (Figure 1.2) et distincts où chacun des NGC possède un compartiment sensorimoteur, associatif (traitant les informations cognitives) et limbique (traitant les informations émotionnelles et motivationnelles) (Parent, 1990; Temel, Blokland, Steinbusch, & Visser-Vandewalle, 2005).

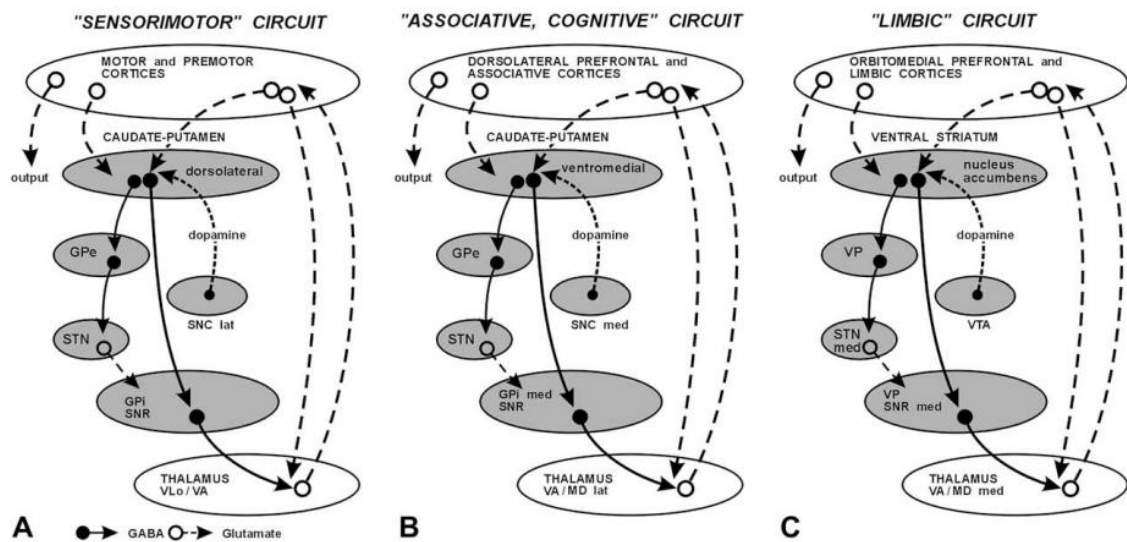


Figure 1.2. Représentation schématique des trois principaux circuits cortico-sous-corticaux (issue de Koerts, Leenders, & Brouwer, 2009).

Gpe, Globus Pallidus externe; Gpi, Globus Pallidus interne; lat, latérale; med, median; MD, noyau thalamique médio-dorsal; SNC, Substance noire pars compacta; SNr, Substance noire pars reticulata; STN, Noyau sous-thalamique; VA, noyau thalamique ventro-antérieur; VLo, noyau thalamique ventro-latéral, pars oralis; VP, pallidum ventral; VTA, aire tegmentale ventrale.

1.3. Organisation fonctionnelle des Noyaux gris centraux

Le modèle fonctionnel classique de la boucle motrice (Lang & Lozano, 1998; Obeso et al., 2000) permet de décrire les principales connexions des NGC et d'en comprendre les fonctions dans l'exécution du mouvement. Dans cette boucle, on considère classiquement le striatum comme la porte d'entrée des NGC (Albin et al., 1989; Gerfen, 1992; Graybiel, Hirsch, & Agid, 1990), le GPe, NST comme des structures intermédiaires et de contrôle, le GPi et la SNr comme la porte de sortie. Enfin, la SNc représente une structure modulatrice des NGC par l'intermédiaire de son neuromédiateur : la dopamine. L'information est ensuite renvoyée aux cortex via le thalamus qui n'appartient pas aux NGC mais qui constitue une structure par laquelle les informations sont relayées.

Deux voies de projection dites « directe » et « indirecte », relient ainsi le striatum aux structures de sortie GPi/SNr (Albin, 1995; Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Elles ont été associées plus récemment (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002) à une troisième voie, dite « hyperdirecte ». Les neurones striataux de la voie directe sont porteurs de récepteurs dopaminergiques de type D1. Ils projettent du striatum vers les noyaux de sortie des NGC (GPi et SNr), sans relais. Les neurones du striatum inhibent «directement» les noyaux de sortie (GPi et SNr) qui possèdent eux-mêmes un rôle de frein sur le thalamus, ce qui a pour conséquence de désinhiber le thalamus provoquant ainsi une activation ou facilitation du cortex moteur (Figure 1.3). Les neurones striataux de la voie indirecte sont porteurs de récepteurs dopaminergiques de type D2, et cheminent du striatum vers le GPe ; de là, l'information circule vers les structures de sortie (GPi et SNr) via le NST. Les neurones striataux inhibent le GPe, inhibant lui-même le NST, qui possède en revanche une fonction activatrice sur les noyaux de sortie (GPi et SNr). Ces derniers inhibent le thalamus, qui active donc moins le cortex : la voie indirecte provoque donc une « défacilitation » du cortex. Selon ce modèle, l'exécution motrice résulte d'une opposition entre les deux voies directe et indirecte : l'équilibre est maintenu par l'intermédiaire du contrôle dopaminergique « excitateur » sur la voie directe et « inhibiteur » sur la voie indirecte. La dopamine facilite les mouvements. Elle est produite par les neurones nigro-striés de la SNc. Ces neurones projettent sur deux types de neurones striataux. Ceux de la voie directe possèdent des récepteurs de type D1 et ceux de la voie indirecte des récepteurs de type D2. Leur sensibilité à la dopamine est opposée. La dopamine produit un effet excitateur sur les récepteurs D1 et inhibiteur sur les récepteurs D2. Par son effet sur le striatum, la dopamine entraîne une diminution de l'activité en sortie des NGC et produit ainsi une désinhibition des voies thalamo-corticales, facilitant l'exécution des mouvements.

Plus récemment, d'autres connexions ont été décrites : des projections motrices directes excitatrices des aires motrices supplémentaires (AMS) et pré-motrices corticales sur le NST, constituant la voie hyperdirecte (Obeso et al., 2000). Par ailleurs, le NST envoie des projections en retour vers le GPe, qui projette également des neurones vers les noyaux GPi / SNr. L'équilibre entre ces deux voies serait ajusté grâce au contrôle dopaminergique de la SNc, c'est-à-dire la voie nigro-striée.

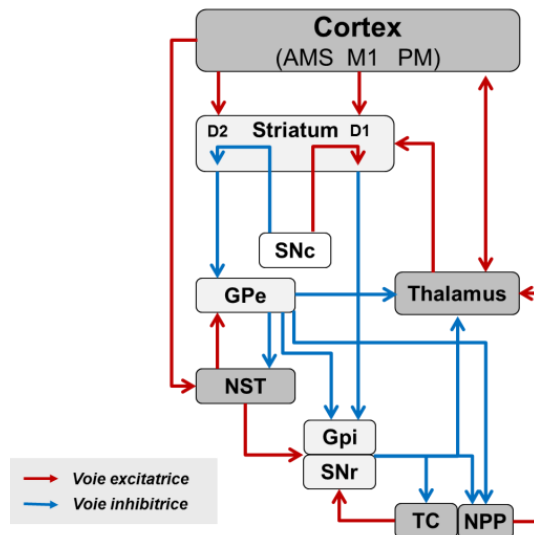


Figure 1.3. Connexions cortico-subcorticales. Connexions cortico-subcorticales (adapté d'après le modèle original de Alexander & Crutcher, 1990, actualisé par Kopell, Rezaï, Chang & Vitek, 2006). AMS : aire motrice supplémentaire ; D1, D2 : récepteurs dopaminergiques de types D1 et D2 ; GPe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; M1 : cortex moteur primaire ; NPP : noyau pédonculopontin ; NST : noyau subthalamique ; PM : cortex prémoteur ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; TC : tronc cérébral (aire de projection extrapyramidale).

Un dysfonctionnement de trois voies dopaminergiques a été mis en évidence dans la MP (Figure 1.4). Le déficit de la voie nigro-striatale, reliant la substance noire pars compacta et le striatum dans le mésencéphale, est impliquée dans la boucle motrice, contribuant à l'altération des mouvements caractéristiques de la MP (Leenders et al., 1990; Riederer & Wuketich, 1976). Le déficit de la voie méso-corticale (Javoy-Agid & Agid, 1980), reliant la VTA au cortex frontal, contribue à la détérioration cognitive (Lewis, Dove, Robbins, Barker, & Owen, 2003). Enfin, la voie méso-limbique (Schott et al., 2007), qui relie la VTA au cortex préfrontal via le système limbique, contribue à la fois à l'altération cognitive (Lewis et al., 2003) et à l'altération du traitement des émotions (Schott et al., 2007).

Les NGC se situent donc au carrefour des informations en provenance de diverses régions du cortex. Ils constituent une interface fondamentale jouant un rôle d'intégration et de couplage des boucles motrices, associatives et limbiques. L'activation excessive des structures de sortie des NGC, associée à une importante inhibition thalamique et à une faible activation des systèmes moteurs corticaux, est à l'origine de l'expression motrice brady- et hypokinétique dans la MP (Obeso et al., 2000).

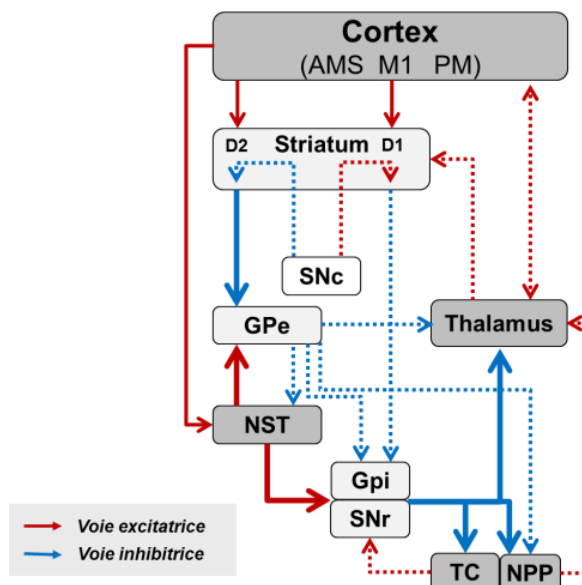


Figure 1.4. Physiopathologie de la maladie de Parkinson : dysfonctionnement de la boucle motrice (d'après Kopell et al., 2006).

AMS : aire motrice supplémentaire ; D1, D2 : récepteurs dopaminergiques de types D1 et D2 ; GPe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; M1 : cortex moteur primaire ; NPP : noyau pédonculopontin ; NST : noyau subthalamique ; PM : cortex prémoteur ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; TC : tronc cérébral (aire de projection extrapyramidale).

1.4. Symptomatologie

Outre les dégénérescences pré-symptomatiques, la symptomatologie clinique de la MP est la conséquence directe de la dénervation dopaminergique. Un syndrome parkinsonien est un syndrome moteur caractérisé par l'acronyme TRAP : tremblement de repos, rigidité, akinésie et instabilité posturale (Jankovic, 2008).

1.4.1. Symptômes moteurs

La MP est le plus souvent associée à ses symptômes moteurs, critères diagnostiques définissant la « UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria » (Gibb & Lees, 1988; Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992). La triade clinique (tremblement de repos, akinésie, rigidité) constitue souvent le point d'entrée dans la maladie par le patient. Le tremblement de repos est le symptôme le plus commun et touche environ 70 % des malades (Hoehn & Yahr, 1967). Il est constitué d'oscillations rythmiques et régulières, de faible amplitude (4 à 5 cycles par seconde), et se constate sur le membre qui se trouve en position de relâchement musculaire complet. La rigidité, ou hypertonie extrapyramidale, renvoie à l'aspect contracté des muscles, ferme à la palpation. Cette raideur des membres et de l'axe corporel, au niveau du cou et des épaules par exemple, entraîne une posture courbée, un corps voûté. Elle se traduit aussi par une raideur des muscles de la face (hypomimie). Cliniquement, la rigidité est mise en évidence par une diminution du ballant de la main ou de l'ensemble du membre supérieur. L'akinésie se caractérise par la réduction de la motricité volontaire et automatique, c'est-à-dire une lenteur d'initiation du mouvement, en l'absence de toute paralysie. Elle comprend les notions d'hypokinésie (réduction de l'amplitude du mouvement) et de bradykinésie (lenteur d'exécution du mouvement). Au fil de l'évolution de la maladie, d'autres symptômes, dits axiaux, surviennent entre 5 et 10 ans d'évolution de la maladie et peuvent s'associer aux signes cliniques initiaux : instabilité posturale (déséquilibre), trouble de la marche (combinant petits pas et enrayage cinétique ou freezing), troubles de la déglutition et de la parole (dysarthrie).

1.4.2. Symptômes non-moteurs

Apparaissant à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie, ou même parfois au stade initial lors de la phase "pré-motrice" (Stephenson, Siderowf, & Stern, 2009), d'autres symptômes s'associent aux troubles moteurs, entraînant progressivement une majoration du handicap fonctionnel (pour revue, Chaudhuri & Schapira, 2009; Chaudhuri, Odin, Antonini, & Martinez-Martin, 2011). Ces symptômes non-moteurs apparaissent chez pratiquement tous les patients atteints de la MP (Weintraub, Comella, & Horn, 2008). James Parkinson l'a reconnu dès 1817 en décrivant des troubles gastro-intestinaux, neuropsychiatriques, cognitifs et du sommeil. Pour certains, ces symptômes non moteurs restent sous-estimés, sous-documentés, et sous-traités (Chaudhuri, Yates, & Martinez-Martin, 2005). De plus, il a été démontré que les symptômes non-moteurs pouvaient avoir un impact plus important sur la qualité de vie des patients parkinsoniens que les symptômes moteurs (Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis, & Chaudhuri, 2011;

Soh, Morris, & McGinley, 2011). Néanmoins, à ce jour, ce sont principalement les caractéristiques motrices qui définissent le diagnostic. Les principaux symptômes non-moteurs dans la MP sont présentés de manière non-exhaustive dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1. *Symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson, tiré de (Chaudhuri & Schapira, 2009)*

Symptômes neuropsychiatriques	Dépression, apathie, anxiété, déficit cognitif, hallucinations, démence, confusion
Troubles du sommeil	Syndrome des jambes sans repos, somnolence diurne excessive, rêves éveillés, insomnie, apnée du sommeil
Troubles vésico-sphinctériens	Troubles de la vessie, nycturie, transpiration
Troubles digestifs	Absence du sens du goût, dysphagie, réflexe vomitique, nausée, constipation, incontinence
Troubles sensitifs	Douleur, paresthésie, dysfonctionnement visuel (sensibilité au contraste, la vision des couleurs), perturbation olfactive

Les manifestations psycho-comportementales de la MP comportent des troubles propres à la maladie mais également des complications psychiques, parfois graves, associées aux traitements dopaminergiques (Houeto & Arnulf, 2002). La dépression est le trouble de l'humeur le plus fréquemment observé au cours de l'évolution de la MP. Sa prévalence varie de 7 à 70 % (Brooks & Doder, 2001). Elle est caractérisée par la présence d'une tristesse apparente, anxiété, pessimisme, perte d'espoir et à un moindre degré, un sentiment de culpabilité, de dévalorisation et des idées suicidaires. L'apathie est aussi l'un des symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents. Sa prévalence varie de 16 à 38% en fonction des outils d'évaluation utilisés et en raison de sa distinction parfois difficile avec la dépression (Aarsland et al., 1999). Cliniquement, elle se caractérise par un manque d'initiative, un abandon prématuré des activités débutées, une réduction de l'intérêt et de l'investissement, une indifférence et un émoussement affectif. Les troubles du sommeil et de la vigilance se manifestent différemment selon les patients. Les principaux désordres que l'on observe sont un sommeil fragmenté et des insomnies, ou encore une somnolence très importante (Fantini, Corona, Clerici, & Ferini-Strambi, 2005). Des signes neurovégétatifs peuvent également être présents, prenant la forme de troubles digestifs, d'une hypotension artérielle, ou encore d'un amaigrissement. Les troubles sensitifs sont aussi très variables d'un sujet à l'autre, généralement décrits sous forme de crampes, d'engourdissements, de picotements ou de sensations de chaleur/froid aux extrémités du corps.

Récemment, des outils d'évaluation tel que la SCOPA (Scales for Outcomes in PD, Marinus, Visser, Martínez-Martín, van Hilten, & Stiggelbout, 2003), la NMSQuest (Non-motor symptom questionnaire, Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006) ou la MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Goetz et al., 2007) ont été développés en intégrant une mesure spécifique des symptômes non-moteurs à des fins cliniques et de recherche.

1.5. Traitements

Les traitements de la MP restent symptomatiques. Ils visent à supprimer ou atténuer les symptômes, mais n'agissent ni sur la cause, ni sur la progression de la maladie. On distingue 2 principaux types de traitement : les traitements pharmacologiques (dopothérapie, agonistes dopaminergiques) et les interventions chirurgicales (lésion, stimulation cérébrale profonde). Les choix thérapeutiques dépendent du type de symptômes et de l'ampleur du handicap, mais aussi de l'âge, de l'état cognitif et psychique du patient, et enfin du risque de survenue des effets secondaires associés à ces modes thérapeutiques.

1.5.1. Pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques ont pour but de restaurer la transmission dopaminergique selon trois modes d'actions.

Afin de majorer les taux de dopamine, le traitement pharmacologique classique repose sur l'administration de la L-Dopa, précurseur de la dopamine (Cotzias, Van Woert, & Schiffer, 1967; Olanow & Koller, 1998), visant à pallier la déplétion dopaminergique striatale en augmentant la réceptivité et l'activité dopaminergique des neurones survivants du SNr. Au niveau cérébral, la L-dopa passe la barrière hémato-encéphalique puis est transformée en dopamine par une enzyme appelée la dopa-décarboxylase. Il est adjoint à la L- Dopa un inhibiteur de dopa-décarboxylase qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique dans les formes commerciales (Modopar®, Sinemet®). Il existe des formes à libération contrôlée de ces médicaments (Modopar LP®, Sinemet LP®) et des formes buvables (Modopar dispersible®), ayant surtout un intérêt dans le meilleur contrôle des fluctuations d'efficacité.

Les agonistes dopaminergiques (Parlodel®, Bromo-Kin®, Requip®, Trivastal®, DoperGINE®, Celance®), administrés en monothérapie ou en association avec la L-Dopa, provoquent une stimulation des récepteurs dopaminergiques, permettant d'optimiser le traitement (Goetz, Poewe, Rascol, & Sampaio, 2005).

Enfin, utiliser des inhibiteurs d'enzymes telles que la mono-amine-oxydase B (IMAOB, Deprenyl®, Azilect®) ou la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT, Comtan®) permet de réduire la dégradation intra-synaptique (ou la recapture) de la dopamine et d'augmenter la concentration tissulaire en dopamine (Nutt, 1998; Olanow et al., 2009).

Le traitement dopaminergique substitutif, qu'il s'agisse de la L-dopa ou des agonistes dopaminergiques, a transformé la prise en charge du malade parkinsonien. Après une période très positive d'effet du traitement (dite période de 'lune de miel'), la L-dopa perd toutefois de son efficacité. En fait, au cours du temps, l'effet pharmacologique atteint un plateau (Marsden & Parkes, 1977; Obeso et al., 1989) se traduisant pour le patient par des passages brutaux de l'état ON (effet optimal de L-dopa) à l'état OFF (dose de L-Dopa insuffisante). Ainsi, au cours du traitement, de nombreux patients développent d'importantes fluctuations motrices, accompagnées de Dyskinésie Dopa Induite (DDI, Bezard, Brotchie, & Gross, 2001), l'ensemble étant souvent associé à des troubles axiaux, souvent handicapants.

1.5.2. Traitements neurochirurgicaux

Devant l'efficacité limitée des traitements pharmacologiques, des alternatives chirurgicales ont été développées. Avant même l'apparition de la L-dopa, certaines interventions chirurgicales lésionnelles étaient fréquemment pratiquées au cours des années 1950-1960. Le principe en est le suivant: en détruisant une structure cérébrale, son activité anormale est éliminée et cela restaure, en théorie, l'activité des structures cérébrales qui lui succèdent. Les inconvénients de ces techniques sont les risques liés à l'opération chirurgicale et l'irréversibilité de la procédure. Plusieurs structures peuvent être lésées de manière uni- ou bilatérale (thalamotomie, pallidotomie, subthalamotomie) (Jankovic, Cardoso, Grossman, & Hamilton, 1995; Olanow, 2002). La neurochirurgie fonctionnelle par stéréotaxie, très utilisée aujourd'hui, résulte directement de ces premiers travaux.

La stimulation cérébrale profonde (SCP) consiste à délivrer une stimulation électrique continue à une structure sous-corticale grâce à des électrodes implantées et connectées à un stimulateur (Pollak et al., 1993). Les impulsions électriques sont programmables en termes d'intensité et de fréquence en fonction des besoins du patient, permettant de plus d'adapter le traitement à l'évolution des symptômes (Benabid, Chabardes, Mitrofanis, & Pollak, 2009). Historiquement dans la MP, la première structure cible de la SCP a été le thalamus. La stimulation électrique à haute fréquence a tout d'abord été utilisée de manière unilatérale, contrôlatéralement à une thalamotomie préalable (Benabid, Pollak, Louveau, Henry, & De Rougemont, 1987), puis progressivement elle a été appliquée de manière bilatérale (Benabid et al., 1991). L'efficacité de ce traitement porte principalement sur le tremblement, avec un éventuel bénéfice sur la rigidité et l'akinésie, mais les DDI et les troubles axiaux sont peu améliorés. La SCP s'est étendue ensuite à deux autres structures profondes que sont le GPi et le NST. La stimulation du GPi a été proposée dans un premier temps pour le traitement des DDI. Son efficacité sur la triade parkinsonienne reste très variable avec un bénéfice chiffré entre 30 et 80% selon les cas (Krack et al., 1998a, 1998b). Guidée par l'acquisition progressive de nouvelles connaissances en matière du fonctionnement des NGC (Bergman, Wichmann, & DeLong, 1990; Guridi, Herrero, Luquin, Guillen, & Obeso, 1994; Wichmann, Bergman, & DeLong, 1994), la stimulation du NST s'est imposée car elle permet le contrôle de la plupart des symptômes de la MP : le syndrome akinéto-rigide et les tremblements (Limousin et al., 1995; Limousin et al., 1998), mais aussi les mouvements involontaires (Krack, Limousin, Benabid, & Pollak, 1997), permettant ainsi une diminution moyenne des doses de L-Dopa de 60% (Limousin et al., 1998). Délivrée de manière constante, elle permet aux différents noyaux sous-corticaux de retrouver une activité proche de la normale (Perlmutter & Mink, 2006).

Récemment, une équipe de chercheurs franco-britanniques a proposé une nouvelle méthode de traitement: l'augmentation de la synthèse de dopamine est induite par thérapie génique *in vivo* en introduisant par le biais d'un antivirus (ProSavin®, 11) les gènes thérapeutiques de l'enzyme directement au niveau du striatum: l'AADC (décarboxylase des acides aminés aromatiques), la TH (tyrosine hydroxylase) et la CH1 (GTP-cyclohydrolase 1), indispensables à la biosynthèse de la dopamine. La production de dopamine *in vivo*, de façon locale et continue, a été restaurée chez 15 patients souffrant d'une forme évoluée de MP. Le suivi à long terme de ces patients (4 ans) a mis en évidence l'innocuité, la tolérance et des signes indéniables d'efficacité thérapeutique du vecteur viral,

dépendant cependant de la dose administrée : plus la dose de vecteurs est forte, plus importants sont les effets thérapeutiques (Palfi et al., 2014).

1.6. Spécificité des troubles cognitifs

Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études ont analysé plus en détail l'épidémiologie des troubles cognitifs et de la démence dans la MP. Les modifications neuropsychologiques, neurochimiques, structurelles et physiopathologiques ainsi définies ont entériné la détérioration cognitive comme une caractéristique clairement commune, évolutive et invalidante dans la MP (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). En effet, les patients parkinsoniens ont une forte probabilité de développer des troubles cognitifs, plus ou moins subtils, et éventuellement une démence (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, & Kragh-Sørensen, 2003; Aarsland & Kurz, 2010).

1.6.1. Définition et épidémiologie

Récemment, la « *Movement Disorder Society* » (MDS) a recommandé la mise en place d'un groupe de travail (*task force*) ayant pour objectifs l'évaluation et la synthèse de la littérature portant sur les troubles cognitifs dans la MP (Litvan et al., 2011). De nombreux articles en ont résulté, définissant le large spectre des troubles cognitifs. Ces études rapportent les différents critères d'évaluation de ces symptômes ainsi que leurs prévalences, ces profils cognitifs, les échelles à utiliser ainsi que leur « *cut-off* » (seuil minimal de référence) et mettent en évidence les variables susceptibles d'entraîner une conversion vers une démence chez les patients (notamment l'âge des patients, la durée et gravité de la maladie). La *MDS task force* propose 2 niveaux d'évaluation des troubles cognitifs dans la MP. Un premier niveau, est réalisable par tous les cliniciens et ne nécessite pas de connaissance particulière en neuropsychologie. Il estime rapidement l'ensemble des processus cognitifs (Chou et al., 2010; Litvan et al., 2012) par le biais de multiples échelles telles que : l'*Addenbrooke's Cognitive Evaluation* (ACE, Reyes et al., 2009), l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive* (ADAS-cog, Stern et al., 1994), la *Cambridge Cognitive Assessment* (CAMCOG, (Hobson & Meara, 1999), la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS, Mattis, 1988), la *Mini-Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al., 1975), la *Mini-Mental Parkinson* (MMP, Mahieux et al., 1995), la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA, Nasreddine et al., 2005), la *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale* (PD-CRS, Pagonabarraga et al., 2008), ou encore la *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment* (PANDA, Kalbe et al., 2008). Chacun des ces outils évalue plusieurs domaines cognitifs et peut détecter des troubles cognitifs subtils dans la MP. Administrables indépendamment d'autres tests, leurs scores globaux fournissent des mesures de la fonction cognitive globale. Le second niveau d'évaluation, comprenant de nombreux tests neuropsychologiques (par exemple, sous-tests de la Wechsler Adult Intelligence Scale, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test, etc...) spécifiques à chaque fonction (Dubois et al., 2007), est approprié lors d'une exploration plus précise de certains domaines cognitifs ou pour la surveillance clinique de patients atteints de démence (Litvan et al., 2012). L'efficacité et l'utilité de ces deux

niveaux d'évaluation sont néanmoins actuellement soumis à controverse (Marras et al., 2013).

L'évaluation de la cognition dans la MP peut être complexifiée par le spectre symptomatique de la maladie : la fatigue, la somnolence, les troubles de l'humeur, ou encore par des effets liés à la médication, qui peuvent affecter les résultats des tests indépendamment des capacités cognitives (Litvan et al., 2011). Plus précisément, la lenteur motrice (bradykinésie) et le tremblement peuvent conduire à une diminution des performances de tests chronométrés. Il s'avère que très peu de recherches étudient spécifiquement l'impact de ces facteurs sur la performance (Litvan et al., 2011).

Contrairement aux patients atteints de démence qui sont plus souvent étudiés (Aarsland, Beyar, & Kurz, 2008), des lacunes importantes persistent dans la connaissance des troubles cognitifs des patients parkinsoniens non déments (Barone et al., 2011). Ces troubles cognitifs peuvent se manifester dès les premiers stades de la maladie (Aarsland, Brønnick, & Fladby, 2011; Muslimovi, Post, Speelman, & Schmand, 2005) et des études suggèrent qu'ils touchent entre 18% (Aarsland, Brønnick, Larsen, Tysnes, & Alves, 2009) et 36% (Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2004) des patients nouvellement diagnostiqués. Dans la littérature, de nombreuses études font référence au concept de « *Mild Cognitive Impairment* » (MCI) dans la MP ou « *Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease* » (PD-MCI) généralement utilisé pour caractériser un état cognitif de transition entre le vieillissement normal et la démence. Le terme « *Cognitively Impaired Not Demented PD* » (CIND-PD) est aussi utilisé, mais avec une variété de définitions (Barone et al., 2011), en référence à la faiblesse d'une performance des patients par rapport aux données normatives, dans un ou plusieurs tests cognitifs (Foltynie et al., 2004; Muslimovi et al., 2005). Le concept de MCI a été initialement développé à partir de l'observation de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Graham et al., 1997; Petersen et al., 1999). Il rend compte d'un état présentant des troubles cognitifs insuffisants pour générer une gêne fonctionnelle, cet état ne pouvant alors pas être classé sous la désignation de démence (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999, 2001).

Dans la MP, son utilisation est encore controversée (Dubois et al., 2007; Tröster, 2008), mais acceptée par la MDS (Litvan et al., 2011). Alors que certaines études définissent le PD-MCI selon les critères de Peterson et collaborateurs : (1) une plainte subjective du déclin cognitif par le patient, de préférence confirmée par une source fiable, (2) un effet minimal de cette baisse sur le fonctionnement au jour le jour et l'absence de démence et (3) des preuves de déficits cognitifs qui ne peuvent pas être simplement attribués à l'âge (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999, 2001). La PD-MCI peut être également définie dès lors que la performance des patients est inférieure de 1.5 écart-types à la norme pour un test neuropsychologique au moins (Caviness et al., 2007). Globalement, la notion de MCI est utilisée dans la MP comme terme générique pour les divers déficits neuropsychologiques (Peter Hobson & Meara, 2004; Janvin, Aarsland, Larsen, & Hugdahl, 2003) et il semblerait que les patients parkinsoniens soient deux fois plus susceptibles de développer un MCI que les personnes âgées en bonne santé (Aarsland et al., 2009; Foltynie et al., 2004). Il est à noter que la définition de MCI force une dichotomie (présence-absence) sur la base de performances aux tests cognitifs et les débats sont toujours d'actualité concernant le choix et le nombre (ainsi que le *cut-off*) des tests à

utiliser pour la définir (Litvan et al., 2011). Par exemple, Caviness *et al.* (2007) ont rapporté que 21 % des sujets présentaient un PD-MCI si le critère de définition portait sur le déficit mis en évidence par plusieurs tests dans un seul domaine cognitif, mais que ce pourcentage augmentait à 42 % si un déficit était mis en évidence sur un seul test. Ainsi, il se peut que les définitions actuelles de la PD-MCI manquent de sensibilité pour détecter le déclin cognitif précoce (et non seulement le trouble en lui-même), par exemple chez les personnes à haut niveau d'études (Litvan et al., 2012; Tröster, Woods, & Morgan, 2007) et que la comparaison entre les valeurs de base d'un même patient est préférable à la comparaison par rapport à une norme (Barone et al., 2011).

Récemment, le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* » (DSM-5) (American Psychiatric Association et al., 2013) a introduit le concept de «trouble neurocognitif mineur». Le DSM-5 spécifie un profil cognitif sur six domaines: l'attention complexe, les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire, le langage, les fonctions sensori-motrices et la cognition sociale. Pour qu'un diagnostic de « trouble neurocognitif mineur » soit posé, quatre critères doivent être respectés. Tout d'abord, il doit y avoir des preuves d'un déclin cognitif dans au moins un domaine, de préférence en utilisant des tests neuropsychologiques standardisés. Deuxièmement, les déficits cognitifs ne doivent pas interférer avec la capacité de vie en autonomie, bien que davantage d'efforts et l'utilisation de stratégies compensatoires puissent être nécessaires. Troisièmement, les déficits cognitifs ne doivent pas se produire exclusivement dans un contexte de délire. Quatrièmement, les déficits ne doivent pas être expliqués par un autre état.

La variabilité des critères utilisés pour définir la PD-MCI rend le calcul de sa prévalence problématique.

1.6.2. Hétérogénéité des caractéristiques neuropsychologiques

La possibilité de développer un MCI augmente avec l'âge, la durée et la sévérité de la maladie. Néanmoins, chez environ un tiers des patients, des déficits sont déjà présents au moment du diagnostic de la maladie ou à proximité (Elgh et al., 2009; Foltynie et al., 2004). Entre 20 % et 57 % des patients sont touchés par une MCI dans les 3-5 premières années après le diagnostic (Caviness et al., 2007; Foltynie et al., 2004; Janvin, Larsen, Aarsland, & Hugdahl, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Dans une méta-analyse récente réalisée chez des patients ne présentant pas de déclin cognitif global, la prévalence moyenne de PD-MCI est estimée à 26,7 % (entre 19 – 38 % ; Litvan et al., 2011) à partir des critères diagnostiques recommandés par la *MDS Task Force* (Litvan et al., 2012). Ce PD-MCI comprend des déficits des fonctions exécutives (pour revue, Dirnberger & Jahanshahi, 2013), des déficits de l'attention (Dujardin et al., 2013a), de la mémoire (Chiaravalloti et al., 2014) et de la mémoire de travail (Ell, Weinstein, & Ivry, 2010), des déficits du traitement des informations visuo-spatiales (Parnetti & Calabresi, 2006) et du langage (Bastiaanse & Leenders, 2009). Pagonabarraga & Kulisevsky (2012) ajoutent à ce spectre de déficits cognitifs (Tableau 1.2) des troubles de la fluence verbale (Henry & Crawford, 2004), la présence du phénomène de « mot sur le bout de la langue », ainsi qu'une baisse de la vitesse de traitement cognitif (bradyphrénie).

Tableau 1.2. Déficients neuropsychologiques de patients parkinsoniens non déments (adapté de Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012).

Fluence verbale
Mot sur le bout de la langue
Attention soutenue
Mémoire de travail
Fonctions exécutives
Vitesse de traitement cognitif
Rappel verbal et mémoire visuelle
Dessin de l'horloge
Compétences visuo-spatiales

Il existe une hétérogénéité importante des troubles cognitifs dans la MP (Aarsland et al., 2010; Dujardin et al., 2013b; Litvan et al., 2011; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012), non seulement dans la manifestation clinique des déficits cognitifs (Tröster et al., 2007), mais aussi dans leur progression (Halliday & McCann, 2010; Reid, Hely, Morris, Loy, & Halliday, 2011). Des études ont tenté de mettre en évidence différents stéréotypes de profils de troubles cognitifs chez les patients parkinsoniens non déments à partir de l'analyse d'importantes bases de données (Aarsland et al., 2010; Dujardin et al., 2013b). Aarsland *et al.* (2010) ont constaté que 25.8 % d'une cohorte de 1346 patients présentaient un PD-MCI. Ils ont distingué 4 types de profils cognitifs différents chez les patients: 11.3% ont été considérés comme présentant un déficit dans un seul domaine cognitif, à l'exclusion de troubles mnésiques ; 8.9 % présentaient un seul déficit propre à la mémoire et 4.8% présentaient des troubles plus diffus de cette fonction ; enfin, 1.3% présentaient de multiples troubles cognitifs, à l'exclusion de troubles mnésiques. De plus, la présence de PD-MCI a été associée à l'âge, la durée de maladie, le sexe masculin, la dépression et la sévérité des symptômes moteurs.

A partir d'un modèle basé sur l'analyse de clusters des résultats à de nombreux tests neuropsychologiques (englobant l'ensemble des fonctions cognitives de 558 patients parkinsoniens issues de 2 centres de troubles du mouvement européens, Lille et Maastricht), Dujardin *et al.* (2013b) ont mis en évidence différentes atteintes cognitives réparties en 5 groupes: (1) les patients cognitivement sains (19.39%); (2) les patients sans déficit cognitif mais présentant une légère bradyphrénie (41.29%); (3) les patients présentant une légère altération de l'efficacité cognitive globale dans tous les domaines à l'exception de la mémoire de reconnaissance (12.93%); (4) les patients avec un sévère ralentissement mental et des troubles de l'efficacité cognitive globale, des troubles cognitifs sévères dans tous les domaines, y compris la mémoire (23.88%); et (5) les patients présentant des troubles très importants dans tous les domaines cognitifs (2.51%).

Globalement, il semblerait qu'un déficit d'une seule et unique fonction cognitive, sans trouble associé à la mémoire, soit le phénotype le plus commun de PD-MCI (Litvan et al., 2011). Néanmoins, une étude récente a révélé la présence d'un PD-MCI chez 93% des patients d'une cohorte sur la base de la définition de la « *MDS Task Force* ». La majorité des patients étudiés présentait une détérioration de plusieurs domaines cognitifs (Marras

et al., 2014). Selon certains auteurs, l'hétérogénéité des domaines touchés peut relever d'une physiopathologie propre à chaque patient (Foltynie et al., 2004; Williams-Gray et al., 2009), mais aussi à leur âge (Levy & Chelune, 2007; Selikhova et al., 2009), à la présence d'hallucinations visuelles (Galvin, Pollack, & Morris, 2006; Hobson & Meara, 2004) ou de troubles du sommeil paradoxal (Gagnon et al., 2009; Vendette et al., 2007), pouvant également influencer les performances cognitives (Dujardin et al., 2013b).

Bien que peu d'études ont évalué la relation entre les différents profils de PD-MCI et le développement d'une démence parkinsonienne, il existerait des preuves préliminaires mettant en évidence la présence de déficits des fonctions exécutives (Janvin, Aarsland, & Larsen, 2005; Levy et al., 2002; Mahieux et al., 1998), de la fluence verbale (Jacobs et al., 1995; Mahieux et al., 1998), du traitement visuo-spatial (Mahieux et al., 1998), de la mémoire et du langage (Hobson & Meara, 2004; Levy et al., 2002). Tous ces déficits constitueraient une porte d'entrée possible dans la démence (Williams-Gray et al., 2009; Williams-Gray et al., 2007).

1.6.3. Causes et origines

Bien que les déficits moteurs caractérisant la MP aient été liés à la perte dopaminergique des neurones de la SNc, les dysfonctionnements physiologiques sous-jacents aux troubles cognitifs sont moins bien compris et encore débattus (Barone et al., 2011; Farlow & Cummings, 2008; Jellinger, 2009, 2010; Kalaitzakis & Pearce, 2009; Kehagia, Barker, & Robbins, 2010). Pourtant, de nombreuses associations anatomiques et fonctionnelles entre le striatum et le cortex frontal légitiment l'existence de dysfonctionnements cognitifs dans la MP (Bonelli & Cummings, 2008).

a. Le concept de réserve cognitive

La notion de réserve cognitive (RC) a initialement été proposée pour expliquer l'écart entre les changements physiopathologiques et leurs manifestations cliniques. Ce concept a notamment été utilisé pour mieux comprendre la variation entre le taux de déclin cognitif et une entrée possible dans la démence (Hindle, Martyr, & Clare, 2014). Ce modèle suggère que le cerveau tente activement de faire face aux dommages cérébraux en utilisant des approches et traitements cognitifs préexistants ou en faisant appel à des approches compensatoires. Ainsi, les personnes ayant plus de RC seraient plus à même de s'adapter que d'autres, à quantités de lésions cérébrales équivalentes (Stern, 2009). Selon ce modèle théorique, la RC réduirait les effets cliniques de neurodégénérescence et permettrait à certains individus de mieux faire face aux conséquences de la pathologie : ils resteraient ainsi cliniquement intacts plus longtemps (Poletti, Emre, & Bonuccelli, 2011). Une méta-analyse récente a effectivement mis en évidence que de bien meilleures performances cognitives s'observaient chez les patients présentant un niveau de scolarité élevé. Malgré ce ralentissement du déclin cognitif, la probabilité de démence à long terme n'est cependant pas réduite chez ces patients (Hindle et al., 2014).

b. Nature dopaminergique du syndrome fronto-striatal ?

La notion de syndrome fronto-striatal a rapidement émergé pour définir le spectre de troubles cognitifs dans la MP (Bowen, 1975; Kehagia et al., 2010; Morris et al., 1988; Owen et al., 1992; Poletti et al., 2011; Taylor & Saintcy, 1995). Elle est appuyée par la découverte d'associations anatomiques entre les circuits cortico-striataux et le cortex préfrontal (Robbins & Cools, 2014) et par un profil de déficits cognitifs des PD-MCI similaire au profil cognitif des troubles fronto-sous-corticaux (Poletti et al., 2011). La déficience de l'ensemble des circuits neuronaux reliant les NGC au cortex, y compris le cortex préfrontal, peut contribuer à l'apparition de troubles cognitifs dans la MP (Carbon et al., 2004). Plus particulièrement, la perturbation des circuits neuronaux impliquant le noyau caudé et le cortex préfrontal (secondaire à la perte de projections dopaminergiques nigro-striatales), ainsi que la perte directe des projections dopaminergiques du tronc cérébral vers les zones corticales, ont été associées à des déficits exécutifs et de l'attention (Carbon et al., 2003). L'implication du déficit dopaminergique est double ; elle provient tout d'abord de l'évaluation de sujets développant un syndrome parkinsonien suite à l'exposition au MPTP (Stern, Tetrad, Martin, Kutner, & Langston, 1990; Stern & Langston, 1985). Des déficits au niveau des fonctions exécutives, des compétences visuo-spatiales et de la fluidité verbale ont été observés chez ces individus. Deuxièmement, les premières études comparant les patients *de novo* aux patients avec et sans traitement pharmacologique ont mis en évidence un effet bénéfique de la dopamine, notamment dans les épreuves mettant en jeu une flexibilité mentale (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2003) et de la mémoire de travail (Lange et al., 1992; Lewis et al., 2005), processus impliquant les voies dopaminergiques fronto-striatales (Kehagia, Barker, & Robbins, 2012).

Néanmoins, contrairement aux déficits dysexécutifs, les troubles visuo-spatiaux et de la reconnaissance visuelle (Owen et al., 1993; Sahakian et al., 1988) ne semblent pas être dopamine-dépendants et insensibles aux traitements médicamenteux. De plus, dans une étude avec des patients *de novo*, non traités pharmacologiquement, une faible corrélation a été observée entre les déficits moteurs et les troubles cognitifs, suggérant que le dysfonctionnement cognitif dans la MP pourrait être indépendant de la déplétion dopaminergique sous-jacente aux troubles moteurs et impliquant alors d'autres systèmes de neurotransmetteurs non dopaminergiques (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey, & Sullivan, 1991). Enfin, selon le modèle physiopathologique de la MP de Braak, les structures impliquées dans la cognition ne seraient affectées qu'au stade avancé de la maladie, c.-à-d., après que la SNc ne dégénère (Braak et al., 2002; Braak & Braak, 2000). Les déficiences cognitives observables à un stade précoce chez les patients *de novo* contredisent néanmoins ce modèle (Korczyn & Gurevich, 2010). La L-dopa améliore de manière variable les symptômes cognitifs de la MP (Cools, Lewis, Clark, Barker, & Robbins, 2006; Müller, Woitalla, Hauptmann, Fowler, & Kuhn, 2001; Pascual-Sedano et al., 2008), notamment en fonction du degré d'évolution de la maladie et l'intégrité dopaminergique du striatum (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001). Ce débat est encore d'actualité, des résultats précisant que l'administration de L-dopa et d'agonistes dopaminergiques pourrait soit nuire (Poewe, Berger, Benke, & Schelosky, 1991), soit améliorer (Cooper et al., 1992; Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Kulisevsky et al., 2000), soit être sans incidence (Pillon, et al., 1989a;b) sur les fonctions exécutives. De plus, Aarsland *et al.*

(2010) et Williams-Gray *et al.* (2007) n'ont montré aucune corrélation significative entre la dose quotidienne de L-Dopa et l'état cognitif.

c. L'hypothèse iatrogène de surdose de dopamine

L'hypothèse d'une surdose de dopamine résulte des premières études indiquant que l'administration dopaminergique peut altérer certains aspects de la cognition (Kehagia *et al.*, 2010). Au début de la maladie, la perte des neurones dopaminergiques dans le striatum n'est pas uniforme. Elle est notamment exacerbée au niveau du putamen, dont le rôle est particulièrement important dans le circuit moteur des NGC. Le striatum ventral est relativement épargné (Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988), de sorte que les fonctions des circuits limbiques et orbito-frontaux sont en grande partie intactes. Selon l'hypothèse d'une « surdose de dopamine », les déficits cognitifs observés résultant de la médication seraient dus au fait que, alors que la dopamine compense le déficit dopaminergique du putamen et du striatum dorsal, elle surexcite le striatum ventral, moins sévèrement appauvri en dopamine. Ainsi, une dose de médicament dopaminergique nécessaire et suffisante pour améliorer les symptômes associés à un dysfonctionnement moteur pourrait hyper-sensibiliser le striatum ventral et altérer les fonctions assurées par les circuits limbiques et orbitofrontal (Gotham *et al.*, 1988). Cette hypothèse expliquerait les différents impacts de la dopamine sur la modulation du comportement moteur par rapport aux fonctions cognitives, et peut en outre expliquer pourquoi les effets des médicaments dopaminergiques varient notamment en fonction des processus exécutifs spécifiquement impliqués dans chaque tâche et du stade d'évolution de la maladie (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

d. Une possible contribution des circuits cholinergiques

Les déficits cholinergiques au niveau du cortex frontal et temporal sont bien documentés dans la MP (Dubois, Ruberg, Javoy-Agid, Ploska, & Agid, 1983; Ruberg, Rieger, Villageois, Bonnet, & Agid, 1986). Ils se produisent en parallèle avec les principales modifications dopaminergiques. Certaines études psychopharmacologiques ont indiqué que l'administration de médicaments anti-cholinergiques pouvait conduire à une amélioration des symptômes moteurs, tout comme les traitements dopaminergiques chez les patients nouvellement diagnostiqués, mais qu'ils entraînaient des troubles de la mémoire (Cooper *et al.*, 1992) et des troubles des fonctions exécutives (Dubois, Pilon, Lhermitte, & Agid, 1990). Certaines données suggèrent que les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être quelque peu bénéfiques sur les symptômes dysexécutifs (Poewe, 2006; Schmitt, Farlow, Meng, Tekin, & Olin, 2010) ou bien au contraire amplifier leur dysfonctionnements (Bédard *et al.*, 1999).

Certains auteurs assument que les variations importantes du déclin cognitif chez les patients parkinsoniens sont compatibles avec la coexistence d'au moins deux motifs d'involution cérébrale dont les substrats physiopathologiques seraient différents: un déclin relativement lent (déficits fronto-striataux), résultant des diverses lésions dopaminergiques et un déclin plus rapide (déficits postéro-corticaux), lié à une dégénérescence des fibres de projections cholinergiques au sein du prosencéphale basal,

probablement cruciale dans le développement d'une démence parkinsonienne (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012).

S'il existe un certain consensus concernant l'origine et l'impact des altérations motrices, les troubles cognitifs de la MP font encore l'objet d'une dynamique particulière de la recherche. Mon travail s'inscrit dans ce contexte d'étude de la MP.

Chapitre 2. Cadre théorique

Une grande partie des recherches portant sur la communication humaine a étudié séparément la production et le traitement du langage (Walsh & Smith, 2013). Pourtant, Smith & Goffman (2004) ont mis en avant que le langage et la parole (en tant que fonction motrice) interagissaient dans une plus grande mesure que ce que les modèles de production du langage ne le laissaient supposer, (par exemple Levelt, 1989; Levelt, Roelofs, & Meyer, 1999). Ils suggèrent que la structure linguistique et les objectifs du discours sont pris en compte pour comprendre les fonctions motrices de la parole. En effet, en augmentant la longueur et la complexité syntaxique des phrases, des auteurs ont observé une plus grande variabilité des mouvements des lèvres et de la mâchoire chez les enfants et les adultes sans troubles neurologiques (Kleinow & Smith, 2006; Maner, Smith, & Grayson, 2000).

Du début du XIXe siècle jusqu'aux dernières décennies du XXe siècle, il a été généralement admis que les troubles du langage observés dans la MP étaient limités à des déficits moteurs (Cummings, Darkins, Mendez, Hill, & Benson, 1988). Néanmoins, comme nous l'avons mentionné précédemment, de nombreuses études mettent en évidence un dysfonctionnement de la sphère cognitive dans la MP (Barone et al., 2011; Pagonabarraga & Kulisevsky, 2012). De plus, les troubles du langage dans la MP s'intègrent petit-à-petit au spectre des déficits cognitifs chez les patients parkinsoniens non déments tel que le propose la « *MDS Task Force* » (Litvan et al., 2011). Ainsi, durant les deux dernières décennies, une littérature toujours croissante portant sur les différents processus propres au langage dans la MP est apparue (pour revue : Colman & Bastiaanse, 2011 ; Altmann & Troche, 2011; Murray, 2008), notamment en neuro-imagerie (pour revue, de Guire Ouellet, Letanneux, Champagne-Lavau, & Pinto, 2012).

2.1 Processus langagiers de haut niveau et MP

2.1.1. Compétences pragmatiques

Un premier ensemble d'études a mis l'accent sur l'évaluation des compétences linguistiques pragmatiques des patients parkinsoniens. Ces compétences renvoient à la capacité d'interpréter les éléments non littéraux du langage tels que les métaphores, les proverbes, les expressions idiomatiques, ainsi que l'utilisation du langage dans divers contextes sociaux (*e.g.*, savoir quoi dire et quand le dire, interpréter correctement les propos d'une autre personne (Holtgraves & McNamara, 2010). Berg *et al.* (2003) ont rapporté que les patients parkinsoniens présentaient des difficultés à faire des inférences, comprendre les métaphores et les ambiguïtés lexicales. Whiting *et al.* (2005) ont également montré que les patients parkinsoniens étaient moins précis que les sujets contrôles lorsqu'on leur demandait de définir le moment où une phrase n'avait plus de sens à partir des éléments d'un énoncé précédemment rencontré. L'impact de la MP sur la

compréhension des métaphores semble varier en fonction des capacités de la mémoire de travail des patients. En effet, sur deux groupes de patients au même stade d'évolution de la maladie, seul celui sans déficits de mémoire de travail présentait des performances équivalentes au groupe témoin (Monetta & Pell, 2007). Des résultats similaires ont été rapportés lors de tâches de génération d'inférence à partir d'informations explicites et implicites présentes dans de courtes histoires (Monetta, Grindrod, & Pell, 2008). Enfin, la compréhension de l'ironie semble aussi impactée dans la MP (Monetta, Grindrod, & Pell, 2009). Certains auteurs proposent que l'altération des compétences pragmatiques dans la MP soit étroitement liée à certains déficits cognitifs (Colman & Bastiaanse, 2011; Monetta et al., 2008; Monetta & Pell, 2007)

2.1.2. Aspects syntaxiques

Un second ensemble d'études suggère que la MP affecte la plupart des aspects de la compréhension et de la production du langage (Tableau 2.1). De nombreux auteurs se sont notamment intéressés à la compréhension dans différents contextes morphosyntaxiques (Angwin, Copland, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2006; Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2005; Grossman et al., 2003; Hochstadt, Nakano, Lieberman, & Friedman, 2006; Lee, Grossman, Morris, Stern, & Hurtig, 2003; Zanini et al., 2004). La morphosyntaxe englobe l'ensemble des structures qui permettent de construire grammaticalement un énoncé. Elle porte aussi bien sur la forme des mots et ses variantes, sur l'agencement des marques syntaxiques autour du nom (déterminants, etc.), du verbe (pronoms, etc.), de l'adjectif, de l'adverbe, et enfin sur l'organisation des mots et groupes de mots dans un énoncé (Parisse, 2009). Dans ce domaine, les patients parkinsoniens présenteraient des déficits de compréhension des phrases complexes (Angwin et al., 2006; Hochstadt et al., 2006; Lee et al., 2003). Ces déficits ont été en grande partie attribués à d'autres fonctions cognitives telles qu'une altération de la mémoire de travail (Hochstadt et al., 2006; Longworth, Keenan, Barker, Marslen-Wilson, & Tyler, 2005) ou des troubles de l'attention (Lee et al., 2003).

Tableau 2.1. Synthèse des études syntaxiques (compréhension) dans la MP (adapté de Carbona et al., 2013)

Auteurs	Participants	Traitement	Tâche	Résultats chez les PA
Angwin et al., (2006)	20 PA sans démence 23 sujets âgés contrôles	19 ON 1 OFF	Compréhension et lecture de phrases	Ralentissement du traitement des phrases et déficit de compréhension
Arnott et al., (2005)	19 PA sans démence 19 sujets âgés contrôles	ON	Reconnaissance de mots	Brève activation des informations morphosyntaxiques conduisant à un déficit de leur intégration
Hochstadt et al., (2006)	45 PA sans démence	Non spécifié	Empan verbal Appariement phrase-image	Difficulté de compréhension des phrases syntaxiquement complexes
Grossman et al., (2003)	7 PA sans démence 9 sujets âgés contrôles	Non spécifié	Compréhension de phrases (IRMf)	Déficit d'activation du striatum et de la zone fronto-temporale bilatérale lors du traitement des phrases longues
Zanini et al., (2004)	12 PA bilingue 12 sujets âgés contrôles	ON	Compréhension et jugement de phrases	Plus mauvaises performances en 1 ^{ère} langue qu'en 2 ^{nde} langue.
Lee et al., (2003)	19 PA 16 sujets âgés contrôles	Non contrôlé	Tâche de compréhension de phrases et de détection de mots	Déficits de compréhension, résultant de troubles de l'attention et d'un ralentissement de la vitesse de traitement cognitif.

La production de parole, y compris spontanée, a aussi été étudiée (Berg et al., 2003; Illes, 1989; Illes, Metter, Hanson, & Iritani, 1988; Lieberman et al., 1992; Longworth et al., 2005; Murray, 2000; Murray & Lenz, 2001; Terzi, Papapetropoulos, & Kouvelas, 2005; Lewis, Lapointe, Murdoch, & Chenery, 1998 ; Tableau 2.2). Par exemple, dans une tâche de lecture et de production de parole spontanée, Illes *et al.* (1988) ont rapporté que la production orale des patients parkinsoniens diffère d'un point de vue acoustique (débit de parole, fluence) et linguistique (complexité syntaxique) par rapport à un groupe de sujets contrôles âgés. Dans la tâche de parole spontanée, les patients parkinsoniens présentent une tendance à produire des phrases plus longues que les sujets contrôles âgés, listant plusieurs éléments au sein d'un seul énoncé. De plus, chez les patients parkinsoniens présentant une altération modérée, les phrases produites sont grammaticalement et syntaxiquement plus simples. Illes *et al.* (1988) ont également indiqué que le discours du groupe de patients était disfluent, marqué notamment par davantage de pauses que les sujets du groupe contrôle âgé. Enfin, les auteurs ont observé que plus les difficultés d'élocution motrice (dysarthrie) et le niveau de sévérité de la maladie étaient importants, plus les phrases des patients parkinsoniens étaient syntaxiquement simples.

Dans une étude complémentaire, Illes (1989) pondèrent ces résultats. Par rapport aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de Huntington, le niveau de complexité syntaxique des patients atteints de MP serait relativement intact et ces derniers présenteraient un discours très instructif par rapport aux deux autres pathologies. Illes (1989) et Illes *et al.* (1988) relativisent l'existence d'un trouble du langage spécifique à la MP et proposent que des mécanismes d'adaptation (disfluences, baisse du niveau syntaxique des phrases) auraient pour objectif de compenser et réduire les difficultés d'élocution motrice (dysarthrie) des patients parkinsoniens.

Tableau 2.2. Synthèse des études syntaxiques (production) dans la MP (adapté de Carbona et al., 2013)

Auteurs	Participants	Traitement	Tâche	Résultats chez les PA
Terzi <i>et al.</i> , (2005)	27 PA 27 sujets âgés contrôles	ON	Traitement du temps passé	Pas de trouble spécifique du langage. Baisse de la performance liée aux exigences cognitives.
Longworth <i>et al.</i> , (2005)	7 patients avec AVC 15 PA 10 patients Huntington	ON	Amorçage avec conjugaison au passé	Activation automatique épargnée, l'inhibition perturbée
Lieberman <i>et al.</i> , (1992)	40 PA 40 sujets âgés contrôles	Non contrôlée	Compréhension de phrase	Trouble de la compréhension et perturbation du VOT
Illes <i>et al.</i> , (1988)	10 PA 10 sujets âgés contrôles	ON	Lecture Parole spontanée	Phrases grammaticalement et syntaxiquement simples
Murray, (2000)	10 PA 10 patients Huntington 18 sujets âgés contrôles	Non spécifié	Description d'images	Altération du caractère informatif et la justesse grammaticale
Murray & Lenz (2001)	10 PA 9 patients Huntington 17 sujets âgés contrôles	Non spécifié	Parole spontanée	Complexité syntaxique inférieure chez les PA présentant une dysarthrie et des troubles cognitifs
Lewis <i>et al.</i> , (1998)	20 PA (dont 10 atteints de démence) 20 sujets âgés contrôles	Non spécifié	Large batterie de tests	Performances inférieures attribuées à d'autres troubles cognitifs
Berg <i>et al.</i> , (2003)	26 PA 26 sujets âgés contrôles	Non spécifié	Cf. Lewis <i>et al.</i> , 1998	Corrélation entre la batterie de tests et MMSE

MMSE : Mini-Mental State Examination ; VOT : voice onset time

Lewis *et al.* (1998) ont testé 20 patients parkinsoniens dont la moitié reconnus déments, et 20 sujets contrôles sur une grande batterie de tests langagiers. Par rapport au groupe contrôle, les patients présentaient des déficits sur les épreuves de définition de mots et de génération de phrases. De plus, dans le groupe de patients déments, des difficultés supplémentaires ont été observées dans les tâches de dénomination d'images, d'interprétation du sens des métaphores, de traitement des phrases ambiguës. Néanmoins, les auteurs ont attribué ces déficits à une déficience cognitive liée à un dysfonctionnement du lobe frontal et non pas à un trouble spécifique du langage. Cet argument repose sur les processus mis en jeu dans la batterie de tâches utilisées; les patients rencontraient plus de difficultés dans les tâches linguistiques impliquant des fonctions associées au lobe frontal (organisation, planification, intégration des informations).

Des résultats similaires ont été rapportés par Berg *et al.* (2003) utilisant la même batterie d'épreuves chez 26 patients. Les patients présentant des troubles cognitifs montraient des déficits lors des tâches de compréhension de métaphores et de phrases ambiguës, ainsi que dans la tâche de génération de phrases. Leurs performances sont néanmoins identiques aux sujets contrôles dans les tâches de répétition. Berg *et al.* (2003) rapportent que les performances globales à cette batterie de test sont corrélées avec l'efficacité cognitive globale, telle que mesurée par le *Mini-Mental Status Examination* (MMSE, Folstein *et al.*, 1975). A partir d'une tâche de description d'images, Murray (2000) a observé une altération du caractère informatif et de la justesse grammaticale chez certains patients parkinsoniens. De plus, une relation entre erreurs de syntaxe et changements cognitifs a été mise en évidence. Dans une étude connexe, Murray & Lenz (2001) ont constaté, à partir d'une analyse conversationnelle de la parole, un niveau de complexité syntaxique du discours inférieur chez les patients présentant de nombreux déficits cognitifs et une dysarthrie prononcée par rapport aux patients avec peu de capacités cognitives altérées ou avec un discours plus intelligible. Cette approche a été corroborée par Colman *et al.* (2006) qui ont comparé l'influence de la mémoire à court et long terme dans une tâche d'appariement phrase-image chez des patients parkinsoniens et un groupe de sujets contrôles âgés. Dans leur paradigme, la complexité des phrases à associer aux images variait notamment en longueur. L'état cognitif, et plus spécifiquement l'intégrité des fonctions exécutives et des processus mnésiques a aussi été évalué. Les patients parkinsoniens étaient déficitaires lors de la compréhension des phrases longues et complexes (par exemple, phrases au passé). Ces performances étaient significativement associées au dysfonctionnement des fonctions exécutives.

En résumé, ces premières approches mettent majoritairement en évidence que les déficits de production et de compréhension du langage dans la MP reflèteraient conjointement des troubles cognitifs et des troubles moteurs de la parole, plutôt qu'un déficit « pur » du langage (Illes, 1989; Illes *et al.*, 1988; Lewis *et al.*, 1998; Murray, 2000; Murray & Lenz, 2001; Colman *et al.*, 2006). Ainsi, il semblerait que les auteurs privilégient l'impact des déficits cognitifs, en particulier ceux des fonctions exécutives (c.-à-d., l'inhibition, la flexibilité cognitive) et la mémoire de travail pour expliquer les troubles de la production et de la compréhension syntaxique observés chez les patients parkinsoniens (Colman *et al.*, 2006; Hochstadt *et al.*, 2006; Longworth *et al.*, 2005; Zanini *et al.*, 2004). Ces hypothèses sont en accord avec l'une des études princeps explorant le lien entre langage et MP (Cummings *et al.*, 1988). Ces chercheurs ont comparé les performances de patients

parkinsoniens avec et sans démence, et des personnes démentes atteintes de la maladie d'Alzheimer par l'intermédiaire de deux tests spécifiques à l'aphasie ; le *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (Goodglass & Kaplan, 1983) et le *Western Aphasia Battery* (Kertesz, 1982.). Cummings *et al.* (1988) ont montré que les individus présentant une démence de type Alzheimer avaient des performances inférieures dans ces deux tests par rapport aux patients parkinsoniens, et ce, à niveau de démence comparable : les patients parkinsoniens présentant par ailleurs d'importantes difficultés motrices au niveau de la production de parole, alors que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des altérations du langage plus profondes. La physiopathologie de la MP, affectant non seulement les NGC, mais aussi les circuits neuronaux reliant les régions frontales et structures sous-corticales et sous-tendant notamment les fonctions exécutives (M. DeLong, 2000; Mattay *et al.*, 2002), serait en accord avec ces hypothèses.

2.1.3. Activation sémantique

Un troisième ensemble d'études s'est intéressé aux processus sous-tendant l'accès aux représentations sémantiques des mots chez les patients (Angwin, Chenery, Copland, Murdoch, & Silburn, 2005; Arnott & Chenery, 2001; Brown, Corcos, & Rothwell, 1997; Murray Grossman *et al.*, 2002; Levin, Llabre, & Weiner, 1989; Mari-Beffa, Hayes, Machado, & Hindle, 2005; McDonald, Brown, & Gorell, 1996; Spicer, Brown, & Gorell, 1994). Ces études proposent une implication des NGC à la fois dans les processus de facilitation et d'inhibition lors du traitement sémantique automatique. En effet, ces auteurs mettent notamment l'accent sur l'idée que les phénomènes de concurrence et de compétition entre les mots au sein du lexique mental seraient altérés chez les patients parkinsoniens. Les patients présenteraient un dysfonctionnement de l'activation sémantique automatique : les données issues des études ayant exploré les effets d'amorçage sémantique chez les patients parkinsoniens avec et sans traitement dopaminergique suggèrent que la déplétion en dopamine induirait à la fois un ralentissement de l'activation sémantique automatique et une diminution de l'intensité de cette activation au sein du réseau sémantique (Angwin *et al.*, 2009, 2006; Arnott *et al.*, 2011; Castner *et al.*, 2007 ; Copland, Chenery, & Murdoch, 2000 ; Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2001). Cet affaiblissement de l'activation sémantique étant observé uniquement chez les patients OFF-médication et restauré sous médication, l'altération de l'activation sémantique chez les patients serait donc modulée en fonction de l'intensité de la déplétion dopaminergique.

Des recherches investiguant l'intégrité des processus lexico-sémantiques dans la MP ont aussi été menées, notamment à partir de l'étude de la fluence verbale. Cette tâche de production de mots isolés permet d'évaluer rapidement l'intégrité du stock lexico-sémantique et des processus stratégiques de récupération des mots en mémoire. Des déficits dans ces tâches ont continuellement été apportés dans la littérature (Bayles, Trosset, Tomoeda, Montgomery, & Wilson, 1993; Mahieux *et al.*, 1998 ; Flowers, Robertson, & Sheridan, 1995) notamment en faveur de difficultés plus importantes lorsque les patients doivent générer des mots sémantiquement reliés, plutôt que phonologiquement associés (Henry & Crawford, 2004).

2.1.4. Traitement des mots et verbes d'action

De nombreux travaux de neurosciences ont mis en évidence que le traitement cognitif des mots relatifs à des actions (en particulier lire, prononcer des verbes d'action) impliquait des aires cérébrales sensorimotrices (Hauk & Pulvermüller, 2004; Pulvermüller & Fadiga, 2010; Pulvermüller, Shtyrov, & Ilmoniemi, 2005). Ces observations sont à replacer dans le débat relatif au rôle du système des neurones miroirs (D'Ausilio et al., 2009; Hickok, 2010). Compte tenu des troubles moteurs dont souffrent les parkinsoniens, il devenait intéressant de savoir dans quelle mesure ces traitements cognitifs étaient modifiés chez eux. Cela a ouvert un nouveau champ de recherche portant sur le lien langage-motricité dans la MP. Les études suggèrent que le traitement des verbes d'action est particulièrement affecté dans la MP. Elles mettent en évidence le rôle potentiel des régions sous-corticales, en particulier des NGC, dans le traitement du langage et l'intégration sémantique des actions. Même à un stade précoce de la maladie, les patients parkinsoniens présenteraient des déficits lors de la dénomination de mot d'action (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007 ; Péran et al., 2009), la production de verbe d'action (Crescentini, Mondolo, Biasutti, & Shallice, 2008 ; Péran et al., 2003) et l'identification de verbe d'action (Boulenger et al., 2008).

Dans une tâche de décision lexicale par amorçage, Boulenger *et al.* (2008) ont montré que les patients sans traitement médicamenteux présentaient une réduction de l'efficacité de l'amorçage pour les verbes d'action par rapport à des noms concrets, en comparaison avec des sujets contrôles ou ces mêmes patients sous médication. Ce résultat suggère ainsi que des activations motrices automatiques sont induites par la reconnaissance de mots d'action. Fernandino *et al.* (2013) rapportent également des résultats similaires, ces auteurs ayant comparé la performance de patients parkinsoniens sous médication avec des sujets contrôles dans une tâche de décision lexicale (verbe d'action *vs.* verbes abstraits) : les performances des sujets parkinsoniens étaient détériorées spécifiquement pour les verbes d'action. Ainsi, de nombreuses études ont suggéré que le circuit nigro-striatal, affecté dans la MP, est impliqué dans le traitement des verbes d'action, et ce au sein des zones corticales motrices.

En résumé, les études rapportées ici fournissent des preuves convergentes en ce qui concerne les troubles du langage observés dans la MP :

- le contenu informatif des phrases est réduit.
- la production et la compréhension de phrases complexes sont altérées
- l'activation sémantique semble altérée.
- le système moteur altéré par la MP jouerait un rôle important dans le traitement sémantique.

Néanmoins, un thème commun supplémentaire est à mettre en avant : la plupart des études ont montré (ou déduit) que les différences dans les capacités cognitives contribuent et/ou sont à l'origine de ces déficits.

2.2. Traitement lexical et production du langage : quelques modèles

Le paradigme expérimental que nous allons manipuler principalement dans ce travail renvoie à l'un des effets les plus robustes de la psycholinguistique cognitive : « l'effet de lexicalité » ou « l'effet du statut lexical », un concept lui-même issu de la notion « d'effet de supériorité du mot » (Rossi, 1977). Cette notion de « supériorité du mot » est utilisée par les auteurs anglo-saxons pour exprimer le fait que la performance des sujets est meilleure lorsque les stimuli sont des « mots » que des « non-mots » (séquences de lettres non prononçables sans signification dans une langue donnée, ex : QTABM) ou des pseudo-mots (chaîne de caractères respectant les conventions orthographiques de la langue, prononçables, ressemblant à un mot réel mais n'ayant aucun sens, ex : BOLAN). Il a été démontré, par exemple, que le temps nécessaire pour identifier une lettre augmentait lorsqu'elle était incluse dans un pseudo-mot par rapport à un mot (Reicher, 1969). En outre, il a été démontré qu'un mot est plus rapidement détecté qu'un pseudo-mot (Paap et al., 1987). Ainsi, de manière générique, le terme « supériorité du mot » réfère à l'avantage global du traitement des mots par rapport aux pseudo-mots. Pour comprendre cet effet, il semble important de définir la notion de lexique mental. En psycholinguistique, cette notion décrit l'opération par laquelle un signal va venir activer la (ou les) représentation(s) lexicale(s) correspondante(s) et permettre de reconnaître un mot (Spinelli & Ferrand, 2005). Le lexique mental désigne l'ensemble des représentations de mots connus par un individu et s'apparente à un système hautement organisé, contenant des unités reliées entre elles en fonction de leurs similarités phonologique, orthographique, sémantique, *etc.* Dans cette perspective, la reconnaissance des mots s'effectue en comparant l'entrée sensorielle (c.-à-d., ce que l'on voit et/ou entend) et les représentations de ces mots en mémoire. En d'autres termes, il est possible de considérer ce processus comme résultant d'un appariement entre l'information sensorielle extraite d'un signal (visuel ou auditif) et ses représentations lexicales mémorisées.

2.2.1. L'accès au lexique mental

Deux principales conceptions s'opposent quant aux modèles classiques d'accès au lexique mental.

Le modèle de Forster (1976) a été développé par analogie avec le fonctionnement des ordinateurs tels qu'on les connaissait dans les années 70. Dans son modèle de comparaison sérielle, le lexique est considéré comme un dictionnaire que l'on consulterait selon une recherche séquentielle et active. Pour Forster, le « processus linguistique » est constitué d'une série de processeurs autonomes, dont chacun reçoit le produit du précédent, le traite, et transmet au processeur suivant le résultat de son traitement (Forster, 1979). Le lexique correspond à un fichier central (le « *master file* », contenant l'ensemble des informations syntaxique, sémantique et morphologique de chaque mot) et trois fichiers périphériques. Le premier comporte des « entrées » correspondant à la forme graphique des mots (utilisé dans le traitement du langage écrit), le second contient la forme phonologique (pour la perception de la parole), le troisième est organisé sur une base syntactico-sémantique (pour la production de la parole). Sur la base d'informations sensorielles, l'auditeur ou le

lecteur va parcourir son lexique jusqu'à percevoir le mot présenté, qui sera alors renvoyé au fichier central où se trouvent les informations concernant ce mot. Ce modèle explique les effets de fréquence lexicale¹ : des listes de mots sont organisées par ordre de fréquence lexicale décroissante, l'accès aux mots les plus fréquents étant donc plus rapide que l'accès aux mots de basse fréquence. Par ailleurs, les temps de réponse sont plus longs pour les pseudo-mots que pour les mots, puisqu'il faut parcourir toute la liste avant de pouvoir décider que l'item n'est pas contenu dans le lexique. Mais certains phénomènes, comme celui de l'amorçage sémantique², s'intègrent mal à ce modèle. Ceci nous invite à privilégier plutôt d'autres modèles, sans doute plus plausibles du point de vue neurophysiologique que des modèles inspirés du fonctionnement computationnel, comme celui de Forster (1979).

Une hypothèse alternative suggère qu'il n'y a pas de recherche active, mais une activation automatique des mots à travers les informations recueillies par le système (Morton, 1979, 1980). Ce modèle direct de traitement du lexique mental est appelé modèle des logogènes. Selon Morton, un logogène est un dispositif dont l'effet est de produire la représentation consciente du mot ; à chaque mot du lexique correspond un logogène. Ce processus d'activation est passif et permet de rendre compte, par exemple, de l'effet d'amorçage. Il suppose une interaction permanente entre toutes les sources d'information et tous les niveaux du traitement. Lorsqu'un mot est vu, les informations envoyées par le système visuel vont stimuler en parallèle tous les logogènes correspondant aux traits composant les lettres du mot et, par « propagation », tous les logogènes des lettres contenant ces traits et tous les logogènes des mots contenant ces lettres, signifiant donc que les candidats lexicaux potentiels sont activés en parallèle, et non pas de façon sérielle comme c'est le cas dans le modèle de Forster, 1979. Le meilleur candidat, celui qui correspond normalement au mot cible, est le plus actif parmi les mots activés. Si au bout d'un certain délai, aucun candidat n'a atteint son seuil d'activation, le stimulus est considéré comme un non-mot. Dans ce modèle, l'effet de fréquence s'explique par le fait que les mots fréquents ont un seuil d'activation plus bas ; ils vont donc s'activer plus rapidement que les mots moins fréquents.

McClelland & Rumelhart (1981) ont repris le concept proposé par Morton dans leur modèle de reconnaissance des mots écrits : le modèle à activation interactive (*Interactive Activation, IA*). Selon ce modèle initialement développé pour expliquer l'effet de lexicalité, le processus de reconnaissance d'un mot écrit implique trois niveaux de traitement, opérant entièrement en parallèle : le traitement des « traits visuels distinctifs » (e.g., lignes horizontales, verticales et diagonales), le traitement des « lettres » et celui des « mots » (Figure 2.1). Les lettres sont codées en fonction de leurs positions à l'intérieur du mot et traitées simultanément. Les différentes unités sont interconnectées à l'intérieur d'un même niveau et à travers les niveaux adjacents. Les connexions sont excitatrices entre deux unités compatibles et inhibitrices entre deux unités incompatibles. Au niveau des mots, il existerait un mécanisme d'inhibition lexicale mutuelle de tous les candidats lexicaux actifs afin de permettre la reconnaissance du mot cible. Ce concept fait communément référence

¹ L'effet de fréquence lexicale reflète le fait que les mots apparaissant plus fréquemment dans une langue donnée sont traités plus rapidement que les mots moins fréquents. Pour Forster (1976), les mots sont classés selon leur fréquence.

² L'amorçage traduit un mécanisme qui fait intervenir la mémoire de façon implicite, c'est-à-dire qu'il implique une récupération non consciente de l'information de la part du sujet. L'effet d'amorçage est défini comme reflétant l'influence de la présentation préalable d'un stimulus (l'amorce) sur le traitement d'un stimulus consécutif (la cible). Cet effet se traduit généralement par une baisse du temps nécessaire pour traiter (par exemple, identifier ou catégoriser) le stimulus amorcé (Angwin et al., 2009).

à la notion d' « inhibition latérale » entre les mots. Selon ce modèle, la perception d'un mot est donc influencée non seulement par les informations tels que le niveau des lettres, mais aussi par les informations du niveau des mots. Lorsqu'un stimulus visuel est présenté, les caractéristiques des lettres détectées activent simultanément les unités des lettres qui les contiennent et inhibent les autres unités de lettres. De même, les lettres activées activent les unités des mots qui les contiennent et inhibent les autres unités lexicales.

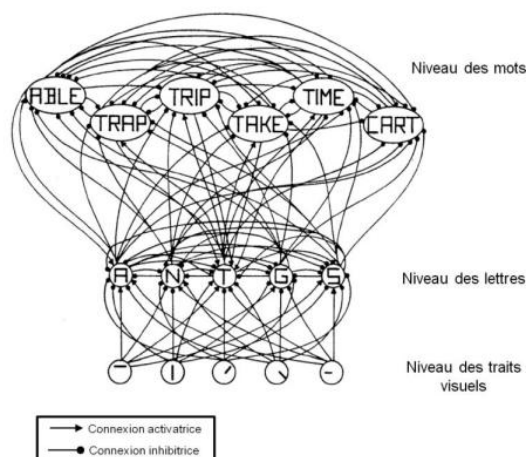


Figure 2.1. Représentation schématique du modèle de IA (McClelland et Rumelhart, 1981).

L'activation s'effectue sur les trois niveaux (traits visuels, lettres et mots) de manière parallèle. La régulation de l'activité se fait grâce à un réseau de connexions activatrices et inhibitrices entre les sous-unités.

Pour la reconnaissance des mots en modalité auditive : le modèle TRACE (McClelland & Elman, 1986) reprend le concept de propagation-activation du modèle IA (McClelland & Rumelhart, 1981). Il comporte aussi des sous-systèmes traités en parallèle. Ce modèle comporte également trois niveaux distincts : les caractéristiques acoustiques distinctives (*features*, c.-à-d., intensité, timbre, durée, hauteur), les phonèmes et les mots. Les informations acoustiques activent les phonèmes comportant ces caractéristiques acoustiques, et ceux-ci activent les mots formés des mêmes phonèmes (entrées lexicales) dans l'ordre approprié. Ce traitement se fait de façon automatique et immédiat au fur et à mesure que les informations acoustiques sont traitées. Chaque niveau de traitement est relié par des connexions excitatrices au niveau immédiatement supérieur et inférieur (Figure 2.2). La sélection est rendue possible par des liens d'inhibition entre unités concurrentes : l'unité la plus active inhibe les unités moins actives. Le mot le plus actif est celui qui est le plus compatible avec les données acoustiques.

Les modèles des logogènes, IA (McClelland & Rumelhart, 1981) et TRACE (McClelland & Elman, 1986) prédisent, respectivement, un accès direct au lexique mental lors de la présentation visuelle et auditive de mots. Cet accès permet notamment la reconnaissance plus rapide des mots par rapport aux pseudo-mots, car il y a appariement entre le signal et les informations contenues dans le lexique mental, c.-à-d., un effet du Statut Lexical. Ce processus est aussi fortement influencé par des mécanismes d'activation et d'inhibition à l'intérieur des niveaux, mettant en jeu les phénomènes de compétition lexicale/d'inhibition latérale entre les mots.

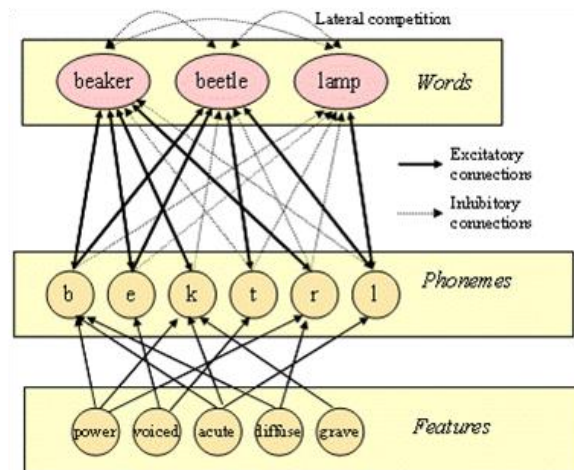


Figure 2.2. Représentation schématique du modèle TRACE (McClelland & Elman, 1986).

Concrètement, à partir de la présentation visuelle ou auditive d'un mot, l'activation automatique de différents compétiteurs partageant un certain nombre de traits avec le mot-cible est générée. L'inhibition latérale entre ces compétiteurs est alors en jeu et permet aux mots dont le niveau d'activation est le plus élevé, et parmi eux le mot-cible, de prédominer et d'éliminer ceux dont le niveau d'activation est le moins élevé. Ainsi, non seulement le mot-cible tente d'inhiber ses compétiteurs, mais les compétiteurs envoient également de l'inhibition sur le mot-cible, ce qui a pour conséquence de réduire son niveau d'activation et donc de ralentir sa reconnaissance (Dufour & Frauenfelder, 2007).

Sur la base de ces modèles, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux processus mis en jeu lors de la production orale de mots à partir d'un stimulus visuel (lecture) ou de la production écrite de mots à partir d'un stimulus auditif (dictée). Néanmoins, le présent cadre théorique n'a pas pour objectif de présenter de manière exhaustive tous ces modèles, ni même de les comparer, mais de donner au lecteur suffisamment de notions pour comprendre l'effet du statut lexical (comparaison entre mots/pseudo-mots) (pour revue sur les modèles (Bonin, 2007).

a. Un modèle de production orale en modalité visuelle

Selon les modèles double-voie classiques (Coltheart, 1978; Morton & Patterson, 1980) (Figure 2.3), la capacité à identifier un mot s'opère de deux manières, soit par un processus d'accès direct au lexique mental qui se constituerait pendant des années d'entraînement à lire les mots (voie directe ou lexicale), soit par un processus d'accès indirect par la transformation de l'information visuelle en information phonologique (voie indirecte ou sous-lexicale). Dans un premier temps, l'analyse visuelle graphique correspond au traitement perceptif. Puis, les deux voies de traitement sont possibles en parallèle.

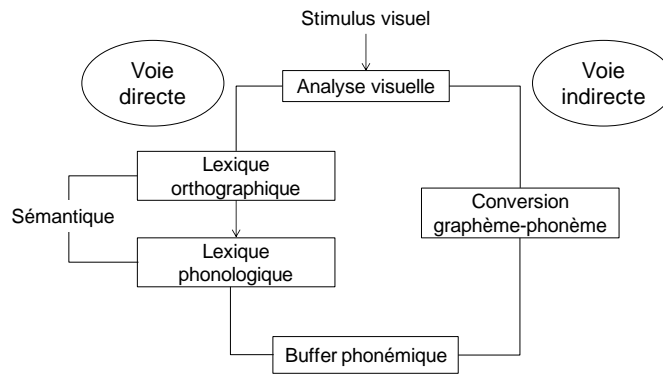


Figure 2.3. Modèle à double voie classique de la reconnaissance visuelle des mots et de la lecture (Coltheart, 1978).

La voie directe, autrement dit la voie d'adressage ou lexicale, accède directement aux informations orthographiques des mots familiers, stockées au cours de l'apprentissage, puis au réseau sémantique. Le lecteur doit avoir été confronté plusieurs fois au mot pour l'enregistrer. Cette voie d'adressage permet de reconnaître les mots visuellement familiers, mais pas de déchiffrer des mots visuellement non-familiers (*e.g.*, pseudo-mots).

La voie indirecte, autrement dit la voie d'assemblage ou sous-lexicale, est le processus qui consiste à mettre en relation l'orthographe et la phonologie des mots, permettant la lecture des mots inconnus ou non-familiers. Du point de vue développemental, ce mode d'identification des mots correspond, dans les modèles à étapes de l'apprentissage, à la phase phonologique – l'effort attentionnel est principalement consacré à la mise en correspondance des formes visuelles et des formes sonores (Frith, 1985). L'utilisation de cette voie suppose une segmentation des mots en graphèmes, puis une mise en correspondance entre ces graphèmes et les phonèmes correspondants ; ensuite, ces phonèmes sont assemblés et le mot est prononcé sur la base du code phonologique.

Coltheart *et al.* (2001) ont proposé plus tard une nouvelle version de ce modèle, dans laquelle le système impliquerait un traitement en cascade plutôt qu'un traitement binaire, de type « tout ou rien » (DRC, *Dual Route Cascaded model* ; Coltheart, Rastle, Perry, Langdon, & Ziegler, 2001) Le modèle DRC se caractérise par trois principes (Figure 2.4) : (I) l'activation est graduelle et non pas de type « tout ou rien » comme dans la version antérieure (Coltheart, 1978); (II) le traitement s'opère en cascade, la lecture de mots suppose la mise en jeu parallèle des deux voies (directe et indirecte) ; et (III) le traitement est interactif, tout au moins celui de la voie directe, autrement dit, chaque module est connecté de manière bidirectionnelle avec ses modules adjacents.

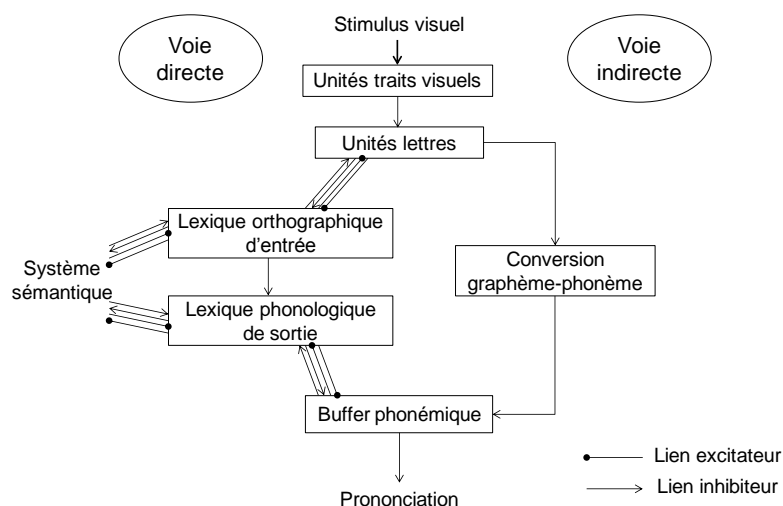


Figure 2.4. *Modèle DRC (Coltheart et al., 2001) : Modèle à double voie de la reconnaissance visuelle des mots et de la lecture.*

Selon le modèle DRC, la voie directe est composée d'un système de reconnaissance visuelle et d'un système de production phonologique. Le système de reconnaissance visuelle s'inspire du modèle IA (McClelland & Rumelhart, 1981) et comprend la notion d'inhibition latérale entre les mots, ainsi qu'un premier niveau d'entrée représentant le traitement des traits visuels, le niveau suivant permettant le traitement des unités « lettres », et enfin le troisième niveau du modèle représentant l'accès aux formes orthographiques des mots. Le système de production phonologique comprend quant à lui une représentation des mots sous forme phonologique, puis un transfert au niveau du buffer phonémique. La voie indirecte partage avec la voie directe les niveaux de traitement des unités de traits visuels et de lettres, ainsi que le système phonémique. Elle contient par ailleurs un système de conversion graphème/phonème. Le traitement débute simultanément dans les deux voies quelle que soit la séquence de lettres présentée. La voie directe intervient de manière prépondérante pour la lecture des mots fréquents, tandis que la lecture des mots peu fréquents et des pseudo-mots nécessite la voie indirecte. Les informations phonologiques issues de ces deux voies convergent vers le système phonémique de sortie. Ces deux voies sont indissociables puisque la voie indirecte est nécessaire à la reconnaissance de nouveaux mots, qui seront ensuite reconnus par la voie lexicale.

A l'oral, nous assumons que les processus de haut niveau ou mécanismes centraux impliquent des processus cognitifs et représentations en amont du buffer phonémique. Cette information abstraite est ensuite transformée en son par les organes périphériques de la voix et la parole. Le statut lexical en production orale après présentation en modalité visuelle des stimuli dépend de l'activation de la voie directe (lexicale) pour les mots, plus rapide par rapport à la voie indirecte (sous-lexicale) pour les pseudo-mots, nécessitant un processus d'assemblage par la conversion graphème-phonème.

b. Un modèle de production écrite en modalité auditive

De la même manière, la conception dominante de la production écrite est celle de la double voie, notamment sous dictée (Rapp, Epstein, & Tainturier, 2002). Selon cette conception, deux procédures sont disponibles chez l'adulte pour produire les mots connus (voie directe/lexicale) d'une part et les mots inconnus, très rares, ou les pseudo-mots (voie indirecte/sous-lexicale) d'autre part (Figure 2.5). Ce modèle est issu des études menées chez des individus dysorthographiques, (Shallice, 1981 ; Beauvois & Déroutesné, 1981) et des travaux sur l'analyse des erreurs de production écrite chez l'adulte sain (Barry, 1988; Campbell, 1983; Ellis, 1979; Hotopf, 1980; Wing & Baddeley, 2009). Lorsque la forme phonologique du stimulus sonore à produire n'est pas reconnue par l'individu, soit parce qu'il s'agit d'un pseudo-mot, soit parce qu'il est inconnu du participant, les processus empruntés pour élaborer l'orthographe sont différents de ceux impliqués dans la production orthographique sous dictée de mots familiers. En modalité auditive, un niveau initial commun concerne le traitement de la forme sonore du stimulus dictée, c.-à-d., l'analyse de ses propriétés acoustiques ou phonétiques. Le résultat de cette première analyse est transmis à un lexique phonologique d'entrée, c'est-à-dire une mémoire à long terme dans laquelle sont stockées les formes phonologiques des mots que l'individu est capable de reconnaître auditivement.

Lors de la présentation d'un stimulus auditif, la première voie (directe/lexicale) analyse les propriétés phonologiques et acoustiques du mot et les recherche dans le lexique phonologique, qui stocke les formes phonologiques (le son) des mots dans la mémoire à long terme. Ensuite, l'accès au sens du mot s'effectue par l'intermédiaire du système sémantique. La représentation orthographique du mot, est activée au niveau d'un lexique orthographique. Cette dernière est ensuite stockée dans le buffer graphémique³, au niveau duquel l'information est maintenue active. Ce buffer fonctionne donc comme une mémoire de stockage à court terme (Hillis & Caramazza, 1989). En dernier lieu, les processus périphériques prennent en charge la planification de l'exécution motrice.

Au sein de la seconde voie (voie indirecte/sous-lexicale), l'orthographe du mot est produite par adressage. La représentation phonologique, dérivée du stimulus auditif fait l'objet d'une segmentation en unités phonologiques qui sont alors converties en unités graphémiques au moyen d'une procédure de conversion de phonie à graphie (Béland, Bois, Seron & Damien, 1999). La séquence des graphèmes ainsi produite serait temporairement stockée au niveau du buffer graphémique. La construction d'une forme orthographique à partir d'un pseudo-mot ou d'un mot inconnu met alors en jeu trois étapes :

- une étape de segmentation de la séquence phonologique à transcrire en unités de taille inférieure (phonèmes, groupes de phonèmes et/ou syllabes) ;
- une étape de conversion de chacune de ces unités phonologiques en unités orthographiques ;
- une étape d'assemblage des unités orthographiques ainsi converties.

³ Le buffer graphémique est une mémoire tampon, chargée de maintenir actives les représentations orthographiques de façon transitoire, en attendant leur prise en charge par les processus périphériques (Bonin, 2007).

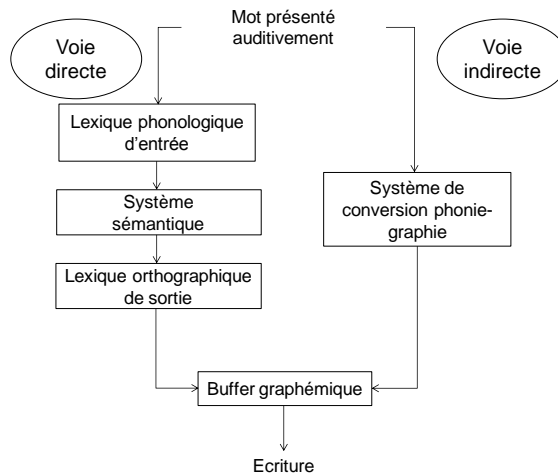


Figure 2.5. *Modèle à double voie de Rapp et al., (2002) en production sous dictée de mots.*

Selon Campbell (1983) et (Barry, 1988), la production des pseudo-mots ne s'appuierait pas sur une transcription phonie-graphie « pure », mais serait aussi dépendante d'une analyse lexicale des pseudo-mots. Les règles de correspondance phonème-graphème les plus fréquentes permettraient la production de pseudo-mots (Bonin, Fayol, & Chalard, 2001). En effet, dans une étude où la régularité orthographique⁴ était manipulée dans une tâche de production sous dictée, la moitié des participants était assignée à une condition de production immédiate et l'autre moitié produisait leurs réponses après la présentation d'un signal sonore (Bonin et al. 2001). Les temps de réaction, ainsi que le nombre d'erreurs, étaient calculés. Les temps de réaction étaient plus longs pour les mots irréguliers que pour les mots réguliers dans les deux conditions expérimentales (production immédiate ou différée). Cependant, cet effet de régularité était moins important en production différée. Afin de rendre compte de cet effet, les auteurs ont proposé l'hypothèse d'un conflit entre les deux voies. Ainsi, pour les mots irréguliers, la voie lexicale récupère l'orthographe correcte, alors que la voie sous-lexicale s'appuie sur les associations phonie-graphie les plus fréquentes. La production d'un mot présentant une irrégularité conduit donc à un conflit entre les deux réponses. Par exemple, pour le mot « tank », la voie lexicale assure la récupération orthographique de ce dernier (« tank »), alors que la voie sous-lexicale fournit les correspondances phonie-graphie les plus fréquentes (par exemple, « tanque »). Une compétition se produit entre les deux sorties. Ce conflit met du temps à se résoudre, ce qui explique les latences plus longues pour les items irréguliers. De même, les erreurs phonologiquement plausibles⁵ seraient dues à l'intervention de la voie sous-lexicale.

A l'écrit, on fait l'hypothèse que les processus de haut niveau ou mécanismes centraux rendent compte de processus cognitifs et de représentations en amont du buffer graphémique. Les processus périphériques transforment l'information abstraite provenant du lexique orthographique en tracé de lettres sur le papier. Là encore, l'effet du statut lexical (ou effet de lexicalité) en production écrite après présentation en modalité auditive des stimuli renvoie à l'activation de la voie directe (lexicale) pour les mots, plus rapide par rapport à la voie indirecte (sous-lexicale) qui demande un processus d'assemblage (phonème-graphème) des pseudo-mots.

⁴ La régularité orthographique correspond au fait qu'un phonème ne correspond qu'à une seule unité orthographique (graphème). Une langue est dite irrégulière quand un phonème peut correspondre à plusieurs unités orthographique (par exemple, en français, le phonème (\blã\ présente plusieurs conversions phonie-graphie telles que « blin », mais aussi « blain », ou encore « blein ») (Delattre, Bonin, & Barry, 2006).

⁵ Un mot incorrectement orthographié mais correct du point de vue phonétique.

Problématique

Les études consacrées aux troubles du langage ont essentiellement porté sur les aspects moteurs, périphériques, de la production du langage oral et écrit. Dans la MP, il est connu de longue date que la dégénérescence dopaminergique de la SNc entraîne des troubles de la parole, ou dysarthrie, et des troubles de l'écriture, que l'on peut rassembler sous le terme générique de « dysgraphie parkinsonienne » (Letanneux, et al., 2014).

Mais les patients parkinsoniens ont-ils aussi des troubles relevant de traitements de plus haut niveau, en plus du déficit moteur des systèmes oro-faciaux et manuels ? Les processus linguistiques intervenant normalement dans la production du langage oral et écrit sont-ils altérés dans la MP ?

Ce sont les deux questions centrales de cette thèse, inscrite dans l'étude de l'interface entre langage et motricité dans la MP. Pour y répondre, nous proposons d'utiliser les techniques expérimentales traditionnellement issues de la psycholinguistique cognitive pour tenter de révéler chez les patients parkinsoniens d'éventuels dysfonctionnements langagiers pouvant être masqués par leurs massives difficultés motrices. Nous avons élaboré un protocole expérimental (Chapitre 3) qui couvre davantage d'aspects que ce qui est fait habituellement, en étudiant chez les mêmes individus l'effet du Statut Lexical (mots/pseudo-mots) dans 3 tâches distinctes: une tâche classique de *décision lexicale* (Chapitre 4), une tâche de *production orale* (Chapitre 5) et une tâche de *production écrite* (Chapitre 6). L'effet du Statut Lexical est un effet robuste qui a été démontré en ce qui concerne la production orale à la fois en lecture (par exemple, Ferrand, Segui, & Grainger, 1996) et en répétition (par exemple, Vitevitch & Luce, 1998). Il a aussi été obtenu par exemple dans les tâches de copie (Kandel, Alvarez, & Vallée, 2006; Roux, McKeef, Grosjacques, Afonso, & Kandel, 2013; Zesiger, Mounoud, & Hauert, 1993) pour ce qui concerne la production écrite. Dans la MP, l'intégrité de l'accès au lexique mental et à ses composants ont majoritairement été étudiés au moyen de tâches de décision lexicale, notamment par amorçage. A notre connaissance, aucune étude n'a abordé ce domaine de recherche par le biais de productions orales et écrites.

Chacune des tâches expérimentales est associée à une tâche dite de « temps de réaction simple » (TRS) pour laquelle il a été demandé aux sujets les mêmes réponses motrices, mais en absence de tout traitement cognitivo-linguistique. La justification de ces situations de TRS était d'estimer les déficits spécifiquement moteurs des patients parkinsoniens quand ils répondent soit manuellement soit oralement dans ces tâches. Enfin, pour l'ensemble de ces tâches, les mêmes stimuli (mots et pseudo-mots) ont été présentés de deux façons différentes : visuellement et auditivement. La comparaison principale porte sur 3 groupes de sujets : des patients parkinsoniens avec traitement médicamenteux, d'autres patients parkinsoniens sans traitement médicamenteux et des personnes âgées servant de contrôles aux patients. De plus, un groupe de sujets contrôles jeunes a été ajouté : il a permis de valider les procédures choisies en vérifiant que les résultats attendus et généralement obtenus avec des sujets jeunes, étaient retrouvés. Il pourra aussi constituer, si cela s'avère pertinent, un groupe d'intérêt pour une comparaison avec les sujets âgés sains dans le cadre d'une étude sur le vieillissement des traitements cognitifs et moteurs impliqués.

Chapitre 3. Méthodologie générale

3.1. Considérations éthiques et administratives

Aix-Marseille Université (AMU), représentée par son Président Yvon BERLAND a assuré la promotion de cette recherche et, conformément à la loi, une assurance (contrat N° 0100534514058 souscrit auprès de la société BiomedicInsure) a été contractée.

Cette recherche est en accord avec le Code de la Santé Publique (Titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales). Après validation, le 10/04/2012, par le Comité d'éthique des recherches sur les comportements humains de l'Université d'Aix-Marseille (réf. interne 26.10. 04.12), elle a reçu le 11 juillet 2012 un avis favorable du Comité de Protection des Personnes local (CPP Sud Méditerranée 1 de Marseille, référence interne 12 42) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, 2012-A00460-43).

Préalablement à leur participation et conformément à la réglementation en vigueur émanant de la déclaration de Helsinki (World Medical Association, 2004), les participants ont reçu une notice d'information leur présentant l'objectif de l'étude afin d'envisager de leur part un accord éclairé qu'ils ont confirmé par la signature d'un consentement de participation.

3.2. Procédure générale

L'ensemble des expérimentations a été réalisé dans le service de Neurologie du Centre Hospitalier du Pays d'Aix (chef de service : Dr. F. Viallet) et au sein d'une seule et même session pour tous les participants. La durée totale du protocole variait d'une heure et quart pour les sujets contrôles à 2 heures pour les patients parkinsoniens, évaluation clinique incluse. Cette évaluation clinique comprenait : (1) l'évaluation de la motricité globale des patients parkinsoniens, estimée au moyen de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), partie III (Fahn, Elton, & comité, 1987); (2) l'évaluation de l'état cognitif des patients parkinsoniens et des sujets contrôles âgés par l'intermédiaire de la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS, Mattis, 1988).

L'échelle UPDRS permet une analyse qualitative et quantitative de l'ensemble des symptômes constitutifs du syndrome parkinsonien. Elle est composée de 6 parties dont l'UPDRS partie III, échelle de référence pour l'examen moteur du patient parkinsonien. L'UPDRS III se compose de 14 items cotés en 5 points : de 0 (normal) à 4 (perturbation maximale). Le score total est de 108 points. Plus le score est élevé, plus les troubles moteurs sont importants.

La MDRS est une échelle sensible aux dysfonctionnements frontaux, qu'ils soient d'origine corticale (démence frontale) ou d'origine sous-corticale (chorée de Huntington, maladie de Parkinson) évaluant l'efficacité cognitive globale. Elle se présente en cinq sous-scores explorant l'attention, l'initiation/persévération, les praxies visuo-constructives, les capacités de raisonnement et la mémoire. Le score maximum est de 144 et un score inférieur à 136 est considéré comme pathologique. Récemment, Llebaria *et al.* (2008) ont mis en évidence qu'un *cut-off* inférieur à 123 était plus approprié dans la MP pour dissocier d'importants troubles cognitifs (démence) d'une légère déficience cognitive (c.-à-d., MP-MCI). Le *cut-off* original a donc été maintenu pour les sujets contrôles, mais abaissé à 123 pour les patients parkinsoniens.

Systématiquement, l'UPDRS partie III a été réalisée par le Dr. Viallet. La MDRS a été administrée par l'expérimentateur (A.L) en toute fin de session. L'état médicamenteux des patients lors de l'expérimentation et des deux évaluations cliniques était analogue.

3.3. Participants

Quatre-vingt-quinze sujets répartis en quatre groupes ont participé à l'étude :

- (1) 40 participants jeunes (CO-Jeunes) ;
- (2) 20 personnes âgées servant de contrôles (non parkinsoniens) (CO-Agés) ;
- (3) 18 patients parkinsoniens avec traitement médicamenteux (PA-ON) ;
- (4) 17 autres patients parkinsoniens sans traitement médicamenteux (PA-OFF).

Tous sont de langue maternelle française, droitiers (test d'Edimbourg de dominance manuelle > 80 %, (Oldfield, 1971) et ont une vision normale ou corrigée. Aucun participant ne présentait d'antécédent neurologique ni psychiatrique (hormis la maladie de Parkinson pour les patients). Les critères d'inclusion et d'exclusion spécifiant la participation à l'étude sont indiqués dans le tableau 3.1.

Initialement, 104 participants ont été recrutés. Dans un souci d'homogénéité et de fiabilité des résultats, certains sujets ont été exclus *a posteriori* de l'étude :

- 2 sujets du groupe PA-OFF, traités chronologiquement par patch dopaminergique (Neupro®), ont été écartés de l'étude : leur état *off* traitement médicamenteux ne pouvant être précisément justifié ;
- 1 sujet du groupe PA-ON et 4 sujets du groupe PA-OFF, ces patients ayant réalisé moins de 50% de la totalité du protocole expérimental, du fait d'une trop grande fatigue ;
- 2 sujets du groupe PA-ON, présentant des troubles cognitifs sévères (MDRS \leq 123).

Tableau 3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude

Tous les participants	
Spécifique sujet contrôle	
Spécifique patient parkinsonien	
Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Age entre 18 et 80 ans	Analphabétisme
Coopérant	Non coopérant ou retirant son consentement
De langue maternelle française	Participant sous tutelle, curatelle ou toute autre mesure administrative ou judiciaire de privation de droit et de liberté
Capable de comprendre le document d'information et de signer le consentement	Troubles cognitifs sévères, dépression prolongée et idées suicidaires, psychose ou autres troubles comportementaux ou neurologiques
Affilié à un régime de sécurité sociale	
Vision normale ou corrigée	
Droitier (test d'Edinburgh > 80 %)	
Présentant une maladie de Parkinson idiopathique	Présentant des problèmes médicaux ou psychologiques pouvant interférer avec l'expérimentation
Absence de psychose due au traitement	Maladie en relation avec une cause autre que celle acceptée dans la sélection des patients
	Score UPDRS III trop élevé rendant les expérimentations impossibles
Absence de pathologie neurologique, psychiatrique ou comportementale	

3.3.1. Démographie et caractéristiques cliniques

a. Sujets contrôles

Deux groupes de sujets contrôles ont été utilisés dans cette étude : le premier (CO-Jeunes) constitué de 40 sujets jeunes (20♀,20♂) âgés de 20.6 ± 2.3 ans [18-27] a été principalement recruté en première et seconde année de Licence d'Aix-Marseille Université. Leur participation a été indemnisée par l'obtention d'un crédit de cours et d'une gratification financière (20€). Le second groupe contrôle (CO-Agés) était composé de 20 sujets (10♀,10♂) âgés en moyenne de 65.1 ± 5.6 ans [54-74] ayant répondu à un appel à participation et percevant également une indemnisation de 20 euros (cf. Annexe 4).

b. Patients parkinsonniens

Les 35 patients parkinsonniens ont été recrutés dans le cadre de leur évaluation de routine à l'Hôpital de Jour du Centre Hospitalier du Pays d'Aix, dirigé par le Dr. Viallet. Ces patients répondent tous à l'ensemble des critères du *Parkinson's disease Brain Bank Criteria* (Hughes et al., 1992) permettant de poser le diagnostic de la MP idiopathique. La dénervation dopaminergique a été objectivée par scintigraphie cérébrale au Ioflupane marqué Iode 123 (DatScan®). Les patients présentant des chirurgies (SCP, ablations) ont

été exclus. Un premier groupe est constitué de 18 patients avec traitement médicamenteux dopaminergique (condition ON ; 10♀,8♂ ; 65.1±7.1 ans [57-79]).

Le second groupe rassemble 17 patients sans traitement médicamenteux (condition OFF ; 9♀,8♂ ; 67.4±7.5 ans [53-77]). Pour ces patients, il a été demandé un arrêt de tout traitement anti-parkinsonien au moins douze heures avant l'expérimentation ([11-16] ; équivalent à une nuit de sevrage). A l'issue de leur participation, les patients ont reçu une indemnisation financière à hauteur de 40€. Le tableau 3.2 rapporte les caractéristiques cliniques des groupes de patients parkinsoniens.

Tableau 3.2. Caractéristiques cliniques des groupes PA-ON et PA-OFF.

PA-ON							PA-OFF							
Code	Sexe	Age (années)	Evolution (années)	Equivalent L-Dopa (mg/jour)	UPDRS III (/108)	MDRS (/144)	Code	Sexe	Age (années)	Evolution (années)	Durée de sevrage (heures)	Equivalent L-Dopa (mg/jour)	UPDRS III (/108)	MDRS (/144)
81	M	65	2.7	300	8	*	121	F	69	3.9	14	805	18	139
83	F	65	0.3	798	18	126	123	F	65	12.8	13	806	38	136
84	M	62	2.2	1050	14	137	124	M	70	8.7	13.5	850	-	136
85	F	64	17.8	1708	21	137	125	F	68	4.5	15	450	29	132
86	M	70	3.4	500	23	136	126	F	74	16.5	13.5	999	28	129
87	M	76	6.8	465.5	8	125	127	F	72	6.8	14	1500	31	136
88	M	73	7.7	576	4	134	129	F	54	2.4	15	100	10	143
90	F	58	1.0	510	10	141	131	F	67	7.3	16	650	19	141
91	M	60	6.3	1680	2	141	132	M	56	5.7	14	440	14	136
93	M	60	2.9	240	18	142	133	M	75	7.2	13.5	685	16	134
94	F	57	4.7	310	6	140	134	F	73	2.2	16	850	19	132
95	M	71	10.3	700	9	136	135	M	77	8.7	13.5	1504	18	139
96	F	75	2.8	733	5	138	136	M	74	1.5	13	880	23	136
97	F	58	7.3	1260	12	141	137	F	62	2	16	380	18	136
98	F	59	7.4	680	8	138	138	M	64	13.7	14	1350	32	134
99	M	57	0.7	700	14	139	139	F	73	1.8	11	600	7	138
100	F	79	7.7	932	11	141	140	M	53	4.7	14.5	698.5	29	141
101	F	63	5.7	991.5	19	140								
Moyennes		65.1	5.4	785.2	11.7	137.2			67.4	6.5	14.1	796.9	21.8	136.4
±		±	±	±	±	±			±	±	±	±	±	±
écart-types		7.1	4.2	427.2	6.1	4.9			7.5	4.5	1.3	382.7	8.6	3.6

* 28 au MMSE, attestant d'un bon état cognitif, la MDRS n'a pas pu être réalisée par l'expérimentateur pour ce sujet pour des raisons de planning médical.

Les groupes CO-Agés (65.1 ± 5.6 ans), PA-ON (65.1 ± 7.1 ans), PA-OFF (67.4 ± 7.5 ans) sont appariés en âge ($F < 1$).

Les fonctions cognitives, mesurées à partir des scores totaux de la MDRS, diffèrent selon les groupes ($F[2,51] = 8.33$, $p < .05$). Le test post-hoc (HSD-Tukey) met en évidence des scores significativement plus faibles pour les groupes PA-ON (137.1 ± 4.9) et PA-OFF (136.4 ± 3.6) par rapport au groupe CO-Agés (141.3 ± 2.6), $p < .01$, mais il n'existe pas de différence entre les groupes PA-ON et PA-OFF ($p = 0.8$).

La durée d'évolution de la maladie des patients du groupe PA-ON (5.4 ± 4.2 ans) est similaire à celle des patients (6.5 ± 4.5) du groupe PA-OFF, $t(34) = -0.72$, *ns*.

La dose quotidienne d'équivalent dopa, calculée selon la formule de Tomlinson *et al.* 2010 ne diffère pas entre le groupe PA-ON (785.2 ± 427.2 mg) et le groupe PA-OFF (796.9 ± 382.7 mg), $t(33) = -0.05$, *ns*.

Enfin, le déficit moteur global, tel que mesuré à partir des scores totaux de l'UPDRS III, est plus important chez les patients du groupe PA-OFF (21.8 ± 8.6) que ceux du groupe PA-ON (11.7 ± 6.1), $t(27) = -3.91$, $p < .05$ (test unilatéral).

Le tableau 3.3 synthétise l'ensemble de ces caractéristiques.

Tableau 3.3. Synthèse des caractéristiques cliniques et démographiques (moyenne ± écart-type) des 3 groupes de contrôles âgés et patients d'intérêt (CO-Agés, PA-ON, PA-OFF).

	PA-ON	PA-OFF	CO-Agés		
Sexe, ♀/♂	10/8	9/9	10/10		
Âges (années)	65.1 ± 7.1	67.4 ± 7.3	65.1 ± 5.58	ns	ANOVA
MDRS (/144)	137.2 ± 4.9	136.4 ± 3.5	141.0 ± 2.6	***	
Evolution (années)	5.4 ± 4.2	6.6 ± 4.4	-	ns	Test T
Equivalent L-Dopa (mg/jour)	785.2 ± 427.2	785.9 ± 374.2	-	ns	d'Aspin-Welch
UPDRS III (/108)	11.7 ± 6.1	21.5 ± 8.4	-	***	

3.4. Stimuli

3.4.1. Mots et Pseudo-mots

Un ensemble de 30 mots (issus de Lexique 3.71 ; New, Pallier, Ferrand, & Matos, 2001) a été sélectionné, répondant aux critères décrits ci-dessous :

- ils sont composés de 5 lettres,
- avec le patron orthographique CVCVC (C : Consonne, V :Voyelle),
- ils sont bi-syllabiques.

Les mots étant présentés en lettres majuscules dans toutes les conditions expérimentales, ceux contenant des lettres à accents (par exemple, é, è, â...) ont été exclus.

Trente pseudo-mots (chaîne de caractères respectant les conventions orthographiques de la langue, prononçables, ressemblant à un mot réel mais n'ayant aucun sens) ont ensuite été générés par une segmentation syllabique des mots : les secondes syllabes des mots initialement sélectionnés ont été interverties entre elles et réassociées aléatoirement aux premières syllabes, en prenant soin de ne pas créer de nouveaux mots (Figure 3.1). Ces pseudo-mots étaient alors, comme pour les mots, constitués de 5 lettres (Tableau 3.4).

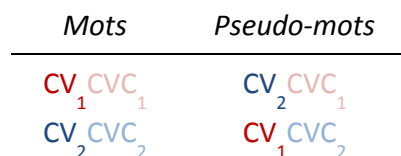


Figure 3.1. Processus de création des pseudo-mots

Tableau 3.4. Mots et pseudo-mots utilisés lors de toutes les expérimentations.

Mots			Pseudo-mots		
BARON	GILET	REPOS	BATIN	GIPAS	RERON
BILAN	JETON	ROBOT	BILET	JELON	ROLET
BOCAL	LAPIN	RUBAN	BOLAN	LALOT	RULIS
BUTIN	MAMAN	SALON	BULON	MAFUS	SANAL
CANAL	MATIN	SALUT	CAVAN	MAPIN	SANIN
COLIS	MELON	SAPIN	COLUT	MEBAN	SATON
COTON	MULET	SAVON	COTIN	MUTON	SAVIN
CULOT	RAVIN	TALON	CUPOS	RACAL	TALET
DIVAN	REFUS	VALET	DIPIN	RELON	VAVON
FILET	REPAS	VENIN	FIBOT	REMAN	VELET

Les 60 stimuli ont été utilisés pour la TDL (bloc 1) et les tâches de Prod-O et Prod-E (bloc 2). Néanmoins, afin de diminuer le temps de passation global, des listes expérimentales plus courtes (composées chacune de 10 mots et 10 pseudomots) ont été utilisées pour les tâches de TRS (cf. Annexe 5).

3.4.2. Enregistrement audio des mots et pseudo-mots

Ces 60 stimuli (30 mots et 30 pseudo-mots) ont été enregistrés en chambre sourde (Laboratoire Parole et Langage) par une locutrice entraînée native de la région parisienne. Chaque stimulus a été répété 3 fois, afin de familiariser la locutrice et de minimiser l'allongement du temps de prononciation des pseudo-mots. Les stimuli ont ensuite été segmentés à l'aide de l'extension Easyalign (Goldman, 2011), du logiciel Praat (Version 5.3.05, (Boersma & Weenink, 2009), outil d'alignement automatique basé sur la transcription orthographique et phonétique. La durée moyenne des mots ($M_{\text{mots}} = 498 \pm 52$ ms) et des pseudo-mots ($M_{\text{pseudo-mots}} = 510 \pm 64,3$ ms) n'était pas significativement différente ($t[56] = -0.77, ns$) (Cf. Annexe 5).

3.5. Procédure expérimentale et matériel

Les participants ont été confortablement installés face à un écran d'ordinateur, dans une salle expérimentale calme du Service de Neurologie du Centre Hospitalier du Pays d'Aix. Le protocole expérimental comprend trois tâches distinctes réalisées soit avec une présentation visuelle (VIS), soit avec une présentation auditive (AUD) des mêmes stimuli (mots et pseudomots). Les trois tâches étaient les suivantes:

- (1) une tâche de décision lexicale (TDL), impliquant des réponses sur boîtier réponse mettant en jeu une *motricité digitale* ;
- (2) une tâche de production orale (Prod-O), impliquant la dénomination orale (VIS) ou la répétition (AUD) des stimuli , et mettant ainsi en jeu la *motricité oro-faciale* ;
- (3) une tâche de production écrite (Prod-E), dans laquelle les sujets copiaient (VIS) ou transcrivaient (AUD) les stimuli, mettant alors en jeu la *motricité manuelle*.

A chacune de ces tâches a été associée une tâche dite de « temps de réaction simple » (TRS), au cours de laquelle il était demandé aux sujets d'effectuer les mêmes réponses motrices (*digitale, oro-faciale et manuelle*) que lors des trois expérimentations présentées ci-dessus. Là-aussi, la présentation des stimuli a été visuelle (VIS) ou auditive (AUD). Ces TRS ont été destinés à mesurer le temps d'initiation motrice, indépendamment de tout traitement cognitif associé. Toutes ces tâches seront détaillées dans les Chapitres 4, 5 et 6.

Les stimuli ont été présentés via un écran cathodique 19' (60 hertz) en modalité VIS et un micro-casque (Sennheiser, PC 151) en modalité AUD. Un boîtier réponse (PST, pst.net), un micro-casque et une tablette graphique (Wacom Intuos 4 Large, format A4), ont été utilisés afin d'enregistrer les latences d'initiation digitale, oro-faciale et manuelle, respectivement. L'appareillage utilisé est schématisé sur la figure 3.2.

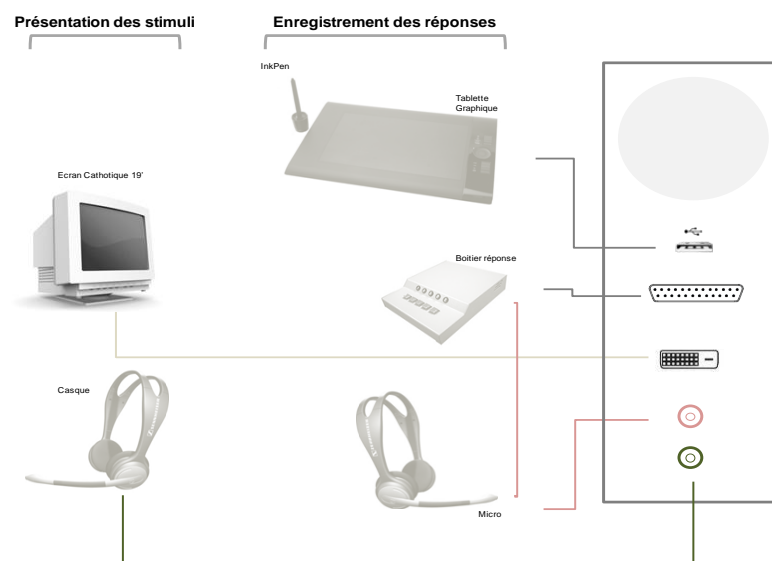


Figure 3.2. Schématisation du matériel utilisé

Les programmes E-prime® (*Psychological Software Tools, Pittsburgh, PA, 2.0.8.90, www.pstnet.com*) et MovAlyzeR® (*NeuroScript, 6.1.0.0, www.neuroscript.net*) contrôlent la présentation visuelle (VIS) et auditive (AUD) des stimuli, ainsi que l'acquisition des données (Figure 3.3).

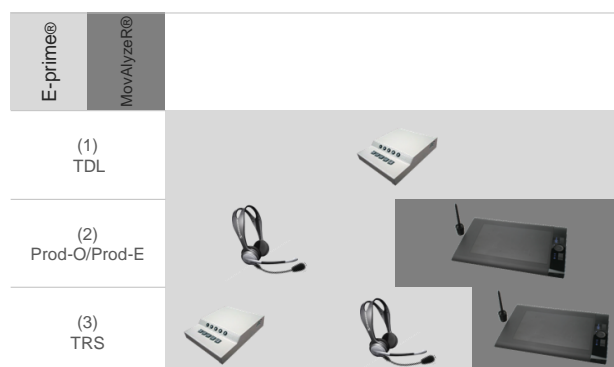


Figure 3.3. Schématisation du protocole expérimental

En définitive, tous les participants ont été confrontés aux 12 situations expérimentales suivantes :

$$(3_{\text{tâches}} + 3_{\text{TRS-associées}}) * 2_{\text{modalités-de-présentation}}$$

Afin de maximiser l'effet de nos variables manipulées et minimiser les effets de transfert (d'apprentissage) entre les différentes expérimentations, des listes expérimentales ont été générées en contrebalançant l'ordre des différentes tâches de la manière suivante : le protocole commençait toujours par la tâche de TDL (bloc1) suivie par les tâches Prod-O, Prod-E (bloc 2), pour se terminer par les TRS (bloc 3); à l'intérieur des blocs, la modalité de présentation des stimuli (VIS/AUD) a été contrebalancée, tout comme la place de chacune des tâches (Tableau 3.5).

Tableau 3.5. Détails de la place de chacune des tâches			
Modalité de présentation	Tâches Places		
VIS	(bloc1) TDL	(bloc2) Prod-O/Prod-E	(bloc3) TRS
AUD	1/2	3/4/5/6	7/8/9/10/11/12

La figure 3.4 résume l'ensemble du protocole expérimental, évaluation clinique incluse.

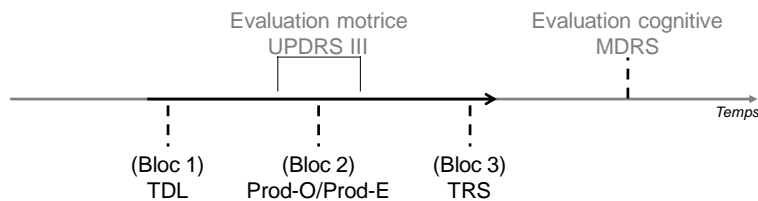


Figure 3.4. Déroulement temporel de l'ensemble du protocole expérimental

3.6. Mesures

Le Temps de réaction (TR), ou latence, est exprimé en millisecondes (ms) et désigne le délai entre la présentation d'un stimulus et le début de la réponse du sujet. Cette méthode de chronométrie mentale fournit une estimation des mécanismes mentaux impliqués dans la tâche à réaliser, ces mécanismes n'étant pas observables directement. Luce, (1986) précise qu'il existe trois types de TR: les *TRS*, obtenus dans les tâches où il n'y a qu'une seule réponse à donner, quel que soit le stimulus présenté ; les *TR de reconnaissance*, pour lesquels les sujets doivent répondre à un type de stimuli et ignorer les autres (aujourd'hui, cette procédure est communément appelée tâche de *go/no-go*) ; et les *TR de choix*, lorsque les sujets doivent choisir une réponse parmi un ensemble de réponses possibles, par exemple, en répondant à l'aide d'un doigt lors de l'apparition d'une lettre sur l'écran, et d'un autre doigt lorsque que c'est un chiffre qui apparaît. La tâche de décision lexicale que nous avons utilisée dans notre étude relève typiquement du temps de réaction de choix. La synchronisation de l'enregistrement avec la présentation des stimuli nous permet

d'acquérir des données temporelles (c.-à-d., TR, séparant la présentation du stimulus du début de la réponse). On suppose que le temps mis par le sujet pour répondre à la présentation d'un stimulus reflète le temps de traitement du ou des processus cognitifs sous-jacents.

Bien entendu, en complément des mesures temporelles, nous avons aussi enregistré les réponses des sujets qui informent sur leur justesse. Cela nous a permis également d'éliminer les essais dans lesquels les réponses étaient erronées. Le TR et la justesse sont reconnus comme de bons indicateurs des processus cognitifs (Posner, 1986).

A l'instar des TR directement fournis par le logiciel E-prime dans les tâches impliquant la motricité digitale (TDL et TRS associés), les TR des tâches de Prod-O ont été calculés à partir d'une clé vocale semi automatique, à l'aide du logiciel CheckVocal® (Protopapas, 2007)(figure 3.5, (a)). Au préalable, ces mêmes TR avaient été calculés à partir d'une autre clé vocale avec le logiciel Phonedit Signaix® (Figure 3.5, (b)).

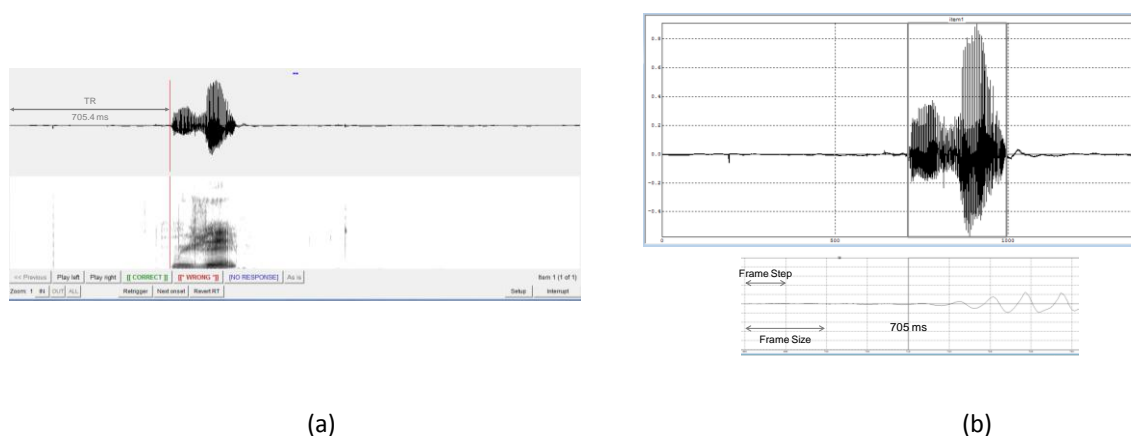


Figure 3.5. (a) Exemple d'un TR (mulet, sujet 15 CO-Jeunes) calculé à partir de la clé vocale semi-automatique du logiciel CheckVocal®. (b) Exemple du même TR calculé à partir de la clé vocale du logiciel Phonédit-Signaix®⁶.

Après une écoute attentive des productions orales des participants, indispensable à l'identification des erreurs de dénomination (Prod-O-VIS) ou de répétition (Prod-O-AUD), et bien que les TR calculés par la clé vocale du logiciel Phonédit-Signaix® soit, en moyenne, analogues à ceux de la clé vocale semi-automatique du logiciel CheckVocal (Protopapas, 2007), il est apparu que le nombre d'essais pour lesquels le logiciel était incapable de mesurer le TR était bien supérieur avec le logiciel Phonédit-Signaix® (5 % des données en moyenne) qu'avec le logiciel CheckVocal® (1 %). Le logiciel de traitement CheckVocal®, moins automatisé, a donc été privilégié, malgré le traitement manuel supplémentaire.

La tablette graphique Wacom Intuos 4, développée à l'origine pour des infographistes, présente une ergonomie qui permet la réalisation de dessin et d'écriture dans des conditions très proches du papier/crayon classique. En effet, une feuille de papier peut être

⁶ Concrètement, la clé vocale inspecte l'onde sonore en la segmentant toutes les 5ms (frame sept), en trame de 10 ms (frame size). Elle cherche à détecter des silences d'une durée minimum de 200ms et estime numériquement son étendue temporelle.

fixée sur la zone active de la tablette (la zone qui détecte les mouvements du stylet) et un stylet spécifique qui est très comparable à un stylo à bille usuel est disponible (stylo à encre: InkPen, KP-130). Cette tablette permet donc d'enregistrer l'écriture dans des conditions très écologiques. Elle utilise une technologie électromagnétique et lorsque le stylet s'approche de la tablette, la bobine présente dans le stylet est excitée et crée un courant indiquant avec précision la position du stylet selon les axes X et Y. La tablette Wacom Intuos 4 (format A4) présente une surface active de 325.1 x 203.2 mm et comprend une résolution spatiale de 200 lignes par millimètre pour une fréquence d'échantillonnage de 200 points par seconde (200Hertz). Il est aussi possible d'enregistrer les déplacements dits « en l'air », le signal magnétique de la tablette s'étendant jusqu'à 6 mm au-dessus de la surface.

Dans les tâches d'écriture (Prod-E), parmi toutes les informations susceptibles d'être recueillies par la tablette graphique, c'est le contact ou l'absence de contact du stylet sur la tablette qui présente un intérêt particulier. Ce signal permet de déterminer le temps de réponse du sujet pour initier le mouvement d'écriture sur la tablette. En pratique, il était demandé au sujet de poser son stylo sur un point précis de la feuille de réponse au début de chaque essai et de n'initier son mouvement d'écriture qu'à partir du moment où le stimulus était perçu visuellement ou auditivement. La position initiale du stylo était donc toujours la même à chaque essai et le TR de la tâche d'écriture a ainsi été défini comme le délai entre l'apparition du stimulus et le début de la trace écrite. Il incluait la latence du lever du stylo pour quitter la position initiale et la durée du déplacement « en l'air » jusqu'au début du tracé de la première lettre du mot (Figure 3.6). Nous aurions pu faire le choix de baser le calcul du TR sur le 2nd segment (levé initial du stylo) : nous prenions alors le risque que le sujet ne lève trop précocement son stylo dans un souci de rapidité (comme exigé par l'ensemble des tâches d'écriture) puis prenne le temps de traiter le stimulus.

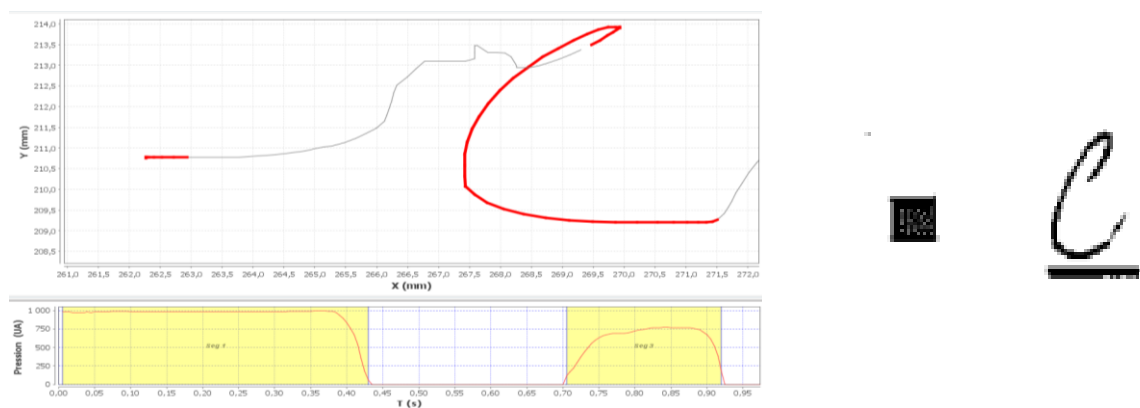


Figure 3.6. Exemple d'un TR dans les tâches de production écrite (logiciel Ecriture)

Le segment 1 (Seg1, trait rouge initial) correspond au maintien du stylet sur la tablette, au début de chaque essai ; le segment suivant correspond au déplacement « en l'air » (Seg 2, trait gris), et le dernier segment (Seg3, deuxième trait rouge), à l'initiation de la trace écrite.

3.7. Traitements statistiques

Nous avons choisi d'analyser le groupe des CO-Jeunes séparément des autres groupes, que nous avons qualifié de groupes de contrôle âgés et patients (CO-Agés, PA-ON et PA-OFF). En effet, les performances des jeunes adultes sont très différentes de celles des participants âgés des 3 autres groupes. Les inclure dans les analyses statistiques aurait conduit à créer un effet Groupe systématique qui aurait masqué les effets d'intérêt, plus faibles mais plus intéressants, relatifs aux comparaisons effectuées sur des groupes appariés en âge. L'étude de cet effet d'âge sur les performances n'était pas l'objectif de cette thèse. Le groupe CO-Jeunes a donc été utilisé, ici, en tant que groupe contrôle des paradigmes expérimentaux, pour vérifier que les tâches utilisées produisaient des résultats conformes à ceux ordinairement décrits dans la littérature avec la population jeune habituellement utilisée.

Les données ont été prétraitées et analysées sous l'environnement R Studio (v. 0.98.501), implémentant le logiciel R (v.3.1.1, R Development Core Team, 2014). Les représentations graphiques de ce manuscrit ont été réalisées à partir du package ggplot2 (v.1.0.0).

3.7.1. Pré-traitement

Dans un premier temps, tous les essais correspondant à des erreurs ont été retirés. Leur description et caractérisation sont précisées dans la partie 'Résultats' de chacune des tâches. Dans un second temps, tous les essais ayant subi un problème d'enregistrement (par exemple, fichier son vide) ou ayant été réalisés de manière incorrecte par le sujet, c-à-d résultant d'un non-respect de la consigne, ont été également retirés. Enfin, dans un troisième temps, les données extrêmes et aberrantes (*outliers*) ont été écartées à la suite de 2 procédures. En effet, les distributions des TR pouvant être caractérisées par des valeurs trop éloignées de la moyenne, elles pourraient « peser » de manière importante sur la distribution et ainsi fausser le modèle statistique (Baayen & Milin, 2010). La première procédure a consisté en l'application de *cut-off*. Les *cut-off* minimum (cut-off_{\min}) et max (cut-off_{\max}) ont été définis à partir de l'exploration graphique des données des sujets de type boxplot (boîte de Tukey). À l'inverse du cut-off_{\min} , spécifique à chacune des expérimentations mais commun aux différents groupes, le cut-off_{\max} pouvait différer entre les groupes. La seconde procédure a consisté à exclure des analyses les données se situant au-delà de 2 écart-types de la moyenne du participant, pour chaque condition (mots ou pseudo-mots) (Copland, 2003).

3.7.2. Analyses statistiques

Le seuil de probabilité statistique a été fixé à $p \leq .05$, seuil classiquement utilisé en psychologie expérimentale.

a. Groupe de contrôles jeunes

Pour chaque expérimentation, hormis les tâches de TRS, le pourcentage d'erreur a été calculé pour chaque participant et par condition expérimentale (mots ou pseudo-mots). Une Analyse de Variance (ANOVA) à mesures répétées a été réalisée sur le pourcentage d'erreur, avec le facteur « Statut Lexical » (2 modalités : mots *vs.* pseudo-mots) comme facteur intra-sujet.

Pour chacune des expérimentations, les TR ont été analysés de la manière suivante :

- (1) une 1^{ère} ANOVA (F_1) à mesures répétées sur les moyennes des TR par sujet et par condition, avec le facteur « Statut Lexical » (2 modalités : mots *vs.* pseudo-mots) comme facteur intra-sujet ;
- (2) une 2^{nde} ANOVA (F_2), univariée, sur les moyennes des TR par item et par condition a été effectuée.

Ces deux ANOVA ont été réalisées afin de prendre en compte à la fois de la variabilité induite par les participants (F_1) et la variabilité induite par les items (F_2). L'ANOVA en F_1 n'est interprétée que si l'analyse en F_2 est aussi significative, permettant de pouvoir généraliser nos effets à l'ensemble des participants et des items. Les effets significatifs résultant de F_2 ne sont pas interprétés indépendamment.

A posteriori, ces analyses ont été complétées par des tests post-hoc (HSD-Tukey).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

De la même manière, pour chaque expérimentation à l'exception des tâches TRS, le pourcentage d'erreur a été calculé pour chaque participant et par condition expérimentale (mots ou pseudo-mots). Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée sur le pourcentage d'erreurs avec le facteur « Statut Lexical » (2 modalités : mots *vs.* pseudo-mots) comme facteur intra-sujet et le facteur « Groupe » (3 modalités : CO-Agés *vs.* PA-ON *vs.* PA-OFF) comme facteur inter-sujets. Pour chacune des expérimentations, les TR de nos groupes d'intérêt ont été analysés de la manière suivante :

- (1) une 1^{ère} ANOVA (F_1) à mesures répétées sur les moyennes des TR par sujet et par condition avec le facteur « Statut Lexical » (2 modalités : mots *vs.* pseudo-mots) comme facteur intra-sujet et le facteur « Groupe » (3 modalités : CO-Agés *vs.* PA-ON *vs.* PA-OFF) comme facteur inter-sujets ;
- (2) une 2^{nde} ANOVA (F_2) à mesures répétées sur les moyennes des TR par items et par condition a été effectuée, avec le facteur « Statut Lexical » (2 modalités : mots *vs.* pseudo-mots) comme facteur inter-items et le facteur « Groupe » comme facteur intra-item.

A posteriori, ces analyses ont été complétées par des tests post-hoc (HSD-Tukey).

Chapitre 4. Tâche de décision lexicale

4.1. Cadre conceptuel

4.1.1 La TDL : définition et caractéristique

Depuis son introduction par (Rubenstein, Garfield, & Millikan, 1970), la TDL est probablement l'une des tâches les plus fréquentes permettant d'étudier l'accès au lexique (Moret & Perea, 2011). Dans sa configuration traditionnelle, les participants doivent appuyer sur le bouton « oui » quand le stimulus présenté est un mot et le bouton « non » lorsque le stimulus n'est pas un mot et ce, le plus rapidement et correctement possible. Les variables dépendantes sont les TR et les pourcentages d'erreurs.

Dans la MP, les effets d'amorçage sémantique ont fait l'objet d'un intérêt croissant dans l'étude des mécanismes d'accès aux représentations sémantiques des mots. L'amorçage sémantique fait référence à la reconnaissance plus rapide de mots « cibles » lorsqu'ils sont précédés par un mot l'« amorce » qui lui est associé sémantiquement (pomme – fruit), que par un mot sans rapport (papier – fruits). Ces effets d'amorçage sémantique ont souvent été attribués aux modèles de diffusion automatique de l'activation (Collins & Loftus, 1975; Neely, 1977, 1991). Ces modèles sont fondés sur une représentation des concepts sémantiques en mémoire comme un réseau de nœuds. La distance entre les nœuds reflète leur force d'association. Lorsqu'un nœud est activé, l'activation se propage rapidement et automatiquement aux autres nœuds qui lui sont sémantiquement reliés. Suite à cette activation, le traitement concurrent ou immédiatement subséquent des stimuli reliés sémantiquement est plus rapide et exécuté avec plus de facilité que celui des stimuli qui n'entretiennent pas de relation sémantique avec le concept activé initialement. Le traitement d'un premier mot induirait une activation temporaire de propagation qui abaisserait les seuils d'activation de mots cibles liés (Angwin et al., 2009; Neely, 1977).

Les auteurs postulent qu'en faisant varier le SOA entre la présentation d'une amorce et sa cible, ainsi que la distance entre l'amorce et le mot cible au sein du réseau sémantique, il est possible de mesurer la fenêtre temporelle pendant laquelle l'activation se produit. L'effet d'amorçage recouvre la mise en jeu de plusieurs processus sous-jacents. D'une part, la diffusion d'activation au sein du réseau sémantique est un traitement automatique rapide, incoercible, que l'on peut mettre en évidence de façon isolée lors de la présentation infraliminaire du mot amorce (Holcomb, 1993; Holcomb, Reder, Misra, & Grainger, 2005). Le deuxième type de processus correspond à des mécanismes stratégiques, intégratifs et contrôlés que le sujet met en place lorsqu'il remarque l'existence d'un lien sémantique entre certains couples de mots. Ces mécanismes peuvent être notamment manipulés en faisant varier SOA et le pourcentage de paires reliées dans l'ensemble du matériel. L'objectif principal de telles manipulations dans les paradigmes d'amorçage sémantique est de fournir une mesure de l'évolution temporelle de l'activation des représentations lexico-

sémantiques et de fournir une meilleure compréhension des mécanismes attentionnels impliqués dans l'amorçage sémantique. Ainsi, si un effet d'amorçage est observé lorsque le SOA est bref (par exemple, 300 ms ou moins), on soupçonne l'amorçage d'être lié à un traitement automatique, ne mettant pas en jeu de stratégie attentionnelle des participants. En revanche, si un effet d'amorçage est observé lorsque le SOA est long (par exemple 1000 ms et plus), des mécanismes attentionnels contrôlés sont considérés comme étant impliqués (Castner et al., 2007; Neely, 1977, 1991).

4.1.2 TDL chez les patients parkinsoniens

De nombreuses études citées ci-dessous ont ainsi estimé la vitesse de la propagation sémantique chez des patients parkinsoniens, en présentant des amorces reliées ou non à la cible (neutre). Dans ces études, la cible pouvait être soit un mot, soit un pseudo-mot ou un non-mot. Les participants devaient réaliser une TDL suivant un paradigme classique (appuyer sur « oui » lorsqu'un mot était perçu après l'amorce, appuyer « non » lorsqu'un pseudo-mot ou un non mot était perçu) ; ou bien un paradigme de *go-no-go*, pour lequel les patients avaient pour consigne de répondre aussi rapidement et justement que possible « oui » lorsqu'un mot était perçu après l'amorce et ne rien répondre lorsqu'un pseudo-mot ou non-mot était présenté. Il est à noter que dans ce dernier paradigme, seuls les TR des mots étaient calculés.

La toute première étude menée chez les patients parkinsoniens rapporte des effets d'amorçage sémantique d'amplitude comparables à ceux obtenus chez des sujets sains (Hines & Volpe, 1985). Deux études ont observé un hyper-amorçage (McDonald, Brown, & Gorell, 1996; Spicer et al., 1994): les TR des patients semblaient allongés de façon considérable lorsque des amorces neutres précédaient les cibles par rapport à des amorces sémantiquement liées. Les auteurs ont alors suggéré l'existence de déficits de la mise en place de stratégies de réponse adaptée en fonction de la nature des amorces. Cependant, cette hypothèse a été mise à mal par la même équipe (G. G. Brown et al., 2002), qui a imputé les effets d'hyper-amorçage observés chez les patients à des problèmes méthodologiques de complexité et de structure de la tâche utilisée. En effet, le ratio entre les nombres de mots cibles et le nombre de non-mots cibles dans leur TDL n'était pas identique. Lorsque ce rapport est ramené à 1:1, les effets d'amorçage sémantique chez les patients parkinsoniens redeviennent comparables à ceux des participants sains (Arnott & Chenery, 1999; Arnott & Chenery, 2001; Brown et al., 2002).

Dans la même lignée, les performances d'une TDL ont été comparées en fonction de 4 groupes : des patients parkinsoniens, des patients présentant des lésions corticales, des patients présentant des lésions vasculaires sous-corticales non-thalamiques et des sujets contrôles (Copland, 2003). La TDL réalisée impliquait un amorçage et présentait des ambiguïtés lexicales, c.-à-d., des mots auxquels on peut faire correspondre au moins deux sens distincts : avocat (fruit et métier) en français et *bank* (banque et rive) en anglais. Copland (2003) définit le mot *bank*-banque comme dominant sémantiquement, notamment par sa fréquence d'utilisation, le mot *bank*-rive, est alors considéré comme subordonné. De telles paires de mots sémantiquement ambigus ont été présentées sous 4 conditions : une amorce dominante reliée au mot cible (par exemple, *bank-money*, banque-argent), une amorce subordonnée reliée au mot cible (*bank-river*, rive-rivière), une amorce dominante

non reliée au mot cible (*foot-money*, pied-argent,) et une amorce neutre et donc non reliée (par exemple, *bat-river*, chauve-souris-rivière). Des pseudo-mots ont été incorporés comme cibles. Les participants devaient réaliser une TDL à partir d'un paradigme *go-no-go*.

Lorsque l'intervalle-inter-stimulus était court (200 ms) tous les groupes présentaient un effet de facilitation de l'amorce reliée, qu'elle soit dominante ou subordonnée, (c.-à-d., les temps de réaction étaient plus courts lorsque l'amorce était liée au mot cible). En revanche, lorsque l'intervalle-inter-stimulus était long (1250 ms), les sujets contrôles et les patients présentant des lésions corticales n'ont présenté un effet de facilitation de l'amorçage que lorsque celle-ci était reliée et dominante. Pour ces auteurs, les 1250 ms séparant l'amorce de la cible ont permis à ces deux groupes de contrôler de manière attentionnelle la ré-activation du mot « bank » en son sens dominant (banque), ne facilitant plus le mot cible « river » (rive). Pour les patients parkinsoniens et des patients présentant des lésions vasculaires sous-corticales non-thalamiques, les deux types d'amorces (dominante et subordonnée) ont facilité la reconnaissance du mot cible à 1250 ms. Pour ces deux groupes, Copland (2003) propose que le mot « bank-banque » dans son sens dominant n'a pas été réactivé, maintenant l'amorce « bank-rive » activée, et il propose que le traitement sémantique contrôlé est déficitaire dans la MP.

La perturbation du traitement sémantique avait déjà été précédemment suggérée dans la MP (Gurd & Oliveira, 1996; Watters & Patel, 2002). Gurd et Oliveira (1996) ont constaté que les patients parkinsoniens présentaient des difficultés à choisir un mot approprié parmi une liste de mots sémantiquement concurrents, laissant supposer des difficultés d'inhibition sémantique entre les mots. Watters and Patel (2002) ont proposé quant à eux, une simulation des réseaux neuronaux impliqués dans le traitement sémantique dans la MP, mettant l'accent sur l'idée d'une concurrence et d'une inhibition latérale entre les mots ambigus. Bien que le maintien de l'activation du sens subordonné de l'amorce à 1250 ms devrait être attribué à un déficit des mécanismes attentionnels contrôlés, Copland (2003) propose au contraire que cet effet résulterait d'un déficit d'inhibition résultant de l'activation automatique de l'amorce. Ainsi, l'amorce « bank » en son sens subordonné (rive) serait anormalement activé et maintenu au sein du système sémantique, sans que son sens dominant (*bank* - banque) ne parvienne à le supplanter chez les patients présentant des perturbations des NGC, qu'elles soient d'origine vasculaire ou neurodégénérative (MP). Depuis, ces résultats ont été corroborés plusieurs fois.

En effet, Filoteo *et al.* (2003) ont rapporté des effets d'amorçage sémantique équivalents chez des patients parkinsoniens pour des paires de noms, quelle que soit la durée du SOA (250 et 1000 ms). En revanche, lorsque le SOA est court et que l'amorce et la cible sont répétées, ces auteurs observent un hyper-amorçage chez les patients : cet effet refléterait une persistance anormale de l'activation des représentations lexicales des amorces en mémoire (Filoteo *et al.*, 2003). En 2005, Marí-Beffà *et al.* ont utilisé des distracteurs dans un paradigme d'amorçage dans lequel amorces et cibles n'étaient jamais liées. Seuls les distracteurs présentés en même temps que l'amorce pouvaient être liés sémantiquement à la cible. Tandis que les sujets âgés sains ne présentaient aucun effet d'amorçage, les patients parkinsoniens semblaient tirer un avantage de la présence des distracteurs lors de la TDL sur la cible : ils semblaient bénéficier des informations relatives aux distracteurs,

alors que les sujets contrôles les inhibaient. De nouveau, les auteurs proposent que cet "hyper-amorçage" observé chez les patients parkinsoniens résulterait d'un déficit des mécanismes d'inhibition, expliquant le maintien exagéré de l'activation des représentations lexico-sémantiques et entraînant un défaut de l'inhibition des informations non pertinentes fournies par les distracteurs. De manière schématique, tous les mots perçus seraient automatiquement traités sans aucun système de filtre ou d'inhibition, ce qui entraînerait des réponses plus rapides lorsque le distracteur et la cible présentent effectivement un lien sémantique. Ce phénomène peut être comparé à la susceptibilité à l'interférence des patients parkinsoniens et les auteurs le comparent à un effet Stroop, les patients parkinsoniens présentant un déficit d'inhibition des processus de lecture des mots (Henik, Singh, Beckley, & Rafal, 1993; Hietanen & Teräväinen, 1988).

En 2005, Angwin *et al.* ont fait varier les SOAs (250, 600 et 1200 ms) séparant amorces et cibles dans un paradigme d'amorçage sémantique multiple utilisant deux amorces (noms) pour une cible (noms) : dans ce paradigme, les deux amorces pouvaient être liées à la cible (par exemple, été – neige – hiver), seulement l'une des deux (par exemple, été – colline – hiver), ou aucune (par exemple, île – colline – hiver). Tandis que les effets d'amorçage diminuaient chez les sujets âgés sains à mesure que le SOA augmentait, ce résultat n'était pas obtenu pour les patients. Conformément aux hypothèses décrites précédemment, les auteurs proposent que l'activation automatique de l'information sémantique est maintenue plus longtemps (à défaut d'être inhibée) chez les patients par rapport aux sujets âgés sains. D'autre part, lorsque le SOA était court (c.-à-d., 250ms), et que seule la première amorce était liée à la cible, aucun effet d'amorçage n'a été rapporté chez les patients (Angwin *et al.*, 2005). Ce résultat particulier rejoint les observations de Mari-Beffa *et al.* (2005) et semble indiquer une forte susceptibilité des patients à traiter et maintenir l'information non pertinente contenue dans la deuxième amorce.

Des différences méthodologiques existent entre ces études. Premièrement, les patients étaient dans l'ensemble sous traitement médicamenteux (Copland 2003, Fileteo *et al.*, 2003, Mari-Beffa *et al.*, 2005, Angwin *et al.*, 2005). De plus, si Copland (2003) ont utilisé un paradigme de *go-no-go*, d'autres auteurs ont utilisé un paradigme classique de décision lexicale : « oui » pour un mot, « non » pour un pseudo-mot (Fileteo *et al.*, 2003, Mari-Beffa 2005, Angwin 2005). Enfin, Mari-Beffa *et al.* (2005) ont été les seuls à analyser spécifiquement les TR des pseudo-mots et des mots : l'effet classique du Statut Lexical, (TR plus rapide pour les mots que pour les pseudo-mots), a été révélé pour l'ensemble des sujets sans interaction en fonction des groupes (patients parkinsoniens vs sujets contrôle).

4.1.3 TDL et effet des traitements : exploration du rôle des NGC

Les neurones dopaminergiques sont connus pour réguler un certain nombre de fonctions cognitives et en sus de son activité de neurotransmetteur, la dopamine joue un rôle majeur dans les mécanismes de neuromodulation. Cepeda & Levine (1998), Servan-Schreiber, Printz, & Cohen (1990) ont proposé que l'une des fonctions des systèmes de modulation dopaminergique est d'amplifier le rapport signal/bruit dans le striatum, en intégrant l'information pertinente et en laissant de côté l'information moins importante. A partir de ces observations, plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la dopamine sur les

effets d'amorçage sémantique, à la fois chez les sujets sains et chez les patients parkinsoniens.

Par exemple, à partir d'un paradigme d'amorçage sémantique direct (par exemple, tigre – rayures) et indirect (c.-à-d., des paires de mots qui peuvent avoir un lien, à condition de passer par un mot intermédiaire : par exemple, lion – rayures sont liés implicitement par l'intermédiaire du mot tigre), Kischka *et al.* (1996) ont exploré l'influence d'une prise de dopamine (versus un placebo) par des participants sains sur l'activation sémantique. Une diminution des effets d'amorçage indirect (lion – rayures) a été observée chez les sujets qui avaient reçu la dopamine. Les auteurs ont attribué cet effet à une augmentation du rapport signal/bruit au sein du réseau sémantique chez ces participants. D'autre part, Angwin *et al.* (2004) rapportent conjointement un début plus précoce de l'activation sémantique mais aussi un ralentissement de la propagation de cette activation chez des participants sous dopamine, suggérant que le décours temporel de l'activation sémantique puisse être modulé par la dopamine. En augmentant le rapport signal/bruit lors du traitement d'une information sémantique, la dopamine pourrait accélérer le traitement de l'amorce, ce qui entraînerait un début et un déclin plus précoces de l'activation des représentations sémantiques de la cible. Ainsi, un état "hyperdopaminergique" se traduirait par des effets d'amorçage direct et indirect pour des SOA courts, tandis qu'aucun effet d'amorçage ne serait observé pour des SOA longs (Angwin et al., 2009). Les auteurs proposent alors que le déficit dopaminergique striatal chez les patients parkinsoniens entraîne une diminution du rapport signal/bruit au sein des réseaux sémantiques et/ou retarder l'activation sémantique.

L'équipe d'Arnott et Murdoch (Arnott, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2000; Murdoch, Arnott, Chenery, & Silburn, 2000) a comparé les effets d'amorçage sémantique chez les patients parkinsoniens avec et sans traitement dopaminergique et ont rapporté d'une part un effet d'amorçage négatif significatif (c.-à-d., une décision lexicale plus rapide pour les cibles non liées à l'amorce par rapport aux cibles liées), d'autre part une diminution des effets de facilitation liés à l'amorçage pour les patients privés de traitement dopaminergique (Arnott et al., 2000; Murdoch et al., 2000). Les auteurs interprètent ces résultats selon la « théorie de l'inhibition centrée » (*center-surround inhibition theory* - Carr & Dagenbach, 1990). Cette théorie postule que lorsque des difficultés à réactiver l'information sémantique liée à une amorce sont rencontrées, l'activation des concepts qui lui sont proches peut être inhibée afin d'éviter un blocage de l'accès à l'information pertinente. Arnott *et al.* (2000) proposent que le déclin de l'activation de l'information liée à l'amorce et/ou la diminution du rapport signal/bruit au sein des réseaux sémantiques chez les patients parkinsoniens privés de médication dopaminergique entraînent une inhibition des concepts sémantiquement proches de l'amorce. Cette proposition semble en accord avec l'activation et le défaut d'inhibition de l'information non pertinente (Copland, 2003; Gurd & Oliveira, 1996; Marí-Beffa et al., 2005; McDonald et al., 1996; Spicer et al., 1994).

Dans une tâche d'amorçage multiple, Angwin *et al.* (2006) rapportent chez des patients OFF-Levodopa que l'amorçage sémantique chez ces patients était plus sensible aux interférences lorsqu'un mot non lié était présenté entre l'amorce et la cible. Les auteurs proposent que le déclin de l'activation chez les patients entraîne une plus grande sensibilité

de l'amorçage sémantique aux interférences (Angwin, Copland, Chenery, Murdoch, & Silburn, 2006). Récemment, Angwin *et al.* (2009) ont utilisé un paradigme d'amorçage direct (par exemple, tigre – rayures) et indirect pour mesurer l'activation sémantique en faisant varier le SOA (270, 520 et 1020ms) chez des sujets sains et des patients parkinsoniens ON et OFF médication. Ils rapportent des effets de l'amorçage direct chez les sujets contrôles seulement pour les SOAs courts (270 et 520ms). De plus, ils observent un effet de facilitation indirecte uniquement pour le SOA très court (270ms), suggérant que l'activation automatique des concepts liés indirectement à l'amorce est moins robuste, plus transitoire que l'activation des concepts directement associés à l'amorce. Chez les patients ON-médication, les auteurs rapportent des effets d'amorçage direct et indirect pour un SOA de 520ms ; aucun effet n'était observé pour un SOA plus court (270 ms), seule une facilitation indirecte était rapportée pour le SOA long (1020 ms). Ces résultats suggèrent que les représentations sémantiques des concepts liés directement et indirectement à l'amorce sont activées de façon plus lente chez les patients parkinsoniens par rapport aux contrôles.

Etant donné la déplétion striatale dopaminergique chez les patients, ces résultats apportent un argument supplémentaire à l'hypothèse d'une influence de la dopamine sur la vitesse d'activation sémantique : le système thalamico-striato-frontal, dopamine-dépendant, influencerait l'accès aux représentations sémantiques. Le ralentissement de l'activation sémantique observé chez des patients testés ON-médication montre que ce retard d'activation n'est pas totalement amélioré par la prise de Levodopa.

Cette théorie explicative n'est pas tout à fait en accord avec les résultats obtenus chez des patients parkinsoniens. En effet, les autres données issues de quelques études ayant exploré les effets d'amorçage sémantique chez les patients parkinsoniens avec et sans traitement dopaminergique suggèrent que la déplétion en dopamine chez ces patients induirait à la fois un ralentissement de l'activation sémantique automatique et une diminution de l'intensité de cette activation au sein du réseau sémantique. Cet affaiblissement de l'activation sémantique est observé uniquement chez les patients OFF-médication, ce qui suggère que l'altération de l'activation sémantique chez les patients puisse être modulée en fonction de l'intensité de la déplétion dopaminergique. Ainsi, la première expression de la déplétion dopaminergique au niveau des réseaux sémantiques serait le ralentissement de l'activation des représentations sémantiques des concepts associés à l'amorce ; l'aggravation de la déplétion dopaminergique mènerait à une dégradation et une perturbation de l'accès aux représentations sémantiques des concepts associés aux amorces via une diminution du rapport signal/bruit chez les patients. Une telle modulation n'est pas en accord avec les études rapportant un défaut d'inhibition de l'information non pertinente (Angwin *et al.*, 2005; Copland, 2003; Copland *et al.*, 2009; Marí-Beffa *et al.*, 2005), exceptée 2 études (Arnott *et al.*, 2000; Murdoch *et al.*, 2000) faisant référence à la théorie de « l'inhibition centrée ».

Castner *et al.* (2007) ont également exploré les effets de l'amorçage sémantique chez les patients parkinsoniens, mais sous l'influence de la SCP. Dans cette étude, les auteurs ont comparé les effets de l'amorçage sémantique chez des patients OFF et ON-stimulation, en utilisant deux SOA, un SOA long (1000ms) et un SOA court (250ms). Ils ont rapporté des effets d'amorçage sémantique comparables entre patients OFF et ON stimulation et

participants contrôles pour le SOA court et ont suggéré que la composante automatique de la propagation de l'activation soit préservée chez ces patients. En revanche, les patients OFF-stimulation présentaient une absence des effets d'amorçage lorsque le SOA était long, contrairement aux participants contrôles et aux résultats rapportés chez les mêmes patients en condition ON- stimulation. Selon les auteurs, la dissociation entre les effets de l'amorçage sémantique pour un SOA long chez les patients en fonction des conditions de stimulation confirme l'hypothèse d'une modulation, via les circuits thalamo-corticaux impliquant les ganglions de la base, soit par 1) des mécanismes attentionnels impliqués dans les phénomènes d'amorçage sémantique, soit par 2) la prolongation des effets facilitateurs de l'amorçage pour le SOA long. Ils proposent qu'une modulation du cortex cingulaire antérieur par les la SCP et donc, les NGC, soit à l'origine de la restauration des effets de l'amorçage chez ces patients.

Plus récemment, Ehlen *et al.* (2013) ont exploré le potentiel lien entre déficits dans les tâches de fluence verbale et dans la dynamique du traitement des mots (TDL en *go-no-go*, amorcée phonétiquement et sémantiquement) chez des patients parkinsoniens avec et sans SCP en comparaison avec un groupe de sujets contrôle âgés. Dans la tâche de fluence verbale, le nombre de mots énoncé était significativement inférieur pour les sujets stimulés : cette performance n'est pas en rapport avec une baisse générale du débit de parole, le temps d'articulation des mots étant similaire entre les groupes. En TDL aucune différence entre les TR n'a été mise en évidence entre les deux type d'amorces (phonétique et sémantique) pour tous les groupes. L'effet facilitateur de l'amorce était conservé dans tous les groupes, mais les patients stimulés présentaient des TR significativement plus longs par rapport aux participants non stimulés et aux sujets contrôles, et ce, malgré une amélioration générale de leurs symptômes moteurs. Ce ralentissement n'a pas été mis en lien avec un dysfonctionnement spécifique du traitement lexical, mais reflèterait selon les auteurs un ralentissement général de la vitesse de traitement cognitif. Plus spécifiquement, ce ralentissement résulterait de subtiles séquelles de la procédure chirurgicale plutôt que d'un effet de la neurostimulation proprement dite (Ehlen et al., 2013).

La TDL est considérée comme la tâche la plus « pure » d'accès au lexique. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser ce paradigme expérimental dans notre étude. Son objectif est d'estimer la vitesse d'accès au lexique mental, c.-à-d., la capacité à identifier un stimulus comme étant ou non un mot connu.

De plus, notre objectif étant de tenter de distinguer ce qui relève de troubles moteurs et cognitifs dans la MP, nous avons demandé aux mêmes sujets d'effectuer une tâche de temps de réaction simple qui n'implique pas de processus cognitifs majeurs mais permet d'estimer les capacités perceptives et motrices de base de nos sujets.

4.2. Procédure

Nous présenterons d'abord la tâche de temps de réaction simple qui est plus simple à décrire que la tâche de décision lexicale car elle implique moins de processus cognitifs et moteurs.

a. Temps de réaction simple (TRS)

L'objectif de la tâche de TRS est d'estimer la latence perceptivo-motrice au déclenchement de la réponse digitale lors de la présentation VIS ou AUD des mots et pseudo-mots. C'est une tâche simple qui permet d'estimer un temps de perception visuelle (ou auditive) et un temps de réponse de base déclenchée par cette entrée perceptivo. Dans cette tâche, les participants devaient appuyer dès l'apparition des stimuli sur les boutons du boîtier, avec l'index (pour une moitié des essais) et le majeur (pour l'autre moitié des essais) de la main droite. Il n'y a pas d'identification perceptivo-cognitive à effectuer, ni de choix à effectuer pour la réponse. La réponse motrice est pré-programmée et n'attend que le signal d'exécution (le stimulus visuel ou sonore) pour être déclenchée. Les TR mesurés dans cette tâche recouvrent le temps de détection du stimulus (visuel ou auditif) et le temps de déclenchement de la réponse digitale. A priori, la même vitesse de réponse est attendue quel que soit le stimulus puisque celui-ci n'a pas à être traité (Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998). Cette quantification des latences d'initiation constitue la tâche contrôle de la TDL. C'est le temps « plancher » en dessous duquel les sujets ne peuvent descendre. Dans la TDL, toute augmentation de temps relativement à ce temps minimal doit être imputable à des traitements cognitifs et/ou moteurs plus complexes ou plus longs.

Après lecture des consignes, les participants réalisaient 6 essais d'entraînement avant de passer à la phase d'expérimentation proprement dite. La durée de passation était d'environ 2 minutes pour 20 items (10 mots, 10 pseudo-mots).

b. Tâche de décision lexicale

La tâche de décision lexicale (TDL) est beaucoup plus complexe : il s'agit d'un TR de « choix » entre 2 réponses qui dépendent de la nature du stimulus. Il y a donc des processus communs avec la TRS : au début (à l'entrée) le stimulus doit être détecté ; à la fin (à la sortie) un des deux doigts doit être mis en mouvement. Entre les deux, il y a des opérations supplémentaires à effectuer dans la TDL par rapport à la TRS : il faut d'abord analyser le stimulus soit visuellement, soit auditivement. Une fois cette étape perceptivo achevée, partiellement ou entièrement, il faut identifier le percept résultant comme membre d'une catégorie (les mots) ou pas (les pseudo-mots). On pourrait discuter de la notion de catégorie pour les pseudo-mots qui ne constituent pas un ensemble (fermé, bien délimité et défini), comme les mots qui constituent le lexique mental. En fait, les pseudo-mots sont une catégorie définie par défaut : est un pseudo-mot une chaîne de caractère prononçable qui n'est pas un mot. Une fois la décision prise, il reste à retrouver l'effecteur (index ou majeur) qui est associé au résultat du traitement lexical et à l'actionner.

Concrètement, après lecture des consignes, les participants réalisaient 4 essais d'entraînement avant la phase d'expérimentation proprement dite. Pour chaque essai, une croix de fixation apparaissait au centre de l'écran durant 720ms dans la modalité VIS ; dans la modalité AUD, c'est un « bip » de 100ms qui fixait l'attention. Immédiatement après ces évènements suivait un écran blanc dont la durée variait aléatoirement de 500 ms à 1000 ms. Ce SOA avait pour objectif de maintenir constante l'attention des sujets. La cible apparaissait ensuite et les sujets répondaient. Après la réponse du participant, un intervalle de 500 ms précédait l'essai suivant (Figure 4.1). Chaque sujet voyait tous les items dans un ordre aléatoire déterminé par un tirage au sort assisté par ordinateur. La mesure du TR débutait dès l'apparition du mot cible. La durée de passation était d'environ 5 minutes pour les 60 items présentés (30 mots, 30 pseudo-mots).

Les participants devaient déterminer, le plus rapidement et justement possible, si les stimuli présentés étaient des mots ou des pseudo-mots. Ils répondaient tous par la pression sur un des deux boutons du boîtier réponse, avec l'index et le majeur de la main droite. Pour éviter un biais éventuel du soit à une latence d'initiation motrice différente de l'index et du majeur (Wilimzig, Ragert, & Dinse, 2012), soit à une incompatibilité différente entre le stimulus et la réponse qu'on lui associe arbitrairement (par exemple répondre avec l'index pour un mot serait plus rapide que l'inverse...), nous avons contrebalancé les associations mot/pseudo-mot et index/majeur, comme cela se fait couramment pour neutraliser ces effets (Fernandino et al., 2013).

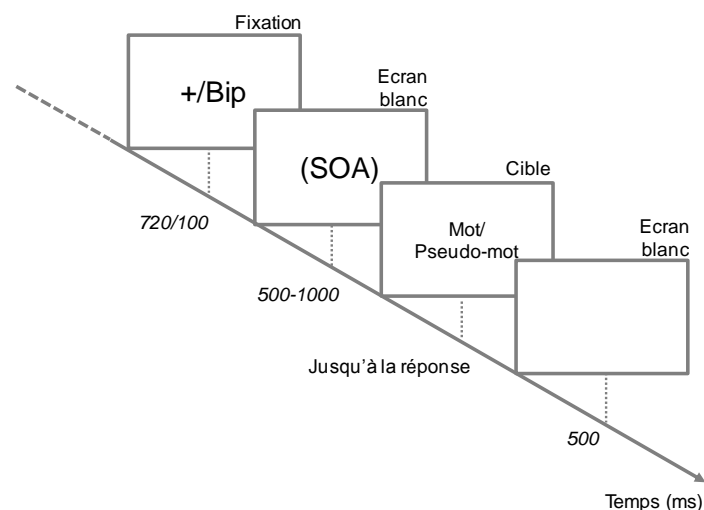


Figure 4.1. Schématisation de la tâche de TDL et de TRS-Digit en modalité VIS et AUD

c. Participants

Le groupe CO-Jeunes comptait 40 participants.

Un sujet du groupe CO-Agée a été écarté des analyses de la TDL en modalité visuelle (et consécutivement dans la tâche de TRS-Digit-VIS), fixant le nombre de participants contrôles âgés et patients à 54 sujets : $N_{CO-Agés}=19$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=17$. Ce sujet présentait des TR supérieurs à 2 E.T par rapport à la moyenne du groupe CO-Agés.

Un sujet du groupe PA-OFF a été écarté des analyses de la TDL en modalité auditive (et consécutivement dans la tâche de TRS-Digit-AUD) fixant le nombre de participants contrôles âgés et patients à 54 sujets : $N_{CO-Agés}=20$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=16$. Ce sujet présentait des troubles de l'audition très importants mis en évidence *a posteriori*.

4.3. Résultats

4.3.1. TDL en modalité visuelle (TDL-VIS)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et les pourcentages d'erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 4.1. Nous avons retiré de l'analyse les valeurs correspondant aux erreurs portant sur les mots et les pseudo-mots, ainsi que les données aberrantes ($cut-off_{min} < 200$ ms ; $cut-off_{max} > 1350$ ms), en suivant la méthodologie décrite précédemment. Un total de 10.38% des essais a été retiré des analyses à la fin de cette procédure

Tableau 4.1. TDL-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)						
	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	609 ± 88	5.33%	Mots	4.75 %	572 ± 73	74
			Pseudo-mots	5.92 %	646 ± 86	

Aucune différence significative sur les pourcentages d'erreurs commises sur les mots et les pseudo-mots n'a été mise en évidence ($F < 1$). L'analyse des moyennes de TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 53.5$, $p < .001$; $F_2[1, 58] = 53.36$, $p < .001$), les TR étant plus courts pour les mots que pour les pseudo-mots (Figure 4.2).

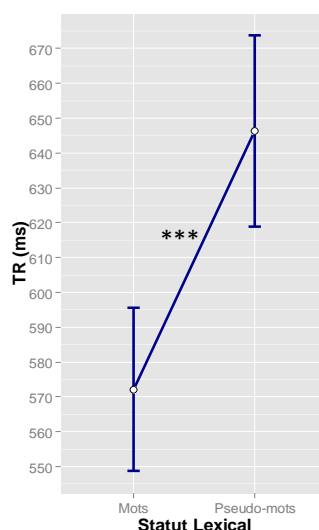


Figure 4.2. TDL-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes⁷.

⁷ Les barres verticales représentent les intervalles de confiance à 0.95 % pour tous les graphiques de ce manuscrit.

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens et les pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le tableau 4.2. Les erreurs (3.77 %) et les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 200 \text{ ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2000 \text{ ms}$ pour les groupes CO-Agés et PA-ON, $> 2500 \text{ ms}$ pour le groupe PA-OFF) ont été retirées des analyses. Un total de 9.01 % des essais a été écarté à la fin de la procédure de prétraitement.

Tableau 4.2. TDL-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	697 ± 113	3.07%	Mots	2.16%	663 ± 115	68
			Pseudo-mots	3.66%	731 ± 102	
PA-ON	734 ± 148	4.44%	Mots	3.70%	685 ± 123	98
			Pseudo-mots	5.19%	783 ± 155	
PA-OFF	794 ± 147	3.82%	Mots	3.92%	726 ± 96	136
			Pseudo-mots	3.72%	862 ± 161	

L'ANOVA réalisée sur les pourcentages d'erreurs (3.27 % mots ; 4.26 % pseudo-mots) n'a pas mis en évidence d'effet du facteur Statut Lexical ($F(1,51) = 1.33$, *ns*). Le taux d'erreurs de diffère pas selon les groupes ($F < 1$). Aucune interaction entre ces deux facteurs n'a été mise en évidence suggérant que la précision des réponses est identique indépendamment du Statut Lexical de l'item et du groupe (Tableau 4.2).

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 66.31$, $p < .001$; $F_2[1, 58] = 130.0$, $p < .001$), où les TR étaient plus courts pour les mots (688 ms) que pour les pseudo-mots (789 ms). Cet effet était significatif pour tous les groupes.

Un effet tendanciel de la variable Groupe ($F_1[1, 51] = 2.99$, $p = .059$; $F_2[2, 116] = 117.9$, $p < .001$) a également été révélé. L'analyse *a posteriori* révèle uniquement que le groupe CO-Agés est plus rapide que les PA-OFF ($p < .05$) (Figure 4.3(a)).

Une faible interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1[2, 51] = 2.51$, $p < .09$; $F_2[2, 116] = 11.56$, $p < .001$) est aussi observée (Figure 4.3(b)). L'analyse *a posteriori* n'a pas révélé de différence significative entre les moyennes de TR pour les mots mais a montré une différence significative pour les pseudo-mots entre les TR du groupe PA-OFF et ceux du groupe CO-Agés ($p < .01$).

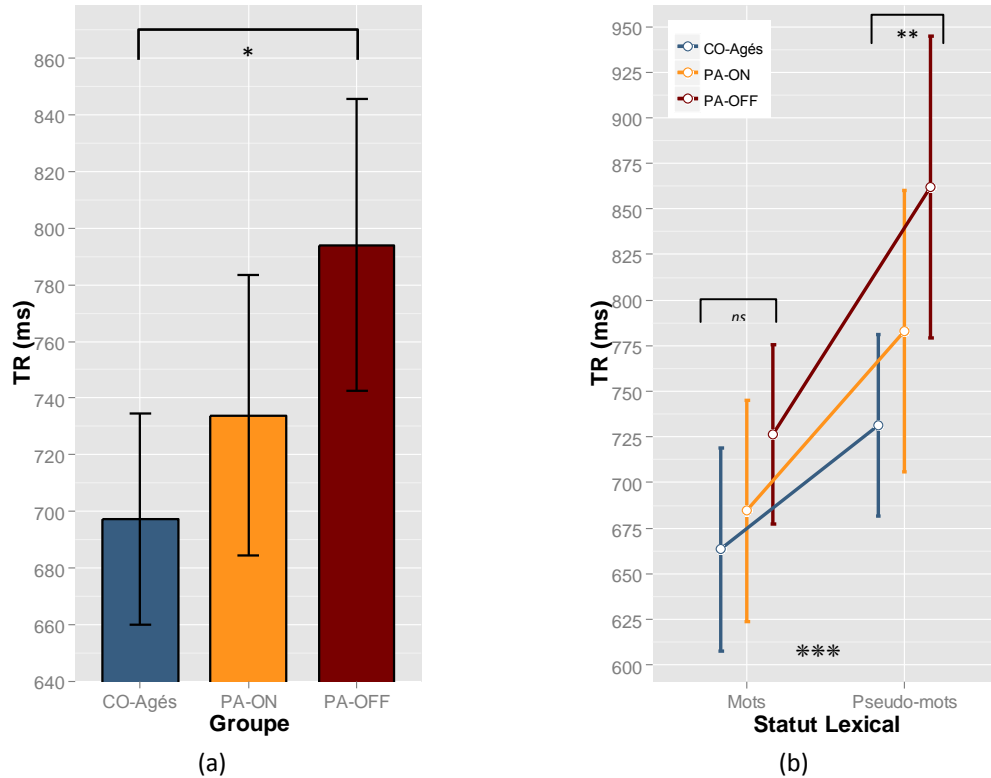


Figure 4.3. TDL-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

4.3.2. TR simple et motricité digitale en modalité visuelle (TRS-Digit-VIS)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 4.3. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 9.00 % des essais a été écarté des analyses (cut-off_{min} = 100ms ; cut-off_{max} = 500 ms).

Tableau 4.3. TRS-Digit-VIS. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)				
	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	220 ± 26	Mots	220.3 ± 26.4	-0.6
		Pseudo-mots	219.7 ± 25.1	

L'analyse des TR ne met pas en évidence d'effet principal du Statut Lexical ($F_{1 < 1}$; $F_{2 < 1}$) : il n'existe donc pas de différence entre les mots et les pseudo-mots dans la TRS-Digit-VIS chez les sujets contrôles jeunes.

b. Groupes contrôles âgés et patients

Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le tableau 4.4. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 7.5 % des essais a été retiré des analyses (cut-off_{min} = 100ms ; cut-off_{max} = 1000 ms).

Tableau 4.4. TRS-Digit-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)				
Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	271 ± 64	Mots	272 ± 65	-2
		Pseudo-mots	270 ± 65	
PA-ON	302 ± 70	Mots	300 ± 72	4
		Pseudo-mots	304 ± 70	
PA-OFF	323 ± 82	Mots	309 ± 67	28
		Pseudo-mots	337 ± 95	

L'analyse ne révèle pas d'effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 2.69, ns$; $F_2[1, 58] = 3,78, p = .056$).

Un effet tendanciel de la variable Groupe ($F_1[2, 51] = 2.64, p = .08$; $F_2[2, 116] = 30.8, p < .001$), est observé. L'analyse *a posteriori* met en évidence que le groupe CO-Agés est tendanciellement plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p = .068$)(Figure 4.4(a)). Aucune différence significative entre les moyennes de TR pour les mots n'a été révélée entre les groupes. Une tendance est observé entre les moyennes de TR entre les pseudo-mots des groupes CO-Agés et PA-OFF ($p = .076$). L'analyse *a posteriori* (HSD-Tukey) n'a néanmoins pas révélé de différence entre les mots et les pseudo-mots pour le groupe PA-OFF. Cependant, l'exploration graphique de nos résultats justifiait de pousser notre analyse : un test post-hoc supplémentaire⁸ permet de révéler une différence significative entre les mots et les pseudo-mots pour le groupes PA-OFF ($p < .05$) (figure 4.4 (b)).

L'interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1[2, 51] = 2.14, p = .13$; $F_2[2, 116] = 3.0, p < .05$) n'est pas significative.

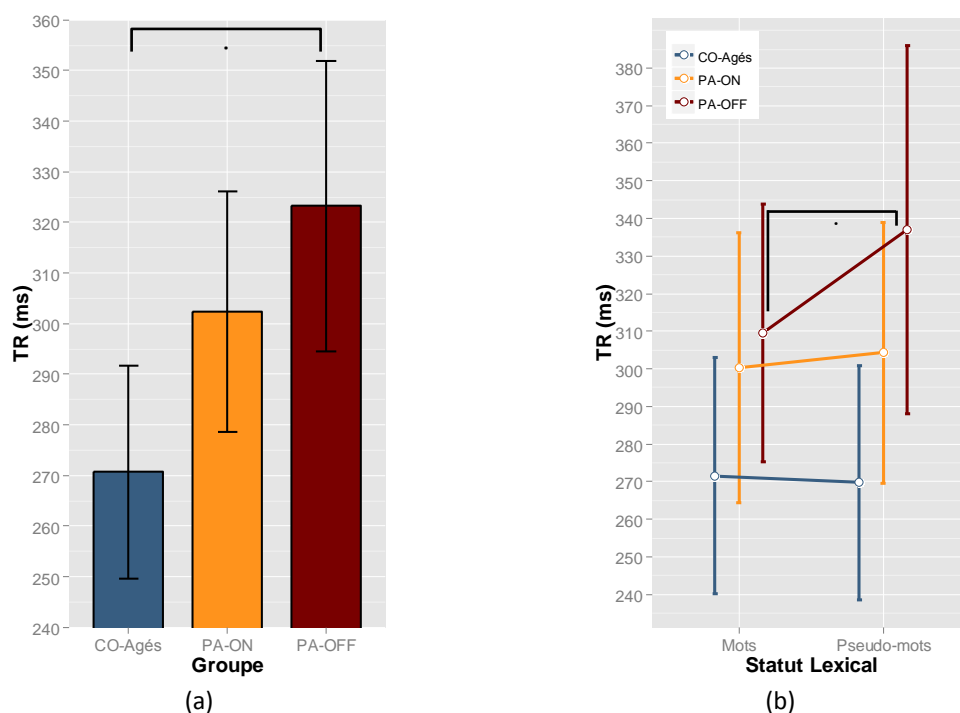


Figure 4.4. TRS-Digit-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

⁸ Différence Significative Minimale (LSD) de Fisher.

4.3.3. TDL en modalité auditive (TDL-AUD)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 4.5. Les valeurs correspondant aux erreurs sur les mots et pseudo-mots ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2000\text{ ms}$) ont été retirées. Au final, 8.50 % des essais ont été écartés.

Tableau 4.5. TDL-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)						
	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	836 ± 100	3.67%	Mots	3.92 %	801 ± 73	70
			Pseudo-mots	3.42 %	871 ± 113	

Aucune différence significative sur les pourcentages d'erreurs pour les mots et les pseudo-mots n'a été mise en évidence ($F < 1$).

L'analyse sur les moyennes de TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 40.71, p < .001$; $F_2[1, 58] = 26.19, p < .001$), montrant des TR plus courts pour les mots que pour les pseudo-mots (Figure 4.5).

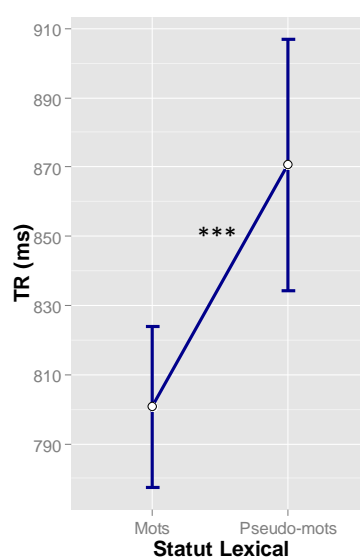


Figure 4.5. TDL-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens (ms) et pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le tableau 4.6. Nous avons retiré les valeurs correspondant aux erreurs (6.21 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 400\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2500\text{ ms}$) pour tous les groupes. Un total de 10.90 % des essais a été retiré des analyses à la fin de la procédure de prétraitement.

Tableau 4.6. TDL-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	941 ± 147	6.40%	Mots	4.21%	877 ± 101	128
			Pseudo-mots	8.60%	1005 ± 160	
PA-ON	918 ± 112	4.63%	Mots	3.70%	872 ± 89	93
			Pseudo-mots	5.56%	965 ± 116	
PA-OFF	958 ± 95	7.60%	Mots	6.88%	923 ± 75	70
			Pseudo-mots	8.33%	993 ± 104	

L'ANOVA réalisée sur les pourcentages d'erreurs montre un effet du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 5.98, p < .05$). Davantage d'erreurs ont été commises sur les pseudo-mots (7.48%) que sur les mots (4.84 %). Ce taux d'erreurs ne diffère pas selon les groupes ($F_2[2, 51] = 1.01, ns$). Aucune interaction entre ces deux facteurs n'a été mise en évidence (Tableau 4.6).

L'analyse sur les TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 46.05, p < .001$; $F_2[1, 58] = 43.16, p < .001$), où les TR étaient plus courts pour les mots (889 ms) que pour les pseudo-mots (988 ms). Cet effet était significatif pour tous les groupes. Aucun effet Groupe ($F_1 < 1$; $F_2[2, 116] = 14.60, p < .001$) (Figure 4.6, (a)), et aucune interaction Groupe * Statut Lexical ($F_1[2, 51] = 1.39, ns$; $F_2[2, 116] = 6.67, p < 0.01$) n'ont été mis en évidence (Figure 4.6(b)).

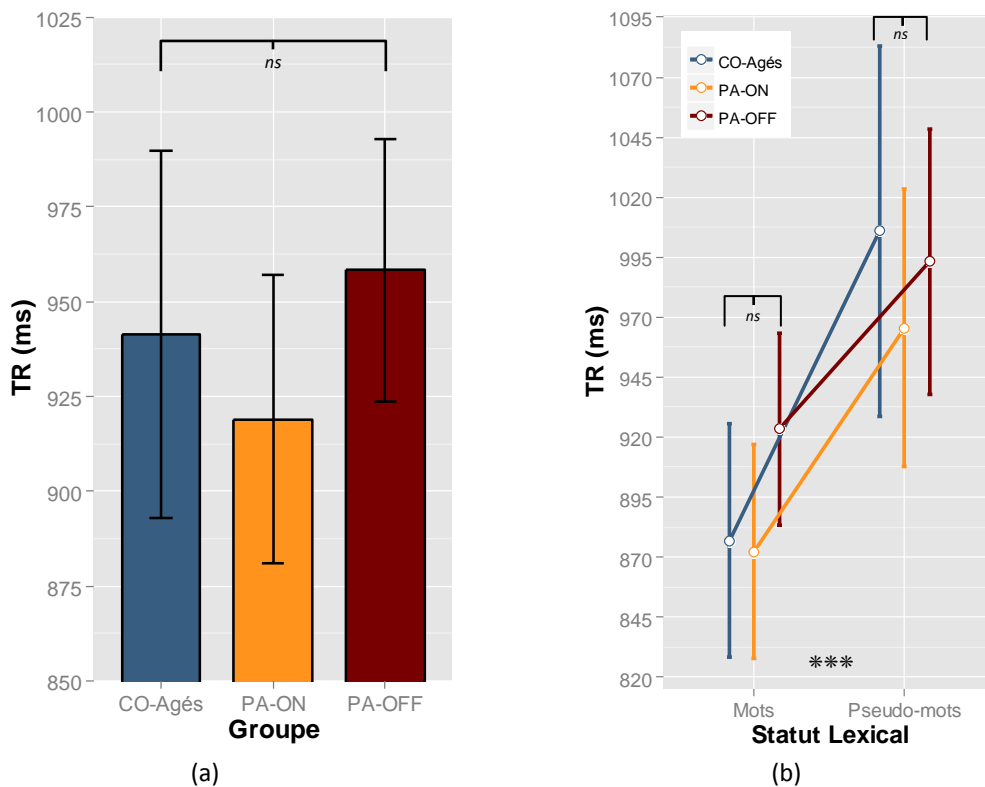


Figure 4.6. TDL-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

4.3.4. TR simple et motricité digitale en modalité auditive (TRS-Digit-AUD)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le tableau 4.7. Le prétraitement des données a conduit à l'extraction de 7.13 % des essais des analyses (cut-off_{min} = 100ms ; cut-off_{max} = 800 ms).

Tableau 4.7. TRS-Digit-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes).

	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	267 ± 68	Mots	268 ± 64	-1
		Pseudo-mots	267 ± 73	

L'analyse sur les moyennes de TR ne met pas en évidence d'effet principal du Statut Lexical ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le tableau 4.8. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 6.48 % des essais a été écarté des analyses (cut-off_{min} = 100ms ; cut-off_{max} = 1250 ms).

Tableau 4.8. TRS-Digit-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	398 ± 141	Mots	389 ± 142	19
		Pseudo-mots	408 ± 142	
PA-ON	437 ± 152	Mots	424 ± 149	27
		Pseudo-mots	450 ± 159	
PA-OFF	511 ± 140	Mots	502 ± 133	18
		Pseudo-mots	520 ± 154	

L'analyse sur les TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 7.02, p < .05$) mais n'est pas confirmé en $F_2(1, 58) = 2.15, ns$. De plus, cet effet n'est pas significatif dans les groupes.

Un effet tendanciel de la variable Groupe ($F_1[2, 51] = 2.80, p < 0.07$; $F_2[2, 116] = 37.84, p < .001$) est observé (Figure 4.7(a)). L'analyse *a posteriori* montre que le groupe CO-Agés est tendanciellement plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p = .058$).

L'interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) n'est pas significative.

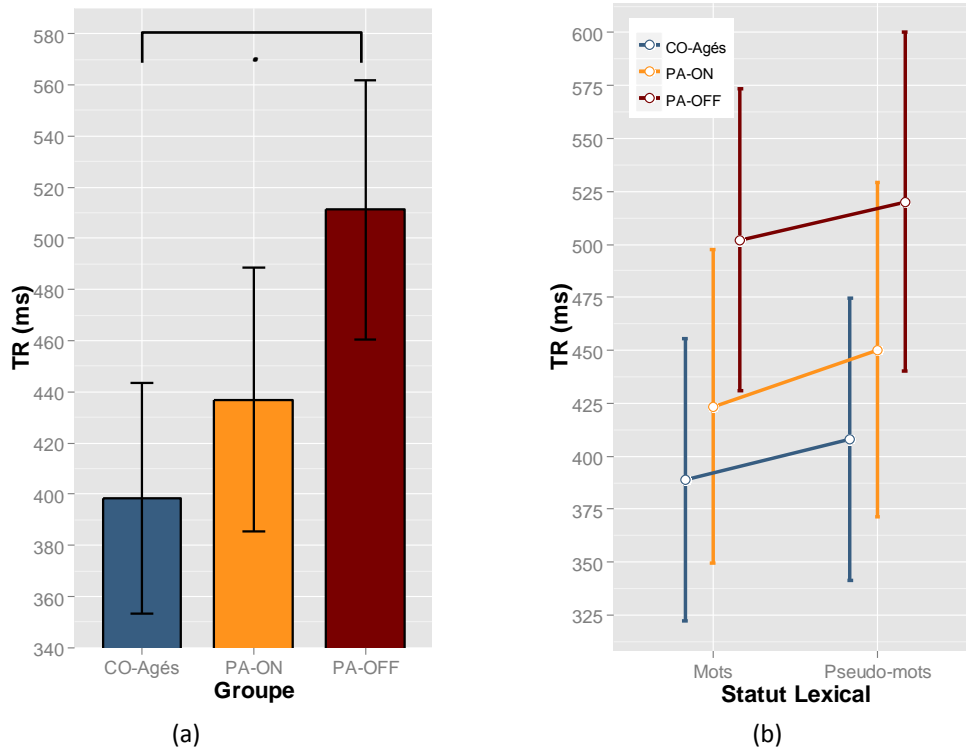


Figure 4.7. TRS-Digit-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

4.3.5. Discussion

Notre expérience a été construite dans l'idée de comparer les comportements des différents groupes de sujets dans des conditions expérimentales qui mettent en jeu des traitements moteurs, perceptifs et cognitifs de complexité différente. Dans ces différentes conditions, nous mesurons des temps de réponse qui sont censés refléter la durée, et peut-être la complexité, de ces processus. Ce sont ces TR, qui constituent les «*variables de premier niveau*» de la chronométrie mentale, que nous avons présentés dans les résultats précédents. Cependant, comparer des durées revient souvent à les soustraire implicitement. Nous avons décidé de le faire explicitement et nous avons calculé ainsi ce que nous appellerons des «*variables de second niveau*» qui ne sont pas directement mesurées mais déduites des temps de réaction. Nous justifierons leur mode de calcul et nous les discuterons. Dans la discussion, toutes les différences qui seront validées statistiquement sont celles testées sur les variables de premier niveau (TR mesurés) et présentées dans la partie «*résultats*». Nous présentons ces variables sur la figure 4.8 et nous les rapportons dans le tableau 4.9.

a. Les «*variables de second niveau*»

Au-delà des comparaisons directes entre les groupes à l'intérieur d'une tâche, on peut également se hasarder à des comparaisons plus risquées entre les modalités de présentation (VIS et AUD) à l'intérieur d'un groupe et d'une tâche, voire entre les tâches elles-mêmes (TRS et TDL) pour une modalité de présentation donnée. Bien entendu, se livrer à ce genre d'opérations arithmétiques sur des données temporelles, c.-à-d., faire

appel à la méthode soustractive en chronométrie mentale, suppose de façon plus ou moins implicite de raisonner sur la base de processus mentaux séquentiels et séparés dans le temps. Chacun s'accorde à reconnaître aujourd'hui que très souvent, ces processus se déroulent en parallèle et de façon plus ou moins simultanée. Néanmoins, malgré ce risque de simplification caricaturale, nous pensons que ces comparaisons de durées peuvent s'avérer utiles pour guider l'interprétation et la discussion de nos résultats. Si elles doivent être rejetées, alors peut-être, les raisons qui nous conduiront à ce rejet faciliteront l'interprétation des résultats.

La tâche de TRS dépend de la modalité sensorielle dans laquelle est présenté le stimulus. A priori, les réponses doivent être plus lentes en présentation auditive que visuelle, à cause des différences physiques des stimuli. En effet, l'affichage visuel est immédiat alors que le signal vocal apparaît graduellement dans le temps. Le début de la stimulation sonore n'est pas aussi net et tranché que le début de la stimulation visuelle, ce qui ralentit la détection du début précis du stimulus.

Par conséquent, dans toutes les comparaisons à venir entre TRS-VIS et TRS-AUD, on doit s'attendre à observer une différence au détriment de la modalité AUD que nous nommerons « *retard de détection AUD* » (Figure 4.8). Pour calculer ce retard de détection, nous ferons donc la comparaison intra-tâche (TRS) et inter-modalité (AUD vs. VIS) sous la forme de la soustraction suivante :

$$\textit{retard détection AUD} = [\textit{TRS-AUD} - \textit{TRS-VIS}]$$

Nous nommerons « *coût cognitif* » le temps supplémentaire en TDL par rapport à la TRS, même si sont inclus dans ce temps des processus qui relèvent pour une part de la motricité comme l'association stimulus-réponse (la sélection du doigt associé au mot ou au pseudo-mot) et la programmation (sélection des muscles à activer, avec une certaine force, etc.). Dans les TDL visuelle (TDL VIS) et auditive (TDL-AUD), l'association stimulus-réponse et la programmation motrice sont les mêmes ; en revanche, l'analyse perceptive du stimulus diffère : elle doit être plus longue en AUD. A priori, le *coût cognitif* en modalité auditive devrait être supérieur *coût cognitif* visuel et les réponses doivent être plus lentes quand les mots sont dictés que quand ils sont vus. Cela est imposé par la TDL qui nécessite de traiter effectivement le contenu lexical des stimuli. Or, la durée de présentation des stimuli est très différente dans les deux modalités. En VIS, les stimuli sont présentés instantanément dans leur entièreté ; en AUD, ils se déroulent dans le temps. Comme les sujets doivent déterminer si ce qu'ils entendent est un mot ou pas, ils sont obligés d'attendre la fin du mot (504 ms en moyenne) avant de choisir leur réponse et par conséquent, le TR est allongé en comparaison de celui mesuré en VIS. On peut estimer que dans la TDL-AUD il y a un temps supplémentaire de traitement perceptif par rapport à la TDL-VIS.

Quant aux traitements lexicaux, il est très difficile de les quantifier : ils peuvent être partiellement communs, mais différent également en fonction de la modalité de la présentation. Par conséquent, il y a lieu de distinguer le *coût cognitif VIS* du *coût cognitif AUD*. Pour calculer ces coûts cognitifs, nous avons fait les comparaisons inter-tâches et intra-modalités suivantes :

$$\begin{aligned} \text{coût cognitif VIS} &= [\text{TDL-VIS} - \text{TRS-VIS}] \\ \text{coût cognitif AUD} &= [\text{TDL-AUD} - \text{TRS-AUD}] \end{aligned}$$

Une différence importante est liée à la modalité sensorielle. Dans le coût cognitif, la différence de modalité sensorielle est neutralisée, ainsi que le temps de détection. Le coût cognitif recouvre donc l'analyse perceptive du stimulus, plus le traitement lexical, plus l'association stimulus-réponse.

Si l'on souhaite estimer ce qui est différent dans les deux modalités sensorielles, par exemple plus coûteux en AUD qu'en VIS, il faut comparer les deux modalités en TDL. Nous dénommerons cette différence de durée de traitement perceptif entre AUD et VIS « *retard perceptif AUD* » (ou coût modalitaire), même si ce temps peut recouvrir une partie du traitement lexical. Dans ce temps, tout ce qui relève du choix de l'effecteur et de la réponse motrice est neutralisé car commun aux deux conditions comparées. En revanche, sont incluses à l'intérieur de cette durée les différences de détection, d'analyse et de traitement lexical entre AUD et VIS. Pour calculer ce *retard perceptif AUD*, nous avons fait la comparaison intra-tâche et inter-modalité suivante :

$$\text{retard perceptif AUD} = [\text{TDL AUD} - \text{TDL VIS}]$$

Nous aborderons tout d'abord les résultats du groupe des contrôles jeunes. Puis, nous examinerons ceux des contrôles âgés afin d'estimer ce qui est dû à l'effet de l'âge dans les tâches expérimentales que nous avons utilisées. Enfin, nous analyserons les résultats des groupes de patients que nous comparerons à ceux des contrôles âgés.

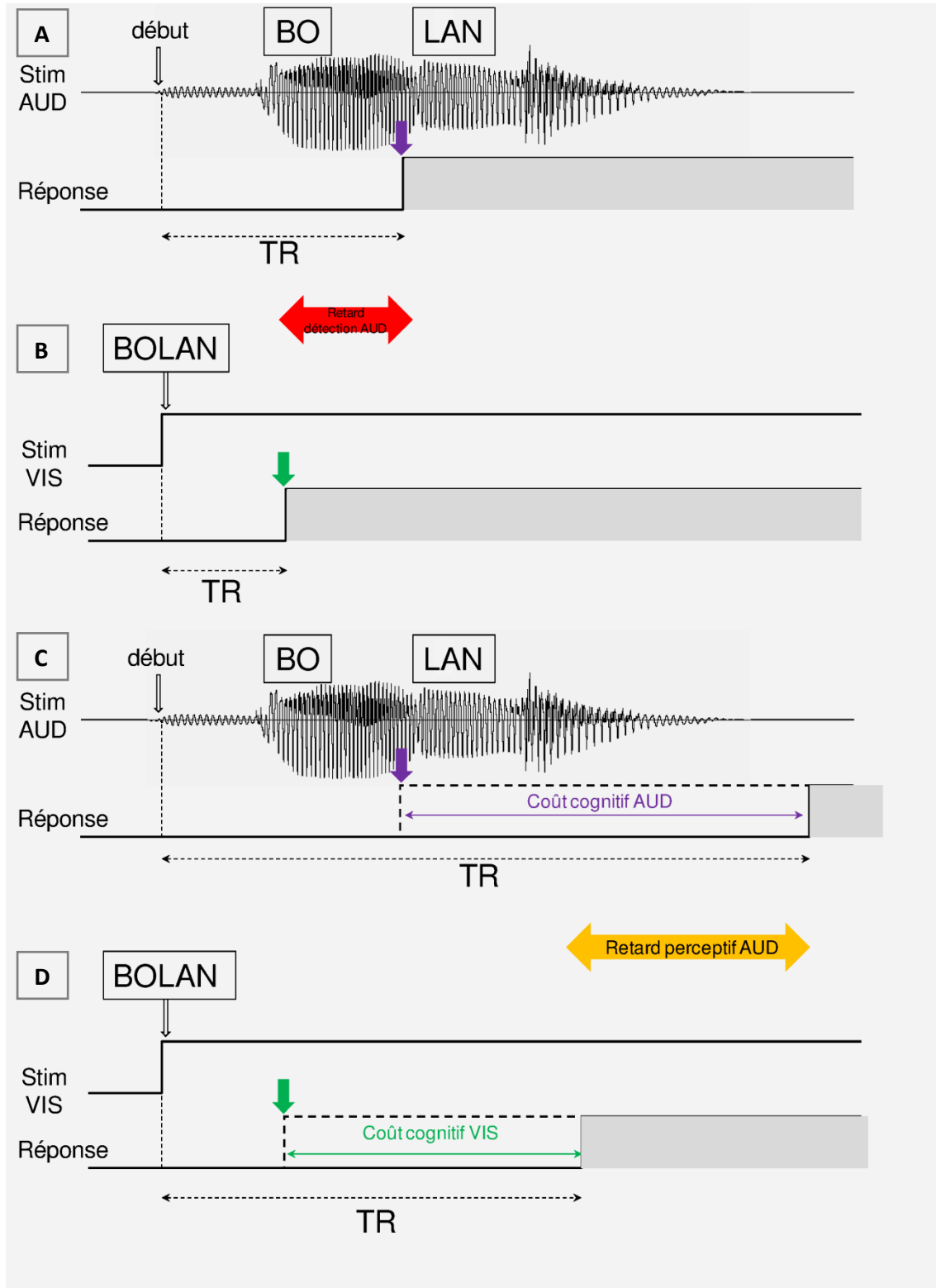


Figure 4.8 : Représentation schématique du déroulé temporel des stimuli et des réponses dans les 4 conditions expérimentales pour le même pseudo-mot (BOLAN). A, B : TRS ; C, D : TDL. A, C : stimulus auditif ; B, D : stimulus visuel. Les flèches violette et verte marquent le début de la réponse en modalité auditive et visuelle respectivement. TR : temps de réaction. Les durées des variables de second niveau sont représentées par des flèches colorées sur le graphique.

Tableau 4.9. Synthèse des « variables de 1^{er} et de 2nd niveau » pour les 4 groupes expérimentaux et dans les 4 conditions expérimentales.

		CO-Jeunes	CO-Agés	PA-ON	PA-OFF
TRS VIS	TR	220	271	302	323
	Statut Lexical	0	-2	4	28
TRS AUD	TR	268	398	437	511
	Statut Lexical	0	18	27	18
	Retard détection AUD	48	127	135	188
TDL VIS	TR	609	697	734	794
	Statut Lexical	74	68	98	136
	Coût cognitif VIS	389	426	432	471
TDL AUD	TR	836	941	918	958
	Statut Lexical	70	128	93	70
	Coût cognitif AUD	568	543	481	447
	Retard perceptif AUD	227	244	184	164

b. Groupe des contrôles jeunes (CO-jeunes)

b.1. Tâche de TRS

Comme on pouvait s’y attendre, les sujets jeunes sont rapides pour répondre dans les tâches de TRS, particulièrement quand les stimuli sont présentés visuellement (220 ms), un peu moins quand les stimuli sont présentés auditivement (268 ms). La différence, que nous avons proposé d’appeler *retard de détection AUD*, est de 48 ms. Comme nous l’avons dit précédemment, cette différence est probablement due au début du stimulus sonore qui n’est pas aussi net que le début du stimulus visuel (cf figure 4.8).

En ce qui concerne le Statut Lexical, les TRS sont les mêmes pour les mots et les pseudo-mots, en VIS et AUD. Les sujets jeunes ont bien respecté la consigne qui leur avait été donnée : ils ont répondu très vite dès qu’ils ont vu quelque chose apparaître sur l’écran, quel que soit le stimulus qui a été présenté. Par conséquent, pour les CO-jeunes, la TRS joue bien le rôle de tâche de base qui permet de quantifier le temps de détection et de réponse minimal.

b.2. Tâche de Décision Lexicale

Dans la TDL-VIS, les contrôles jeunes mettent 389 ms de plus pour effectuer les opérations supplémentaires que sont le traitement du Statut Lexical du stimulus visuel et le choix de la réponse digitale (index ou majeur) associée au stimulus identifié. C’est ce que nous avons proposé d’appeler le *coût cognitif VIS*. Ils sont moins rapides dans la TDL-AUD (848 ms), où leur *coût cognitif AUD* est nettement supérieur (557 ms). Cette différence de durée des processus cognitifs dans les deux modalités est conforme aux prédictions que nous avons faites précédemment.

Une autre façon de comparer les traitements entre les deux modalités sensorielles est de calculer la différence de temps consommé dans la TDL-AUD relativement à la TDL-VIS.

C'est ce que nous avons proposé d'appeler le *retard perceptif AUD*. Dans ce calcul, les mêmes processus de choix de la réponse et de programmation sont inclus, puisqu'on compare deux tâches identiques. Seules les composantes perceptives relatives au temps de perception du signal auditif, et peut-être aux différences de traitement lexical auditif et visuel, peuvent expliquer le retard perceptif plus marqué en TDL AUD. Ce retard perceptif AUD est de 239 ms : par conséquent, quand tout est comparable au plan moteur, le temps supplémentaire pour détecter et analyser les mots entendus, puis pour effectuer le traitement lexical, est de 239 ms, ce qui est nettement moins que la durée des mots prononcés (504 ms). Il ya plusieurs façons d'interpréter cela :

- D'abord, même si l'affichage du stimulus visuel est instantané, son traitement par le système visuel nécessite un certain temps. Quand on soustrait le TR VIS au TR AUD, on ne fait que quantifier la durée supplémentaire du traitement auditif par rapport au traitement visuel ;
- Il est probable qu'en AUD, le traitement lexical commence avant la fin de dictée du stimulus, après la 1^{ère} syllabe par exemple ;
- Les traitements lexicaux ne sont pas les mêmes selon la modalité dans laquelle sont présentés les stimuli. La modalité visuelle (mots vus) impliquerait une représentation orthographique ; la modalité auditive (mots entendus), une représentation phonologique.

Les sujets contrôles jeunes présentent un effet de lexicalité classique en TDL, dans la modalité visuelle (74 ms, Tableau 4.1) comme dans la modalité auditive (70 ms, Tableau 4.5). Malgré la grande différence des TR moyens en VIS et AUD, il est intéressant d'observer que les effets du Statut Lexical mesurés dans les deux conditions de présentation sont très proches. L'effet de lexicalité semble donc indépendant de la modalité de présentation des stimuli.

En conclusion, cette étude initiale avec des sujets contrôles jeunes (CO-Jeunes) a pour vertu de confirmer les résultats classiquement obtenus dans les tâches de TRS et TDL et donc de valider le protocole et les stimuli que nous avons choisis. Dans les TDL, que ce soit en modalité VIS ou AUD, un effet du Statut Lexical est bien observé. En revanche, dans la tâche de TRS la présentation visuelle d'un mot ou d'un pseudo-mot n'a aucun impact sur la réponse motrice digitale dans ce groupe. Comme cela était requis par cette tâche, et dans les deux modalités VIS et AUD, les sujets ont réagi très tôt après la présentation du stimulus, sans qu'aucun traitement n'ait été réalisé sur les mots et les pseudo-mots. Par conséquent, dans les deux tâches (TRS et TDL) et pour les deux modalités de présentation des stimuli (VIS ou AUD), le groupe de CO-Jeunes servira de contrôle pour les contrôles âgés afin de vérifier que ces derniers ont eux-mêmes droit au statut de contrôles des patients, c.-à-d., avec des changements quantitatifs, des ralentissements éventuels dus à leur âge, mais sans changements qualitatifs dans la façon de réaliser les tâches.

c. Groupes de contrôle âgés CO-Agés

c.1. Tâche de TRS

Les CO-Agés, bien qu'ils soient assez rapides dans la TRS en condition VIS, ont un TR moyen de 272 ms qui est allongé de 52 ms par rapport aux sujets jeunes précédents. Bien que sains, les sujets composant ce groupe expérimental sont nettement plus âgés que les précédents (65 ans contre 21 ans en moyenne). L'augmentation de TR moyen chez les CO-âgés, importante en proportion du temps total, pourrait être due à deux causes non mutuellement exclusives : soit ils détectent moins vite l'apparition du stimulus visuel (baisse d'acuité visuelle), soit ils ont une certaine lenteur à initier la réponse motrice (lenteur motrice ou akinésie) due à un vieillissement de l'ensemble des processus neuromusculaires mis en jeu entre l'entrée sensorielle et la sortie motrice. Nous penchons davantage vers une cause motrice de ce ralentissement car, même si la baisse d'acuité visuelle due au vieillissement est indéniable, elle est systématiquement compensée par le port de lunettes. Or, nous avons pris la peine de vérifier auprès de tous les participants à ces expériences qu'ils n'avaient pas de problèmes visuels ou qu'ils avaient leurs corrections (lunettes ou lentilles). Cette différence de réactivité au même stimulus visuel nous paraît donc plutôt trahir une certaine akinésie due à l'âge.

En condition TRS-Digit-AUD, les CO-Agés ont un TR de 399 ms qui est nettement plus long que celui des jeunes (268 ms). Comment expliquer une telle différence de 131 ms en moyenne ? Si on considère que l'akinésie supposée en condition visuelle est aussi présente en condition auditive, on voit que les sujets âgés perdent 80 ms supplémentaires quand le stimulus est présenté auditivement et non visuellement. Même si nous avons observé que la détection auditive était plus lente chez les jeunes aussi, le *retard de détection AUD* des contrôles âgés est de 127 ms, donc bien supérieur à celui des jeunes (48 ms). Il est très probable que nos sujets âgés présentent dans l'ensemble une chute de l'acuité auditive, ou presbyacousie, qui ralentit leur capacité à détecter avec précision le début du stimulus sonore. Cette réduction de l'acuité auditive est généralement moins systématiquement prise en compte et corrigée que la baisse d'acuité visuelle.

Quoi qu'il en soit, même s'ils répondent moins vite que les contrôles jeunes, les CO-Agés ont un TR qui n'est pas différent pour les mots et les pseudo-mots. On note quand même que si en VIS la différence est nulle, dans la modalité AUD on voit poindre un léger effet de lexicalité mais qui n'est pas significatif. Par conséquent, comme les jeunes, les CO-Agés ont été capables de respecter la consigne : ils ne prennent pas en compte le stimulus visuel et auditif quand la tâche ne l'impose pas.

c.2. Tâche de Décision Lexicale

Dans la TDL-VIS, les CO-Agés ont un TR moyen de 697 ms. Ils sont plus lents que les CO-jeunes (+88 ms). Pour eux, le *coût cognitif VIS* de la TDL relativement à la TRS est de 425 ms, ce qui est un peu plus important que pour les CO-jeunes (389 ms). Dans la TDL-AUD, ils ont un TR moyen de 953 ms (+ 105 ms relativement aux jeunes), donc leur *coût cognitif AUD* est de 531 ms. Le coût cognitif des PA-OFF est plus court que celui calculé chez les jeunes (557 ms), il est quand même un peu plus court ce qui conduit à ce

résultat paradoxal dans lequel une tâche plus longue à effectuer serait associée à un coût cognitif moindre. Cela s'explique simplement par le fait que leur TRS-Digit-AUD, qui est soustrait du TR moyen, est long au regard de celui des jeunes. Nous reviendrons sur cette observation qui questionne la légitimité de notre estimation du *coût cognitif AUD*.

Les CO-Agés présentent l'effet du Statut Lexical attendu dans cette tâche. En condition VIS, leurs TR sont significativement plus longs pour les pseudo-mots (731 ms) que pour les mots (663 ms), et leur effet de lexicalité (68 ms) est très proche de celui des CO-jeunes (74 ms). En condition AUD, leurs TR sont aussi significativement plus longs pour les pseudo-mots (1029 ms) que pour les mots (877 ms) et leur effet de lexicalité est de 129 ms, ce qui est nettement supérieur à celui des jeunes dans la même condition (70 ms). Cette différence, suggère que le traitement lexical en modalité auditive pourrait être déficitaire chez les sujets âgés, peut-être à cause de leur baisse d'acuité auditive.

Comme c'était déjà le cas en TRS, les réponses sont plus lentes quand les stimuli sont dictés que quand ils sont lus. Ce *retard perceptif AUD* supplémentaire (256 ms) n'est pas très différent de celui des CO-Jeunes (239 ms).

En conclusion, les CO-Agés présentent deux différences quantitatives avec les CO-jeunes :

- un ralentissement moteur, une akinésie due à l'âge (ils sont plus lents à la fois en TRS et en TDL),
- un déficit sensoriel auditif, pour les mêmes raisons.

Ces deux caractéristiques devraient se retrouver chez les patients d'âge équivalent. Pour le reste, les contrôles âgés ne se démarquent pas qualitativement des jeunes : ils ont un « *coût cognitif* », un « *retard perceptif AUD* » et un effet du Statut Lexical comparables. On peut donc considérer que les CO-Agés constituent un groupe de contrôle approprié pour les patients parkinsoniens dans les tâches qui nous intéressent.

d. Groupe de patients PA-ON

d.1. Tâche de TRS

En condition VIS, les PA-ON ont un TR de 302 ms qui est un peu plus élevé que celui des CO-Agés (+ 30 ms), mais la différence n'est pas significative. En condition AUD, ils ont un TRS de 437 ms qui est un peu plus élevé que celui des CO-Agés (+ 38 ms), mais là encore, la différence n'est pas significative. Qu'en est-il de la réactivité des PA-ON par rapport aux CO-âgés ? La meilleure façon d'estimer la différence de réactivité des deux groupes est de comparer leurs performances dans la situation expérimentale la plus basale, en l'occurrence la réponse pour les mots dans la tâche de TRS-VIS. Dans cette condition, les PA-ON sont légèrement plus lents (28 ms) que les CO-âgés, mais la différence n'est pas significative.

Comme les CO-Agés, ils présentent un *retard de détection AUD*, mais celui-ci est très comparable dans les deux groupes (Tableau 4.9).

Comme c'est le cas pour les CO-Agés, leur effet du Statut Lexical en condition VIS est nul. En condition AUD, ils présentent une différence entre les mots et les pseudo-mots (26 ms) mais celle-ci n'est pas significative. Par conséquent, comme les contrôles âgés et quelle que soit la modalité de présentation des stimuli, nous pouvons conclure que les PA-ON ont été

capables de respecter la consigne donnée dans cette situation expérimentale : ils n'ont pas tenu compte du contenu lexical des stimuli pour donner leur réponse.

On peut donc tirer trois conclusions à la suite des comparaisons effectuées dans la tâche de TRS :

- les patients sous médication ne sont pas plus lents, donc ne présentent pas d'akinésie marquée relativement aux contrôles de même âge ;
- leur acuité auditive est comparable à celles des contrôles ;
- comme pour les CO-Agés, ils ne présentent pas d'effet de lexicalité.

d.2. Tâche de Décision Lexicale

En TDL-VIS comme en TDL-AUD, les PA-ON ont un TR moyen de 734 ms qui n'est pas significativement différent de celui des CO-Agés (697 ms). La différence entre les groupes (37 ms) est à rapprocher de celle qui existe déjà en TRS (30 ms). Les PA-ON ne semblent pas plus ralentis en TDL-VIS que les CO-Agés : le « *coût cognitif* » de la TDL-VIS est tout à fait comparable chez eux et chez les CO-Agés (432 ms et 425 ms respectivement). En TDL-AUD, les PA-ON ont un TR moyen de 930 ms, un peu plus court, mais non significativement, que celui des contrôles. Leur « *coût cognitif AUD* » s'élèverait à 493 ms, ce qui n'est pas très différent des 531 ms observés chez les CO-AM.

En TDL-VIS comme en TDL-AUD, l'effet du Statut Lexical des PA-ON (98 et 93 ms, respectivement) n'est pas significativement différent de celui des CO-Agés (68 et 129 ms). Malgré la différence importante de TR moyens en en VIS et AUD, on peut constater que l'effet de lexicalité mesuré dans les deux modalités sensorielles ne se différencie pas significativement chez eux. Cette observation est en accord avec celle qui avait été faite avec les CO-Agés et les CO-jeunes.

Comme c'était déjà le cas chez les CO-Agés, les réponses sont plus lentes quand les mots sont dictés que quand ils sont vus. La différence entre les deux modalités de présentation, ou « *retard perceptif AUD* », est toutefois un peu moins importante chez les PA-ON (198 ms) qu'elle ne l'est chez les CO-Agés (256 ms).

Pour conclure, les PA-ON sont globalement très peu différents des CO-Agés. Ils ont la même capacité à réagir, donc ne manifestent pas d'akinésie ; ils se comportent de façon identique dans les tâches de TRS puisqu'ils n'ont pas d'effet de lexicalité ; ils ont des temps de traitement perceptifs et cognitifs comparables dans ces tâches de TDL. On peut donc supposer que le traitement dopaminergique dont bénéficient ces patients permet de ramener les processus moteurs, perceptifs et cognitifs au même niveau que les contrôles.

e. Groupe de patients PA-OFF

e.1. Tâche de TRS

En condition VIS, les PA-OFF ont un TR de 323 ms qui est plus élevé que celui des CO-Agés (+ 51 ms), la différence n'étant que marginalement significative. Cependant, comme

les PA-OFF ont un effet du Statut Lexical dans cette tâche (que nous discuterons plus loin), cette différence ne résulte que des pseudo-mots pour lesquels les PA-OFF sont plus lents de 67 ms relativement aux CO-Agés. Comme nous l'avons dit précédemment pour les PA-ON, la véritable mesure des capacités réactives des patients doit être calculée à partir de la condition la plus simple, en l'occurrence les réponses pour les mots. Or, pour les mots, la différence entre PA-OFF et CO-Agés est moindre (37 ms) et non significative. On peut donc conclure que les PA-OFF ne présentent pas d'akinésie marquée relativement aux contrôles âgés.

En condition AUD, ils ont un TR de 511 ms qui est nettement plus élevé que celui des CO-Agés (+ 113 ms). La différence est marginalement significative. Leur TR est aussi supérieur à celui des PA-ON (+ 74 ms), mais pas de façon significative. Le « *retard de détection AUD* » des PA-OFF a une valeur de 188 ms qui est nettement supérieure à celle des PA-ON (135 ms) et des CO-Agés (127 ms). Il semble donc que les patients sans médication présentent une baisse d'acuité auditive anormale.

Curieusement, en condition VIS, dans cette tâche de TRS où le contenu lexical du stimulus n'est pas pertinent, les PA-OFF ont des TR significativement plus longs pour les pseudo-mots que pour les mots (+ 28 ms). Ils manifestent donc un effet du Statut Lexical que nous n'avons pas observé dans cette condition chez aucun des autres groupes. C'est une différence importante que nous n'attendions pas et dont l'interprétation n'est pas simple puisque la tâche n'imposait pas de traiter le contenu linguistique des stimuli. Ce ralentissement rappelle le classique effet Stroop (Stroop, 1935) dans lequel une information non pertinente interfère avec l'exécution d'une tâche cognitive, les sujets ayant de la difficulté à ignorer l'information non pertinente ou à inhiber son traitement.

Contrairement à la condition VIS, on ne retrouve pas cet effet du Statut Lexical significatif en TRS-AUD. Par conséquent, les PA-OFF se sont comportés comme les contrôles âgés et les PA-ON en modalité auditive : ils semblent ne pas avoir tenu compte du contenu lexical des stimuli pour donner leur réponse. En fait, lorsqu'on examine les effets lexicaux des 3 groupes de sujets âgés, on peut noter un effet faible mais présent dans l'ensemble des sujets.

e.2. Tâche de Décision Lexicale

En TDL-VIS, les PA-OFF ont un TR moyen de 794 ms qui est significativement différent de celui des CO-Agés (697 ms). La différence entre les groupes est à rapprocher de celle qui existe déjà en TRS (52 ms). Par conséquent, les PA-OFF sont plus ralentis en TDL que les CO-Agés : leur « *coût cognitif* » relativement à la tâche de TRS s'élève à 471 ms, ce qui est supérieur aux CO-Agés (426 ms). On peut donc accepter l'idée que le « *coût cognitif* » de la TDL en VIS est plus important chez les PA-OFF que chez les PA-ON et les CO-Agés.

En TDL-AUD, les PA-OFF ont un TR moyen de 970 ms : leur « *coût cognitif AUD* » relativement à la tâche de TRS, s'élève à 436 ms, ce qui est bien moins que les 531 ms observés chez les CO-Agés et un peu plus faible que chez les PA-ON (470 ms). Une fois

encore, on peut s'étonner du fait que le « *coût cognitif* », tel que nous l'avons estimé, soit plus faible chez les patients alors qu'ils sont plus lents à répondre.

Les PA-OFF présentent l'effet du Statut Lexical attendu, à la fois en modalité visuelle et auditive. Cet effet de lexicalité ne diffère pas significativement de celui des CO-Agés, ni des PA-ON. Toutefois, lorsqu'on examine plus attentivement, en TDL-VIS, les PA-OFF ne sont pas significativement plus lents que les CO-âgés pour les mots (+63 ms), mais ils le sont pour les pseudo-mots (+ 131 ms). Cela met en évidence chez les PA-OFF une difficulté spécifique pour traiter le statut lexical des pseudo-mots.

Comme c'était déjà le cas pour les CO-Agés et les PA-ON, les réponses sont plus lentes quand les mots sont dictés que quand ils sont vus. De façon intéressante, la différence entre les deux modalités de présentation, que nous avons appelé « *retard perceptif AUD* », est moins important chez les PA-OFF que chez les deux autres groupes. Ce retard est même moins important chez eux que leur retard de détection en TRS (188 ms). Par conséquent, au regard des résultats obtenus dans les 4 groupes, il faut discuter la légitimité du mode d'estimation du coût cognitif et du retard perceptif AUD que nous avons adopté, au moins en ce qui concerne la modalité auditive. En effet, dans la présentation visuelle, le mot ou le pseudo-mot sont présentés instantanément dans leur forme complète. Le traitement visuel d'analyse perceptive commence dès l'apparition du stimulus et est probablement assez court. Par conséquent, on peut admettre que le temps séparant le stimulus et la réponse est essentiellement occupé par le traitement lexical. En présentation auditive, si les sujets devaient attendre la fin du stimulus pour commencer le traitement lexical, on obtiendrait un Retard perceptif toujours supérieur à la durée du stimulus auditif (504ms). Or ce n'est pas le cas. Cela suggère que le traitement lexical du stimulus sonore commence avant la fin de la présentation du stimulus, peut-être entre les deux syllabes. La fin du signal sonore, en particulier n'apporte plus d'information sur le stimulus. Dans ce cas, estimer un retard perceptif ou un coût cognitif en modalité auditive, par simple soustraction des durées, est illusoire. Nous n'y ferons plus référence dans le reste de ce manuscrit.

f. Considérations générales

f.1. Les PA-OFF ne sont pas akinétiques

C'est ce que met en évidence la tâche de TRS. Ce résultat peut sembler contradictoire avec ce qui est classiquement décrit dans la littérature (Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998 ; Favre, Ballanger, Thobois, Broussolle, & Boulinguez, 2013). Une des premières études à avoir étudié les TR pour étudier les patients avec MP a été celle d'Evarts *et al.* (1981): une augmentation des TR attribuée à l'akinésie parkinsonienne était révélée. La tâche de TRS est adéquate à l'étude de l'akinésie dans la MP car elle implique peu de processus cognitifs et ses déficits peuvent être interprétés indépendamment de théories psychophysiques complexes. La majorité des études portant sur la mesure de TRS dans la MP a rapporté une différence statistiquement significative entre patients et sujets contrôles (Gauntlett-Gilbert & Brown, 1998 ; Jahanshahi, Brown, & Marsden, 1992). Pourtant, cet effet n'est pas retrouvé dans toutes les études et dépendrait de plusieurs paramètres dont notamment l'âge des patients et de début de maladie (Fimm, Bartl, Zimmermann, & Wallesch, 1994;

Reid et al., 1989), ou encore la présence ou non de bradyphrénie (Mayeux, Stern, Sano, Cote, & Williams, 1987). Une méta-analyse de ces différentes études montre toutefois qu'elles convergent toutes vers un déficit de TR moyen de l'ordre de 70 ms, ce qui est supérieur au retard (non significatif) que nous mesurons dans notre tâche de TRS-VIS pour les mots, qui est de 37 ms. Goodrich *et al.* (1989) ont donné une interprétation du ralentissement des patients, en invoquant un mécanisme attentionnel que les sujets contrôles seraient capables d'activer pour préparer leur réponse afin de la donner très rapidement. Selon les auteurs, les patients parkinsoniens ne pourraient activer un même niveau attentionnel, ce qui les rendrait plus lents à réagir. Cette interprétation en termes de déficits attentionnels ne nous paraît pas adaptée pour interpréter nos résultats car, si des déficits attentionnels étaient présents chez les PA-OFF, ils devraient provoquer un ralentissement des réponses dans toutes les tâches et toutes les conditions, donc dans la tâche de TRS-VIS pour les mots, ce qui n'est pas le cas.

f.2. Les PA-OFF sont déficients au plan sensoriel dans la modalité auditive

Dans notre étude, les patients, et tout particulièrement les PA-OFF, auraient davantage de difficulté à détecter le début du signal vocal, expliquant ainsi partiellement nos résultats de comparaisons inter-groupes. Le phénomène de presbyacousie est connu pour les personnes âgées (Pacala & Yueh, 2012; Yamasoba et al., 2013) et il est observé dans notre étude à travers le retard de perception AUD plus élevé dans le groupe CO-Agés en comparaison avec le groupe CO-Jeunes. C'est un phénomène normal de vieillissement, progressif et généralement bilatéral, qui se manifeste surtout dans la perception des fréquences sonores élevées. Ce trouble s'apparente à la presbytie pour le côté visuel ; mais si les personnes portent souvent des lunettes pour corriger le trouble visuel, le port d'aides auditives est beaucoup moins fréquent. De fait, la presbyacousie participe activement à la perte d'intelligibilité dont souffrent fréquemment les personnes âgées. Cette déficience est raisonnablement commune aux contrôles âgés et aux patients parkinsoniens. Pourtant, même si cette idée reste à confirmer, une corrélation entre un risque accru de maladie de Parkinson et des déficits auditifs périphériques, uni- ou bilatéraux a récemment été évoquée, suggérant que la perte d'audition pourrait être une caractéristique non motrice de la maladie de Parkinson (Lai et al., 2014). Il reste à déterminer dans quelle mesure ces déficits sont directement imputables à la MP, ou secondaires et consécutifs à une altération de traitement plus complexe des entrées sensorielles survenant au cours de la maladie (Vitale et al., 2012). D'un point de vue physiopathologique, le processus naturel de vieillissement combiné à des changements neurodégénératifs intrinsèques à la MP pourrait interférer avec les mécanismes de transduction cochléaire, anticipant ainsi la presbyacousie (Vitale et al., 2012).

A priori, un déficit auditif devrait être aspécifique au regard du stimulus et retarder de façon comparable l'identification des mots et des pseudo-mots, mais comme les pseudomots n'ont pas de représentation phonologique qui aide à leur identification, il est possible que ce déficit ait impacté aussi leur traitement lexical phonologique, c.-à-d., leur capacité à distinguer les mots et les pseudo-mots présentés auditivement. Si tel est le cas, cela invaliderait une distinction trop tranchée entre troubles perceptifs de « bas niveau » et troubles cognitifs de « haut niveau » dans la MP.

f.3. Les PA-OFF ont une difficulté particulière avec le traitement lexical qui touche (spécifiquement ?) les pseudo-mots

Selon le modèle IA (McClelland et Rumelhart, 1981), l'accès au lexique mental est régi par un mécanisme d'inhibition latérale entre les différents compétiteurs activés. Normalement, après un temps variable selon les mots, celui qui s'approche de la victoire inhibe l'activité des autres. Mais, plus les mots présentent des similitudes entre eux (orthographique, phonologique, sémantique...), plus la compétition est vive et le temps de réponse long. Ce modèle basé sur les inhibitions latérales entre les mots du lexique est conçu pour expliquer les mécanismes qui, dans la décision lexicale, permettent d'aboutir à la réponse positive, c.-à-d., le stimulus est un mot.

Chez les parkinsoniens, un déficit d'inhibition a été suggéré, pour expliquer le phénomène d'hyper-amorçage (McDonald et al., 1996; Spicer et al., 1994), le maintien exagéré de l'activation lexico-sémantique (Copland, 2003, Gurd et oliveira, 1996, Watters and Patel, 2002, Fiteleo et al., 2003, Marí-Beffa et al., 2005, Angwin et al., 2006) et la diminution des effets de facilitation liés à l'amorçage pour les patients-OFF (Arnoot et al., 2000 ; Murdoch et al., 2000). Toutefois, la majorité de ces études sont consacrées aux effets du voisinage sémantique des mots sur les traitements lexicaux. A l'exception de l'étude de Marí-Beffa *et al.* (2005), le Statut Lexical n'a pas été investigué *per se*. Ces derniers auteurs ont mis en évidence que les parkinsoniens sous médication présentaient un effet du statut lexical comparable à celui des sujets contrôles. Nos résultats sont en accord avec cette étude, en ce qui concerne les patients ON. En revanche, pour les patients OFF nous avons conclu à un déficit prononcé du traitement cognitif sous-jacent à l'effet du statut lexical.

Les mécanismes qui débouchent sur la réponse alternative (ce n'est pas un mot) sont actuellement beaucoup moins clairs et plus difficiles à modéliser (Dufau, Grainger, & Ziegler, 2012). L'hypothèse la plus commune est que la perception d'un pseudo-mot activerait automatiquement un ensemble de mots proches de ce pseudo-mot. Les mécanismes d'inhibition latérale seraient donc activés suite à la présentation d'un pseudo-mot comme si celui-ci était un mot. Toutefois, aucun mot n'étant en mesure de l'emporter sur un autre dans le cas d'un pseudo-mot, la compétition se prolonge. Comme rien ne permettrait de stopper ces traitements, les modèles prévoient un temps limite (*deadline*) au-delà duquel cette compétition stoppe pour arriver à la décision par défaut : « ce n'est pas un mot » (Dufau et al., 2012). Ce temps limite dépendrait des caractéristiques des mots et des pseudo-mots qui leur sont associés : plus ils sont complexes et proches, plus la durée disponible de traitement serait longue.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer les ralentissements que nous observons chez les PA-OFF. Dans le contexte du modèle précédent, le temps limite des PA-OFF serait plus long et la réponse 'ce n'est pas un mot' arriverait plus tard. Bien que ce modèle soit le seul à rendre compte des ralentissements spécifiques pour les pseudo-mots, les raisons pour lesquelles les PA-OFF disposeraient de davantage de temps nous paraissent obscures.

L'hypothèse d'un déficit des processus d'inhibition latérale au sein même du lexique mental nous semblerait séduisante : en effet, elle expliquerait un allongement de la compétition

entre les mots. Une telle hypothèse pourrait être en adéquation avec les précédentes études sur l'activation sémantique dans la MP (Copland, 2003; Filoteo et al., 2003; Gurd & Oliveira, 1996; Marí-Beffa et al., 2005; Watters & Patel, 2002), qui ont démontré dans leur ensemble une persistance anormale de l'activation des représentations lexicales au sein du lexique mental et/ou une impossibilité à inhiber le traitement des informations non pertinentes. Toutefois, ce déficit d'inhibition latérale devrait affecter à la fois le traitement des mots et des pseudo-mots. Or, le ralentissement que nous observons, même s'il semble exister pour les mots est bien plus marqué pour les pseudo-mots.

Enfin, une hypothèse alternative pourrait faire appel au modèle à double voie de la reconnaissance visuelle de mots (DRC, Colheart et al., 2001). La voie directe (lexicale), permettant de reconnaître et lire les mots visuellement familiers plus rapide que la voie indirecte (sous-lexicale) utilisée pour les pseudo-mots et incluant le système de conversion graphème-phonème. Si on admet que la TDL met en jeu une lecture des mots et des pseudo-mots, le ralentissement du traitement des pseudo-mots chez les PA-OFF pourrait résulter d'une lenteur particulière de la voie d'assemblage grapho-phonémique.

F.4. Les PA-OFF sont incapables d'inhiber le traitement lexical en TRS.

Ce résultat est surprenant à plusieurs titres. En premier lieu, le traitement lexical est inutile et malgré tout il semble se produire chez les PA-OFF. Cela suggère que les stimuli lexicaux, même quand ils sont utilisés comme de simples signaux visuels déclencheurs d'une réponse restent du matériel linguistique et ils sont considérés comme tels par le cerveau qui cherche à les lire quel que soit le contexte dans lequel ils sont présentés. De fait, la lecture est considérée par certains auteurs comme un phénomène irrépessible (Chanquoy, Tricot, & Sweller, 2007). Mais alors, cette prise en compte du contenu lexical interviendrait dans un laps de temps très court puisque les PA-OFF répondent en moyenne en 323 ms. On peut légitimement se demander si un délai aussi court entre la présentation visuelle du stimulus et la sortie motrice peut permettre à ces processus lexicaux de s'enclencher. La réponse est positive. Hauk, Davis, Ford, Pulvermüller, & Marslen-Wilson (2006) ont étudié l'évolution temporelle de la reconnaissance visuelle de mots en potentiels évoqués, et ils ont mis en évidence que l'effet du Statut Lexical apparaît 160 ms après la présentation des stimuli. Dans le même ordre d'idée, Massol *et al.* (2011) ont observé que des pseudo-mots donnaient lieu à une négativité plus importante que des non-mots (des chaînes de consonnes) dès 290 ms. Donc, en théorie, la simple perception visuelle des pseudo-mots pourrait déclencher un traitement cognitif (non exigé par la tâche) ayant comme conséquence un ralentissement de la sortie motrice. Mais alors, pourquoi cet effet lexical très rapide ne se manifeste-t-il que chez les PA-OFF ?

Une première raison qui vient à l'esprit pourrait être que ces patients sont plus lents à réagir que les sujets sains et qu'ils laissent le temps au traitement lexical d'interférer avec la réponse digitale. Une telle interprétation prévoit que l'on doit observer un effet du statut lexical chez des sujets autres que les PA-OFF, à condition qu'ils soient lents à réagir. A priori, cette hypothèse devrait pouvoir être écartée car, en moyenne, les PA-OFF ne sont pas plus lents que les CO-âgés. Toutefois, il serait judicieux de vérifier si l'effet lexical est inversement proportionnel à la vitesse de réaction des sujets, les plus lents au

plan moteur laissant davantage de temps pour que le traitement linguistique irrépressible s'exprime.

Si le traitement lexical n'est pas plus activé chez les PA-OFF simplement parce qu'ils sont plus lents à répondre que les CO-âgés, alors il faut invoquer un processus particulier chez les patients qui pourrait être un défaut d'inhibition.

En effet, si on admet que deux processus débutent et se déroulent simultanément au moment où le mot (ou le pseudo-mot) apparaît à l'écran : le déclenchement de la réponse motrice (requis par la tâche) et l'analyse visuelle des stimuli (non pertinente pour la tâche mais irrépressible) à des fins de lecture, alors il est envisageable que le second interfère avec le premier et le ralentisse. Dans ce cas, une inhibition de ce processus automatique pourrait éviter cette interférence. Cette inhibition des traitements superflus, pour laisser à la tâche en cours la possibilité d'utiliser le maximum de ressources cognitives, est sans doute très commune dans nos activités courantes. Elle conduit à une optimisation des performances. Il se pourrait qu'à cause d'un déficit de dopamine, ces mécanismes d'inhibition soient déficients chez les parkinsoniens, comme cela a déjà été suggéré en ce qui concerne l'inhibition proactive qui est présente dans les situations où il faut réagir vite mais dans lesquelles il y a une incertitude sur la nature du signal qui va apparaître (Criaud, Wardak, Hamed, Ballanger, & Boulinguez, 2012; Favre et al., 2013; Jaffard, Benraiss, Longcamp, Velay, & Boulinguez, 2007). L'inhibition mise en évidence dans la tâche de TRS que nous venons de présenter est peut-être d'un autre ordre. Quoi qu'il en soit, si ce défaut d'inhibition chez les patients est avéré, on doit s'attendre à le voir se manifester à nouveau dans les tâches que nous allons présenter dans les chapitres suivants.

Chapitre 5. Tâche de production orale

5.1. Cadre conceptuel

5.1.1. La dysarthrie, un trouble moteur de la parole

La dysarthrie est un terme générique regroupant l'ensemble des troubles de la parole d'origine neurologique. Cette définition s'inspire des travaux de Darley (Darley, Aronson, & Brown, 1969a, 1969b, 1975), qui définissent la dysarthrie comme un ensemble de troubles du contrôle moteur de la parole, résultant d'une atteinte du système nerveux central ou périphérique. Elle ne se restreint pas, comme son nom le ferait croire, à des déficits purement arthriques (Duffy, 2007) mais envisage de multiples altérations possibles lors de la réalisation motrice de la parole, pouvant influencer la respiration, la phonation, l'articulation, la résonance et/ou la prosodie.

Les termes « dysarthrophonie » (Ackermann & Ziegler, 1989; Klostermann et al., 2008), « dysphonie dysarthrique » (Remacle, 1999), « dysarthropneumophonie » (Moreau et al., 2011) ont été proposés pour définir le plus précisément la notion de dysarthrie. « Neurodysarthrophonie » (Pinto, Ghio, Teston, & Viallet, 2010) nous semble un terme qui définirait le plus précisément ce symptôme : un dysfonctionnement articulaire et/ou phonatoire d'origine neurologique.

La dysarthrie parkinsonienne est qualifiée d'hypokinétique (Darley et al., 1975), en référence à la réduction des mouvements articulaires. Elle est fortement corrélée à la sévérité de la maladie ainsi qu'à sa durée d'évolution (Darley et al., 1969), les difficultés rencontrées (Tableau 5.1) sont permanentes et uniformes. Les différents troubles de la voix et de la parole sont ainsi liés aux difficultés de contrôle moteur de certains organes de la parole (diminution de la capacité respiratoire pulmonaire, tremblement des muscles respiratoires, rigidité, fermeture incomplète des cordes vocales, rigidité du visage, manque de mobilité de la langue, des lèvres).

Scott & Caird (1983) estiment que plus de la moitié des patients parkinsoniens présentent des troubles de la parole. Selon Logemann *et al.* (1978), sur une série de 200 patients, 89 % présentent une dysphonie, 45 % des troubles articulaires et 20 % des troubles de la fluence et du débit. Hartelius & Svenson (1994) ont rapporté que 70% de leurs 258 patients exprimaient par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire souffrir d'une dysarthrie, un problème considéré comme majeur par 29% de ces patients. Au sein de l'ensemble des troubles axiaux de la MP, la dysarthrie tient une place particulière de par sa fréquence et la sévérité des troubles de la communication engendrés (Miller, Noble, Jones, & Burn, 2006).

Tableau 5.1. Principales caractéristiques de la dysarthrie parkinsonienne (d'après Pinto et al., 2010)

Aspects laryngés (<i>dysphonie</i>)	
Hauteur	élévation de la F0 moyenne
Intensité	diminution de l'intensité moyenne (hypophonie)
Timbre	soufflé, éraillé
Aspects supra-segmentaux (<i>dysprosodie</i>)	
Incompétence prosodique	monotonie de la hauteur et de l'intensité
Rythme et débit variables	festination, palilalies, disfluences, pseudo-bégalements, allongement des pauses, freezing, accélération soudaine du débit de la parole
Aspects supra-laryngés (<i>troubles arthriques</i>)	
Activité électromyographique perturbée (orbiculaires)	
Forces articulatoires compromises	
Imprécision des consonnes (spirantisation)	
Réduction de la surface du triangle vocalique (dédifférenciation des voyelles)	

L'évaluation clinique de la dysarthrie nécessite selon Auzou (1998) des approches distinctes mais dépendantes les unes des autres. Une analyse perceptive (le « *Gold Standard* »), résultant de la perception des anomalies de parole du locuteur par l'auditeur est indispensable. Elle peut s'accompagner d'une analyse phonétique pour évaluer l'impact de la dysarthrie sur la production des phonèmes, voyelles et consonnes, ces perturbations intervenant pour une part importante dans la réduction de l'intelligibilité du message oral (degré de compréhension ou d'altération de la transmission du message). Par ailleurs; un examen sensori-moteur des effecteurs, comprenant une évaluation précise des organes impliqués dans la production de la parole peut s'avérer utile. Enfin, l'ensemble de ces analyses peut être complété par des analyses aérodynamiques (débits d'air oral, nasal, pressions intra-orales et sous-glottiques) et acoustiques (timbre, qualité vocale, rythme ou encore débit de parole). Ainsi, la notion de sévérité de la dysarthrie permet de prendre en compte l'ensemble des altérations de la parole (de la compréhensibilité, de la qualité vocale, de la prosodie).

En addition de l'évaluation objective clinique et/ou instrumentale citée ci-dessus, l'évaluation du ressenti du malade et de sa qualité de vie apporte des informations importantes sur le retentissement du trouble dans la vie courante. Elle est également fondamentale, car centrée sur le vécu subjectif du patient. Diverses échelles sont alors à disposition, appréciant le retentissement des troubles de la parole d'origine ORL ou consécutive d'accident vasculaire cérébral (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patient, List et al., 1990 ; Voice Handicap Index (VHI), Jacobson et al., 1997; Speech Disability Questionnaire (SDQ), Epstein, et al., 1997 ; Head and Neck Cancer Quality of life survey, Karnell et al., 1999; Voice Related Quality Of life (V-RQOL), Hogikyan & Sethuraman, 1999; Voice Outcome Survey (VOS), Gliklich, et al., 1999; Voice Activity and Participation Profil (VAPP), Ma & Yiu, 2001; Voice Symptom Scal (VoiSS), Deary et al., 2003, ou bien spécifique à la dysarthrie (Speech handicap Index, Degroote, et al., 2012, Rinkel, et al., 2008 ; Parole Handicap Index, Fichaux-Bourin, et al., 2009 ; Dysarthria Impact Profile, Letanneux et al., 2013; Walshe et al., 2009).

5.1.2. La fluence verbale

La plupart des productions de mots isolés chez les patients parkinsoniens ont été réalisées à partir de tâches de fluence verbale, couramment utilisées en neuropsychologie. Elles permettent d'évaluer de façon rapide l'intégrité du stock lexico-sémantique et les processus stratégiques de récupération des mots en mémoire. La procédure habituelle consiste à demander au sujet la production du plus grand nombre de mots obéissant à un critère en un temps limité. On distingue classiquement deux types de fluence : la fluence phonémique et la fluence sémantique. Dans la première, également appelée fluence phonologique ou formelle, on demande au sujet de dire le plus grand nombre possible de mots commençant par une lettre donnée. Quand il réalise cette tâche, le sujet doit donc rechercher activement des mots qui commencent par cette lettre et inhiber les autres mots. Dans les tâches de fluence sémantique, ou catégorielle, on demande au sujet d'évoquer le plus de mots possible appartenant à une catégorie sémantique donnée.

Un déficit dans les épreuves de fluence verbale a été observé chez les patients souffrant de MP. Ce déficit serait plus important chez les patients parkinsoniens déments que chez les patients non déments (Cummings et al., 1988; Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999). Chez les patients parkinsoniens non déments, le profil de performance apparaît plus controversé. Certains auteurs ont observé des performances comparables aux performances des sujets contrôles (Auriacombe et al., 1993; Beatty, Staton, Weir, Monson, & Whitaker, 1989; Piatt et al., 1999; Raskin, Sliwinski, & Borod, 1992). Toutefois, Epker *et al.* (1999) ont constaté le profil inverse. Enfin, un déficit dans les deux types de fluences a été démontré (Bayles et al., 1993; Flowers et al., 1995), mais pourrait être en rapport avec une détérioration intellectuelle plus générale d'une partie ou de la totalité des patients (Azuma et al., 1997).

Henry & Crawford (2004) ont réalisé une méta-analyse de 68 études publiées entre 1983 et 2002, comprenant plus de 4600 patients parkinsoniens. L'un des objectifs était de savoir si le déficit dans les tâches de fluence verbale reflétait principalement un dysfonctionnement des fonctions exécutives, ou des problèmes d'accès à la mémoire sémantique. Leurs résultats montrent que, bien que la MP ait été associée conjointement à des déficits dans les tâches de fluence phonémique et sémantique, un plus grand nombre d'études rapportent un déficit dans les tâches de fluence sémantique que dans les tâches de fluence phonémique. Une autre conclusion d'Henry & Crawford (2004) est que les patients parkinsoniens présenteraient un déficit de flexibilité mentale. En effet, les performances des patients parkinsoniens sont nettement moins bonnes dans les tâches de fluence verbale alternée. Dans une telle tâche, les sujets doivent générer alternativement des mots de 2 domaines qui peuvent être soit identiques (c.-à-d., lettre-lettre ou catégorie-catégorie) ou différents (c.-à-d., catégorie-lettre). Dans les tâches de fluence verbale standard, les fonctions de planification et de récupération de l'information sont évaluées, alors que dans une tâche de fluence verbale alternée, la flexibilité mentale est aussi évaluée. Une relation claire a été établie entre la performance en fluence verbale et l'évolution de la maladie vers la démence (Jacobs et al., 1995; Mahieux et al., 1998). Le déficit des patients avec MP serait le reflet de difficultés spécifiques dans les processus de recherche et de récupération des mots en mémoire et serait en rapport avec l'effet de la maladie sur la connectivité entre les régions corticales associatives et les régions préfrontales (Beatty et al., 1989). Ainsi,

Randolph *et al.* (1993) ont montré que lorsqu'on fournissait des indices de récupération à des patients déficients dans une tâche de fluence sémantique, leur performance était à nouveau comparable à celle du groupe contrôle.

Pour conclure, les recherches sur les troubles de la parole dans la MP ont surtout porté sur les causes motrices de ces troubles et beaucoup moins sur d'éventuelles difficultés d'origine cognitive. On ne sait rien par exemple de l'impact des variables lexicales des mots. A notre connaissance, une poignée d'étude se sont intéressés à la lecture de mots et uniquement chez des patients ON comparés à des sujets contrôles (par exemple, Ho, Bradshaw, Cunnington, Phillips, & Ianssek, 1998; Spencer & Rogers, 2005). Il nous a donc paru pertinent de comparer la production de mots et de pseudo-mots, en présentation visuelle (lecture à voix haute) et auditive (répétition orale), chez des sujets parkinsoniens avec et sans médication qui seront comparés à des sujets contrôles de même âge.

5.2. Procédure

L'objectif de la tâche de production orale (Prod-O) était d'estimer les TR lors de la production à voix haute de mots et pseudo-mots. Après la phase de lecture des consignes et d'entraînement (4 essais), les participants devaient prononcer les stimuli, c.-à-d., les lire en modalité VIS ou les répéter en modalité AUD, le plus rapidement et le plus exactement possible. Chacune des réponses était enregistrée individuellement sous la forme d'un fichier audio (.wav).

a. Tâche de production orale (Prod-O)

Les réponses des sujets étaient enregistrées via un micro-casque relié à l'ordinateur. Dès que le sujet commençait à prononcer le stimulus, la fonction « clé-vocale » du boîtier réponse permettait de passer à l'item suivant après un temps d'enregistrement de la réponse de 1500 ms en modalité VIS et 2500 ms en modalité AUD. La procédure utilisée était similaire à celle décrite pour la TDL (Figure 5.1). Chaque sujet voyait ou entendait tous les items dans un ordre aléatoire déterminé par un tirage au sort fixé par ordinateur. La mesure du TR débutait à l'apparition du mot cible et finissait au début du signal audio correspondant à la production du mot présenté. La durée de passation était d'environ 10 minutes pour les 60 items (30 mots, 30 pseudo-mots).

b. Temps de réaction simple et motricité oro-faciale (TRS-Oro)

L'objectif de la tâche de TRS était d'estimer la vitesse d'initiation motrice oro-faciale des sujets. Pour ce faire, nous avons demandé aux participants de prononcer aussitôt que possible le phonème « /bA/ » dès l'apparition VIS ou AUD des stimuli. Cette quantification des latences d'initiation motrice constitue la tâche contrôle de la production orale. Elle permet d'estimer les déficits moteurs des patients parkinsoniens relativement aux contrôles. La procédure est identique à celle présentée ci-dessus (Figure 5.1). Après lecture des consignes, les participants réalisaient 6 essais d'entraînement avant la phase d'expérimentation proprement dite. La durée de passation était d'environ 2 minutes pour 20 items (10 mots, 10 pseudo-mots).

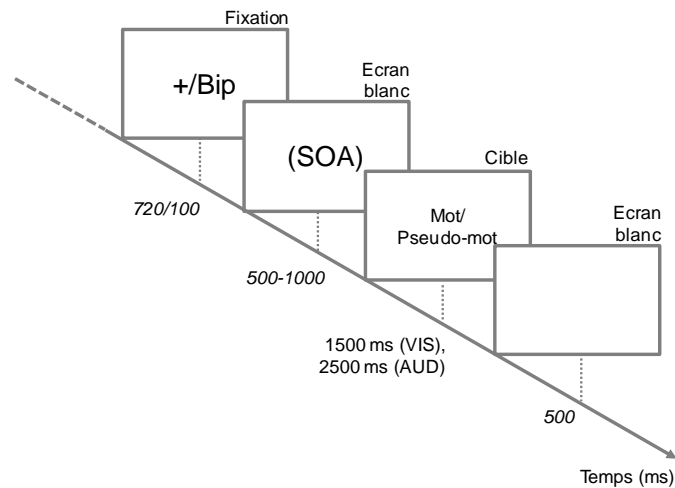


Figure 5.1. Schématisation de la tâche de Prod-O et de TRS.

c. Participants

Aucun sujet du groupe CO-Jeunes n'a été exclu dans les tâches de ce chapitre.

En modalité visuelle, aucun participant du groupe de contrôles âgés et de patients parkinsoniens n'a été écarté des analyses de la tâche Prod-O-VIS, ni de la tâche de TRS-Oro-VIS, soit 55 participants au total ($N_{CO-Agés}=20$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=17$).

Un sujet du groupe PA-OFF n'a pas été intégré dans les analyses de la tâche Prod-O-AUD (et consécutivement dans la tâche TRS-Oro-AUD associée), fixant le nombre de participants à 54 sujets dans le groupe contrôles âgés et de patients parkinsoniens ($N_{CO-Agés}=20$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=16$). Comme déjà évoqué, ce sujet présentait des troubles de l'audition très importants, mis en évidence *a posteriori*.

d. Essais retirés et erreurs

Toutes les réponses ont été écoutées et en conséquence, les erreurs ont été supprimées des analyses. Ces erreurs concernaient les hésitations (à savoir, les réponses commençant par " euh ", les réponses comprenant un phonème initial erroné et/ou suivi d'une correction par le participant, ou encore la répétition du premier phonème) et les erreurs de prononciation. Enfin, des « erreurs de clé vocale » (ECV) ont induit à l'exclusion de réponses, en raison d'une mauvaise qualité du fichier son, rendant impossible le calcul du TR.

5.3. Résultats

5.3.1. Tâche de production orale en modalité visuelle (Prod-O-VIS)

Dans la tâche de production orale en présentation visuelle (Prod-O-VIS) les sujets devaient lire et prononcer le mot ou le pseudo-mot présenté à l'écran. Souvent, pour des raisons de simplification nous parlerons de lecture à voix haute pour faire référence à cette tâche.

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.2. Nous avons retiré les valeurs correspondant aux erreurs (0.92 %), aux ECV (1.93 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 300\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 1500\text{ms}$). Un total de 7.29 % des essais a été retiré des analyses à la fin de cette procédure.

	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	593 ± 63	0.92 %	Mots	0.75 %	579 ± 52	28
			Pseudo-mots	1.08 %	606 ± 70	

Le pourcentage de productions correctes étant proche de 100 % pour l'ensemble des conditions ($M = 99.08\%$), aucune analyse statistique n'a été effectuée sur cette mesure. L'analyse des moyennes de TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 30.87, p < .001$; $F_2[1, 58] = 29.86, p < .001$), les TR étaient plus courts pour les mots (579 ms) que pour les pseudo-mots (606 ms) (Figure 5.2).

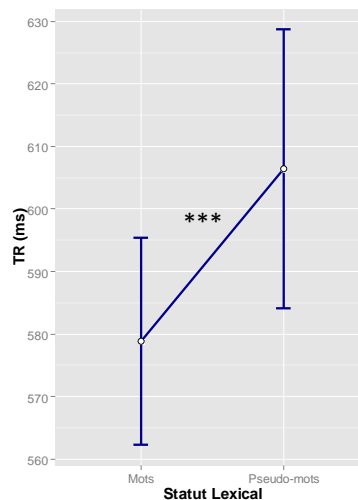


Figure 5.2. Prod-O-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes.

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.3. Les valeurs correspondant aux erreurs (1.79 %), au ECV (0.61 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 200 \text{ ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 1400 \text{ ms}$) ont été retirées. Un total de 8.78 % des essais a été écarté des analyses à la fin de la procédure de prétraitement.

Tableau 5.3. Prod-O-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	621 ± 68	0.92 %	Mots	0.33 %	607 ± 53	28
			Pseudo-mots	1.50 %	635 ± 79	
PA-ON	660 ± 99	1.94 %	Mots	0.00 %	636 ± 81	47
			Pseudo-mots	3.89 %	685 ± 111	
PA-OFF	683 ± 97	2.59 %	Mots	1.28 %	659 ± 85	50
			Pseudo-mots	4.63 %	706 ± 105	

L'analyse sur les pourcentages de réponses correctes met en évidence un effet du Statut Lexical ($F[1, 52] = 39.07, p < .001$), davantage d'erreurs ont été réalisées pour les pseudo-mots (3.33 %) que pour les mots (0.30 %).

Un effet Groupe est observé ($F[2, 52] = 3.87, p < .05$) ainsi qu'une interaction Statut Lexical * Groupe ($F[2, 52] = 4.28, p < .05$). L'analyse *a posteriori* met en évidence que seuls les groupes PA-ON et PA-OFF ont réalisé significativement plus d'erreurs sur les pseudo-mots que sur les mots ($p < .001$). Par rapport au CO-Agés, seuls les PA-OFF ont réalisé en moyenne plus d'erreurs ($p < .05$).

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 52] = 58.28, p < .001$; $F_2[2, 116] = 35.87, p < .001$), où les TR étaient plus courts pour les mots (632 ms) que pour les pseudo-mots (673 ms). Cet effet était significatif pour chacun des groupes. Une tendance de l'effet Groupe est révélée ($F_1[2, 52] = 2.54, p = .08$; $F_2[2, 116] = 164.77, p < .001$). L'analyse *a posteriori* montre que le groupe CO-Agés est tendanciellement plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p = .079$) (Figure 5.3(a)).

Aucune interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1[2, 52] = 1.75, ns$; $F_2[2, 116] = 7.49, p < .001$) n'a été mise en évidence (Figure 5.3(b)).

Comme nous l'avons fait pour la tâche de TRS en décision lexicale, la meilleure façon de savoir si les patients sont plus lents que les contrôles consiste à comparer les réponses pour les mots. Une ANOVA (univariée) a donc été réalisée sur les moyennes des TR pour les mots entre les CO-Agés, PA-ON, PA-OFF. Les résultats de l'ANOVA (univariée) ne mettent pas en évidence de différence significative pour la variable Groupe ($F[2, 58] = 2.31, ns$), révélant que les TR moyens des mots ne diffèrent pas selon le groupe. En revanche, la même analyse sur les pseudo-mots met en évidence un effet groupe significatif

($F[2, 58]=7.46, p < .001$) : les pseudo-mots ont été prononcés plus rapidement par les contrôles âgés (635 ms) que par les PA-ON (+50 ms, $p < .05$) et les PA-OFF (+71 ms, $p < .001$). Les deux groupes de patients ne se différencient pas.

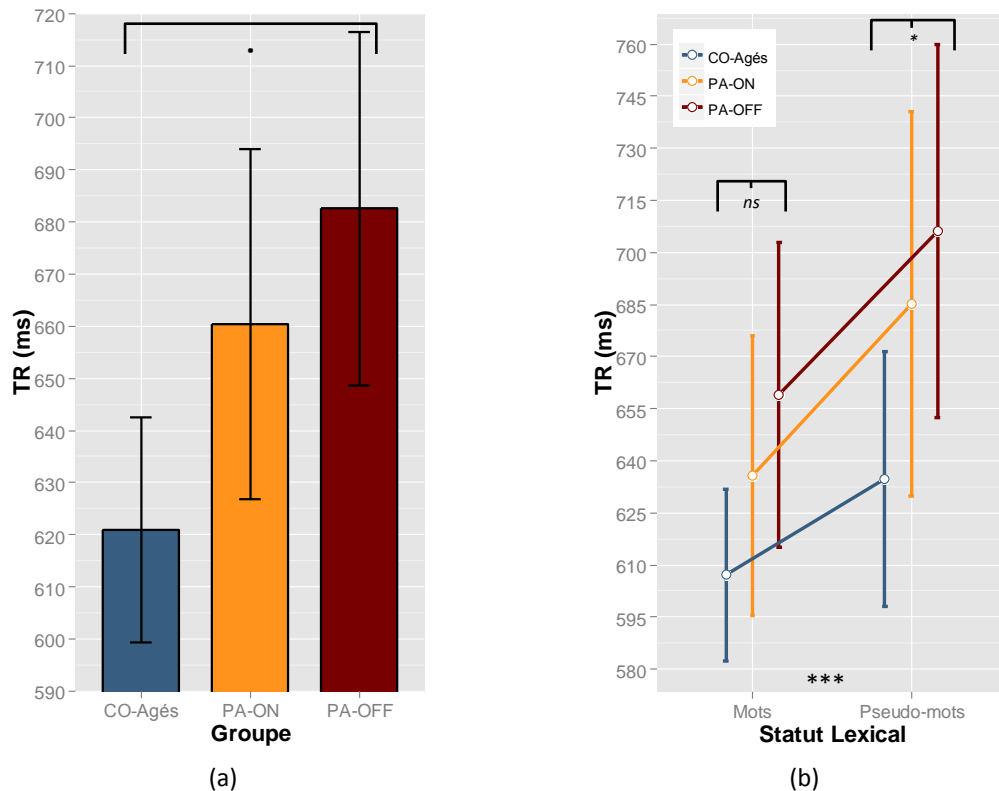


Figure 5.3. Prod-O -VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

5.3.2. TR simple et motricité oro-faciale en modalité visuelle (TRS-Oro-VIS)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.4. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 4.5 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} = 800\text{ ms}$, $\text{ECV}=1.15\%$).

	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	421 ± 49	Mots	423 ± 51	-5
		Pseudo-mots	418 ± 46	

L'analyse sur les temps de réponse ne met pas en évidence d'effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39]=1.21, ns$; $F_2[1, 58]=1.1, ns$).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.5. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 7 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} = 800\text{ ms}$ pour le groupe CO-Agés, $> 1100\text{ ms}$ pour les groupes PA-ON, PA-OFF, $\text{ECV}=2.2\%$).

Tableau 5.5. TRS-Oro-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	447 ± 60	Mots	445 ± 62	5
		Pseudo-mots	450 ± 59	
PA-ON	496 ± 103	Mots	488 ± 92	14
		Pseudo-mots	503 ± 105	
PA-OFF	556 ± 84	Mots	545 ± 88	21
		Pseudo-mots	566 ± 81	

L'analyse des TR révèle un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 52] = 5.00, p < .05$; $F_2[2, 116] = 3.14, p = .08$), les mots donnant lieu à des réponses plus rapides (490 ms) que les pseudo-mots (503 ms)(Figure 5.4(b)). Néanmoins, cet effet n'est significatif dans aucun des groupes.

Un effet significatif de la variable Groupe ($F_1[2, 52] = 8.15, p < .001$; $F_2[2, 116] = 93.66, p < .001$) est observé. L'analyse *a posteriori* met en évidence que le groupe CO-Agés est plus rapide que le groupe PA-OFF ($p < .001$) et tendanciellement plus rapide que le groupe PA-ON ($p = .08$) (Figure 5.4 (a)). Les deux groupes de patients ne se différencient pas.

Aucune interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) n'est mise en évidence.

Comme nous l'avons fait pour la lecture à voix haute, afin d'estimer l'akinésie des sujets parkinsoniens, une comparaison des TR moyens pour les mots a été réalisée entre les groupes. Un effet groupe est observé ($F[2, 52]=7.06$), $p < 0.05$). L'analyse *a posteriori* révèle que les PA-OFF sont significativement plus lents que les sujets du groupe CO-Agés ($p < .01$), mais que les TR moyens des PA-ON ne se distingue ni du groupe de contrôle âgés, ni du groupe de patients.

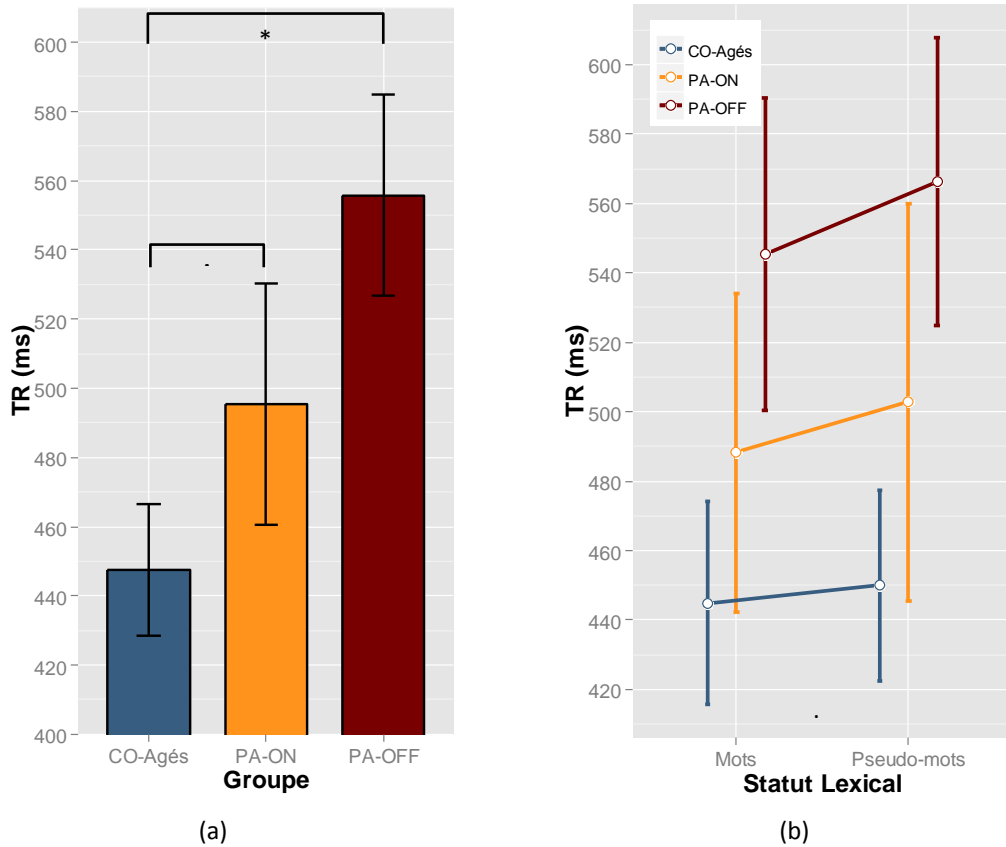


Figure 5.4. TRS-Oro-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

5.3.3. Tâche de production orale en modalité auditive (Prod-O-AUD)

Dans la tâche de production orale en présentation auditive (Prod-O-AUD), les sujets devaient écouter et répéter le mot ou le pseudo-mot entendu dans le casque audio. Nous parlerons de ‘répétition’ pour faire référence à cette tâche.

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et pourcentages d’erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.6. Les valeurs correspondant aux erreurs (1.04%), aux ECV (0.25%) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 450\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 1500\text{ ms}$) ont été écartés. Un total de 6.33 % des essais a ainsi été retiré des analyses à la fin de cette procédure.

Tableau 5.6. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d’erreurs (CO-Jeunes)						
	TR±E-T (ms)	Total % d’erreurs	Statut Lexical	% d’erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	864 ± 128	0.92 %	Mots	0.66 %	851 ± 123	28
			Pseudo-mots	1.25 %	879 ± 133	

Le pourcentage de productions correctes étant proche de 100 % pour l'ensemble des conditions ($M = 98.96 \%$), aucune analyse statistique n'a été effectuée sur cette mesure.

L'analyse des moyennes de TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 56.36, p < .001$; $F_2[1, 58] = 9.01, p < .01$), les TR étant plus courts pour les mots que pour les pseudo-mots (Figure 5.5).

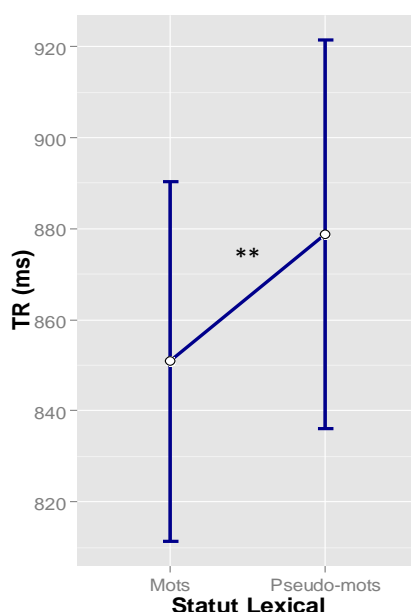


Figure 5.5. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes

a. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.7. Les valeurs correspondant aux erreurs (4.35%), aux ECV (0.23%), ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 450\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2000\text{ms}$) ont été retirées. Un total de 9.26 % des essais a été écarté des analyses à la fin de la procédure de prétraitement.

Tableau 5.7. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	934 ± 102	3.92 %	Mots	1.50 %	903 ± 81	62
			Pseudo-mots	6.33 %	965 ± 112	
PA-ON	939 ± 97	3.98 %	Mots	2.04 %	908 ± 79	63
			Pseudo-mots	5.93 %	970 ± 107	
PA-OFF	962 ± 120	4.3 %	Mots	2.96 %	934 ± 118	57
			Pseudo-mots	6.30 %	990 ± 119	

L'ANOVA réalisée sur les pourcentages d'erreurs met exclusivement en évidence un effet du Statut Lexical ($F_1[2, 52]=27.60, p < .001$). D'avantage d'erreurs ont été réalisées pour les pseudo-mots (6.30 %) que pour les mots (2.18 %). Cet effet est uniquement significatif pour le groupe CO-Agés.

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 124.51, p < .001$; $F_2[1, 58] = 36.75, p < .001$), où les TR étaient plus courts pour les mots (914 ms) que pour les pseudo-mots (974 ms)(Figure 5.6(a)). Cet effet était significatif au sein des groupes (Figure 5.6(b)).

Aucun effet du facteur Groupe ($F_1 < 1$; $F_2[2, 116] = 30.81, p < .001$) ni de l'interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) n'ont été mis en évidence.

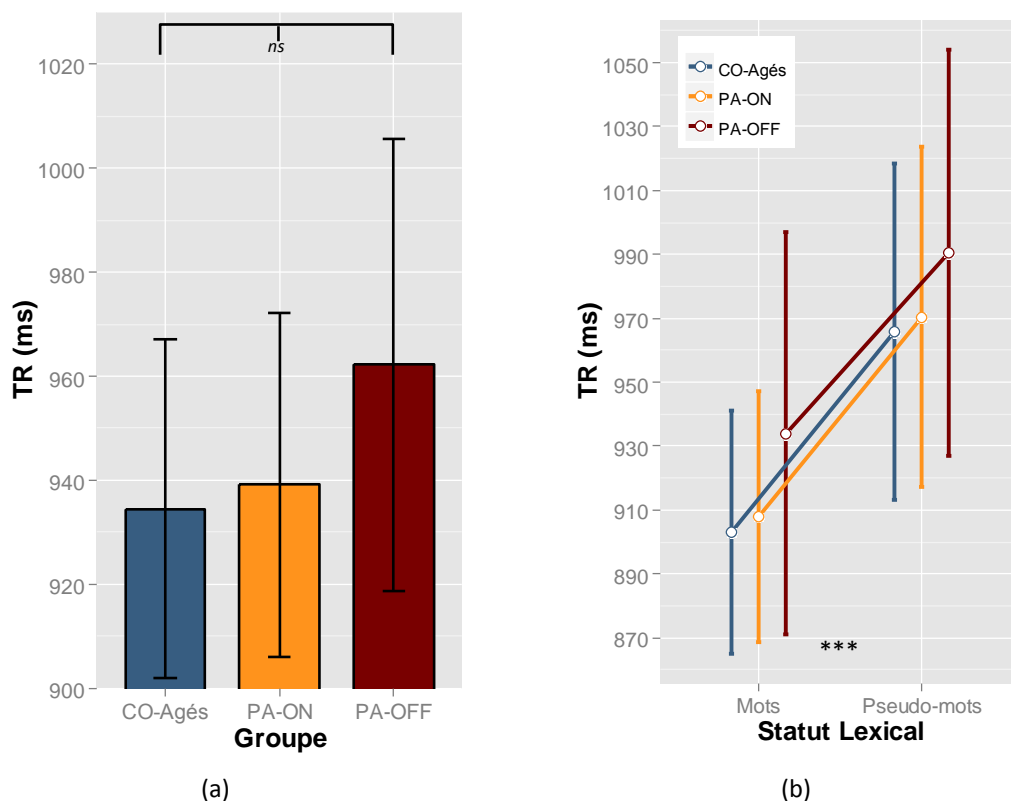


Figure 5.6. Prod-O-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

5.3.4. TR simple et motricité oro-faciale en modalité auditive (TRS-Oro-AUD)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.8. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 6.87 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} = 1000\text{ms}$; $\text{ECV} = 1.50\%$).

Tableau 5.8. TRS-Oro-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)

	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	432 ± 67	Mots	431 ± 75	1
		Pseudo-mots	432 ± 60	

L'analyse des TR ne montre aucun effet principal du Statut Lexical ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 5.9. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 10.37 % des essais a été retiré des analyses (cut-off_{min} < 200ms ; cut-off_{max} > 1200 ms pour le groupe CO-Agés et PA-ON, > 1450 ms pour les groupes PA-ON, PA-OFF, ECV= 3.80 %).

Tableau 5.9. TRS-Oro-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	561 ± 156	Mots	545 ± 151	33
		Pseudo-mots	578 ± 163	
PA-ON	715 ± 214	Mots	693 ± 202	45
		Pseudo-mots	738 ± 230	
PA-OFF	820 ± 204	Mots	803 ± 204	33
		Pseudo-mots	836 ± 210	

L'analyse des TR révèle un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 51] = 27.85, p < .001$; $F_2[2, 116] = 15.86, p < .01$), les mots donnant lieu à une réponse plus rapide (671 ms) que les pseudo-mots (708 ms). Cet effet est significatif pour le groupe PA-ON ($p < .01$), tendanciel pour le groupe CO-Agés ($p = .06$) et absent dans le groupe PA-OFF (Figure 5.7(b)).

Un effet significatif de la variable Groupe ($F_1[2, 51] = 8.35, p < .001$; $F_2[2, 116] = 242.72, p < .001$) est observé. L'analyse *a posteriori* met en évidence que les groupes PA-OFF et PA-ON sont plus lents en moyenne que les CO-Agés ($p < .001$ et $p = .05$, respectivement) (Figure 5.7(a)).

L'interaction Statut Lexical * Groupe ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) n'est pas significative.

L'analyse sur les mots donne lieu à un effet Groupe significatif ($F[2, 53] = 8.83, p < .001$). Les PA-OFF et les PA-ON sont significativement plus lents que les contrôles ($p < .001$ et $p < .05$, respectivement).

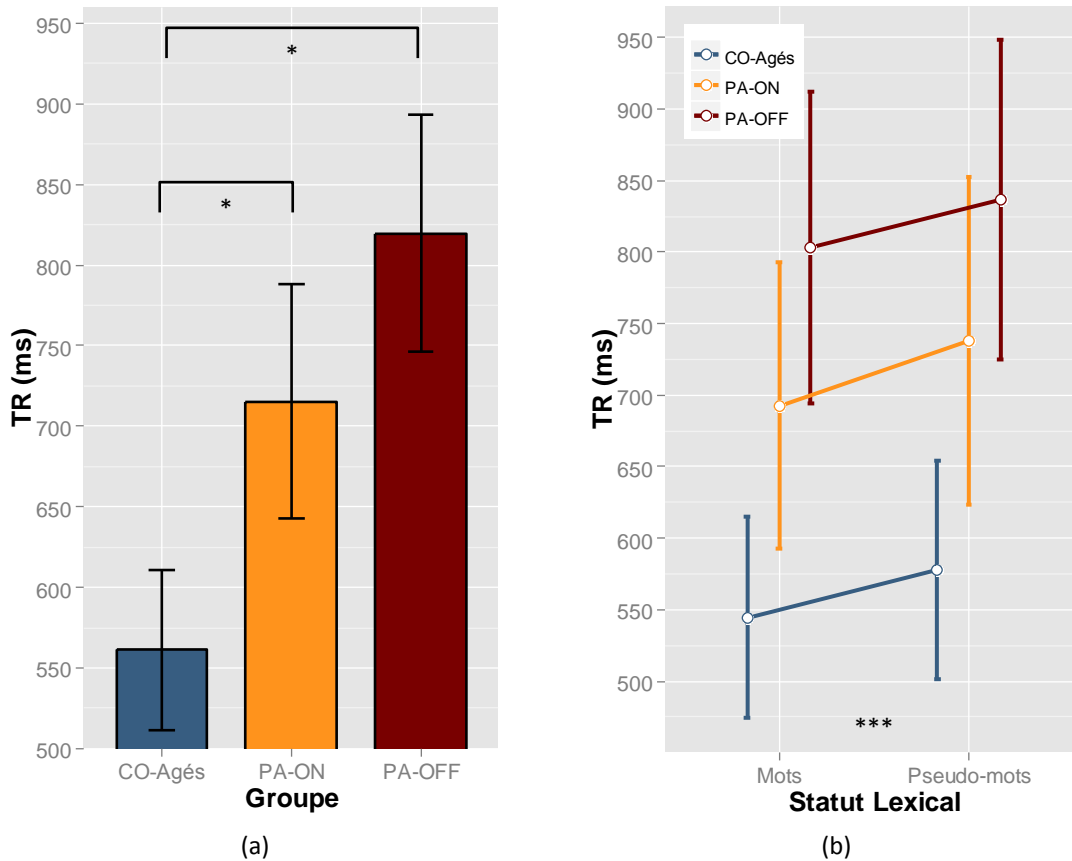


Figure 5.7. TRS-Oro-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

5.4. Discussion

L'objectif de la tâche de production orale (Prod-O) était d'estimer les TR lors de la production orale de mots et pseudo-mots. L'objectif de la TRS qui lui est associée était d'estimer la vitesse d'initiation motrice oro-faciale des sujets. Tous les résultats discutés portent donc sur l'initiation des réponses orales (TR), c.-à-d., les mécanismes de planification/programmation, et non sur leur exécution (TM), c.-à-d., la prononciation des mots. Les réponses verbales données par les sujets ont toutes été enregistrées. Elles recèlent certainement beaucoup d'informations pertinentes au regard des questions qui nous intéressent et seront traitées ultérieurement. Nous commencerons par discuter l'ensemble des résultats obtenus par le groupe des contrôles jeunes, puis nous interpréterons les résultats de chacune des tâches pour les groupes de sujets âgés et patients parkinsoniens.

Pour la décision lexicale, nous avons calculé des variables de second niveau à partir des TR. Nous avons proposé en particulier de calculer le « coût cognitif » impliqué dans les tâches de TDL, en soustrayant le TRS au TR de la TDL, en postulant qu'aucun traitement cognitif n'était réalisé par les participants dans les tâches de TRS et que la réponse à donner est la même. Cela était vrai pour la réponse digitale : ça ne l'est plus pour la réponse orale. En effet, il est délicat de comparer le TR pour prononcer \bA\ dans les tâches de TRS-Oro aux TR pour prononcer les mots/pseudo-mots dans les tâches de

Prod-O, dont les syllabes initiales sont différentes de 'bA' (pour rappel : parmi nos 30 stimuli mots ou pseudo-mots, 23 ont des syllabes initiales différentes). De fait, les motricités inhérentes à la production de ces différentes syllabes (avec des consonnes initiales différentes ; par exemple: occlusives vs. fricatives⁹) impliquent des processus pré-moteurs et moteurs spécifiques à chaque syllabe.

La seule variable de second niveau que nous conserverons dans cette discussion est le « retard de détection AUD » qui sera estimé, comme dans la tâche de décision lexicale, de la façon suivante :

$$\text{retard détection AUD} = [\text{TRS-AUD} - \text{TRS-VIS}]$$

a. Groupe des contrôles jeunes

a.1. Tâche de temps de réaction simple oro-faciale (TRS-Oro)

Dans les tâches de TRS-Oro (VIS et AUD), les participants devaient simplement prononcer le phonème « \bA\ » dès la perception visuelle ou auditive du stimulus. Ils ont réalisé la tâche en 421 ms en modalité visuelle et en 432 ms en modalité auditive. Comme précédemment pour les tâches de TRS-Digit, les sujets jeunes ont donc bien respecté la consigne qui leur avait été donnée et ont répondu très vite dès la présentation des stimuli.

Ils n'ont pas dit \bA\ à la même vitesse quand les stimuli ont été vus et dictés. La différence entre les moyennes de ces deux TR, que nous avons précédemment proposé d'appeler « retard de détection » ($\text{TR}_{\text{TRS-Oro-AUD}} - \text{TR}_{\text{TRS-Oro-VIS}}$), est de 11 ms.

Effet du statut lexical.

A la fois en condition visuelle et auditive, ils n'ont pas de TR différents pour les mots et les pseudo-mots. L'absence d'effet du statut lexical confirme que les sujets contrôles jeunes réalisaient bien la tâche requise et qu'ils n'ont effectué aucun traitement lexical lors de la perception visuelle ou auditive des stimuli. On peut supposer que les traitements perceptifs sont restés limités à un niveau périphérique, c.-à-d., au niveau des traits visuels pour le modèle IA (McClelland & Rumelhart, 1981) et au niveau des traits acoustiques pour le modèle TRACE, (McClelland & Elman, 1986)

a.2. Tâche de production orale (Prod-O)

Lecture à voix haute

En lecture à voix haute, les participants ont réalisé la tâche en moyenne en 593 ms. (moyenne mots = 579 ms ; moyenne pseudo-mots = 606 ms ; soit 28 ms de différence). Les

⁹ Les consonnes occlusives exigent la fermeture complète du conduit vocal avant leur production, se terminant par l'ouverture brutale, ou explosion, du conduit (ex : p, b t, d, k, g). Les consonnes fricatives requièrent un rétrécissement contrôlé du conduit vocal, de l'air passant ainsi pendant la production de la consonne.

TR sont plus longs que pour le TR simple, mais la différence (170 ms en moyenne) n'est pas aussi considérable qu'on aurait pu s'y attendre dans la comparaison entre une tâche de TR de choix et une tâche de TR simple. En effet, dans la tâche de TRS, la réponse systématique \bA\ pouvait être préparée, alors qu'en lecture à voix haute les sujets ne savaient pas quel mot/pseudo-mot ils auraient à prononcer et donc ne pouvaient pas anticiper la préparation motrice oro-faciale. Cette observation suggère que la tâche de TRS choisie n'est pas un contrôle optimal : dire \bA\ quand on voit un mot n'est pas une tâche aussi simple que prévu. Nous reviendrons sur ce point plus loin.

Effet du statut lexical

L'effet du Statut Lexical peut avoir deux causes : l'une perceptive : la voie utilisée pour lire les mots et les pseudo-mots serait différente, l'autre neuro-motrice : les programmes moteurs oraux pour prononcer les pseudo-mots sont moins automatisés que ceux mis en jeu pour prononcer les mots. En effet, les mots se distinguent par plusieurs aspects des pseudo-mots : ils existent dans le lexique phonologique (on les a entendus souvent) et dans le lexique orthographique (on les a vus souvent) et ils ont une représentation sensori-motrice (on les a prononcé souvent et on les a écrit souvent). En ce qui concerne la lecture, Colheart et al. (1978, 2001) ont proposé que le traitement des mots emprunterait la voie directe (lexicale) d'accès au lexique mental alors que le traitement des pseudo-mots emprunterait la voie indirecte (sous-lexicale) d'assemblage, impliquant une conversion graphème-phonème. Le processus de conversion graphème-phonème, plus coûteux cognitivement et plus lent que le processus d'accès direct au lexique ralentirait le traitement des pseudo-mots par rapport à celui des mots. Une nouvelle fois, la présence de cet effet du Statut Lexical dans cette tâche de lecture à haute voix, chez le contrôle jeune, atteste de l'adéquation de la tâche et de nos stimuli pour répondre aux questions posées.

Répétition

En répétition, la tâche était réalisée en moyenne en 864 ms. L'allongement des TR par rapport à la lecture à voix haute (593 ms) s'explique par le fait que les sujets devaient toujours attendre la fin du stimulus sonore pour produire leur réponse.

Effet du statut lexical

Les TR pour les mots ont été plus courts (851 ms) que ceux des pseudo-mots (879 ms). L'effet du Statut Lexical apparaît du même ordre (28 ms) dans les deux modalités. Selon le modèle « TRACE » de McClelland (1986), l'appariement entre le signal auditif et le répertoire du lexique mental faciliterait la répétition des mots. A l'inverse, les pseudo-mots n'appartenant pas à ce répertoire conduiraient à un traitement plus coûteux et rallongeraient le temps d'initiation du mouvement oro-facial. Une nouvelle fois, les participants de ce groupe valident la procédure expérimentale et les stimuli utilisés dans cette tâche. Il sera intéressant de vérifier si cet effet se répercute sur le temps du mouvement articulatoire. On devrait observer un temps de mouvement (de prononciation) plus long pour les pseudo-mots, pour les raisons que nous avons mentionnées précédemment.

b. Groupes de sujets âgés et patients

b.1. Tâche de temps de réaction simple oro-faciale (TRS-Oro)

Les groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF ont répondu \bA\ en 447 ms, 496 ms et 556 ms, respectivement. L'effet groupe était clairement significatif, montrant que les TR des PA-OFF étaient plus lents que ceux des CO-Agés. De plus les TR des PA-ON avait tendance à être également plus longs que ceux des CO-Agés.

En présentation visuelle (TRS-Oro-VIS), l'analyse des réponses pour les mots montre que les PA-OFF semblent présenter une akinésie nette relativement aux CO-âgés, que nous estimons à 100ms (TRS-Digit-VIS-Mots_{PA-OFF} - TRS-Digit-VIS-Mots_{CO-Agés}). Les PA-ON ne se distinguent pas des CO-Agés : la différence (43 ms) n'est pas significative. Les patients OFF sont donc nettement plus lents pour dire \bA\ que les CO-âgés ; les PA-On ont un statut intermédiaire. Le traitement pharmacologique a très certainement un effet positif chez ces patients.

En présentation auditive (TRS-Oro-AUD), les participants des groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF réalisaient la tâche en moyenne en 561 ms, 715 ms et 820 ms. L'analyse des réponses données pour les mots a mis en évidence un effet significatif du groupe : les deux groupes de patients différaient des CO-Agés. La lenteur par rapport aux sujets contrôles est manifeste chez les deux groupes de patients (258 ms pour les PA-OFF et 148 ms pour les PA-ON). Ce ralentissement est bien supérieur à celui estimé dans la condition précédente en présentation visuelle des stimuli : les retards de détection AUD calculés en soustrayant les TRS-VIS aux TRS-AUD sont rapportés dans le tableau 5.10.

Tableau 5.10. Comparatif des retards de détection dans les deux tâches de TRS avec réponses digitale et orale

	CO-jeunes	CO-âgés	PA-ON	PA-OFF
Réponse digitale	48	127	135	188
Réponse orale	11	114	219	264

Donc, en première analyse, on pourrait conclure à une akinésie des patients. Cependant, les retards de détection AUD suggèrent que la lenteur des patients relève d'autre chose que d'une simple akinésie. Concernant les PA-ON, un tel ralentissement n'est pas systématiquement retrouvé, comme par exemple dans l'étude de Ludlow, Connor & Bassich (1987) qui ne montre pas de lenteur d'initiation oro-faciale dans une tâche de TRS-Oro-AUD à la suite d'un bip auditif.

b.2. Tâche de production orale (Prod-O)

Lecture à voix haute

La tâche de lecture à voix haute a été réalisée en moyenne en 621 ms pour le groupe CO-Agés, 660ms pour les PA-ON et 683 ms pour les PA-OFF. La comparaison inter-groupes pour les mots n'a pas révélé de différences significatives. On peut en conclure que, dans

cette tâche, les patients ne sont pas plus lents que les contrôles. Cette observation semble conforme aux résultats précédemment observés par Ho et al. (1998) qui ont montré dans une tâche de lecture de mots isolés à voix haute que des patients parkinsoniens sous médication ne présentaient pas d'akinésie particulière en comparaison avec un groupe de contrôle âgé. Ces auteurs précisait que leurs résultats étaient en accord avec la proposition de Ludlow et al. (1987), à savoir que dans la parole, le TR n'est pas altéré. Ainsi les patients peuvent préparer normalement les programmes moteurs de la parole.

La comparaison inter-groupes sur les pseudo-mots a montré que ceux-ci ont été initiés plus rapidement dans le groupe des contrôles âgés que chez les PA-ON et les PA-OFF. Ainsi, il semble que l'on retrouve aussi dans cette tâche une difficulté particulière du traitement des pseudo-mots. Cette difficulté concernerait cette fois les deux groupes de patients, PA-ON et PA-OFF.

On peut conclure que, en présentation visuelle des stimuli, les patients ne présentent pas d'akinésie, même si une lenteur est observée dans la tâche de TRS-Oro-VIS chez les PA-OFF. Cette lenteur peut être attribuable à une autre cause qu'une akinésie de la motricité oro-faciale car aucune akinésie n'a été mise en évidence lors de la production de mots.

Effet du Statut Lexical

Bien qu'ils ne soient pas plus lents à réagir pour les mots, il est à noter que les PA-OFF ont fait significativement plus d'erreurs de lecture que les CO-Agés. Ils semblent donc bien avoir un problème de lecture, en particulier pour les pseudo-mots. L'effet du Statut Lexical dans la lecture à voix haute peut s'interpréter à partir du modèle de double voie de Colheart et al. (1978, 2001). Comme déjà mentionné, ce dernier postule que le traitement des mots implique la voie directe d'accès au lexique alors que le traitement des pseudo-mots implique la voie indirecte (sous-lexicale). Ainsi, ces résultats sur les TR et sur les erreurs mettent en évidence un trouble spécifique de la lecture à voix haute chez les patients parkinsoniens sans médication. Les processus régissant le traitement des pseudo-mots et leur conversion grapho-phonémique semblent altérés dans la MP. Bien entendu, pour confirmer ce résultat, il nous faudra déterminer si le temps de prononciation des mots et pseudo-mots diffère selon les groupes : si tel était le cas, alors ce serait un indice supplémentaire suggérant que la voie d'assemblage est altérée dans la MP.

Répétition

La tâche de répétition a été réalisée en moyenne en 934 ms pour le groupe CO-Agés, 939 ms pour les PA-ON et 962 ms pour les PA-OFF. Aucune différence significative n'a été observée entre ces groupes, ni pour les mots, ni pour les pseudo-mots. Aucune akinésie n'est révélée dans cette tâche chez les patients, à l'inverse des résultats de la TRS-Oro-AUD associée ayant montré que les PA-OFF et les PA-ON étaient significativement plus lents que les contrôles. Dans la tâche de répétition, les TR sont aussi sensiblement plus long que dans la tâche de lecture, ce qui était prévisible puisque les sujets devaient attendre la fin du stimulus auditif pour le répéter.

Effet du Statut Lexical

L'effet du Statut Lexical était similaire dans chacun des groupes : les participants des groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF répétaient plus rapidement les mots que les pseudo-mots. Une fois encore, le modèle « TRACE » de McClelland (1986), explique cet effet : l'appariement entre le signal auditif et le répertoire du lexique mental faciliterait la répétition des mots. A l'inverse, les pseudo-mots étant inconnus dans ce répertoire, ils conduiraient à un traitement plus coûteux qui rallongerait le temps d'initiation du mouvement oro-facial. Mais, encore une fois, il se peut que cette lenteur à l'initiation soit aussi due à l'absence de programmes moteurs mémorisés pour prononcer les pseudo-mots.

Indirectement, la tâche de répétition nous permettait aussi d'estimer l'intégrité du système auditif des participants, ces derniers n'ayant qu'à répéter ce qu'ils avaient entendu. Les CO-Agés ont fait moins d'erreurs sur les mots (1.50 %) que les PA-ON (2.04 %) et les PA-OFF (2.96 %). Pour les pseudo-mots les pourcentages d'erreurs des 3 groupes étaient comparables.

c. Conclusions

c.1. Les patients sont-ils akinétiques ?

La réponse à cette question serait 'oui' si on en juge par les résultats de la situation la plus simple : TRS-VIS où le retard des PA-OFF par rapport aux sujets contrôles âgés est de 100 ms (significatif) et celui des PA-ON 34 ms (non-significatif). Toutefois, en modalité auditive, ces retards passent à 258 ms et 148 ms pour ces deux groupes. L'akinésie serait donc anormalement élevée en modalité auditive relativement à la modalité visuelle, alors que la sortie motrice est identique. Si les patients parkinsoniens présentaient une simple akinésie de la motricité oro-faciale, cette lenteur aurait dû être similaire dans les tâches de TRS-Oro que ce soit en modalité VIS ou AUD. Il doit donc y avoir une cause non motrice à l'allongement du TRS et cette cause peut être recherchée dans leur perception des stimuli auditifs qui serait aussi déficitaire.

c.2. Les patients ont-ils des déficits auditifs?

Si nous calculons le « retard de détection AUD » ($\text{TRS-Oro-AUD} - \text{TRS-Oro-VIS}$), il est de 11 ms chez les CO-Jeunes, 114 ms chez les CO-Agés, 219 ms chez les PA-ON et 264 ms chez les PA-OFF. Ce retard est donc bien plus grand chez les sujets contrôles âgés par rapport aux sujets jeunes d'une part, et encore plus exacerbé dans nos groupes de patients parkinsoniens par rapport aux sujets contrôles âgés. Comme évoqué dans la tâche de décision lexicale, il apparaît raisonnable de considérer qu'une altération de l'acuité auditive chez les personnes âgées, et plus particulièrement chez les patients parkinsoniens, puisse contribuer au ralentissement de détection auditive. Ces difficultés de perception auditive se révéleraient à la fois sur le TRS (difficulté à percevoir clairement le début du signal auditif) et sur le nombre d'erreurs des patients parkinsoniens. Il est aussi important de souligner que d'un point de vue physiopathologique, il a été évoqué très récemment que des mécanismes d'adaptation propres à l'effort de parole relevaient principalement de déficits

de représentations phonologiques (Arnold et al., 2014). En effet, ces auteurs mettent en avant que les déficits de voix et parole dans la MP sont associés à trois phénomènes principaux : (1) une diminution de l' « énergie » nécessaire à la production de parole ; (2) une diminution du contrôle du feedback auditif externe (participant à la mise en place et au maintien de l'hypophonie) ; et (3) une diminution des représentations motrices de la parole (Arnold et al., 2014). Il est raisonnable de penser que le deuxième point participe activement à l'aggravation de la presbycusie des patients parkinsoniens.

Néanmoins, un déficit auditif des patients parkinsoniens, bien qu'il soit présent, n'est peut-être pas la seule cause du ralentissement observé dans cette tâche. Nous avons rapporté dans le tableau 5.10 les « retards de détection » [TRS AUD – TRS VIS] calculés dans les tâches de TRS digitale et orale pour les 4 groupes. En toute rigueur, ce retard devrait être très proche pour les deux tâches puisqu'il ne tient pas compte de la réponse donnée. En outre, s'il s'agit vraiment d'un problème auditif, il devrait être le même dans les deux tâches. En fait, on peut constater que c'est à peu près le cas pour les contrôles jeunes et âgés. En revanche, les deux groupes de patients semblent avoir un problème spécifique avec la tâche de production orale : ils ont un ralentissement bien plus important quand il s'agit de dire « ba » dès qu'un mot ou un pseudo-mot est entendu. Nous proposons une autre raison pour expliquer cela : elle fait appel à la congruence/incongruence entre le stimulus et la réponse. En effet, contrairement à la réponse digitale qui est 'neutre' par rapport au stimulus, la réponse vocale est très directement reliée aux stimuli qui ont été présentés. Là encore, on peut évoquer un « effet Stroop » entre les stimuli et la réponse auquel les parkinsoniens ont l'air beaucoup plus sensibles que les sujets contrôles, comme déjà observé dans les tâches de TRS en décision lexicale. En d'autres termes, tout laisse penser que les parkinsoniens ne parviennent pas à inhiber le traitement du stimulus, même quand celui-ci est inutile. Dès lors, nous pouvons faire l'hypothèse que les patients parkinsoniens avec et sans traitement médicamenteux ont été mis dans une situation où ils devaient inhiber une action très automatique, car familière, qui consiste à répéter le mot entendu, au profit d'une action moins naturelle (la production du phonème « ba »). De plus, tous les participants ont réalisé la tâche de TRS-Oro-AUD après la tâche de répétition (PROD-O-AUD). Les participants étaient donc habitués à répéter le plus rapidement possible les stimuli présentés auditivement. La succession de ces deux tâches pourrait avoir intensifié une certaine automatiser de la réponse, c'est-à-dire la répétition.

Pour résumer, l'augmentation des TR-Oro-AUD des patients parkinsoniens pourraient correspondre simultanément à : (1) un déficit de perception auditive ; (2) une akinésie oro-faciale ; (3) et un déficit d'inhibition d'une tâche collatérale (secondaire) qui interfère avec la tâche principale à réaliser.

Le ralentissement observé pour répondre « ba » en condition VIS pourrait s'expliquer par la même difficulté à inhiber la lecture à voix haute. D'après les modèles IA (McClelland et al., 1981) et DRC (Colheart et al., 1978, 2001), la reconnaissance et la lecture d'un mot est un phénomène irrépressible et automatique. Une partie des ressources cognitives est donc allouée à ce traitement automatique. Lorsque la tâche nécessite l'inhibition de ce processus, cela implique l'intervention d'autres ressources permettant sa désactivation. Si nous postulons qu'un tel traitement automatique doit être inhibé pour permettre la prononciation du phonème « ba », cela rend cette tâche de TRS

particulièrement complexe. En effet, elle présente une incongruence entre la réponse à fournir dans la motricité oro-faciale et une réponse automatique liée la perception et lecture du stimulus, notamment au niveau de la première syllabe (par exemple. prononcer \bA\ alors que l'on lit [JETON]). Dans la tâche de TRS-Oro-VIS, seul le groupe des PA-OFF est significativement plus lent que les sujets contrôles. Il est donc vraisemblable que les patients aient eu du mal à inhiber le processus irrépressible de lecture du stimulus et ce, particulièrement lorsqu'ils n'étaient pas sous médication. Ainsi, même si cette tâche de TR était par définition « plus simple » (aucun traitement cognitif requis), on s'aperçoit qu'elle était réalisée avec une plus grande difficulté par les patients. Cela pourrait s'apparenter à l'effet provoqué par la tâche de « Stroop » (Stroop, 1935). Lorsqu'un mot était perçu, le participant ne devait pas lire ce mot, mais toujours prononcer le même phonème. Il y avait donc conflit entre le stimulus perceptif et la réponse attendue ; la tâche nécessitait donc l'inhibition de la lecture du mot. A nouveau, ce conflit semble être facilement résolu par les CO-Agés. En revanche, il complexifiait fortement la tâche pour les patients parkinsoniens non-médicamentés qui ne parviendraient pas à inhiber ce traitement irrépressible de l'information lexicale non pertinente pour la tâche en cours. Cette hypothèse permettrait aussi d'expliquer la présence tendancielle du Statut Lexical en TRS-Oro-VIS. Nous savons que la perception d'un stimulus visuel active de manière automatique et passive les processus au sein du lexique mental (McClelland & Rumelhart, 1981). Ce processus peut être très rapide après la présentation du stimulus visuel (Hauk et al., 2006).

Pour conclure, nous proposons que dans les tâches de TRS-Oro, le ralentissement des patients parkinsoniens OFF-médication pourrait d'une presbycousie (quand le stimulus est dicté) et d'un déficit d'inhibition de traitements automatiques et parasites (la lecture et la répétition). Dans le même ordre d'idée, il est connu que les patients parkinsoniens ont des déficits importants dans la réalisation de double-tâche (Brown & Marsden, 1991). Un tel déficit d'inhibition pourrait n'être visible quantitativement que dans le groupe de PA-OFF, mais la présence tendancielle d'un effet du Statut Lexical général nous fait penser qu'il existe aussi dans les autres groupes, mais qu'il est plus rapidement inhibé.

Pour confirmer ou infirmer cette hypothèse de défaut d'inhibition, nous pourrions comparer le TRS-Oro des mots et pseudo-mots avec le TRS-Oro pour un stimulus imprononçable en VIS (par exemple : « ##### ») ou pour un simple signal sonore (un « bip ») en modalité auditive. Si l'effet observé dans notre expérience relève réellement d'un défaut d'inhibition du processus automatique de lecture, on devrait alors observer des TRS plus courts pour la chaîne de caractères que pour les mots/pseudo-mots. En outre, cette réduction des TR devrait être plus marquée chez les patients sans médication.

Enfin, bien qu'aucune lenteur motrice des patients parkinsoniens ne se manifeste dans les tâches de lecture à voix haute et de répétition, nos résultats mettent néanmoins en évidence une altération des processus sous-tendant la lecture des pseudo-mots. Il sera important de vérifier ce résultat en étudiant le temps de prononciation des mots et pseudo-mots.

Chapitre 6. Tâche de production écrite

6.1. Cadre conceptuel

Dès 1817, James Parkinson rapporte des difficultés précoces de l'écriture chez certains de ses patients, difficultés observables avant même l'apparition des premiers symptômes moteurs. Depuis cette observation princeps, les troubles de l'écriture dans la MP sont décrits à travers le XX^{ème} siècle sous la forme du symptôme dit « micrographie » (Bernhard, 1924; Bing, 1923; Froment, 1921; McLennan, Nakano, Tyler, & Schwab, 1972; Wilson, 1925). Toutefois, les troubles de l'écriture dans la MP ont été relativement peu étudiés jusqu'à présent (Letanneux et al., 2014). Ils ne sont d'ailleurs pas inclus dans le diagnostic de la maladie, bien qu'un nombre croissant d'auteurs argumentent en faveur de leur possible statut de bio-marqueur de la MP (Lange et al., 2006; Letanneux et al., 2014; McLennan et al., 1972; Phillips, Stelmach, & Teasdale, 1991; Rosenblum, Samuel, Zlotnik, Erikh, & Schlesinger, 2013; Saunders-Pullman et al., 2008). En effet, l'écriture est une activité motricité fine, incluant de fortes contraintes de précision et nécessitant une grande expertise. Elle apparaît ainsi particulièrement vulnérable chez les patients parkinsoniens.

Wilson (1925) fut parmi les premiers à définir la micrographie comme « une réduction évidente de la taille des lettres du scripteur en comparaison avec sa calligraphie avant le développement d'une lésion organique » (notre traduction, p. 5). Déjà, il distinguait deux types de micrographie : une 1^{ère} dite « constante » (*consistent micrographia*), caractérisant une écriture de taille anormalement petite ; une 2^{de} dite « progressive » (*progressive micrographia*), qui se traduit par une incapacité à maintenir une taille normale des lettres, celles-ci devenant de plus en plus petites à mesure que la main progresse vers la fin de la ligne. Ces deux caractéristiques sont néanmoins rarement distinguées dans la littérature (Gangadhar et al., 2009; Kim, Lee, Park, Lee, & Na, 2005; Ling, Massey, Lees, Brown, & Day, 2012; Van Gemmert, Teulings, & Stelmach, 2001; Wilson, 1925). Il est difficile d'établir un pourcentage précis de l'occurrence de la micrographie dans la MP. Son estimation varie de 10 à 15% (McLennan et al., 1972), 29% (Contreras-Vidal et al., 1995), 44% (Kim et al., 2005), à plus de 50 % (Shukla et al., 2012). Cela résulte notamment de la variabilité des méthodes de collecte de données (papier-crayon *vs.* tablette graphique) et de leurs analyses. Dans l'ensemble, on estime que moins de la moitié des patients présentent une micrographie (Letanneux et al., 2014).

La micrographie est relativement facile à détecter avec des outils classiques (papier et crayon) et les premières études se sont focalisées sur les traces écrites, c'est à dire le produit statique des mouvements d'écriture (Letanneux et al., 2014). Aujourd'hui cependant, grâce au développement des tablettes graphiques et de logiciels appropriés, plusieurs variables du mouvement d'écriture sont accessibles pour son évaluation, permettant une nouvelle caractérisation du processus d'écriture, c.-à-d., l'analyse du mouvement qui génère la trace. Un champ disciplinaire (la graphonomie) a pour objectif d'étudier les aspects moteurs de l'écriture (Thomassen, Van Galen, & Keuss, 1983). Dans

une récente méta-analyse, nous avons questionné la pertinence de l'utilisation du terme « micrographie » comme symptôme définissant les troubles de l'écriture chez les patients parkinsoniens (Letanneux et al., 2014). Pour ce faire, nous avons identifié et analysé systématiquement une 40^{aine} d'études, et nous avons rapporté leurs résultats en distinguant les variables spatio-temporelles (taille de l'écrit, durée de l'écriture) et les variables cinématiques (vitesse, fluence). Nous avons ainsi montré qu'au-delà des déficits relatifs à la taille d'écriture, une proportion encore plus importante de recherches montrait un trouble des mouvements d'écriture (c.-à-d., troubles de la durée, de la cinématique, vitesse, accélération...) et de sa fluence. Constatant que le terme « micrographie », initialement utilisé pour décrire tous les aspects déficitaires de l'écriture chez le patient parkinsonien (Bidet-Ildei, Pollak, Kandel, Fraix, & Orliaguet, 2011; Broderick, Van Gemmert, Shill, & Stelmach, 2009; Contreras-Vidal, Teulings, & Stelmach, 1995; Lewitt, 1983; Margolin, 1984; McLennan et al., 1972; Teulings & Stelmach, 1991), ne rendait pas compte de l'ensemble du spectre de troubles moteurs qui le composent, nous avons alors proposé une dénomination plus appropriée de ce symptôme sous le terme de « dysgraphie parkinsonienne » (*Parkinson's Disease dysgraphia*).

Dans une récente méta-analyse d'études en neuro-imagerie, Planton *et al.* (2013) décrivent l'implication d'un vaste réseau cérébral spécifiquement lié à la production du langage écrit chez le sujet sain qu'ils dénomment : « le cerveau de l'écriture ». Ce réseau inclut différentes régions corticales et sous-corticales, situées principalement dans l'hémisphère gauche. Un premier ensemble comprend des régions spécifiques de l'écriture (sillon frontal supérieur et gyrus frontal médian gauches, sillons intra-pariétal et pariétal supérieur gauches, cervelet droit). D'autres ensembles moins spécifiques, principalement latéralisées à gauche, incluent les structures motrices (cortex sensorimoteur et moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le thalamus et le putamen) et des structures impliquées dans les traitements linguistiques (cortex prémoteur ventral et postérieur / cortex temporal inférieur). Conformément aux circuits cortico-sous-corticaux des modèles définis dans les années 90 (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1991; Obeso et al., 2000), de nombreuses régions du « cerveau de l'écriture » pourraient être affectées dans la MP. A notre connaissance, il n'existe que deux modèles ayant essayé d'intégrer le dysfonctionnement des NGC pour expliquer l'origine des troubles de l'écriture dans la MP (pour revue, Helie, Chakravarthy, & Moustafa, 2013). Le premier (Contreras-Vidal et Stelmach, 1995) est une extension du modèle VITE-WRITE (Bullock, Grossberg, & Mannes, 1993), associée au réseau des NGC. Dans ce modèle, l'altération des signaux pallido-thalamiques (déséquilibre entre les signaux de sortie des voies directes et indirectes), résultant de la déplétion dopaminergique, affecterait à la fois l'initiation et la vitesse du mouvement. Le second modèle (Gangadhar et al., 2009; Gangadhar, Joseph, & Chakravarthy, 2008) se base sur le rôle de la dynamique entre le noyau sous-thalamique et le pallidum externe (Helie et al., 2013). Selon les simulations réalisées dans ce modèle, des oscillations particulières de décharges neuronales seraient à l'origine des variations de vitesse et de la diminution de la taille d'écriture des patients parkinsoniens, dont l'origine serait donc la déplétion dopaminergique. Enfin, quelques études ont proposé que d'autres dégénérescences non-dopaminergiques puissent influencer la motricité des patients parkinsoniens et ont suggéré que la dysgraphie parkinsonienne pouvait être également liée à un dysfonctionnement du système extra-striatal (Oliveira, Gurd, Nixon, Marshall, & Passingham, 1997; Ondo & Satija, 2007).

A notre connaissance, il n'existe que 2 études qui se sont intéressées à un possible impact des troubles cognitifs sur l'écriture des patients parkinsoniens (Van Gemmert, Teulings, & Stelmach, 1998; Van Gemmert et al., 2001). Van Gemmert *et al.* (1998) ont demandé à 9 patients parkinsoniens, 9 contrôles âgés et 9 contrôles jeunes d'effectuer une tâche de production écrite en situation de double tâche : ils devaient continuellement écrire « *The leveler leveled all levels* » pendant 1 minute et 45 secondes dans une des conditions suivantes : (1) en ignorant des chiffres présentés auditivement, (2) en répétant à voix haute ces chiffres, et (3) en soustrayant 2 à ces chiffres. Une 4^{ème} condition, sans double tâche, constituait la condition contrôle. Dans la condition de double tâche « répétition de chiffre à voix haute » et contrairement aux sujets contrôles, un allongement de la durée du mouvement de l'écrit et une diminution de sa fluidité était observé chez les patients. De plus, ces patients ne réduisaient pas la taille de leur écriture dans la condition de soustraction. Les auteurs n'ont conclu que seule la double sollicitation du système moteur (répéter à voix haute et écrire) impactait significativement le mouvement d'écriture des patients. Van Gemmert *et al.* (2001) ont répliqué ces résultats en montrant que lorsque le nombre de mots à écrire augmentait, les patients parkinsoniens avaient tendance à réduire la taille des premières lettres du pattern (*elll*), les sujets contrôles âgés ne présentaient pas cet effet. Ces auteurs ont alors proposé que les patients compensent l'augmentation du nombre de traitements cognitifs simultanés dans le système par une réduction de la taille des lettres.

Une seule étude rapporte un lien entre trouble de l'écriture, MP et langage : Yazawa *et al.* (2003) ont relaté le cas d'un japonais, ancien professeur d'anglais, présentant une micrographie plus prononcée dans sa langue maternelle que dans sa langue seconde. Les recherches sur l'écriture dans la MP ont majoritairement concerné les effets du dysfonctionnement proprement moteur. A notre connaissance, les troubles cognitifs impliqués dans l'écriture n'ont pas été abordés expérimentalement par la communauté scientifique s'intéressant à la MP.

6.2. Procédure

a. Tâche de production écrite (Prod-E)

L'objectif de la tâche de production à l'écrit (Prod-E) était d'estimer les TR lors de l'écriture de mots et pseudo-mots. Les participants devaient écrire en lettres majuscules les stimuli qu'ils voyaient à l'écran (copie) ou entendaient (dictée). L'intérêt de l'écriture en capitales était double :

- normaliser le style des participants ;
- tenter de réduire la micrographie que pouvait présenter certains sujets parkinsoniens.

Comme précisé précédemment (Chapitre 3), il était demandé au sujet de poser le stylo sur la feuille de réponse avant chaque essai et de n'initier son mouvement d'écriture qu'à partir du moment où le stimulus était présenté visuellement ou auditivement. Le TR d'écriture à ainsi été défini comme le délai entre l'apparition du stimulus et le début de la trace écrite. Il comprenait dès lors les latences conjointes du lever initial du stylo à partir du point de départ et du déplacement « en l'air » jusqu'à l'appui correspondant au début de l'écriture de la 1^{ère} lettre du mot ou du pseudo-mot (Annexe 6).

Dans la modalité VIS, pour chaque essai, une croix de fixation apparaissait au centre de l'écran durant 1000ms. Dans la modalité AUD, c'était le même « bip » sonore de 100ms qui fixait l'attention. A l'inverse des autres expérimentations, aucun SOA n'a pu être introduit dans cette tâche. En effet, le logiciel Movalyzer® que nous avons utilisé n'a pas été initialement développé pour réaliser des expérimentations basées sur la chronométrie mentale. Immédiatement après ces événements de fixation attentionnelle, la cible apparaissait (Figure 6.1). Après la lecture des consignes et la phase d'entraînement (4 essais), l'expérimentateur fixait pour chaque sujet, individuellement, le temps d'enregistrement pour chaque stimulus. Cette durée variait entre 4 et 10 secondes en fonction des participants et de leur vitesse d'écriture. Dès le temps d'enregistrement écoulé, un nouvel essai débutait. Chaque sujet voyait (ou entendait) tous les items dans un ordre aléatoire. La durée de passation était d'environ 10 minutes pour les 60 items présentés (30 mots, 30 pseudo-mots).

b. Temps de réaction simple et motricité manuelle (TRS-Man)

L'objectif de la tâche de Temps de réaction Simple (TRS) qui lui est associé était similaire à celle décrite dans les deux tâches précédentes: estimer la latence motrice des sujets. Pour ce faire, nous avons demandé aux participants de tracer un trait oblique (/) de bas en haut, sur la feuille de réponse, au lieu d'écrire (cf. Annexe 7), dès la présentation visuelle ou auditive du mot ou du pseudo-mot. Cette mesure de la latence d'initiation d'un geste graphique très simple a été considérée comme la condition contrôle de la tâche de Prod-E. Elle permet une quantification des déficits proprement moteurs des participants parkinsoniens.

Après lecture des consignes, les participants réalisaient 6 essais d'entraînement avant de passer à la phase d'expérimentation proprement dite. La durée d'un essai variait de 2 à 4 secondes en fonction du participant. La procédure était identique à celle présentée ci-dessus (Figure 6.1). La durée de passation était d'environ 2 minutes pour 20 items (10 mots, 10 pseudo-mots).

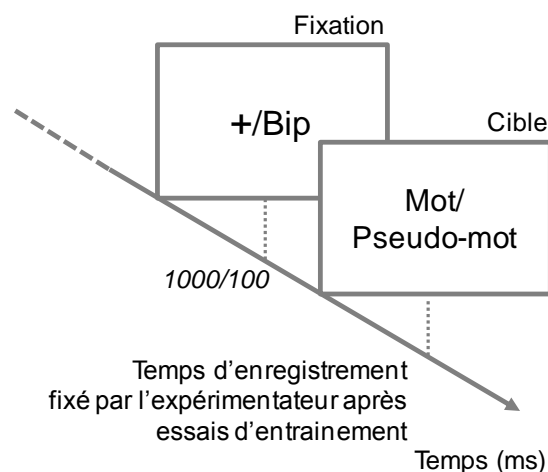


Figure 6.1. Schématisation de la tâche de Prod-E et de TRS-Man en modalité VIS et AUD.

c. Essais retirés et erreurs

La procédure exigeant du participant de poser son stylo sur la feuille réponse avant chaque essai et de n'initier son mouvement d'écriture qu'à partir du moment où le stimulus apparaissait visuellement ou auditivement n'a pas toujours été respectée par les sujets. Les essais concernés ont été supprimés des analyses à partir d'un algorithme vérifiant l'existence d'un contact du stylet sur la tablette graphique pour les segments 1 et 3, et l'absence de contact pour le segment 2 (Figure 3.6, page 44). L'acronyme EP (erreur de procédure) fait référence à ces données supprimées. D'autres erreurs de production ont aussi été retirées des analyses selon les critères suivants :

- (1) pour les mots et pour les pseudo-mots, toutes les *erreurs phonologiques* sur la 1^{ère} syllabe (FATON pour SATON) ou sur la 2^{nde} syllabe (BILOT pour BILAN) ont été supprimées ;
- (2) pour les mots, toutes les *erreurs orthographiques* ont été supprimées ;
- (3) pour les pseudo-mots, nous avons accepté les *erreurs orthographiques* lorsqu'elles ne portaient que sur la 2^{nde} syllabe et qu'elles n'avaient pas de conséquences phonologiques (VELAY pour VELET). En revanche, quand la 1^{ère} syllabe était mal orthographiée, même sans conséquence phonologique nous avons écarté l'essai (JELON pour GELON).

d. Participants

Le groupe CO-Jeunes comptait 40 participants.

Deux sujets du groupe PA-OFF ont été écartés de la tâche de Prod-E en modalité visuelle (et consécutivement de la tâche de TRS-Man-VIS), fixant le nombre de participants à 53 sujets dans le groupe de contrôles âgés et de patients ($N_{CO-Agés}=20$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=15$). Pour l'un d'entre eux, cela résultait d'un problème matériel lors de l'expérimentation (panne d'encre dans le stylet Ink Pen). L'autre participant présentait quant à lui une micrographie très, trop sévère. Par ailleurs, deux sujets n'ont réalisé que la moitié de la tâche, jugée trop complexe, mais ont été maintenus dans les analyses.

Quatre sujets du groupe PA-OFF et un sujet du groupe CO-Agés ont été écartés des analyses de la Prod-E en modalité auditive (et consécutivement de la tâche de TRS-Man-AUD), fixant le nombre de participants à 50 sujets dans le groupe de contrôles âgés et de patients ($N_{CO-Agés}=19$, $N_{PA-ON}=18$, $N_{PA-OFF}=13$). Les raisons évoquées sont les mêmes que précédemment pour les 2 mêmes sujets PA-OFF. Par ailleurs, il s'est révélé impossible de récupérer les données d'un sujet à la suite d'un problème informatique. Aussi, au vu des troubles auditifs très importants d'un autre sujet, ce participant a été exclu de l'analyse. Enfin, le sujet du groupe CO-Agés présentait des productions dont la moyenne était supérieure à 3 E-T par rapport à la moyenne de l'ensemble du groupe.

6.3. Résultats

6.3.1. Tâche de production écrite en modalité visuelle (Prod-E-VIS)

Dans la tâche de production écrite en présentation visuelle, les sujets devaient lire le stimulus et l'écrire. Nous parlerons par souci de simplification de copie pour cette tâche.

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.1. Nous avons retiré les valeurs correspondant aux erreurs (0.25 %), aux EP (2.51 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 300\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 1600\text{ms}$). Un total de 7.70% des essais a été retiré des analyses à la fin de cette procédure.

	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	812 ± 141	0.25 %	Mots	0.25 %	807 ± 139	11
			Pseudo-mots	0.25 %	818 ± 145	

Le pourcentage de détections correctes étant proche de 100 % pour l'ensemble des conditions ($M = 99.75\%$), aucune analyse statistique n'a été conduite sur cette mesure. L'analyse sur les TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 5.57, p < .05$; $F_2[1, 58] = 7.55, p < .01$), mettant en évidence que les TR étaient plus courts pour les mots (807 ms) que pour les pseudo-mots (818 ms) (Figure 6.2).

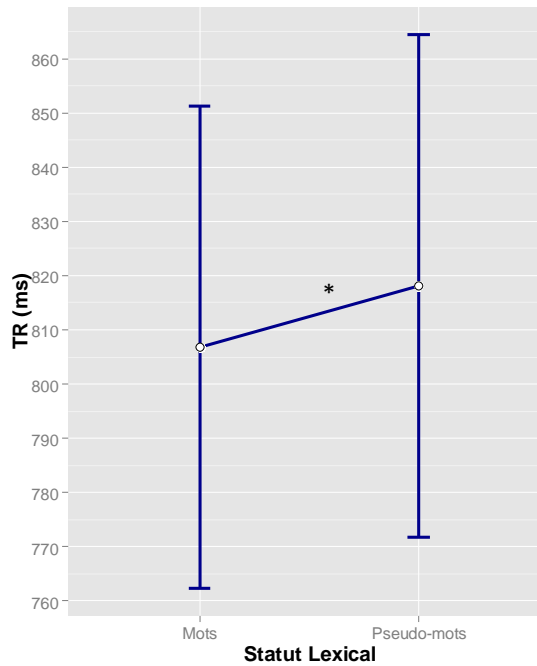


Figure 6.2. Prod-E-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.2. Les erreurs (0.19 %), les EP (5.25 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 300\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2200\text{ ms}$ pour les groupes CO-Agés et PA-ON, $> 2500\text{ ms}$ pour le groupe PA-OFF) ont été retirées des analyses. Un total de 10.35% des essais a été écarté des analyses à la fin de la procédure.

Tableau 6.2. Prod-E-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	1008 ± 212	0 %	Mots	0%	994 ± 205	28
			Pseudo-mots	0%	1022 ± 223	
PA-ON	1131 ± 184	~ 0 %	Mots	~ 0%	1115 ± 175	35
			Pseudo-mots	~ 0%	1149 ± 197	
PA-OFF	1135 ± 215	~ 0 %	Mots	~ 0%	1117 ± 210	38
			Pseudo-mots	~ 0%	1155 ± 225	

Le pourcentage de production correctes étant proche de 100 % pour l'ensemble des conditions ($M = 99.81\%$), aucune analyse statistique n'a été effectuée sur cette mesure.

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 50] = 28.27, p < .001$; $F_2[1, 58] = 22.11, p < .001$), où les TR étaient plus courts pour les mots (1069 ms) que pour les pseudo-mots (1102 ms) (Figure 6.3(b)). Cet effet est significatif pour les groupes PA-ON et PA-OFF ($p < .05$) et tendanciel pour le groupe CO-Agés ($p = .08$).

Aucun effet Groupe ($F_1[1, 50] = 2.33, ns$; $F_2[2, 116] = 246.7, p < .001$), ou d'interaction Statut Lexical *Groupe n'a été observé ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) (Figure 6.3(a)).

Comme nous l'avons fait pour la tâche de TRS en décision lexicale et en production orale, la meilleure façon de savoir si les patients sont plus lents que les contrôles consiste à comparer les réponses pour les mots. Une ANOVA (univariée) a donc été réalisée sur les moyennes des TR pour les mots entre les CO-Agés, PA-ON, PA-OFF. Les résultats de cette ANOVA ne mettent pas en évidence de différence significative pour la variable Groupe ($F[2, 50] = 2.36, ns$), révélant que les TR moyens des mots ne diffèrent pas selon le groupe.

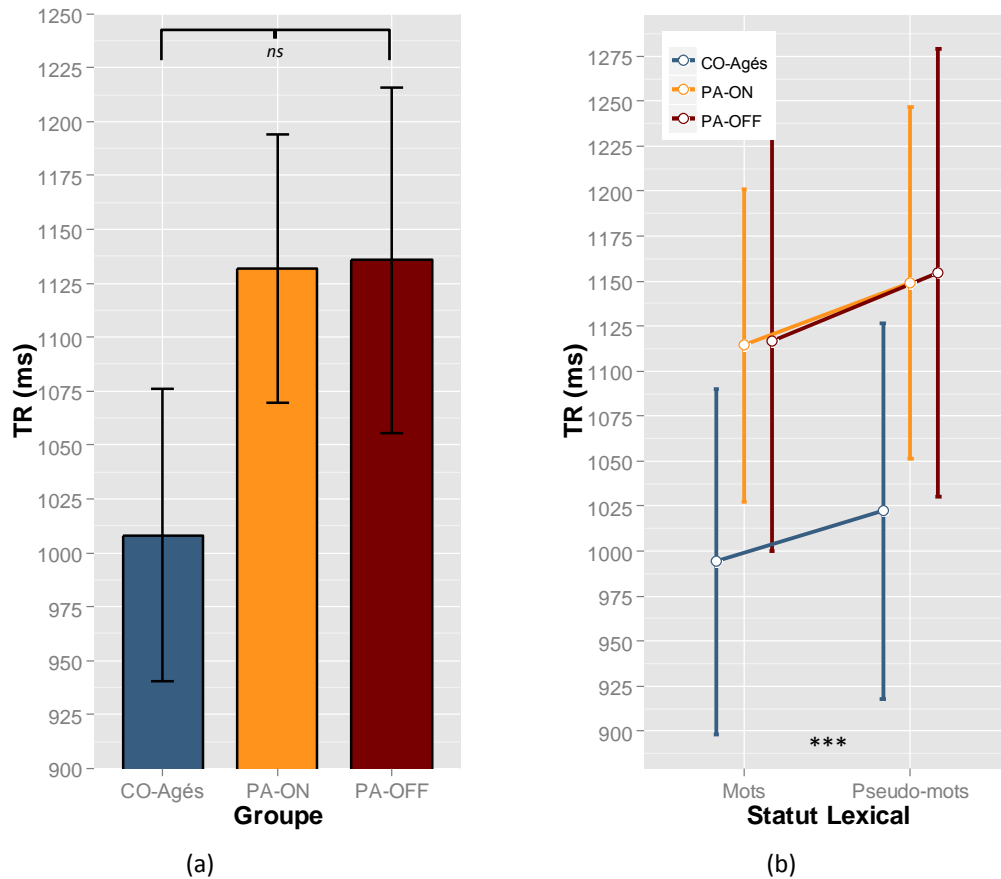


Figure 6.3. Prod-E-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

6.3.2. TR simple et motricité segmentaire en modalité visuelle (TRS-Man-VIS)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.3. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 9.62 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200 \text{ ms}$; $\text{cut-off}_{\max} = 900 \text{ ms}$; $\text{EP} = 2.69 \%$).

Tableau 6.3. TRS-Man-VIS. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)				
	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	529 ± 134	Mots	531 ± 132	-5
		Pseudo-mots	526 ± 138	

L'analyse sur les temps de réponse ne met pas en évidence d'effet principal du Statut Lexical ($F_1 < 1$; $F_2[1, 58] = 1.28, ns$).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.4. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 11.36 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} = 1500\text{ ms}$, EP = 3.54 %).

Tableau 6.4. TRS-Man-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical		Différence (ms)
		Mots	Pseudo-mots	
CO-Agés	702 ± 246	Mots	689 ± 247	26
		Pseudo-mots	716 ± 521	
PA-ON	940 ± 346	Mots	937 ± 348	5
		Pseudo-mots	942 ± 354	
PA-OFF	1061 ± 517	Mots	1072 ± 497	-23
		Pseudo-mots	1049 ± 553	

L'analyse sur les TR révèle pas d'effet principal du Statut Lexical ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$) (Figure 6.4(b)).

Un effet significatif de la variable Groupe ($F_1[2, 50] = 4.27, p < .05$; $F_2[2, 116] = 57.55, p < .001$) est observé. L'analyse *a posteriori* met exclusivement en évidence que le groupe CO-Agés est plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p < .05$) (Figure 6.4(a)).

Aucune interaction Statut Lexical * Groupe n'est observée ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$).

Comme nous l'avons fait pour la tâche de copie, afin d'estimer l'akinésie des sujets parkinsoniens, une comparaison des TR moyens pour les mots a été réalisée entre les groupes. Un effet Groupe est observé ($F[2, 50] = 5.03, p < .01$). L'analyse *a posteriori* confirme que seuls les PA-OFF sont significativement plus lents que les sujets du groupe CO-Agés ($p < .01$).

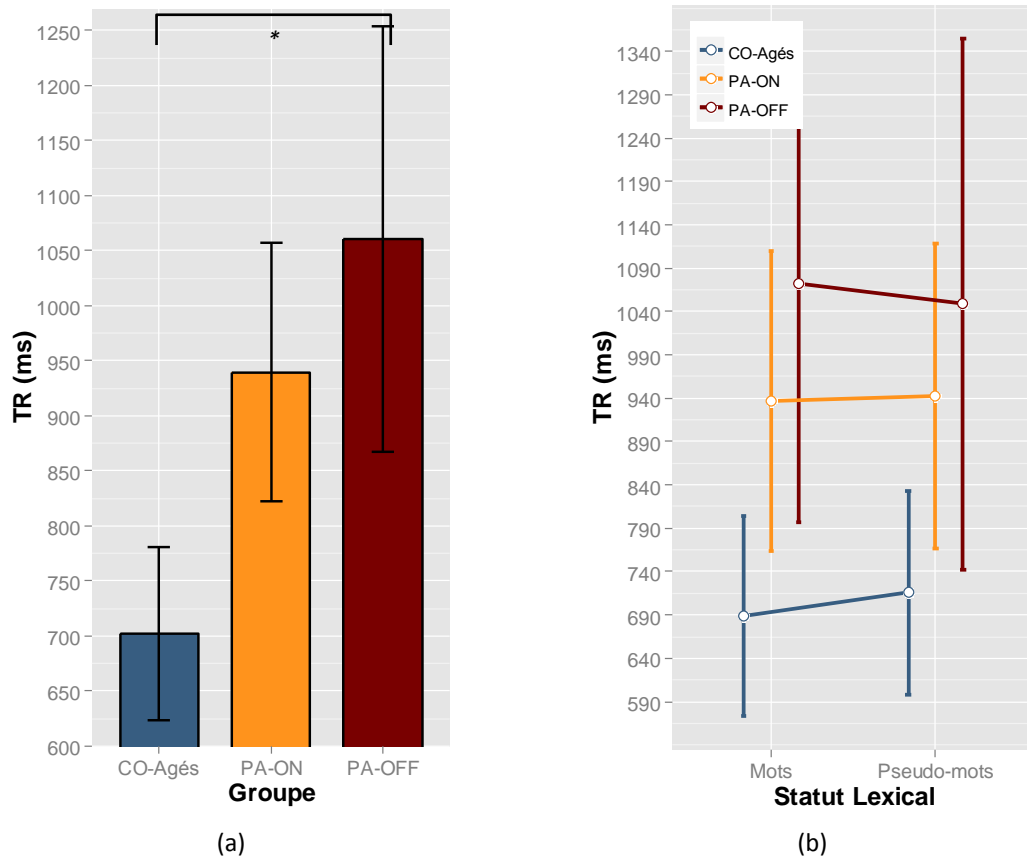


Figure 6.4. TRS-Man-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

6.3.3. Tâche de production écrite en modalité auditive (Prod-E-AUD)

Dans la tâche de production écrite en présentation auditive, les sujets devaient écouter le stimulus et l'écrire. Nous parlerons par souci de simplification de dictée pour cette tâche.

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.5. Les valeurs correspondant aux erreurs (1.25 %), aux EP (7.42 %) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 450\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2000\text{ms}$) ont été exclues. Un total de 13.41 % des essais a été retiré des analyses.

	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO- Jeunes	869 ± 129	1.25%	Mots	0.42 %	851 ± 119	35
			Pseudo-mots	2.69 %	886 ± 138	

Le nombre de productions incorrectes était significativement plus important pour les pseudo-mots (2.69 %) que pour les mots (0.42 %) ($F[1, 39] = 15.0, p < .001$).

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 39] = 36.34, p < .001$; $F_2[1, 58] = 14.54, p < .001$), montrant des TR plus courts pour les mots que pour les pseudo-mots (Figure 6.5).

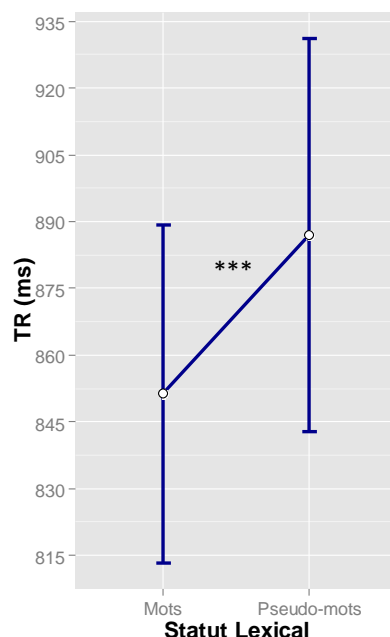


Figure 6.5. Prod-E-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes

a. Groupes de contrôles âgés et patients

Les TR moyens et pourcentages d'erreurs pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.6. Les valeurs correspondant aux erreurs (6.18%), au EP (13.39%) ainsi que les données aberrantes ($\text{cut-off}_{\min} < 450\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 2000\text{ms}$) ont été retirées. Un total de 23.14 % des essais a été écarté des analyses.

Tableau 6.6. Prod-E-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Total % d'erreurs	Statut Lexical	% d'erreurs	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	912 ± 145	5.35 %	Mots	2.98 %	890 ± 132	44
			Pseudo-mots	7.72%	934 ± 158	
PA-ON	949 ± 161	5.37 %	Mots	3.33 %	922 ± 138	55
			Pseudo-mots	7.42 %	977 ± 180	
PA-OFF	975 ± 159	7.82 %	Mots	4.10 %	950 ± 152	55
			Pseudo-mots	11.54 %	1001 ± 167	

L'analyse des pourcentages de productions correctes met exclusivement en évidence un effet du Statut Lexical ($F_1[1, 48] = 31.41, p < .001$), plus d'erreurs ont été réalisées sur les pseudo-mots (8.9 %) que sur les mots (3.5 %). Cet effet est significatif dans tous les groupes.

L'analyse des TR a révélé un effet principal du Statut Lexical ($F_1[1, 48] = 43.33, p < .001$; $F_2[1, 58] = 11.65, p < .01$), avec des TR plus courts pour les mots (918 ms) que pour les pseudo-mots (968 ms) (Figure 6.6 (b)). Cet effet est confirmé dans tous les groupes.

Aucun effet de groupe ($F_1 < 1$; $F_2[2, 116] = 47.84, p < .001$) ou d'interaction Statut Lexical * Groupe n'est montré ($F_1 < 1$; $F_2[2, 116] = 2.06, ns$) (Figure 6.6(a)).

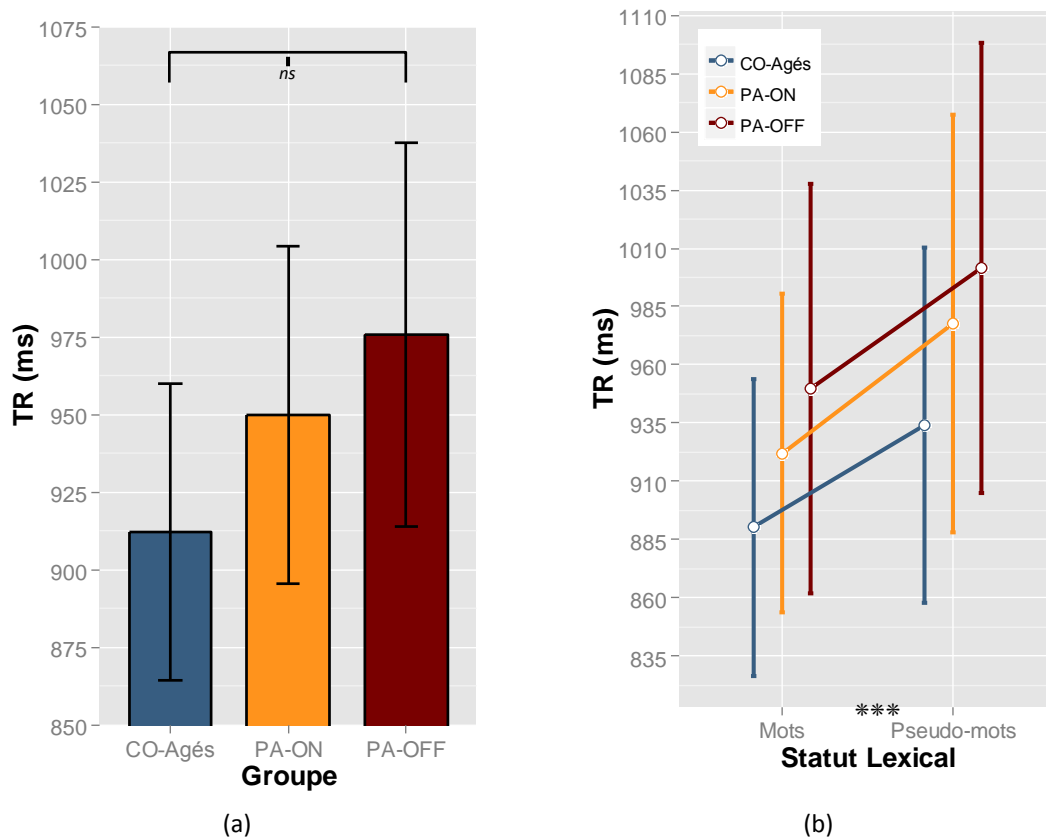


Figure 6.6. Prod-E-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

6.3.4. TR simple et motricité segmentaire en modalité auditive (TRS-MAN-AUD)

a. Groupe de contrôles jeunes

Les TR moyens pour chacune des conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.7. A la fin de la procédure de prétraitement des données, un total de 12.23 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} = 200$ ms ; $\text{cut-off}_{\max} = 1250$ ms ; EP = 8.32 %).

Tableau 6.7. TRS-Man-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)				
	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Jeunes	500 ± 111	Mots	496 ± 109	8
		Pseudo-mots	503 ± 115	

L'analyse des TR ne met pas en évidence d'effet principal du Statut Lexical ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$).

b. Groupes de contrôles âgés et patients

Un total de 9.18 % des essais a été retiré des analyses ($\text{cut-off}_{\min} < 200\text{ms}$; $\text{cut-off}_{\max} > 1500\text{ ms}$ pour les groupes CO-Agés et PA-ON, $> 1750\text{ ms}$ pour le groupe PA-OFF, EP=5.31 %). Les TR moyens pour chacun des groupes et conditions expérimentales sont présentés dans le Tableau 6.8.

Tableau 6.8. TRS-Man-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)

Groupe	TR±E-T (ms)	Statut Lexical	TR±E-T (ms)	Différence (ms)
CO-Agés	632 ± 191	Mots	630 ± 183	4
		Pseudo-mots	635 ± 203	
PA-ON	775 ± 152	Mots	763 ± 153	22
		Pseudo-mots	806 ± 155	
PA-OFF	847 ± 239	Mots	835 ± 224	23
		Pseudo-mots	858 ± 262	

L'analyse des TR ne révèle pas d'effet principal du Statut Lexical ($F_1[2, 47] = 1.67, ns$; $F_2 < 1$) (Figure 6.7(b)).

Un effet significatif de la variable Groupe ($F_1[2, 47] = 5.39, p < .001$; $F_2[2, 116] = 55.10, p < .001$) est observé. L'analyse *a posteriori* met en évidence que le groupe CO-Agés est plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p < .01$), et tendanciellement plus rapide que le groupe PA-ON ($p=.07$) (Figure 6.7(a)).

Aucune interaction Statut Lexical * Groupe n'est observée ($F_1 < 1$; $F_2 < 1$).

L'analyse sur les mots donne lieu également à un effet Groupe ($F[2, 50] = 5.19, p < .01$). L'analyse *a posteriori* révèlent que le groupe CO-Agés est plus rapide en moyenne que les PA-OFF ($p < .05$) et que les PA-ON sont tendanciellement plus lents que ce même groupe contrôle ($p = .083$).

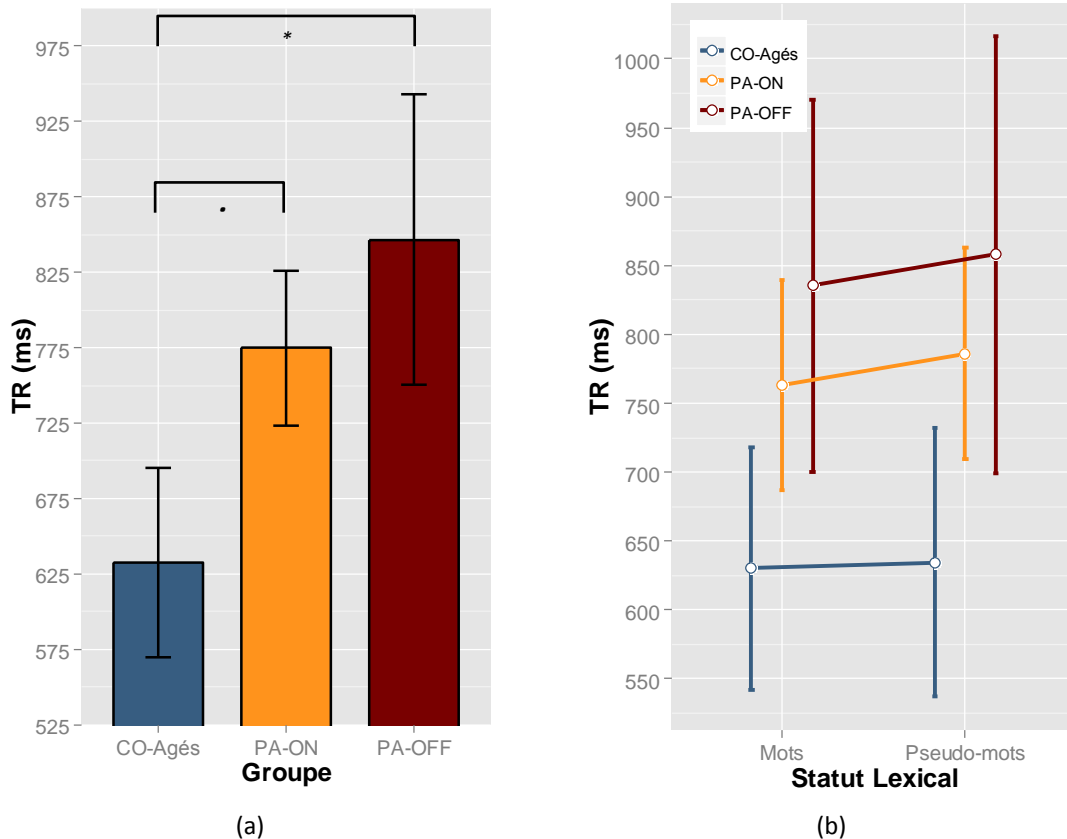


Figure 6.7. TRS-Man-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.

6.4. Discussion

L'objectif de la tâche de production à l'écrit (Prod-E) était d'estimer les TR lors de l'écriture de mots et pseudo-mot, que ce soit en tâche de copie (VIS) ou de dictée (AUD). L'objectif de la TRS qui lui est associé était d'estimer la vitesse d'initiation motrice oro-faciale des sujets. Tous les résultats discutés portent donc sur l'initiation des réponses écrites (TR), c.-à-d., les mécanismes de planification/programmation, et non sur leur exécution, c.-à-d. la dynamique du mouvement d'écriture. L'objectif de la tâche de TRS qui lui était associé était d'estimer la vitesse motrice manuelle impliquée dans la Prod-E. Nous commencerons par discuter l'ensemble des résultats obtenus par le groupe des contrôles jeunes, puis nous interpréterons les résultats de chacune des tâches pour les groupes de sujets âgés et patients parkinsoniens.

a. Groupe des contrôles jeunes

a.1. Temps de réaction simple manuelle (TRS-Man)

Dans les tâches de TRS-Man (VIS et AUD), les participants devaient simplement réaliser un trait oblique (/) dès la détection visuelle ou auditive du stimulus. Les participants réalisaient la tâche en 529 ms en moyenne pour la modalité VIS et 500 ms en moyenne en modalité auditive. Pour la première fois dans ce protocole expérimental, les TR des sujets sont inférieurs en modalité de présentation auditive des stimuli par rapport à leur

présentation en modalité visuelle. Cette observation s'explique lorsqu'on décompose la réalisation concrète de ces deux tâches : en modalité VIS, la position de départ des participants se caractérisait par : (1) les yeux fixés sur l'écran ; (2) le stylo posé sur le carré noir de départ sur la tablette graphique. En modalité AUD, les participants percevaient le signal auditif par l'intermédiaire du micro casque, donc les yeux déjà fixés sur la tablette et le stylo également posé sur le carré noir de départ. Ainsi, la principale différence distinguant les deux tâches est le mouvement de tête à réaliser en modalité VIS afin d'initier le tracé du trait sur la feuille réponse. Si l'on part du principe que la vitesse d'initiation de la motricité manuelle impliquée dans ces deux tâches est similaire et que la détection visuelle et auditive des stimuli est identique dans le groupe de sujets jeunes, alors la différence [TRS-Man-VIS - TRS-Man-AUD] reviendrait à calculer le temps mis par les sujets pour orienter leur tête vers la tablette graphique. Nous suggérons que ces 29 ms ne permettent pas d'estimer correctement ce mouvement. Nous ne sommes pas en mesure de le confirmer, mais nous faisons l'hypothèse que la plupart des sujets ont adopté deux types de stratégie. La première consisterait en la réalisation « à l'aveugle » du trait sur la tablette graphique, sans orientation du mouvement de tête vers la tablette graphique. La seconde stratégie exigerait du sujet de positionner sa tête avec une inclinaison particulière, permettant à partir de mouvements oculaires de visualiser conjointement l'écran et la feuille réponse. Pour toutes ces raisons, la tâche de TRS-Man-AUD nous semble la plus adéquate pour mesurer le TR manuel qui est ainsi estimé à 500 ms, en supposant que les participants ont bien réagi dès le début de la présentation sonore du stimulus.

D'un point de vue moteur, la tâche de TRS-Man-AUD se rapproche de tâche TRS-Digit-AUD. Pourtant, le TR à l'écrit est supérieur de 232 ms au temps d'appui digital et cela s'explique par les caractéristiques motrices de chaque tâche. Dans les tâches de TRS-Digit, la réponse exige la simple pression du doigt, du haut vers le bas, sur le boîtier réponse. La tâche de TRS-Man-AUD s'apparente plus à une tâche de pointage, dans laquelle de multiples muscles s'activent, et le sujet planifie un mouvement avec une certaine direction et une certaine amplitude. On sait que le TR est supérieur lorsqu'il faut programmer un mouvement dirigé plutôt qu'un mouvement d'appui (Velay, Daffaure, Raphael, & Benoit-Dubrocard, 2001).

Il est à noter que dans toutes les tâches d'écriture, aucun SOA ne séparait la croix de fixation (modalité VIS) et bip sonore (modalité AUD) de la présentation du stimulus (pour rappel, le logiciel Movalyzer® ne permettait pas une telle implémentation). En absence de toute incertitude temporelle, on peut s'attendre à ce que la réponse motrice des sujets ait été plus rapide dans cette tâche d'écriture que dans les deux précédentes. Les TRS calculés dans les tâches impliquant la motricité manuelle sont donc à interpréter avec précaution.

Nous avons utilisé les deux modalités de présentation des stimuli dans les tâches de motricité manuelle et d'écriture, par souci d'homogénéité avec les tâches précédentes. Néanmoins, comme nous venons de le voir, un certain nombre d'étapes motrices supplémentaires sont réalisées dans la modalité visuelle de présentation des stimuli. Dès lors, il ne nous semble pas légitime de comparer les résultats de ces deux modalités dans la suite de cette discussion.

A la fois en condition visuelle et auditive, ils n'ont pas de TR différents pour les mots et les pseudo-mots. L'absence d'effet du statut lexical confirme que les sujets contrôles jeunes réalisaient bien la tâche requise et qu'ils n'ont effectué aucun traitement lexical lors de la perception visuelle ou auditive des stimuli. On peut supposer que les traitements perceptifs sont restés limités à un niveau périphérique, c.-à-d., au niveau des traits visuels pour le modèle IA (McClelland & Rumelhart, 1981) et au niveau des traits acoustiques pour le modèle TRACE (McClelland & Elman, 1986).

a.2. Tâche de production écrite (Prod-E)

Copie

Les sujets ont réagi en moyenne en 812 ms. Un effet significatif du Statut Lexical est observé (mots = 807 ms, pseudo-mots = 818 ms, soit 11 ms de différence). Ce résultat réplique celui de Kandel *et al.* (2006) et Roux *et al.* (2013). Cet effet nous semble difficilement interprétable dans cette tâche. En effet, comme nous l'avons déjà dit, dans cette tâche, de nombreuses étapes séparent l'apparition du stimulus du début d'écriture : (1) perception du stimulus visuel ; (2) maintien en mémoire du stimulus ; (3) mouvement (ou non) de tête vers la feuille de réponse ; (4) initiation motrice de la trace écrite. Certaines de ces étapes pourraient avoir influencé le temps d'initiation de la trace écrite et notre protocole expérimental ne permet pas de les distinguer d'un point de vue temporel. Par exemple, nous pourrions faire l'hypothèse que l'effet du Statut Lexical dans cette tâche résulte simplement d'une lecture plus lente des pseudo-mots vis-à-vis des mots. En effet, nous avons vu dans les chapitres précédents qu'un mot était plus vite reconnu (Chapitre 4) et sa lecture à voix haute déclenchée plus rapidement (Chapitre 5) qu'un pseudo-mot. Nous pourrions aussi faire l'hypothèse que le maintien en mémoire des mots est plus simple que celui des pseudo-mots, car seule la représentation orthographique d'un mot serait contenue dans le lexique mental.

Dictée

Les sujets jeunes réalisaient la tâche en 869 ms en moyenne. Un effet du Statut Lexical est obtenu (mots = 851 ms; pseudo-mots = 886 ms, soit 35 ms de différence). Le modèle à double voie de Rapp *et al.* (2002) d'écriture sous-dictée est spécifiquement adapté pour comprendre cette effet. Pour rappel, la voie directe (lexicale) empruntant l'accès au lexique mental des mots est plus rapide que la voie d'adressage et de conversion phonographémique utilisée dans la production des pseudo-mots. Cet effet du Statut Lexical pourrait conjointement résulter de ce processus, mais aussi pour palier l'ambiguïté orthographique des pseudo-mots (par exemple, en français, le phonème (\blã\ présente plusieurs conversions phonie-graphie telles que « blin », mais aussi « blain », ou encore « blein ») (Delattre, Bonin, & Barry, 2006). Il est à noter que le nombre d'erreurs pour les pseudo-mots (2.69 %) était nettement plus important que pour les mots (0.42 %).

De toute évidence, les TR sont insuffisants pour étudier la tâche de réaction écrite. Nous souhaitons par la suite analyser le mouvement de production d'écriture *per se*. En effet, en copie, Roux *et al.* (2013) ont démontré que l'effet du Statut Lexical commençait avant l'initiation du mouvement écrit, et s'observait ensuite sur la dynamique du mouvement lors de l'écriture. Nos données nous semblent adéquates pour étudier un tel effet. Nous

pourrions commencer par focaliser notre attention sur la durée d'écriture des premières syllabes de nos stimuli. Par construction, ces premières syllabes sont appareillées entre nos mots et nos pseudo-mots. Si les mécanismes sous-tendant l'effet du Statut Lexical s'observent pendant le mouvement de l'écrit, nous devrions mettre en évidence, des durées de premières syllabes plus longues pour les pseudo-mots que pour les mots, attestant que le sujet planifie l'orthographe de la 2nd syllabe pendant l'exécution graphique de la première syllabe.

Une nouvelle fois, les participants de ce groupe valident la procédure expérimentale et les stimuli utilisés dans cette tâche.

b. Groupe des contrôles âgés et patients parkinsoniens

b.1. Temps de réaction simple manuelle (TRS-Man)

Dans les tâches de TRS-Man-VIS, les participants devaient simplement réaliser un trait oblique (/) dès la perception visuelle du stimulus. Les groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF réalisaient la tâche en moyenne en 702 ms, 940 ms et 1061 ms respectivement. L'analyse réalisée sur les mots et destinée à estimer l'akinésie manuelle entre les groupes a montré que les PA-OFF sont significativement plus lents que les sujets du groupe CO-Agés (+383 ms). Les PA-ON, plus lents de 238 ms par rapport au CO-Agés et plus rapides de 135 ms des PA-OFF, ne se distinguent d'aucun de ces deux groupes.

Il faut noter que le ralentissement moteur observé chez les PA-OFF ne peut être uniquement mis sur le compte d'une akinésie manuelle. En effet, comme nous l'avons précisé ci-dessus, les tâches de TRS-Man-VIS exigent des sujets un mouvement axial de la tête, de haut en bas, avant la réalisation du levé de stylo pour tracer le trait sur la feuille réponse. La lenteur observée chez nos groupes de patients parkinsoniens pourrait donc résulter, en partie, d'une akinésie/bradykinésie et/ou rigidité des muscles du cou. Cette tâche ne semble donc que peu sensible pour estimer la motricité manuelle fine.

Dans la tâche de TRS-Man-AUD, les groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF réalisaient la tâche en moyenne en 632 ms, 775 ms et 847 ms respectivement. L'analyse statistique réalisée sur les mots a montré que les PA-OFF et marginalement les PA-ON étaient akinétiques par rapport aux contrôles (+215 et + 143 ms, respectivement). Cette akinésie pourrait être plus représentative du déficit moteur des patients que celle obtenue dans la TRS-Man-VIS. En effet, en condition auditive, les sujets n'avaient pas à effectuer de mouvement de tête vers la tablette graphique. Néanmoins, comme nous l'avons vu dans les discussions précédentes, elle pourrait résulter d'un déficit de perception auditive. Ce déficit étant mis en évidence dans les tâches précédentes, il a très probablement eu un impact sur la perception du stimulus dans cette tâche.

Contrairement aux deux tâches de TRS-Oro discutées dans le chapitre 5, aucun effet du Statut Lexical n'est observé dans ces tâches de TRS-Man. On pense que les temps de réponse dans ces TRS sont trop lents pour révéler un éventuel effet du Statut Lexical.

b.2. Tâche de production écrite (Prod-E)

Copie

En copie, les sujets ont réagi en moyenne en 1008 ms pour le groupe CO-Agés, 1131 ms pour les PA-ON et 1135 ms pour les PA-OFF. L'analyse sur les mots n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes.

L'effet du Statut Lexical est significatif et estimé à 34 ms en moyenne. Il ne diffère pas selon les groupes. Encore une fois, l'ensemble des étapes entre l'apparition du stimulus à l'écran et le début de son écriture est trop complexe pour révéler d'éventuels effets cognitifs fins.

Indirectement, la tâche de copie nous permettait d'étudier l'intégrité du système visuel des participants, ces derniers n'ayant qu'à copier ce qu'il voyait à l'écran. Pour tous les groupes, les erreurs de copie étaient proches de 0 %. Les rares erreurs observées relevaient principalement d'une impossibilité de l'expérimentateur à reconnaître certaines lettres écrites. Nous concluons donc qu'aucun de nos participants ne présentait d'altération de la perception visuelle, qui était au demeurant corrigée si nécessaire.

Dictée

Dans la tâche de dictée, les participants ont réagi en moyenne en 912 ms pour le groupe CO-Agés, 949 ms pour les PA-ON et 975 ms pour les PA-OFF. L'analyse sur les mots n'a pas mis en évidence d'effet du groupe, confirmant que les patients ne présentent aucune akinésie dans cette tâche. En accord avec le modèle de double voie de Rapp (2002), cette tâche de production écrite sous dictée est plus rapide pour les mots que pour les pseudo-mots (51ms). L'effet du Statut Lexical ne varie pas en fonction des groupes.

L'analyse des erreurs de production dans cette modalité nous fournit de nouveaux arguments en faveur d'une presbyacousie dans le groupe des sujets contrôle âgés. En effet, le pourcentage d'erreurs dans les 3 groupes de sujets âgés, en particulier chez les PA-OFF, est nettement plus important que celui qui a été observé chez les contrôles jeunes. Néanmoins, ces pourcentages intègrent conjointement les erreurs de perception auditive de la 1^{ère} ou 2^{nde} syllabe des mots et pseudo-mots, les erreurs orthographiques des mots ainsi que les erreurs orthographiques de la 1^{ère} syllabe (sans conséquence phonologique) des pseudo-mots. Afin de valider définitivement un probable trouble de l'acuité auditive chez nos sujets contrôles âgés et plus particulièrement chez nos patients parkinsoniens, nous devons distinguer les erreurs phonologiques des erreurs orthographiques.

c. Conclusion

Pour conclure, aucune akinésie ne semble se manifester chez les patients parkinsoniens quand ils doivent initier le mouvement d'écriture de copie et de dictée. Les tâches de temps de réaction simple ne sont pas suffisamment précises pour tirer des conclusions définitives.

Finalement, ces tâches d'écriture dans leur ensemble n'ont pas permis de mettre en évidence de troubles cognitifs ou moteurs chez nos patients.

Jusqu'à présent, dans ce travail, nous n'avons étudié que les temps de réponse qui précède l'écriture des mots et des pseudo-mots. Ces derniers ne sont certainement pas les plus révélateurs des difficultés des patients. Étudier la production écrite en elle-même sera beaucoup plus riche d'enseignement. Comme nous l'avons précisé au début de ce chapitre, nous avons récemment réalisé une méta-analyse sur les troubles de l'écriture dans la MP (Letanneux et al., 2014). De nombreuses études ont été consacrées à la compréhension du contrôle moteur de l'écriture chez les parkinsoniens (par exemple, Phillips et al., 1991; Teulings, Contreras-Vidal, Stelmach, Adler, 1997; Van Gemmert, Teulings, Contreras-Vidal, & Stelmach, 1999). Plusieurs études ont démontré également les possibilités d'identifier les différentes étapes d'évolution de la maladie grâce à l'écriture (Cobbah & Fairhurst, 2000) ou de suivre l'évaluer des traitements pharmacologiques (par exemple, Eichhorn et al., 1996; Ondo & Satija, 2007; Poluha, Teulings, & Brookshire, 1998; Tucha et al., 2006) ou de mesurer l'effet des interventions chirurgicales (Balas, Llumiguano, & Doczi, 2006; Bidet-Ildi et al., 2011; Siebner et al., 1999). Nous avons ainsi montré qu'au-delà des déficits relatifs à la taille d'écriture des patients (micrographie), une proportion encore plus importante de recherches montrait une altération des mouvements d'écriture, et notamment de sa fluence. Nous avons alors proposé le terme de « dysgraphie parkinsonienne » (*Parkinson's Disease dysgraphia*) pour qualifier l'ensemble du spectre des altérations observables au niveau de l'écriture des patients parkinsoniens. Nous avons repoussé l'analyse des productions écrites pour le moment, car il y a en tout près de 11500 réponses à analyser. Cette analyse sera faite très prochainement.

Conclusion

S'il existe un certain consensus concernant l'impact de la MP sur la motricité, les troubles cognitifs des patients parkinsoniens font encore l'objet d'une dynamique particulière du monde de la recherche (Litvan et al., 2011). Parmi l'ensemble des fonctions cognitives, nous nous sommes proposé d'explorer le lien entre langage et motricité dans la MP. Nous nous sommes en effet demandé si les patients parkinsoniens pouvaient présenter en plus des troubles moteurs, des déficits relevant de traitements cognitivo-linguistiques de haut niveau.

Nous avons élaboré un protocole expérimental basé sur l'effet du Statut Lexical (mots *vs.* pseudo-mots) dans 3 tâches distinctes. Notre protocole permettait également de comparer les temps de réponse des sujets en fonction de deux modalités de présentation des stimuli (visuelle et auditive). Quarante-cinq participants repartis en 4 groupes (jeunes, âgés, patients parkinsoniens avec médication et patients parkinsoniens sans médication) ont pris part à l'étude.

La première expérimentation consistait en une tâche classique de décision lexicale (Chapitre 4). Un tel paradigme expérimental avait déjà été utilisé chez les patients parkinsoniens (Spicer et al., 1994 ; McDonald et al., 1996, Copland, 2003, Filoteo et al., 2003 ; Mari-Beffa et al., 2005 ; Angwin et al., 2005 ; Angwin et al., 2009, Arnott et al., 2000, Murdoch et al., 2000 ; Castner et al., 2007). Toutefois, la majorité de ces études s'est consacrée aux effets du voisinage sémantique des mots sur les traitements lexicaux. Notre approche est novatrice dans la mesure où nous avons proposé des analyses comparant les mots aux pseudo-mots.

La 2^{ème} expérimentation comprenait une tâche de lecture et de répétition orale des mots et des pseudo-mots (Chapitre 5). Ce type d'expérience est commun en psycho-linguistique cognitive (Grainger, 1996), mais très novatrice chez les patients parkinsoniens.

La troisième expérimentation consistait en une tâche de copie et de dictée à l'écrit des mots et des pseudo-mots (Chapitre 6). A notre connaissance, elle est aussi pionnière chez les patients parkinsoniens. Elle diffère également des études sur l'écriture, classiquement utilisées dans la Maladie de Parkinson, qui basent l'analyse de l'écrit sur des chaînes de caractère démunies de substrat linguistique (Letanneux et al., 2014).

Un point commun à toutes les expérimentations présentées réside en l'utilisation de tâche de temps de réaction simple, ayant originellement pour objectif d'estimer le déficit moteur des patients parkinsoniens impliqué dans ce type de tâche. Comme nous l'avons discuté, ces tâches sont plus complexes qu'il n'y paraît.

Le 1^{er} de nos résultats atteste de l'absence d'akinésie chez les patients parkinsoniens dans les motricités digitales, oro-faciales et manuelles. Cette conclusion résulte de l'analyse des

temps de réaction et ne concerne donc que les capacités des patients à initier la réponse motrice. L'analyse ultérieure des temps de l'articulation orale et du mouvement d'écriture est probablement plus susceptible de mettre en évidence un symptôme parkinsonien différent : la bradykinésie.

Le 2^{ème} résultat met nettement en évidence un trouble sensoriel auditif, résultant probablement d'une presbyacousie liée au vieillissement, mais exacerbée dans la maladie de Parkinson.

Le 3^{ème} résultat témoigne de troubles cognitifs, notamment des processus liés au traitement lexical des patients parkinsoniens. Il est difficile à ce stade de définir précisément quels sont les mécanismes affectés par ce déficit.

Enfin, les patients parkinsoniens présentent un déficit majeur d'inhibition. En effet, nous avons observé qu'ils ne parviennent pas à inhiber une tâche collatérale qui se déroule en parallèle de la tâche à exécuter. Ce défaut d'inhibition est apparu clairement dans les tâches de décision lexicale et de production orale

En résumé, notre étude met en évidence l'existence de déficits cognitifs qui retardent l'initiation de la réponse motrice chez les patients parkinsoniens.

Références

- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathology*, *20*(3), 633–639.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387–392.
- Aarsland, D., Beyer, M. K., & Kurz, M. W. (2008). Dementia in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, *21*(6), 676–682.
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *11*(4), 371–378.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease The Norwegian ParkWest Study. *Neurology*, *72*(13), 1121–1126.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(12), 1062–1069.
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., & Cummings, J. L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *67*(4), 492–496.
- Ackermann, H., & Ziegler, W. (1989). Die dysarthrophonie des Parkinson-syndroms. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *57*(4), 149–160.
- Agid, Y. (1991). Parkinson's disease: pathophysiology. *The Lancet*, *337*(8753), 1321–1324.
- 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.
- Albin, R. L. (1995). The pathophysiology of chorea/ballism and parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*, *1*(1), 3–11.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, *64*(1), 133–150.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119–46.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119–146.
- 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.
- Allam, M. F., Campbell, M. J., Hofman, A., Del Castillo, A. S., & Fernández-Crehuet Navajas, R. (2004). Smoking and Parkinson's disease: Systematic review of prospective studies. *Movement Disorders*, *19*(6), 614–621.
- Altmann, L. J. P., & Troche, M. S. (2011). High-Level Language Production in Parkinson's Disease: A Review. *Parkinson's Disease*.
- American Psychiatric Association, (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. Washington, DC: American Psychiatric Association
- Angwin, A. J., Arnott, W. L., Copland, D. A., Haire, M. P. L., Murdoch, B. E., Silburn, P. A., & Chenery, H. J. (2009). Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *45*(8), 950–959.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Arnott, W. L., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2004). Dopamine and semantic activation: an investigation of masked direct and indirect priming. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(1), 15–25.

- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2005). Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *25*(1), 78–89.
- Angwin, A. J., Copland, D. A., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2006). The influence of dopamine on semantic activation in Parkinson's disease: evidence from a multipriming task. *Neuropsychology*, *20*(3), 299–306.
- Arnott, W. L., & Chenery, H. J. (1999). Lexical decision in Parkinson's disease: A comment on Spicer, Brown, and Gorell (1994), and McDonald, Brown, and Gorell (1996). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(3), 289–300.
- Arnott, W. L., & Chenery, H. J. (2001). Lexical decision in Parkinson's disease: a reply to Brown, McDonald, and Spicer (1999). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(2), 250–251.
- Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2000). Dopaminergic modulation of semantic memory via centre-surround attentional processing: evidence from Parkinson's disease. *Asia Pacific Journal of Speech, Language and Hearing*, *5*(2), 123–128.
- Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2001). Semantic priming in Parkinson's disease: Evidence for delayed spreading activation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*(4), 502–519.
- Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2005). Morphosyntactic and syntactic priming: an investigation of underlying processing mechanisms and the effects of Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *18*(1), 1–28.
- Arnott, W. L., Copland, D. A., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., Silburn, P. A., & Angwin, A. J. (2011). The Influence of Dopamine on Automatic and Controlled Semantic Activation in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*.
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., ... Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *60*(2), 197–203.
- Auriacombe, S., Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (1993). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *7*(2), 182.
- Auzou, P., Gaillard, M. J., Özsancak, C., Léonardon, S., Jan, M., & Hannequin, D. (1998). Evaluation clinique de la dysarthrie. *Isbergues, L'Ortho-Éditions*.
- Azuma, T., Bayles, K. A., Cruz, R. F., Tomoeda, C. K., Wood, J. A., McGeagh, A., & Montgomery Jr, E. B. (1997). Comparing the difficulty of letter, semantic, and name fluency tasks for normal elderly and patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *11*(4).
- Baayen, R. H., & Milin, P. (2010). Analyzing reaction times. *International Journal of Psychological Research*, *3*(2), 12–28.
- Balas, I., Llumiguano, C., & Doczi, T. (2006). Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *12*(4), 223–227.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., & Weintraub, D. (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(14), 2483–2495.
- Barry, C. (1988). Modelling assembled spelling: convergence of data from normal subjects and "surface" dysgraphia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *24*(2), 339–346.
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, *45*(8), 915–921.
- Bastiaanse, R., & Leenders, K. L. (2009). Language and Parkinson's disease. *Cortex*, *45*(8), 912–914.
- Bayles, K. A., Trosset, M. W., Tomoeda, C. K., Montgomery, E. B., & Wilson, J. (1993). Generative naming in Parkinson disease patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*(4), 547–562.
- Beatty, W. W., Staton, R. D., Weir, W. S., Monson, N., & Whitaker, H. A. (1989). Cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *2*(1), 22–33.
- Beauvois, M. F., & Dérouesné, J. (1981). Lexical or orthographic agraphia. *Brain: A Journal of Neurology*, *104*(Pt 1), 21–49.
- Bédard, M. A., Pillon, B., Dubois, B., Duchesne, N., Masson, H., & Agid, Y. (1999). Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's disease: specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain and Cognition*, *40*(2), 289–313.
- Béland, R. (1999). Phonological spelling in a DAT patient: The role of the segmentation subsystem in the phoneme-to-grapheme conversion. *Cognitive Neuropsychology*, *16*(2), 115–155.
- Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, *8*(1), 67–81.

- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., ... de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, *337*(8738), 403–406.
- 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.
- Berg, E., Björnram, C., Hartelius, L., Laakso, K., & Johnels, B. (2003). High-level language difficulties in Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*, *17*(1), 63–80.
- Bergman, H., Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, *249*, 1436–8.
- Bernhard, D. H. (1924). Zur Frage der Mikrographie. *European Neurology*, *56*(5-6), 301–317.
- Bertella, L., Albani, G., Greco, E., Priano, L., Mauro, A., Marchi, S., ... Semenza, C. (2002). Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *48*(2-3), 277–280.
- Bezard, E., Brotchie, J. M., & Gross, C. E. (2001). Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(8), 577–588.
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, *117*(4), 859–876.
- Bidet-Ildei, C., Pollak, P., Kandel, S., Fraix, V., & Orliaguet, J.-P. (2011). Handwriting in patients with Parkinson disease: effect of L-dopa and stimulation of the sub-thalamic nucleus on motor anticipation. *Human Movement Science*, *30*(4), 783–791.
- Bing, R. (1923). Über einige bemerkenswerte Begleiterscheinungen der "extrapyramidalen Rigidität"(Akathisie-Mikrographie-Kinesia paradoxa). *Schweiz Med Wsch*, *53*, 167–71.
- Boersma, P., & Weenink, D. (2009). *Praat: doing phonetics by computer (Version 5.1.05)*[Computer program].
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist*, *14*(2), 100–107.
- Bonin, P. (2007). *Psychologie du langage. Approche cognitive de la production verbale de mots*. Bruxelles : De Boeck.
- Bonin, P., Fayol, M., & Chalard, M. (2001). Age of acquisition and word frequency in written picture naming. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A*, *54*(2), 469–489.
- Boulenger, V., Mechtouff, L., Thobois, S., Broussolle, E., Jeannerod, M., & Nazir, T. A. (2008). Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*, *46*(2), 743–756.
- Bowen, F. P. (1975). Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. *Research Publications-Association for Research in Nervous and Mental Disease*, *55*, 169–180.
- Braak, H., & Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *247*(2), II3–II10.
- Braak, H., Bohl, J. R., Müller, C. M., Rüb, U., de Vos, R. A. I., & Del Tredici, K. (2006). Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movement Disorders*, *21*(12), 2042–2051.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, *249*(3), iii1–iii5.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, *318*(1), 121–134.
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211.
- Broderick, M. P., Van Gemmert, A. W., Shill, H. A., & Stelmach, G. E. (2009). Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, *197*(3), 223–233.
- Brooks, D. J., & Doder, M. (2001). Depression in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, *14*(4), 465–470.
- Brown, G. G., Brown, S. J., Christenson, G., Williams, R. E., Kindermann, S. S., Loftis, C., ... Gorell, J. M. (2002). Effects of task structure on category priming in patients with Parkinson's disease and in healthy individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(3), 356–369.
- Brown, P., Corcos, D. M., & Rothwell, J. C. (1997). Does parkinsonian action tremor contribute to muscle weakness in Parkinson's disease? *Brain: A Journal of Neurology*, *120* (Pt 3), 401–408.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*, *114*(1), 215–231.

- Brücke, T., Djamshidian, S., Bencsits, G., Pirker, W., Asenbaum, S., & Podreka, I. (2000). SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *247*(4), IV2–IV7.
- Bullock, D., Grossberg, S., & Mannes, C. (1993). A neural network model for cursive script production. *Biological Cybernetics*, *70*(1), 15–28.
- Campbell, R. (1983). Writing nonwords to dictation. *Brain and Language*, *19*(1), 153–178.
- Carbon, M., Ghilardi, M. F., Feigin, A., Fukuda, M., Silvestri, G., Mentis, M. J., ... Eidelberg, D. (2003). Learning networks in health and Parkinson's disease: reproducibility and treatment effects. *Human Brain Mapping*, *19*(3), 197–211.
- Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M. F., & Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage*, *21*(4), 1497–1507.
- Carr, T. H., & Dagenbach, D. (1990). Semantic priming and repetition priming from masked words: evidence for a center-surround attentional mechanism in perceptual recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16*(2), 341.
- Castner, J. E., Chenery, H. J., Copland, D. A., Coyne, T. J., Sinclair, F., & Silburn, P. A. (2007). Semantic and affective priming as a function of stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 5), 1395–1407.
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(9), 1272–1277.
- Cepeda, C., & Levine, M. S. (1998). Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Developmental Neuroscience*, *20*(1), 1–18.
- Chanquoy, L., Tricot, A., & Sweller, J. (2007). *La charge cognitive: Théorie et applications*. Armand Colin.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, *8*(5), 464–474.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism and Related Disorders*, *17*(10), 717–23.
- Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *5*(4), 275–283.
- Chaudhuri, K., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, *5*(3), 235–245.
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., García-Gorostiaga, I., & Ojeda, N. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Movement Disorders*, *29*(6), 765–771.
- Chou, K. L., Amick, M. M., Brandt, J., Camicioli, R., Frei, K., Gitelman, D., ... Uc, E.Y. (2010). A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*(15), 2501–2507.
- Chrysostome, V., Tison F. Épidémiologie. (2010). In: L. Defebvre, M. Vérin, editors. 2e édition. La maladie de Parkinson. Éditions Masson.
- Cobbah, W. G. K., & Fairhurst, M. C. (2000). Computer analysis of handwriting dynamics during dopaminergic tests in Parkinson's disease. In *Euromicro Conference, 2000. Proceedings of the 26th* (Vol. 2, pp. 414–418).
- Collins, A. M., & Loftus, E. F. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, *82*(6), 407.
- Colman, K., & Bastiaanse, R. (2011). Language Processing in Parkinson's Disease Patients Without Dementia. *Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease*, 978–953.
- Colman, K., Koerts, J., Van Beilen, M., Leenders, K. L., & Bastiaanse, R. (2006). The role of cognitive mechanisms in sentence comprehension in dutch speaking Parkinson's disease patients: Preliminary data. *Brain and Language*, *99*(1), 109–110.
- Coltheart, M. (1978). Lexical access in simple reading tasks. In G. Underwood (Ed.), *Strategies of Information Processing* (pp. 151–216). Academic Press.
- Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., & Ziegler, J. (2001). DRC: a dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychological Review*, *108*(1).
- Contreras-Vidal, J. L., Teulings, H.-L., & Stelmach, G. E. (1995). Micrographia in Parkinson's disease. *Neuroreport*, *6*(15), 2089–2092.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *11*(12), 1136–1143.

- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *41*(11), 1431–1441.
- Cools, R., Lewis, S. J., Clark, L., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2006). L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, *32*(1), 180–189.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain: A Journal of Neurology*, *115* (Pt 6), 1701–1725.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain: A Journal of Neurology*, *114* (Pt 5), 2095–2122.
- Copland, D. (2003). The basal ganglia and semantic engagement: potential insights from semantic priming in individuals with subcortical vascular lesions, Parkinson's disease, and cortical lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(7), 1041–1052.
- Copland, D. A., Chenery, H. J., & Murdoch, B. E. (2000). Understanding ambiguous words in biased sentences: evidence of transient contextual effects in individuals with nonthalamic subcortical lesions and Parkinson's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *36*(5), 601–622.
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., & Vaz-Carneiro, A. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *20*, 221–238.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S. F., & Padovani, A. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, *14*(6), 632–637.
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New England Journal of Medicine*, *276*(7), 374–379.
- Crescentini, C., Mondolo, F., Biasutti, E., & Shallice, T. (2008). Supervisory and routine processes in noun and verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *46*(2), 434–447.
- Criaud, M., Wardak, C., Hamed, S. B., Ballanger, B., & Boulinguez, P. (2012). Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Frontiers in Psychology*, *3*.
- Cummings, J. L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, M. A., & Benson, D. F. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*, *38*(5), 680–684.
- D'Ausilio, A., Pulvermüller, F., Salmas, P., Bufalari, I., Begliomini, C., & Fadiga, L. (2009). The motor somatotopy of speech perception. *Current Biology*, *19*(5), 381–385.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969a). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of Speech and Hearing Research*, *12*(3), 462.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1969b). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *12*(2), 246–269.
- Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1975). *Motor speech disorders* (Vol. 304). Saunders Philadelphia.
- De Guire Ouellet, S., Letanneux, A., Champagne-Lavau, M., & Pinto, S. (2012). Parole et langage dans la maladie de Parkinson: études en neuro-imagerie fonctionnelle. *Revue Française de Linguistique Appliquée*, *17*(2), 19–31.
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *5*(6), 525–535.
- Deary, I. J., Wilson, J. A., Carding, P. N., & MacKenzie, K. (2003). VoiSS: a patient-derived Voice Symptom Scale. *Journal of Psychosomatic Research*, *54*(5), 483–489.
- Defebvre, L. (2010). Maladie de Parkinson: rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. *Revue Neurologique*, *166*(10), 764–769.
- 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.
- Delattre, M., Bonin, P., & Barry, C. (2006). Written spelling to dictation: Sound-to-spelling regularity affects both writing latencies and durations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *32*(6), 1330–1340.
- DeLong, M. (2000). Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *7*(5), 559–560.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, *13*, 281–5.

- DeLong, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, *64*(1), 20–24.
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neuropsychology*, *7*(2), 193–224.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., ... Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, *22*(16), 2314–2324.
- Dubois, B., Pilon, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1990). Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *28*(2), 117–121.
- Dubois, B., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Ploska, A., & Agid, Y. (1983). A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Research*, *288*(1-2), 213–218.
- Dufau, S., Grainger, J., & Ziegler, J. C. (2012). How to say “no” to a nonword: A leaky competing accumulator model of lexical decision. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *38*(4), 1117.
- Duffy, J. R. (2007). Motor speech disorders: History, current practice, future trends and goals. *Motor Speech Disorders*, 7–56.
- Dufour, S., & Frauenfelder, U. H. (2007). L'activation et la sélection lexicales lors de la reconnaissance des mots parlés: modèles théoriques et données expérimentales. *L'Année Psychologique*, *107*(01), 87–111.
- Dujardin, K., Leentjens, A. F., Langlois, C., Moonen, A. J., Duits, A. A., Crette, A.-S., & Duhamel, A. (2013b). The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Movement Disorders*, *28*(2), 183–189.
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013a). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(3), 300–305.
- Ehlen, F., Krugel, L. K., Vonberg, I., Schoenecker, T., Kühn, A. A., & Klostermann, F. (2013). Intact lexicon running slowly—prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. *PLoS One*, *8*(11).
- Eichhorn, T., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J., & Oertel, W. (1996). Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Movement Disorders*, *11*(3), 289–297.
- Elgh, E., Domellöf, M., Linder, J., Edström, M., Stenlund, H., & Forsgren, L. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *European Journal of Neurology*, *16*(12), 1278–1284.
- Ell, S. W., Weinstein, A., & Ivry, R. B. (2010). Rule-based categorization deficits in focal basal ganglia lesion and Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, *48*(10), 2974–2986.
- Ellis, A. W. (1979). Slips of the pen. *Visible Language*, *13*(3), 265–82.
- Epker, M. O., Lacritz, L. H., & Munro Cullum, C. (1999). Comparative analysis of qualitative verbal fluency performance in normal elderly and demented populations. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(4), 425–434.
- Epstein, R., Stygall, J., & Newman, S. (1997). The short-term impact of Botox injections on speech disability in adductor spasmodic dysphonia. *Disability & Rehabilitation*, *19*(1), 20–25.
- Evarts, E. V., Teräväinen, H., & Calne, D. B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *104*(Pt 1), 167–186.
- Fahn, S., Elton, R. L., & committee. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In S. Fahn (Ed.), *Recent developments in Parkinson's disease* (pp. 153–164). Florham Park: MacMillan.
- Fantini, M. L., Corona, A., Clerici, S., & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*, *65*(7), 1010–1015.
- Farlow, M. R., & Cummings, J. (2008). A modern hypothesis: the distinct pathologies of dementia associated with Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*(4), 301–308.
- Favre, E., Ballanger, B., Thobois, S., Broussolle, E., & Boulinguez, P. (2013). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, *10*(1), 154–167.
- Fernandino, L., Conant, L. L., Binder, J. R., Blindauer, K., Hiner, B., Spangler, K., & Desai, R. H. (2013). Parkinson's disease disrupts both automatic and controlled processing of action verbs. *Brain and Language*, *127*(1), 65–74.
- Ferrand, L., Segui, J., & Grainger, J. (1996). Masked priming of word and picture naming: The role of syllabic units. *Journal of Memory and Language*, *35*(5), 708–723.
- Fichaux-Bourin, P., Woisard, V., Grand, S., Puech, M., & Bodin, S. (2009). Validation of a self assessment for speech disorders (Phonation Handicap Index). *Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie*, *130*(1), 45–51.

- Filoteo, J. V., Friedrich, F. J., Rilling, L. M., Davis, J. D., Stricker, J. L., & Prenovitz, M. (2003). Semantic and cross-case identity priming in patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(4), 441–456.
- Fimm, B., Bartl, G., Zimmermann, P., & Wallech, C.-W. (1994). Different Mechanisms Underlying Shifting Set on External and Internal Cues in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition*, *25*(2), 287–304.
- Flowers, K. A., Robertson, C., & Sheridan, M. R. (1995). Some characteristics of word fluency in Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *9*(1), 33–46.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189–198.
- Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain: A Journal of Neurology*, *127*(Pt 3), 550–560.
- Forster, K. I. (1976). Accessing the mental lexicon. *New Approaches to Language Mechanisms*, *30*, 231–256.
- Forster, K. I. (1979). Levels of processing and the structure of the language processor. In *Sentence processing: Psycholinguistic studies presented to Merrill Garrett* (pp. 27–85). Hillsdale, NJ.
- Frith, U. (1985). Beneath the surface of developmental dyslexia. *Surface Dyslexia*, *32*.
- Froment, M. F. (1921). De la micrographie dans les états parkinsoniens postencephaliques et des conditions qui sont susceptibles de la modifier. *Revue Neurologique*, *37*, 637–8.
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *66*(1), 39–47.
- Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, *67*(9), 1605–1611.
- Gangadhar, G., Joseph, D., & Chakravarthy, V. S. (2008). Understanding parkinsonian handwriting through a computational model of basal ganglia. *Neural Computation*, *20*(10), 2491–2525.
- Gangadhar, G., Joseph, D., Srinivasan, A. V., Subramanian, D., Shivakeshavan, R. G., Shobana, N., & Chakravarthy, V. S. (2009). A computational model of Parkinsonian handwriting that highlights the role of the indirect pathway in the basal ganglia. *Human Movement Science*, *28*(5), 602–618.
- Gauntlett-Gilbert, J., & Brown, V. J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *22*(6), 865–881.
- Gerfen, C. R. (1992). The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. In *Advances in Neuroscience and Schizophrenia* (pp. 43–59). Springer.
- Gesi, M., Soldani, P., Giorgi, F. S., Santinami, A., Bonaccorsi, I., & Fornai, F. (2000). The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*(6), 655–668.
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(6), 745–752.
- Gliklich, R. E., Glovsky, R. M., & Montgomery, W. W. (1999). Validation of a voice outcome survey for unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, *120*(2), 153–158.
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., ... Dubois, B. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, *22*(1), 41–47.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders*, *20*(5), 523–539.
- Goldman, J. P. (2011). EasyAlign: An Automatic Phonetic Alignment Tool Under Praat. In *Interspeech* (pp. 3233–3236).
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1983). *Boston diagnostic aphasia examination booklet*. Lea & Febiger.
- Goodrich, S., Henderson, L., & Kennard, C. (1989). On the existence of an attention-demanding process peculiar to simple reaction time: converging evidence from Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychology*, *6*(3), 309–331.
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*, *111* (Pt 2), 299–321.
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *The Lancet*, *349*(9068), 1793–1796.

- Graybiel, A. M., Hirsch, E. C., & Agid, Y. (1990). The nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, *53*, 17–29.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J., ... Hurtig, H. I. (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*, *60*(5), 775–781.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *16*(2), 174–181.
- Gurd, J. M., & Oliveira, R. M. (1996). Competitive inhibition models of lexical-semantic processing: experimental evidence. *Brain and Language*, *54*(3), 414–433.
- Guridi, J., Herrero, M. T., Luquin, R., Guillen, J., & Obeso, J. A. (1994). Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *62*(1–4), 98–102.
- Hägström, M., based on images by Andrew Gillies. (2012). Noyaux gris centraux. Retrieved January 2, 2014, from <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/orgsn/ngc>
- Halliday, G. M., & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1184*(1), 188–195.
- Hartelius, L., & Svensson, P. (1994). Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatrica Logopaedica*, *46*, 9–17.
- Hauk, O., & Pulvermüller, F. (2004). Neurophysiological distinction of action words in the fronto-central cortex. *Human Brain Mapping*, *21*(3), 191–201.
- Hauk, O., Davis, M. H., Ford, M., Pulvermüller, F., & Marslen-Wilson, W. D. (2006). The time course of visual word recognition as revealed by linear regression analysis of ERP data. *Neuroimage*, *30*(4), 1383–1400.
- Healy, D. G., Falchi, M., O'Sullivan, S. S., Bonifati, V., Durr, A., Bressman, S., ... Goldwurm, S. (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*, *7*(7), 583–590.
- Helie, S., Chakravarthy, S., & Moustafa, A. A. (2013). Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive neuroscience models. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *7*.
- Henik, A., Singh, J., Beckley, D. J., & Rafal, R. D. (1993). Disinhibition of Automatic Word Reading in Parkinson's Disease. *Cortex*, *29*(4), 589–599.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *18*(4), 621–628.
- Hickok, G. (2010). The role of mirror neurons in speech perception and action word semantics. *Language and Cognitive Processes*, *25*(6), 749–776.
- Hietanen, M., & Teräväinen, H. (1988). The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*(2), 244–249.
- Hillis, A. E., & Caramazza, A. (1989). The graphemic buffer and attentional mechanisms. *Brain and Language*, *36*(2), 208–235.
- Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(1), 1–7.
- Ho, A. K., Bradshaw, J. L., Cunnington, R., Phillips, J. G., & Iansek, R. (1998). Sequence heterogeneity in Parkinsonian speech. *Brain and Language*, *64*(1), 122–145.
- Hobson, P., & Meara, J. (1999). The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age and Ageing*, *28*(1), 39–43.
- Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders*, *19*(9), 1043–1049.
- Hochstadt, J., Nakano, H., Lieberman, P., & Friedman, J. (2006). The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, *97*(3), 243–257.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*(5), 427–442.
- Hogikyan, N. D., & Sethuraman, G. (1999). Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *Journal of Voice*, *13*(4), 557–569.
- Holcomb, P. J. (1993). Semantic priming and stimulus degradation: Implications for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology*, *30*(1), 47–61.
- Holcomb, P. J., Reder, L., Misra, M., & Grainger, J. (2005). The effects of prime visibility on ERP measures of masked priming. *Cognitive Brain Research*, *24*(1), 155–172.

- Holtgraves, T., & McNamara, P. (2010). Parkinson's disease and politeness. *Journal of Language and Social Psychology, 29*(2), 178–193.
- Hotopf, N. (1980). Slips of the pen. *Cognitive Processes in Spelling, 287–307*.
- Houeto, J. L., & Arnulf, I. (2002). Troubles psychiques et somnolence. *Revue Neurologique, 158*(12), 7S102–7S107.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 55*(3), 181–184.
- Illes, J. (1989). Neurolinguistic features of spontaneous language production dissociate three forms of neurodegenerative disease: Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's. *Brain and Language, 37*(4), 628–642.
- Illes, J., Metter, E. J., Hanson, W. R., & Iritani, S. (1988). Language production in Parkinson's disease: Acoustic and linguistic considerations. *Brain and Language, 33*(1), 146–160.
- Jacobs, D. M., Marder, K., Côté, L. J., Sano, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology, 45*(9), 1691–1696.
- Jacobson, B. H., Johson, A., Grywalski, C., Silbergent, A., Jacobson, G., Benninger, M. S., & Newman, C. (1997). The voice handicap index (VHI), Development and validation. *American Journal of Speech Pathology, 6*, 66–70.
- Jaffard, M., Benraiss, A., Longcamp, M., Velay, J.-L., & Boulinguez, P. (2007). Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Research, 1179*, 106–118.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992). The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 55*(12), 1168–1176.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79*(4), 368–376.
- Jankovic, J., Cardoso, F., Grossman, R. G., & Hamilton, W. J. (1995). Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery, 37*(4), 680–687.
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 18*(3), 149–154.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders, 21*(9), 1343–1349.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 15*(3), 126–131.
- Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology, 30*(12), 1326–1326.
- Jellinger, K. A. (2009). Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *Journal of Neurology, 256*(3), 270–279.
- Jellinger, K. A. (2010). Prevalence and impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer and Lewy body diseases. *Neurodegenerative Diseases, 7*(1-3), 112–115.
- Kalaitzakis, M. E., & Pearce, R. K. (2009). The morbid anatomy of dementia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica, 118*(5), 587–598.
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H.-U., ... Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & Related Disorders, 14*(2), 93–101.
- Kandel, S., Alvarez, C. J., & Vallée, N. (2006). Syllables as processing units in handwriting production. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 32*(1), 18.
- Karnell, L. H., Funk, G. F., Tomblin, J. B., & Hoffman, H. T. (1999). Quality of life measurements of speech in the head and neck cancer patient population. *Head & Neck, 21*(3), 229–238.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 9*(12), 1200–1213.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases, 11*(2), 79–92.
- Kertesz, A. (1982). Western aphasia battery. *Grune & Stratton, New York*.
- Kim, E. J., Lee, B. H., Park, K. C., Lee, W. Y., & Na, D. L. (2005). Micrographia on free writing versus copying tasks in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 11*(1), 57–63.
- Kischka, U., Kammer, T. H., Maier, S., Weisbrod, M., Thimm, M., & Spitzer, M. (1996). Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia, 34*(11), 1107–1113.

- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, *318*(14), 876–880.
- Kleinow, J., & Smith, A. (2006). Potential interactions among linguistic, autonomic, and motor factors in speech. *Developmental Psychobiology*, *48*(4), 275–287.
- Klostermann, F., Ehlen, F., Vesper, J., Nubel, K., Gross, M., Marzinzik, F., ... Sappok, T. (2008). Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*, 522–9.
- Koerts, J., Leenders, K. L., & Brouwer, W. H. (2009). Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: Controlled and automatic behavior. *Cortex*, *45*(8), 922–929.
- 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*(14), 238–246.
- Korczyński, A. D., & Gurevich, T. (2010). Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1), 2–6.
- Krack, P., Limousin, P., Benabid, A. L., & Pollak, P. (1997). Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*, *350*(9092), 1676.
- Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Xie, J., Benazzouz, A., & Benabid, A. L. (1998). Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain*, *121*(3), 451–457.
- Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Berthier, M. L., Barbanoj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Estévez-González, A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement Disorders*, *15*(4), 613–626.
- Lai, S. W., Liao, K. F., Lin, C. L., Lin, C. C., & Sung, F. C. (2014). Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson's disease in older people in Taiwan. *European Journal of Neurology*, *21*(5), 752–757.
- Laihinen, A., Ruottinen, H., Rinne, J. O., Haaparanta, M., Bergman, J., Solin, O., ... Rinne, U. K. (2000). Risk for Parkinson's disease: twin studies for the detection of asymptomatic subjects using [¹⁸F] 6-fluorodopa PET. *Journal of Neurology*, *247*(2), 110–113.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *339*(15), 1044–1053.
- Lange, K. W., Mecklinger, L., Walitza, S., Becker, G., Gerlach, M., Naumann, M., & Tucha, O. (2006). Brain dopamine and kinematics of graphomotor functions. *Human Movement Science*, *25*(4), 492–509.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., & Paul, G. M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, *107*(2-3), 394–404.
- Lee, C., Grossman, M., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2003). Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Language*, *85*(3), 347–356.
- Leenders, K. L., Salmon, E. P., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D. J., Sager, H., ... Frackowiak, R. S. (1990). The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, *47*(12), 1290–1298.
- Lesage, S., & Brice, A. (2009). Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human Molecular Genetics*, *18*(R1), 48–59.
- Letanneux, A., Danna, J., Velay, J.-L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, *29*(12), 1467–1475.
- Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., & Pinto, S. (2013). The dysarthria impact profile: a preliminary French experience with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 403680.
- Levelt, W. J. M. (1989). Speaking: From intention to articulation. *Bradford, Cambridge, MA*.
- Levelt, W. J., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*(01), 1–38.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., & Weiner, W. J. (1989). Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology*, *39*(4), 557–561.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M.-X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., ... Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*(6), 1221–1226.
- Levy, J. A., & Chelune, G. J. (2007). Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *20*(4), 227–238.

- Lewis, F. M., Lapointe, L. L., Murdoch, B. E., & Chenery, H. J. (1998). Language impairment in Parkinson's disease. *Aphasiology*, *12*(3), 193–206.
- Lewis, S. J. G., Foltynie, T., Blackwell, A. D., Robbins, T. W., Owen, A. M., & Barker, R. A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(3), 343–348.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, *23*(15), 6351–6356.
- Lewitt, P. A. (1983). Micrographia as a focal sign of neurological disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *46*(12), 1152–1153.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S., & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, *43*(2), 169–189.
- Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A.-L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1105–1111.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J. F., Perret, J. E., ... Broussolle, E. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, *345*(8942), 91–95.
- Ling, H., Massey, L. A., Lees, A. J., Brown, P., & Day, B. L. (2012). Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain*, *135*(4), 1141–1153.
- List, M. A., Ritter-Sterr, C., & Lansky, S. B. (1990). A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer*, *66*(3), 564–569.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, *26*(10), 1814–1824.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, *27*(3), 349–356.
- Llebarria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martínez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(11), 1546–1550.
- Logemann, J. A., Fisher, H. B., Boshes, B., & Blonsky, E. R. (1978). Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *The Journal of Speech and Hearing Disorders*, *43*(1), 47–57.
- Longworth, C. E., Keenan, S. E., Barker, R. A., Marslen-Wilson, W. D., & Tyler, L. K. (2005). The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, *128*(3), 584–596.
- Luce, R. D. (1986). *Response Times: Their Role in Inferring Elementary Mental Organization*. Oxford University Press.
- Ma, E. P., & Yiu, E. M. (2001). Voice Activity and Participation Profile Assessing the Impact of Voice Disorders on Daily Activities. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *44*(3), 511–524.
- Mahieux, F., Fénelon, G., Flahault, A., Manificier, M. J., Michelet, D., & Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *64*(2), 178–183.
- Mahieux, F., Michelet, D., Manificier, M.-J., Boller, F., Fermanian, J., & Guillard, A. (1995). Mini-Mental Parkinson: First Validation Study of a New Bedside Test Constructed for Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, *8*(1), 15–22.
- Maner, K. J., Smith, A., & Grayson, L. (2000). Influences of utterance length and complexity on speech motor performance in children and adults. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *43*(2), 560–573.
- Margolin, D. I. (1984). The neuropsychology of writing and spelling: Semantic, phonological, motor, and perceptual processes. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *36*(3), 459–489.
- Marí-Beffa, P., Hayes, A. E., Machado, L., & Hindle, J. V. (2005). Lack of inhibition in Parkinson's disease: evidence from a lexical decision task. *Neuropsychologia*, *43*(4), 638–646.
- Marinus, J., Visser, M., Martínez-Martín, P., van Hilten, J. J., & Stiggelbout, A. M. (2003). A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *Journal of Clinical Epidemiology*, *56*(1), 61–67.

- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., ... Duff-Conning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders, 28*(5), 626–633.
- Marras, C., Hincapié, C. A., Kristman, V. L., Cancelliere, C., Soklaridis, S., Li, A., ... Cassidy, J. D. (2014). Systematic review of the risk of Parkinson's disease after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 95*(3), S238–S244.
- Marsden, C. D., & Parkes, J. D. (1977). Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *The Lancet, 309*(8007), 345–349.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders, 26*(3), 399–406.
- Massol, S., Midgley, K. J., Holcomb, P. J., & Grainger, J. (2011). When less is more: Feedback, priming, and the pseudoword superiority effect. *Brain Research, 1386*, 153–164.
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., ... Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology, 51*(2), 156–164.
- Mattis S. (1988). Dementia Rating Scale (DRS). Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mayeux, R., Stern, Y., Sano, M., Cote, L., & Williams, J. B. (1987). Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology, 37*(7), 1130–1134.
- McClelland, J. L., & Elman, J. L. (1986). The TRACE model of speech perception. *Cognitive Psychology, 18*(1), 1–86.
- McClelland, J. L., & Rumelhart, D. E. (1981). An interactive activation model of context effects in letter perception: I. An account of basic findings. *Psychological Review, 88*(5), 375.
- McDonald, C., Brown, G. G., & Gorell, J. M. (1996). Impaired set-shifting in Parkinson's disease: new evidence from a lexical decision task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*(6), 793–809.
- McLennan, J. E., Nakano, K., Tyler, H. R., & Schwab, R. S. (1972). Micrographia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences, 15*(2), 141–152.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews, 31*(2), 236–250.
- Miller, N., Noble, E., Jones, D., & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age and Ageing, 35*(3), 235–239.
- Monetta, L., & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Language, 101*(1), 80–89.
- Monetta, L., Grindrod, C. M., & Pell, M. D. (2008). Effects of working memory capacity on inference generation during story comprehension in adults with Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics, 21*(5), 400–417.
- Monetta, L., Grindrod, C. M., & Pell, M. D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex, 45*(8), 972–981.
- Moreau, C., Pennel-Ployart, O., Pinto, S., Plachez, A., Annic, A., Viallet, F., ... Defebvre, L. (2011). Modulation of dysarthropneumophonia by low-frequency STN DBS in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord, 26*, 659–663.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 51*(6), 757–766.
- Morton, J. (1979). Facilitation in word recognition: Experiments causing change in the logogen model. In *Processing of visible language* (pp. 259–268). Springer.
- Morton, J. (1980). The logogen model and orthographic structure. *Cognitive Processes in Spelling, 117–133*.
- Morton, J., & Patterson, K. (1980). A new attempt at an interpretation, or, an attempt at a new interpretation. *Deep Dyslexia, 91–118*.
- Müller, T., Voitalla, D., Hauptmann, B., Fowler, B., & Kuhn, W. (2001). Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters, 308*(1), 54–56.
- Murdoch, B. E., Arnott, W. L., Chenery, H. J., & Silburn, P. A. (2000). Dopaminergic modulation of semantic activation: Evidence from Parkinson's disease. *Brain and Language, 74*, 356–359.
- Murray, L. L. (2000). Spoken language production in Huntington's and Parkinson's diseases. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 43*(6), 1350–1366.
- Murray, L. L. (2008). Language and Parkinson's disease. *Annual Review of Applied Linguistics, 28*, 113–127.

- Murray, L. L., & Lenz, L. P. (2001). Productive syntax abilities in Huntington's and Parkinson's diseases. *Brain and Cognition*, 46(1-2), 213-219.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111-117.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Neely, J. H. (1977). Semantic priming and retrieval from lexical memory: Roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *Journal of Experimental Psychology: General*, 106(3), 226.
- Neely, J. H. (1991). Semantic priming effects in visual word recognition: A selective review of current findings and theories. *Basic Processes in Reading: Visual Word Recognition*, 11, 264-336.
- New, B., Pallier, C., Ferrand, L., & Matos, R. (2001). Une base de données lexicales du français contemporain sur internet: LEXIQUE A lexical database for contemporary french: LEXIQUE™. *L'année Psychologique*, 101(3), 447-462.
- Nutt, J. G. (1998). Catechol-O-methyltransferase inhibitors for treatment of Parkinson's disease. *The Lancet*, 351(9111), 1221-1222.
- Obeso, J. A., Grandas, F., Vaamonde, J., Luquin, M. R., Artieda, J., Lera, G., ... Martinez-Lage, J. M. (1989). Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 39(11 Suppl 2), 11-19.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 23, S8-19.
- Olanow, C. W. (2002). Surgical therapy for Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 9, 31-39.
- Olanow, C. W., & Koller, W. C. (1998). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease Treatment guidelines. *Neurology*, 50(3 Suppl 3), 1-1.
- Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., Feigin, P. D., Jankovic, J., Lang, A., ... Tolosa, E. (2009). A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, 361(13), 1268-1278.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Oliveira, R. M., Gurd, J. M., Nixon, P., Marshall, J. C., & Passingham, R. E. (1997). Micrographia in Parkinson's disease: the effect of providing external cues. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(4), 429-433.
- Ondo, W. G., & Satija, P. (2007). Withdrawal of visual feedback improves micrographia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(14), 2130-2131.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., ... Robbins, T. W. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 31(7), 627-644.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., ... Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115(6), 1727-1751.
- Paap, K. R., McDonald, J. E., Schvaneveldt, R.W. & Noel, R.W. (1987). Frequency and pronounceability in visually presented naming and lexical decision tasks. In M. Coltheart (Ed.), *Attention and performance XII, The psychology of reading*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Pacala, J. T., & Yueh, B. (2012). Hearing Deficits in the Older Patient: "I Didn't Notice Anything." *Jama*, 307(11), 1185-1194.
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 590-596.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998-1005.
- Palfi, S., Gurruchaga, J. M., Ralph, G. S., Lepetit, H., Lavis, S., Buttery, P. C., ... Mitrophanous, K. A. (2014). Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 383(9923), 1138-1146.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 254-258.
- Parent, A., & Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement Disorders*, 13(2), 199-202.

- Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 91–127.
- Parisse, C. (2009). La morphosyntaxe: Qu'est ce qu'est?-Application au cas de la langue française? *Rééducation Orthophonique*, *47*(238), 7–20.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones.
- Parnetti, L., & Calabresi, P. (2006). Spatial cognition in Parkinson's disease and neurodegenerative dementias. *Cognitive Processing*, *7*(1), 77–78.
- Pascual-Sedano, B., Kulisevsky, J., Barbanj, M., Garcia-Sanchez, C., Campolongo, A., Gironell, A., ... Gich, I. (2008). Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: a randomized study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(05), 832–841.
- Péran, P., Cardebat, D., Cherubini, A., Piras, F., Luccichenti, G., Peppe, A., ... Sabatini, U. (2009). Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *45*(8), 960–971.
- Péran, P., Rascol, O., Démonet, J.-F., Celsis, P., Nespoulous, J.-L., Dubois, B., & Cardebat, D. (2003). Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(2), 150–156.
- Perlmutter, J. S., & Mink, J. W. (2006). Deep brain stimulation. *Annual Review of Neuroscience*, *29*, 229–257.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*(12), 1985–1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303–308.
- Phillips, J., Stelmach, G. E., & Teasdale, N. (1991). What can indices of handwriting quality tell us about Parkinsonian handwriting? *Human Movement Science*, *10*(2-3), 301–314.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(4), 435–443.
- Piccini, P., Burn, D. J., Ceravolo, R., Maraganore, D., & Brooks, D. J. (1999). The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Annals of Neurology*, *45*(5), 577–582.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., ... Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, *39*(6), 762–768.
- Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., Bonnet, A. M., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1989). Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *52*(2), 201–206.
- Pinto, S., Ghio, A., Teston, B., & Viallet, F. (2010). Dysarthria across Parkinson's disease progression. Natural history of its components: dysphonia, dysprosody and dysarthria. *Revue Neurologique*, *166*, 800–10.
- Pirker, W., Djamshidian, S., Asenbaum, S., Gerschlagner, W., Tribl, G., Hoffmann, M., & Brücke, T. (2002). Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Movement Disorders*, *17*(1), 45–53.
- Planton, S., Jucla, M., Roux, F.-E., & Démonet, J.-F. (2013). The "handwriting brain": a meta-analysis of neuroimaging studies of motor versus orthographic processes. *Cortex*.
- Poewe, W. (2006). The natural history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *253* Suppl 7, VII2–6.
- Poewe, W., Berger, W., Benke, T. H., & Schelosky, L. (1991). High-speed memory scanning in Parkinson's disease: Adverse effects of levodopa. *Annals of Neurology*, *29*(6), 670–673.
- Poletti, M., Emre, M., & Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(8), 579–586.
- Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., ... Perret, J. (1993). Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue Neurologique*, *149*(3), 175–176.
- Poluha, P. C., Teulings, H. L., & Brookshire, R. H. (1998). Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease. *Acta Psychologica*, *100*(1-2), 71–84.
- Posner, M.I. (1986). *Chronometric explorations of the mind*. New York: Oxford University Press.
- Pulvermüller, F., & Fadiga, L. (2010). Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(5), 351–360.

- Pulvermüller, F., Shtyrov, Y., & Ilmoniemi, R. (2005). Brain signatures of meaning access in action word recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(6), 884–892.
- Randolph, C., Braun, A. R., Goldberg, T. E., & Chase, T. N. (1993). Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's disease: Dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychology*, *7*(1).
- Rapp, B., Epstein, C., & Tainturier, M.-J. (2002). The integration of information across lexical and sublexical processes in spelling. *Cognitive Neuropsychology*, *19*(1), 1–29.
- Raskin, S. A., Sliwinski, M., & Borod, J. C. (1992). Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *30*(1), 95–99.
- Reicher, G. M. (1969). Perceptual recognition as a function of meaningfulness of stimulus material. *Journal of Experimental Psychology*, *81*(2), 275.
- Reid, W. G. J., Broe, G. A., Hely, M. A., Morris, J. G. L., Williamson, P. M., O'sullivan, D. J., ... Moss, N. G. (1989). The neuropsychology of de novo patients with idiopathic Parkinson's disease: the effects of age of onset. *International Journal of Neuroscience*, *48*(3-4), 205–217.
- Reid, W. G. J., Hely, M. A., Morris, J. G. L., Loy, C., & Halliday, G. M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp–2010.
- Remacle, M. (1999). Troubles de la voix. In J. A. Rondal & X. Seron (Eds.), *Troubles du langage. Bases théoriques, diagnostic et rééducation*. (pp. 435–470). Sprimont: Pierre Mardaga.
- Reyes, M. A., Lloret, S. P., Gerscovich, E. R., Martin, M. E., Leiguarda, R., & Merello, M. (2009). Addenbrooke's Cognitive Examination validation in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, *16*(1), 142–147.
- Riederer, P., & Wuketich, S. (1976). Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *38*(3-4), 277–301.
- Rinkel, R. N., Verdonck-de Leeuw, I. M., van Reij, E. J., Aaronson, N. K., & Leemans, C. R. (2008). Speech Handicap Index in patients with oral and pharyngeal cancer: better understanding of patients' complaints. *Head & Neck*, *30*(7), 868–874.
- Robbins, T. W., & Cools, R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Movement Disorders*, *29*(5), 597–607.
- Rosenblum, S., Samuel, M., Zlotnik, S., Erikk, I., & Schlesinger, I. (2013). Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis. *Journal of Neurology*, *260*(9), 2357–2361.
- Rossi, J.-P. (1977). La supériorité de l'identification des mots par rapport aux non-mots. *L'année Psychologique*, *77*(2), 475–495.
- Roux, S., McKeeff, T. J., Grosjacques, G., Afonso, O., & Kandel, S. (2013). The interaction between central and peripheral processes in handwriting production. *Cognition*, *127*(2), 235–241.
- Rubenstein, H., Garfield, L., & Millikan, J. A. (1970). Homographic entries in the internal lexicon. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *9*(5), 487–494.
- Ruberg, M., Rieger, F., Villageois, A., Bonnet, A. M., & Agid, Y. (1986). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Brain Research*, *362*(1), 83–91.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., & Robbins, T. W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *111* (Pt 3), 695–718.
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, *363*(9423), 1783–1793.
- Saunders-Pullman, R., Derby, C., Stanley, K., Floyd, A., Bressman, S., Lipton, R. B., ... Pullman, S.L. (2008). Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(4), 531–537.
- Schmitt, F. A., Farlow, M. R., Meng, X., Tekin, S., & Olin, J. T. (2010). Efficacy of rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *16*(6), 330–336.
- Schott, B. H., Niehaus, L., Wittmann, B. C., Schütze, H., Seidenbecher, C. I., Heinze, H.-J., & Düzel, E. (2007). Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing. *Brain*, *130*(9), 2412–2424.
- Scott, S., & Caird, F. I. (1983). Speech therapy for Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *46*, 140–4.
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, *132*(11), 2947–2957.
- Servan-Schreiber, D., Printz, H., & Cohen, J. D. (1990). A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*, *249*(4971), 892–895.
- Shallice, T. (1981). Phonological agraphia and the lexical route in writing. *Brain: A Journal of Neurology*, *104*(3), 413–429.

- Shimura, H., Hattori, N., Kubo, S., Mizuno, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., ... Suzuki, T. (2000). Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature Genetics*, 25(3), 302–305.
- Shukla, A. W., Ounpraseuth, S., Okun, M. S., Gray, V., Schwankhaus, J., & Metzger, W. S. (2012). Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2(3).
- Siebner, H. R., Ceballos-Baumann, A., Standhardt, H., Auer, C., Conrad, B., & Alesch, F. (1999). Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 14(6), 964–971.
- Smith, A., & Goffman, L. (2004). Interaction of motor and language factors in the development of speech production. *Speech Motor Control in Normal and Disordered Speech*, 227–252.
- Soh, S.-E., Morris, M. E., & McGinley, J. L. (2011). Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(1), 1–9.
- Spencer, K. A., & Rogers, M. A. (2005). Speech motor programming in hypokinetic and ataxic dysarthria. *Brain and Language*, 94(3), 347–366.
- Spicer, K. B., Brown, G. G., & Gorell, J. M. (1994). Lexical decision in Parkinson disease: lack of evidence for generalized bradyphrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(3), 457–471.
- Spinelli, E., & Ferrand, L. (2005). Psychologie du langage: l'écrit et le parlé, du signal à la signification. Armand Colin.
- Stephenson, R., Siderowf, A., & Stern, M. B. (2009). Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Movement Disorders*, 24 Suppl 2, S665–670.
- Stern, R. G., Mohs, R. C., Davidson, M., Schmeidler, J., Silverman, J., Kramer-Ginsberg, E., ... Davis, K. L. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *The American Journal of Psychiatry*, 151(3), 390–396.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.
- Stern, Y., & Langston, J. W. (1985). Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology*, 35(10), 1506–1509.
- Stern, Y., Tetrud, J. W., Martin, W. R. W., Kutner, S. J., & Langston, J. W. (1990). Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology*, 40(2), 261–261.
- Stoessel, A. J., Martin, W. W., McKeown, M. J., & Sossi, V. (2011). Advances in imaging in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 10(11), 987–1001.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643.
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, Gw., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., ... Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872.
- Taylor, A. E., & Saintcy, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinsons-disease. *Brain and Cognition*, 28(3), 281–296.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*, 76(6), 393–413.
- Terzi, A., Papapetropoulos, S., & Kouvelas, E. D. (2005). Past tense formation and comprehension of passive sentences in Parkinson's disease: evidence from Greek. *Brain and Language*, 94(3), 297–303.
- Teulings, H. L., Contreras-Vidal, J. L., Stelmach, G. E., Adler, C. H. (1997). Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Experimental Neurology*, 146(1), 159–170.
- Teulings, H.-L., & Stelmach, G. E. (1991). Control of stroke size, peak acceleration, and stroke duration in Parkinsonian handwriting. *Human Movement Science*, 10(2), 315–334.
- Thomassen, A. J. W. M., Van Galen, G. P., & Keuss, P. J. G. (1983). *Motor aspects of handwriting: Approaches to movement in graphic behavior*. North Holland.
- Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2649–2653.
- Tröster, A. I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychology Review*, 18(1), 103–119.
- Tröster, A. I., Woods, S. P., & Morgan, E. E. (2007). Assessing cognitive change in Parkinson's disease: Development of practice effect-corrected reliable change indices. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(6), 711–718.

- Tucha, O., Mecklinger, L., Thome, J., Reiter, A., Alders, G. L., Sartor, H., ... Lange, K. W. (2006). Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *113*(5), 609–623.
- Van Gemmert, A. V., Teulings, H.-L., Contreras-Vidal, J. L., & Stelmach, G. E. (1999). Parkinsons disease and the control of size and speed in handwriting. *Neuropsychologia*, *37*(6), 685–694.
- Van Gemmert, A. W. A., Teulings, H. L., & Stelmach, G. E. (1998). The influence of mental and motor load on handwriting movements in Parkinsonian patients. *Acta Psychologica*, *100*(1-2), 161–175.
- Van Gemmert, A. W., Teulings, H.-L., & Stelmach, G. E. (2001). Parkinsonian patients reduce their stroke size with increased processing demands. *Brain and Cognition*, *47*(3), 504–512.
- Velay, J.-L., Daffaure, V., Raphael, N., & Benoit-Dubrocard, S. (2001). Hemispheric asymmetry and interhemispheric transfer in pointing depend on the spatial components of the movement. *Cortex*, *37*(1), 75–90.
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., ... Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *69*(19), 1843–1849.
- Vitale, C., Marcelli, V., Allocca, R., Santangelo, G., Riccardi, P., Erro, R., ... Barone, P. (2012). Hearing impairment in Parkinson's disease: Expanding the nonmotor phenotype. *Movement Disorders*, *27*(12), 1530–1535.
- Vitek, J. L., & Giroux, M. (2000). Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Annals of Neurology*, *47*(4 Suppl 1), 131–40.
- Walsh, B., & Smith, A. (2013). Oral Electromyography Activation Patterns for Speech Are Similar in Preschoolers Who Do and Do Not Stutter. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *56*(5), 1441–1454.
- Walshe, M., Peach, R. K., & Miller, N. (2009). Dysarthria impact profile: development of a scale to measure psychosocial effects. *Int J Lang Commun Disord*, *44*, 693–715.
- Watters, P. A., & Patel, M. (2002). Competition, Inhibition, and Semantic Judgment Errors in Parkinson's Disease. *Brain and Language*, *80*(3), 328–339.
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008). Parkinson's disease—part 1: pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care*, *14*(2 Suppl), S40–S48.
- Whiting, E., Copland, D., & Angwin, A. (2005). Verb and context processing in Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *18*(3), 259–276.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2007). Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. *Handbook of Clinical Neurology*, *83*, 1.
- Wichmann, T., Bergman, H., & DeLong, M. R. (1994). The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, *72*, 521–30.
- Wilimzig, C., Ragert, P., & Dinse, H. R. (2012). Cortical topography of intracortical inhibition influences the speed of decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(8), 3107–3112.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, *132*(11), 2958–2969.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1787–1798.
- Wilson, S. (1925). Some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. *The Lancet*, II, 1-10.
- Wing, A. M., & Baddeley, A. D. (2009). Righting errors in writing errors: the Wing and Baddeley (1980) spelling error corpus revisited. *Cognitive Neuropsychology*, *26*(2), 223–226.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, *26*(1), 1–58.
- Wu Y, Le W, & Jankovic J. (2011). Preclinical biomarkers of parkinson disease. *Archives of Neurology*, *68*(1), 22–30.
- Yamasoba, T., Lin, F. R., Someya, S., Kashio, A., Sakamoto, T., & Kondo, K. (2013). Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hearing Research*, *303*, 30–38.
- Yazawa, S., Kawasaki, S., & Ohi, T. (2003). Is there less micrographia in foreign language in Parkinson's disease? *Neurology*, *61*(12), 1817–1817.

- Zanini, S., Tavano, A., Vorano, L., Schiavo, F., Gigli, G. L., Aglioti, S. M., & Fabbro, F. (2004). Greater syntactic impairments in native language in bilingual Parkinsonian patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(12), 1678–1681.
- Zesiger, P., Mounoud, P., & Hauert, C.-A. (1993). Effects of lexicality and trigram frequency on handwriting production in children and adults. *Acta Psychologica*, *82*(1), 353–365.

Liste des figures

Figure 1.1. Anatomie des NGC	4
Figure 1.2. Représentation schématique des trois principaux circuits cortico-sous-corticaux	4
Figure 1.3. Connexions cortico-subcorticales.	6
Figure 1.4. Physiopathologie de la maladie de Parkinson : dysfonctionnement de la boucle motrice	6
Figure 2.1. Représentation schématique du modèle de IA	27
Figure 2.2. Représentation schématique du modèle TRACE	28
Figure 2.3. Modèle à double voie classique de la reconnaissance visuelle des mots et de la lecture	29
Figure 2.4. Modèle DRC : Modèle à double voie de la reconnaissance visuelle des mots et de la lecture.	30
Figure 2.5. Modèle à double voie de Rapp et al., (2002) en production sous dictée de mots.	32
Figure 3.1. Processus de création des pseudo-mots	39
Figure 3.2. Schématisation du matériel utilisé	41
Figure 3.3. Schématisation du protocole expérimental	41
Figure 3.4. Déroulement temporel de l'ensemble du protocole expérimental	42
Figure 3.5. (a) Exemple d'un TR (mulet, sujet 15 CO-Jeunes) calculé à partir de la clé vocale semi-automatique du logiciel CheckVocal [®] . (b) Exemple du même TR calculé à partir de la clé vocale du logiciel Phonédit-Signaix [®] .	43
Figure 3.6. Exemple d'un TR dans les tâches de production écrite (logiciel Ecriture)	44
Figure 4.1. Schématisation de la tâche de TDL et de TRS-Digit en modalité VIS et AUD	55
Figure 4.2. TDL-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes.	56
Figure 4.3. TDL-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	58
Figure 4.4. TRS-Digit-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	59
Figure 4.5. TDL-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes	60
Figure 4.6. TDL-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	61
Figure 4.7. TRS-Digit-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	63
Figure 4.8 : Représentation schématique du déroulement temporel des stimuli et des réponses dans les 4 conditions expérimentales pour le même pseudo-mot (BOLAN).	66
Figure 5.1. Schématisation de la tâche de Prod-O et de TRS.	83
Figure 5.2. Prod-O-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes.	84
Figure 5.3. Prod-O-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	86
Figure 5.4. TRS-Oro-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.	88
Figure 5.5. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes	89

Figure 5.6. <i>Prod-O-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	90
Figure 5.7. <i>TRS-Oro-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	92
Figure 6.1. <i>Schématisation de la tâche de Prod-E et de TRS-Man en modalité VIS et AUD.</i>	104
Figure 6.2. <i>Prod-E-VIS. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes</i>	106
Figure 6.3. <i>Prod-E-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	108
Figure 6.4. <i>TRS-Man-VIS. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	110
Figure 6.5. <i>Prod-E-AUD. Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots chez le groupe CO-Jeunes</i>	111
Figure 6.6. <i>Prod-E-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	112
Figure 6.7. <i>TRS-Man-AUD. (a) Temps de réaction moyens (mots + pseudo-mots) pour les 3 groupes CO-Agés, PA-ON et PA-OFF; (b) Temps de réaction moyens pour les mots et pseudo-mots pour les 3 groupes.</i>	114

Liste des Tableaux

Tableau 1.1. Symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson	8
Tableau 1.2. Déficits neuropsychologiques de patients parkinsoniens non déments	14
Tableau 2.1. Synthèses des études syntaxiques (compréhension) dans la MP	20
Tableau 2.2. Synthèse des études syntaxiques (production) dans la MP	21
Tableau 3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion à l'étude	37
Tableau 3.2. Caractéristiques cliniques des groupes PA-ON et PA-OFF.	38
Tableau 3.3. Synthèse des caractéristiques cliniques et démographiques (moyenne \pm écart-type) des 3 groupes de contrôle âgés et patients d'intérêt (CO-Agés, PA-ON, PA-OFF).	39
Tableau 3.4. Mots et pseudo-mots utilisés lors de toutes les expérimentations.	40
Tableau 3.5. Détails de la place de chacune des tâches	42
Tableau 4.1. TDL-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	56
Tableau 4.2. TDL-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	57
Tableau 4.3. TRS-Digit-VIS. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)	58
Tableau 4.4. TRS-Digit-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	59
Tableau 4.5. TDL-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	60
Tableau 4.6. TDL-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	61
Tableau 4.7. TRS-Digit-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes).	62
Tableau 4.8. TRS-Digit-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	62
Tableau 4.9. Synthèse des « variables de 1 ^{er} et de 2 nd niveau » pour les 4 groupes expérimentaux et dans les 4 conditions expérimentales.	67
Tableau 5.1. Principales caractéristiques de la dysarthrie parkinsonienne	80
Tableau 5.2. Prod-O-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	84
Tableau 5.3. Prod-O-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	85
Tableau 5.4. TRS-Oro-VIS. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)	86
Tableau 5.5. TRS-Oro-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	87
Tableau 5.6. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	88
Tableau 5.7. Prod-O-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	89
Tableau 5.8. TRS-Oro-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)	91
Tableau 5.9. TRS-Oro-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	91
Tableau 5.10. Comparatif des retards de détection dans les deux tâches de TRS avec réponses digitale et orale	95
Tableau 6.1. Prod-E-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	106
Tableau 6.2. Prod-E-VIS. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	107
Tableau 6.3. TRS-Man-VIS. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)	108
Tableau 6.4. TRS-Man-VIS. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	109
Tableau 6.5. Prod-E-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (CO-Jeunes)	110
Tableau 6.6. Prod-E-AUD. Temps de réaction moyens et pourcentages d'erreurs (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	111
Tableau 6.7. TRS-Man-AUD. Temps de réaction moyens (CO-Jeunes)	112
Tableau 6.8. TRS-Man-AUD. Temps de réaction moyens (groupes CO-Agés, PA-ON, PA-OFF)	113

Annexes

1. **Article 1.** Letanneux A., Danna, J., Velay, JL., Viallet, F., Pinto, S. (2014)
2. **Article 2.** Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., Pinto, S. (2013).
3. **Article 3.** De Guire Ouellet, S., Letanneux, A., Champagne-Lavau, M., & Pinto, S. (2012).
4. Caractéristiques cliniques du groupe contrôle âgés.
5. Durées et liste expérimentale des stimuli.
6. Feuille de passation expérimentale (Prod-E)
7. Feuille de passation expérimentale (TRS-Man)

Annexe 1. Article 1.

Letanneux, A., Danna, J., Velay, J.-L., Viallet, F., & Pinto, S. (2014). From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. *Movement Disorders*, *29*(12), 1467–1475.

From Micrographia to Parkinson's Disease Dysgraphia

Alban Letanneux, MSc,^{1*} Jeremy Danna, PhD,^{1,2} Jean-Luc Velay, PhD,² François Viallet, MD, PhD,^{1,3} and Serge Pinto, PhD¹

¹Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire Parole et Langage, UMR 7309, Aix-en-Provence, France

²Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire de Neurosciences Cognitives, UMR 7291, Marseille, France

³Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence, France

ABSTRACT: Micrographia, an abnormal reduction in writing size, is a specific behavioral deficit associated with Parkinson's disease (PD). In recent years, the availability of graphic tablets has made it possible to study micrographia in unprecedented detail. Consequently, a growing number of studies show that PD patients also exhibit impaired handwriting kinematics. Is micrographia still the most characteristic feature of PD-related handwriting deficits? To answer this question, we identified studies that investigated handwriting in PD, either with conventional pencil-and-paper measures or with graphic tablets, and we reported their findings on key spatiotemporal and kinematic variables. We found that kinematic variables (velocity, fluency) differentiate better between control participants and PD patients, and between

off- and on-treatment PD patients, than the traditional measure of static writing size. Although reduced writing size is an important feature of PD handwriting, the deficit is not restricted to micrographia stricto sensu. Therefore, we propose the term *PD dysgraphia*, which encompasses all deficits characteristic of Parkinsonian handwriting. We conclude that the computerized analysis of handwriting movements is a simple and useful tool that can contribute to both diagnosis and follow-up of PD. © 2014 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: handwriting; Parkinson's disease; micrographia; dysgraphia; graphic tablet

Disorders of handwriting are not formally included in the diagnosis of Parkinson's disease (PD). However, it is often one of the initial signs that lead the patient to consult. Recently, novel approaches and a variety of new objective biomarkers have been the focus of extensive research, because they promise not only to diagnose PD at its earliest stage, but also to manage disease progression.^{1,2} Handwriting analysis is one such recently pro-

posed biomarker.³⁻⁷ Handwriting is a widespread fine motor activity that requires great expertise and strong precision. Conversely, PD affects both voluntary and automatic movements. Therefore, handwriting is particularly vulnerable in PD patients.^{4,8,9} In the description of the disease made by James Parkinson in 1817, writing deficits precede walking deficits: "*Hitherto the patient will have experienced but little inconvenience; and befriended by the strong influence of habitual endurance, would perhaps seldom think of his being the subject of disease, except when reminded of it by the unsteadiness of his hand, whilst writing or employing himself in any nicer kind of manipulation. But as the disease proceeds, similar employments are accomplished with considerable difficulty, the hand failing to answer with exactness to the dictates of the will.*" (Parkinson, p. 66).¹⁰ However, despite this early description of writing difficulties,³ handwriting in PD has received relatively little attention (Fig. 1).

*Correspondence to: Alban Letanneux, Aix-Marseille Université / CNRS Laboratoire Parole et Langage (LPL), UMR 7309, 5 avenue Pasteur, BP 80975, F-13604 Aix-en-Provence cedex 1, France, E-mail : alban.letanneux@lpl-aix.fr

Funding agencies: This study was supported by the French Research and Education Ministry (PhD grant scheme). This study was also supported by a grant from the "Association France Parkinson." It benefited from the support of the French government, through the French National Agency for Research (ANR), which financed the "Brain and Language Research Institute" (BLRI) Labex framework (ANR-11-LABX-0036), and the "Investments of the Future" A*Midex project (ANR-11-IDEX-0001-02).

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report. Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Received: 12 November 2013; **Revised:** 3 July 2014; **Accepted:** 14 July 2014

Published online 22 August 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.25990

Aim and Scope

Handwriting difficulties in PD patients are usually characterized as "micrographia."^{3,11} Micrographia was easy to detect with conventional paper-and-pencil tools.

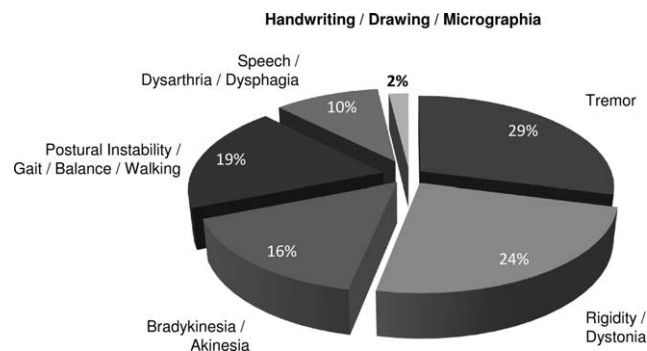


FIG. 1. Search for articles (PUBMED, Feb, 2014) when using the [Parkinson's Disease + key-word #2] combination. Key-word #2 corresponded to the main symptoms or altered functions in PD. The "humans" and "English" filters were used, and for the search involving several keywords #2, the "OR" function was used.

These studies were based only on the written traces (i.e., the static product of handwriting movements). Today however, thanks to the development of graphic tablets and appropriate software, several new variables of the handwriting movement have been made available for assessment, allowing a new characterization of handwriting performance. Based on an exhaustive review of studies investigating the impact of PD on handwriting, the two aims of the present review were to (1) define what "micrographia" is and (2) question the relevance of using this term in the light of the advent of graphics tablets. Furthermore, we propose methodological and practical recommendations for studying handwriting in PD.

Literature Search Strategy

Articles were identified (February 2014) through the PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) bibliographic databases, using the keywords "Parkinson," "handwriting," "micrographia," and "drawing" in association. Only articles published in English were selected. When relevant, additional references found in papers identified in our search were also included in the review. Thus, we considered articles describing experiments that involved the graphic production of any linguistic content-element (i.e., ranging from basic components such as the repeated production of a single letter to more elaborated productions, with alphabetic or syllabic characters, performed either with the paper and pencil or with a graphic tablet). Although handwriting is a movement that serves linguistic processes, and although PD patients are known to suffer from cognitive impairments, mainly the motor aspects of handwriting have been studied so far; these motor aspects were considered in the current review.

What Is Micrographia?

Micrographia is an abnormal reduction in writing size and is a specific behavioral deficit associated with

PD.¹²⁻¹⁴ Wilson¹¹ reported micrographia in the case of hemiplegia and other corticospinal lesions, and also in PD, stressing that it was first reported by Pick¹⁵ in patients with various neurological disorders. He defined micrographia as "an obvious reduction in size of the lettering of the writer in comparison with his calligraphy before the development of the organic lesion effecting the change" (Wilson, p. 5).¹¹ He proposed a distinction between two kinds of micrographia. "Consistent" micrographia is a global reduction in writing size compared with writing before the development of the disease. In other words, consistent micrographia is "writing in miniature" (Wilson,¹¹ p. 5). "Progressive" micrographia results from an inability to sustain normal-sized letters for more than a few characters. Except for some studies,¹⁶⁻¹⁹ these two features are rarely distinguished in the literature, which has generally focused on consistent micrographia and generalized it under the term micrographia.

In an initial and important report, the prevalence of micrographia was estimated by studying the signatures of 800 PD patients as the disease progressed.³ Based on subjective visual inspection, the authors estimated that 10% to 15% of patients had micrographia and that their handwriting became progressively smaller up to 4 years before any measurable tremor or rigidity was noticed. From self-report questionnaires in 68 PD patients, Wagle Shukla et al.²⁰ showed that micrographia was reported in 63.2% of the cohort. However, a quantitative handwriting assessment indicated that only 50% of the patients had actual micrographia. Objective behavioral measurements allowed Contreras-Vidal et al.²¹ to detect micrographia in 29% of the PD patients they studied. The prevalence of micrographia in PD remains unclear, even when authors tried to distinguish between both types of micrographia. Consistent and progressive micrographia were revealed in 44% and 2.6% of the cases, respectively,¹⁶ but the reverse trend was also observed.¹⁸ Overall, fewer than half of patients actually exhibit micrographia.

The reduction in handwriting size is unintentional and exacerbated in patients under stress, or when the writing arm is affected by tremor and rigidity.³ In addition, PD patients seem unable to properly control wrist and finger movements²²⁻²⁴ and would have difficulty in maintaining a constant force rather than in force development: this could explain the reduction in handwriting size.²⁵⁻²⁷ Similarly, increasing cognitive demands^{26,28} and motor demands contribute to this reduction.^{28,29} Several studies have revealed an important role for visuospatial perception in the control of handwriting size.^{24,30-32} Consequently, the effects of suppressing^{33,34} and distorting visual feedback or adding visual cues³⁵⁻³⁹ have been studied extensively (see Nackaerts et al.⁴⁰ for an exhaustive review). Manipulating external cues or visual feedbacks possibly would

TABLE 1. Studies on handwriting and writing related-task in PD

Authors	Number of participants	Comparisons	Material	Experimental task	External Cues/ Feedback	Data analysis (focus level)	Primary measures		
							Size	Duration	Velocity Fluency
Mc Lennan et al. ³ (1972) Phillips et al. ⁴ (1991)	30 PD 7 PD (ON L-Dopa), 7 AMC, 7 YC	OFF vs. ON L-Dopa PD vs. AMC	P & P GT	Sentence, signature "WV" shape	none none	Perceptual Stroke	X X	X X	X X
Teulings & Steilmach ²⁵ (1991)	6 PD (treatment unclear), 6 AMC	PD vs. AMC	GT	Sentence containing "elehell"	none	Stroke	X	X	X
Sandyk & Iacono ⁴⁷ (1994) Eichhorn et al. ⁴⁸ (1996)	1 PD (ON L-Dopa) 29 PD (OFF APO), incl. 16 de novo & 7 UnResp Dopa, 40 AMC	Placebo vs. TMS PD vs. AMC	P & P GT	Archimedean spiral, picture drawing Open loop circles	none none	Perceptual Stroke	X	X	X
Fucetola et al. ³⁷ (1997)	20 PD (ON L-Dopa), 20 AMC	OFF vs. ON APO PD vs. AMC	GT	Figure comprised of letters copying	Real size, enlarged by 50%, enlarged by 100%	Stroke	X	X	X
Oliveira et al. ³⁸ (1997)	11 PD (ON L-Dopa), 14 AMC	PD vs. AMC	GT	Cursive series of "i"	None, visual (dots), verbal ("big")	Stroke	X	X	X
Teulings et al. ²³ (1997)	17 PD (treatment unspecified), 12 AMC	PD vs. AMC	GT	lines, circle, "lllllll"-pattern, "jjjjjjj"- pattern, "ljjelje"-pattern	none	Stroke	X	X	X
Contreras-Vidal et al. ⁴⁹ (1998) Poluha et al. ⁵⁰ (1998)	10 PD	OFF vs. ON L-Dopa	GT	Repeated "le" & "hell"-pattern	none	Stroke	X	X	X
van Gemmert et al. ²⁸ (1998)	9 PD (treatment unspecified), 9 YC, 9 AMC	PD vs. AMC	GT	Sentence containing "level" word	none	Stroke	X	X	X
Siebner et al. ⁵¹ (1999)	12 PD (OFF L-Dopa), 12 AMC	PD vs. AMC OFF vs. ON STN stimulation	GT	Sentence containing "Wellen" word	none	Stroke	X	X	X
van Gemmert et al. ²⁷ (1999)	13 PD (ON L-Dopa), 15 AMC	PD vs. AMC	GT	Repetitive pattern of 8 stroke, circle and "lllll"-pattern	none	Stroke	X	X	X
Swinnen et al. ³⁴ (2000)	13 PD (ON L-Dopa), 13 AMC	PD vs. AMC	GT	Triangle drawing repetition	Auditory (metronome)	Cycle	X	X	X
Boylan et al. ⁵² (2001) van Gemmert et al. ²⁶ (2001) Contreras-Vidal et al. ³⁶ (2002)	10 PD (OFF L-Dopa) 7 PD (OFF L-Dopa), 7 AMC 5 PD (ON L-Dopa), 4 AMC, 4 YC	Placebo vs. rTMS PD vs. AMC PD vs. AMC	GT GT DT	Archimedean spiral Sentence containing "lllll" "lllllll"-pattern	none none Real size, reduced by 70%, enlarged by 140%	DOS Stroke Stroke	X X X	X X	X
Teulings et al. ³⁹ (2002)	11 PD (treatment unclear), 16 AMC, 10 YC	PD vs. AMC	GT	"lllllll"-pattern	Real size, reduced by 70%, enlarged by 140%	Stroke	X	X	X
van Gemmert et al. ²⁴ (2003)	13 PD (ON L-Dopa), 13 AMC	PD vs. AMC	GT	lllllll-pattern, llllllll-pattern	none	Stroke	X	X	X

(Continued)

TABLE 1. Continued

Authors	Number of participants	Comparisons	Material	Experimental task	External Cues/ Feedback	Data analysis (focus level)	Primary measures		
							Size	Duration	Velocity
Kim et al. ¹⁶ (2005)	75 PD (ON L-Dopa), 30 AMC	PD vs. AMC	P & P	Korean week days, luria loop	none	Size of syllabic letters and Luria loops	X		
Baías et al. ⁴¹ (2006)	28 PD (ON L-Dopa)	Pre- vs. post-surgery (pallidotomy, pallidotomy)	P & P	Sentence writing, archimedean spiral, point to point line	none	Global		X	
Caligiuri et al. ⁵³ (2006)	13 PD (ON L-Dopa), 12 AMC	PD vs. AMC	GT	"Hellohello"	none	Stroke		X	X
Lange et al. ⁵⁴ (2006)	12 PD, 12 AMC	PD vs. AMC	GT	"Ein helles grelles Licht"	none	Stroke	X	X	X
Tucha et al. ⁷ (2006)	27 PD, 27 AMC	OFF vs. ON L-Dopa	GT	"Ein helles grelles Licht"	none	Stroke	X	X	X
Ordo & Sajita ³³ (2007)	80 PD, 64 AMC	PD vs. AMC	P & P	Sentence writing	Complete withdrawal of feedback	Sentence length	X	X	X
Ponsen et al. ⁵⁵ (2008)	13 de novo PD (OFF L-Dopa), 13 AMC	PD vs. AMC	GT	"En liesje leerde loesje lopen"	none	Sentence length, "l" size and "lopen" velocity	X	X	X
Broderick et al. ³⁰ (2009)	6 PD (OFF L-Dopa), 16 AMC, 16 YC	PD vs. AMC	GT	"^ ^ ^ ^" shape	none	Stroke	X	X	X
Dounskaia et al. ²² (2009)	9 PD (OFF L-Dopa), 9 AMC	PD vs. AMC	GT	"O" shape, "X" shape	none	Cycle	X		
Gangadhar et al. ¹⁷ (2009)	34 PD (ON L-Dopa), 25 AMC	PD vs. AMC	GT	"elel"-pattern	none	Stroke	X		
Viviani et al. ⁵⁶ (2009)	20 PD (ON L-Dopa), 20 AMC, 20 YC	PD vs. AMC	GT	Scribbling within a circle	none	Global	X		X
Bidet-Ildi et al. ⁵⁷ (2011)	7 PD, 7 AMC	PD vs. AMC	GT	"lll", "lln"-pattern	none	Stroke	X	X	X
Ling et al. ¹⁸ (2012)	15 PD, 9 PSP, 16 AMC	OFF vs. ON L-Dopa	P & P	Sentence writing	none	Letter "a" size	X		
Randhawa et al. ⁵⁸ (2013)	10 PD (ON L-Dopa)	Pre- vs. post-TMS	GT	Cursive series of "l"	none	Stroke	X		
Ma et al. ¹⁹ (2013)	15 PD (treatment unspecified), 15 AMC	PD vs. AMC	GT	Chinese character	none	Stroke	X		
Rosenblum et al. ⁵ (2013)	20 PD (ON L-Dopa), 20 AMC	PD vs. AMC	GT	Name writing, address copying	none	Stroke	X	X	X
Broeder et al. ²⁹ (2014)	18 PD (ON L-Dopa), 11 AMC	PD vs. AMC	GT	Loops	none	Stroke	X		X

Abbreviations: AMC: Age-matched controls; APO: apomorphine; DOS: degree of severity (see Saunders-Pullman⁶); GT: graphic tablet; L-Dopa: levodopa; PD: Parkinson's disease patients; PSP: Progressive supranuclear palsy; P & P: paper and pencil; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; STN: subthalamic nucleus; Stroke: the development of the use of DT has led to the redefinition of the basic unit of handwriting, from the letter to the stroke. A stroke corresponds to "a discrete sequence of ballistic movement segments [...]" (p. 561, Teulings⁵⁹). For example, writing the letter "e" requires only 1 written segment, but two strokes: one for the upward movement and one for the downward movement; TMS: transcranial magnetic stimulation; UnResp Dopa: patients with L-Dopa unresponsive Parkinsonism; X: variable significantly different between PD patients and AMC or between OFF vs ON treatment; YC: Young controls.
 Note: The main limitation for comparing all these studies laid upon the lack of methodological standardization across studies: variability of data collection (paper and pencil vs. graphic tablet) and focus level (stroke, letter, words...), variability of handwriting and writing related-task handwriting tasks (drawing, production of concentric circles, Archimedean spiral, simple shapes or cursive letter "e" sequences), small PD populations and heterogeneous treatment states, with or without visual feedback provided by an ink-pen.

render patients' writing less automatic and would encourage them to achieve and maintain the desired amplitude.³⁸

Mainly, work devoted to PD handwriting before the 1980s was done with paper-and-pencil methods. These studies investigated PD patients' handwriting in samples of sentences,^{3,33,41,42} words,³⁵ letters,^{16,20,43} signatures, or abstract shapes.^{3,16,41} Consequently, they focused on the visible product of handwriting (i.e., the static written trace), sometimes with additional data on the writing duration of the task.⁴¹ Recent work has still focused on micrographia in PD.^{16,18,20,32-35,40} Thus, the generic term of micrographia has been used extensively to define handwriting disorders in PD.

Is Size the Most Relevant Feature of PD Handwriting?

In the early 1980s, with the development of graphic tablets, the focus of handwriting analyses shifted from the static trace to the writing movement. The field of graphonomics, formed along with the International Graphonomics Society in 1985, aims to study the motor aspects of handwriting.⁴⁴ Graphic tablets record the trajectory of the pen tip with great spatial and temporal precision. Based on measures of pen position over time, variations in writing velocity, acceleration, and jerk can be used to analyze the kinematics of handwriting. In other words, tablets make possible determining hidden features of handwriting, which are not visible in the written trace, but do characterize the handwriting process (i.e., the movement that generates the trace).

Margolin and Wing,⁹ Phillips et al.,⁴ and Teulings and Stelmach²⁵ were among the first to use graphic tablets to assess handwriting in PD. Based on a review of studies carried out during the last decade, we sum-

marized the four main variables that are of crucial interest for handwriting analysis⁴⁵: size, duration, velocity, and fluency. Lack of fluency is defined as abnormal fluctuations in handwriting speed. Different ways of measuring fluency have been used (e.g., fluctuations in the velocity, acceleration or jerk), but the underlying aim remains the same.⁴⁵

These four variables were used both to compare PD patients with age-matched control subjects and to compare the effects of pharmacological and surgical treatments within the patients themselves: handwriting size was clearly the most frequently investigated variable (90% of the studies); duration, velocity, and fluency were analyzed in 67%, 54%, and 44% of the studies, respectively (Table 1).

However, although handwriting size was investigated most, whether it is most affected by PD remains to be determined. For the four variables, we computed the percentage of studies reporting significant differences between PD patients and control subjects (Fig. 2A). More than 40% of these studies did not reveal any significant difference in handwriting size between PD patients and age-matched controls. This first result confirmed the low prevalence of micrographia previously reported.^{3,16,20,21} In addition, half of the studies did not show any difference in duration. However, because size and duration are linked, this absence of effect on duration may result from the fact that, even if patients tend to write more slowly than controls, their tendency to write smaller might compensate for the time lost. In studies in which handwriting kinematics (velocity and fluency) was compared between patients and controls, significant differences were reported in approximately 80% of cases. Similarly, PD treatments increased size in only 50% of studies, whereas an improvement in handwriting kinematics was systematically found in all studies (Fig. 2B). Clearly, handwriting impairment associated with PD

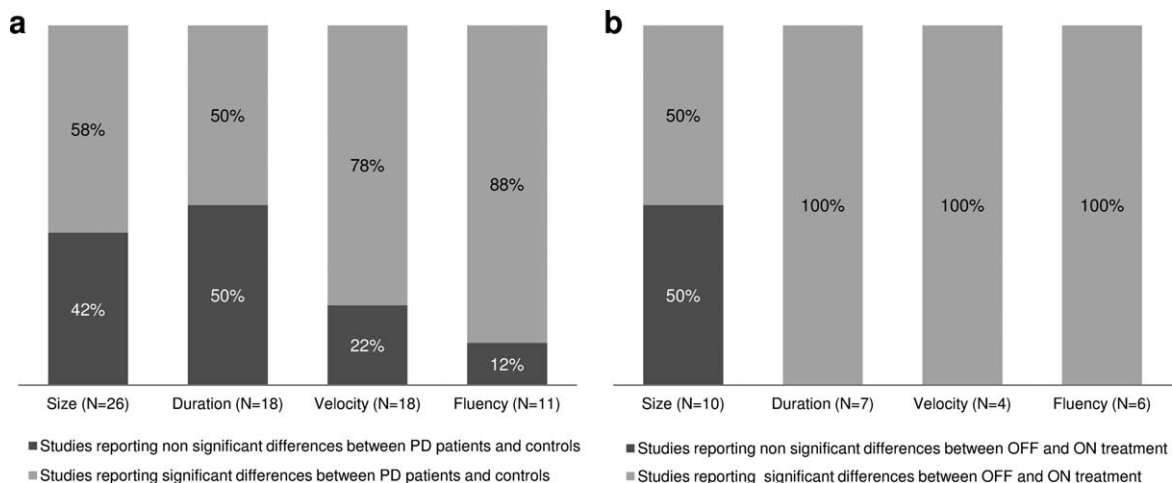


FIG. 2. Percentages of studies reporting significant and nonsignificant differences between PD patients and age-matched controls (A), and between OFF and ON treatments (B) according to the four dimensions of handwriting (size, duration, velocity, and fluency).

is not limited to size reduction, or micrographia, *stricto sensu*.

From Micrographia to PD Dysgraphia

In addition to size, other handwriting variables in relation to movement production are affected in PD. In fact, handwriting impairment in PD patients is similar to developmental dysgraphia in children, if one considers dysgraphia as a disorder that concerns mechanical handwriting skills. In medical terminology, “dys” is a prefix that means “impaired,” “disordered,” independently from the cause of the symptom, either developmental or acquired. Based on this definition, and to encompass the whole spectrum of disorders that affect the writing of PD patients, we propose the term “PD dysgraphia.” This proposal is not only semantic but has theoretical and practical consequences. First, the term *dysgraphia* adequately implies that motor impairments related to the disease (e.g., tremor, rigidity, bradykinesia, akinesia, freezing of the upper limb) may affect handwriting kinematics without necessarily affecting writing size. Second, it implies that dynamic and kinematic variables are better suited for the diagnosis and follow-up of PD, or for evaluating the efficacy of a given treatment.

Pathophysiology of PD Dysgraphia

In a recent meta-analysis, Planton et al.⁴⁶ dissociated motor and language-related processes within a network of cortical and sub-cortical areas, colloquially referred to as the “handwriting brain”: the left superior frontal sulcus/middle frontal gyrus area and intraparietal sulcus/superior parietal area, and the right cerebellum as primarily writing-specific areas; the primary motor (M1)/sensorimotor cortices, supplementary motor area, thalamus, putamen, ventral premotor cortex, and posterior/inferior temporal cortex as non-specific motor or linguistic areas. The depletion of dopamine in the striatum is well established to be at the origin of alterations in motor planning, programming, sequencing, initiation, and execution^{60,61}; assuming the classical cortico-subcortical circuit models first defined in the early 1990s,⁶²⁻⁶⁴ many of the “handwriting brain” regions may be affected by PD.

From there, two main neuronal models based on the basal ganglia dysfunction as the source of PD handwriting have been developed^{17,21,65} (see Helie et al.⁶⁶ for more details). One model²¹ is an extended version of the VITE-WRITE model.⁶⁷ In this simulation, altered pallido-thalamic signals, resulting from dopamine depletion, affect movement onset and speed. The authors claimed that many aspects of normal and PD movement were predicted by the model, including bradykinesia, akinesia, hypometria, and consequently,

micrographia. The Gangadhar et al.^{17,65} model highlights the influence of synchronized oscillations of the subthalamic nucleus and the external pallidum in producing handwriting with large-velocity fluctuations in addition to decreased letter size. Importantly, this model distinguishes between consistent and progressive micrographia: low dopamine levels induced a global reduction of handwriting size (i.e., consistent micrographia), whereas an exponential reduction of dopamine induced a progressive reduction in stroke size (i.e., progressive micrographia). To conclude, dopamine depletion would affect not only the amplitude of the motor output, but also its kinematics. Yet, other pathomechanisms such as nondopaminergic degenerations may impact motor skills of PD patients, suggesting that PD dysgraphia may also be related to extrastriatal system dysfunction.^{33,38}

How to Study PD Dysgraphia?

Changes in handwriting can occur early in the disease progression,^{3,6,55,68} which makes them reliable physiological biomarkers for the early detection of PD.⁵ Handwriting deficits have been found to be highly diagnostic of PD.^{69,70} Moreover, PD is usually characterized by an asymmetry of symptoms at the onset of the disease, and this asymmetry generally persists during the progression of the disease (see Djal-detti et al.⁷¹ for a review). Studies in large samples have exhibited a still unexplained relationship between right-handedness and right-sided dominance of PD symptoms⁷²⁻⁷⁴ (but see Stochl et al.⁷⁵). Whatever its cause, this asymmetric manifestation reinforces the importance of handwriting as a powerful early predictor of PD. Motor aspects of PD dysgraphia could result from a combination of several cardinal PD signs: tremor, akinesia, rigidity, and freezing. With respect to tremor, whether this has an influence on PD handwriting remains an open question, even if studies of written traces initially suggested that it did not.³ Although the impact of akinesia and rigidity on PD handwriting is obvious,³⁰ one could also question any modulation that freezing of the upper limb⁷⁶ would cause in PD handwriting.⁷⁷ In fact, correlations between handwriting variables and clinical evaluations in PD patients have been found in some studies,^{6,16,20,51,53} but not in all,⁴⁸ showing that multidimensional correlation analyses are much needed.

Concerning medication effects, several studies have reported significant changes in PD patients' handwriting under dopaminergic treatment.^{3,7-9,33,54,78} For example, Eichhorn et al.⁴⁸ reported that, after apomorphine administration, the fluency and velocity of PD patients' handwriting significantly improved. All variables do not evolve similarly under dopaminergic medication, though: for instance, a reduction in writing duration associated with an unchanged writing

size across the medication cycle has been highlighted.^{7,49,50,54,57} However, although handwriting kinematics improved under medication, PD patients still did not perform as controls.⁷ Concerning lesion effects, McLennan et al.³ reported a writing deterioration in 52% of PD patients who underwent unilateral or bilateral thalamotomy. However, despite the large number of patients assessed, the heterogeneity of the treatment conditions (with or without surgery, with or without medication) makes describing precisely the surgical effects in this study difficult. In contrast, Balàs et al.⁴¹ reported an improvement in movement duration both in sentence writing and drawing after pallidotomy and pallido-thalamotomy. The authors noted that such an improvement could be the consequence of the overall alleviation of symptoms after the operation. A partial restoration of writing automatic performance was first reported by Siebner et al.⁵¹ in 12 advanced PD patients under bilateral subthalamic nucleus stimulation, not only the size but also all the kinematic indices being improved. This latter effect was partially replicated⁵⁷ under levodopa and subthalamic nucleus stimulation, whereas the treatment combination did not impact the size of PD handwriting. The only three studies evaluating the effect of an extracranial magnetic field on PD drawing do not allow us to reach any conclusion.^{47,52,58}

Computerized analysis of handwriting-like tasks could also be helpful for quantifying and predicting dopamine effects in Parkinsonian syndromes and thus for guiding the neurologist in the clinical evaluation and optimization of pharmacological therapy or surgery.^{49,50,53} Recording handwriting movements with a graphic tablet is simple; nevertheless, a few precautions should be taken. From a technical point of view, writing acquisition should be made with great care, in particular with respect to sampling rate, because analyses are based on successive signal derivations. From a methodological point of view, if the aim is to focus exclusively on low-level graphomotor processes, a simple writing task, without linguistic or spelling difficulties, should be chosen. Asking participants to write a long text should be avoided because it implies either copying the text or writing under dictation, and in both cases, cognitive processes are required. Participants should write single familiar words, without any spelling difficulty and syntactic and semantic contexts. Finally, for the patients to be under writing conditions as close as possible to the usual ones, writing with an inking pen on a sheet of paper fixed to the tablet would represent the better option. Writing on the tablet with a non-inking pen requires looking at a screen to see the written word and sharing attention between hand and screen. Note that other simple graphic tasks, such as spiral drawing or signing one's name, may supplement motor assessment in PD.⁶ Recently, Roseblum et al.⁵ presented two simple, short, and

routine writing tasks that distinguished PD patients from controls, on the basis of kinematic analysis, including the analysis of movements performed “in air” (between letters or words) that are also supplied by the current tablets (up to 1 cm above their surface).

Conclusion

Although micrographia remains one of the important features of handwriting impairment in PD, a complete analysis of movement kinematics is crucial to provide a complete description of Parkinson's disease dysgraphia. Indeed, the examination of handwriting movements through several kinematic and dynamic variables has been conducted to evaluate handwriting in different pathologies and has revealed the usefulness of such kinematic variables.⁴⁵ However, even if kinematics may well be a sensitive measure, further studies are necessary to confirm its specificity for PD, compared with other Parkinsonian syndromes.¹⁸ Thus, the study of handwriting kinematics is a powerful and simple tool for the diagnosis and follow-up of PD. ■

Acknowledgements: The authors thank Ms. Mignard and Sebastian Mathôt for revising the English of the manuscript.

References

1. Chahine LM, Stern MB. Diagnostic markers for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2011;24:309-317.
2. Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011;68:22-30.
3. McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, Schwab RS. Micrographia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1972;15:141-152.
4. Phillips JG, Stelmach GE, Teasdale N. What can indices of handwriting quality tell us about Parkinsonian handwriting? *Hum Mov Sci* 1991;10:301-314.
5. Rosenblum S, Samuel M, Zlotnik S, Erikh I, Schlesinger I. Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis. *J Neurol* 2013;260:2357-2361.
6. Saunders-Pullman R, Derby C, Stanley K, et al. Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:531-537.
7. Tucha O, Mecklinger L, Thome J, et al. Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006;113:609-623.
8. Lewitt PA. Micrographia as a focal sign of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1152-1153.
9. Margolin DI, Wing AM. Agraphia and micrographia: clinical manifestations of motor programming and performance disorders. *Acta Psychol* 1983;54:263-283.
10. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Printed by Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
11. Wilson SK. The Croonian Lectures. On some disorder of motility and of muscle tone with special reference to the corpus. *Lancet* 1925;2:1-10.
12. Bernhard DH. Zur Frage der Mikrographie. *Eur Neurol* 1924;56:301-317.
13. Bing R. Über einige bemerkenswerte Begleiterscheinungen der “extrapyramidalen Rigidität” (Akathisie-Mikrographie-Kinesia paradoxa). *Schweiz Med Wsch* 1923;53:167-171.
14. Froment MF. De la micrographie dans les états parkinsoniens post-encephaliques et des conditions qui sont susceptibles de la modifier. *Rev Neurol* 1921;37:637-638.

15. Pick A. Ueber eine eigenthuemliche Schriebstueung, Mikrographie. Folge Cerebraler Erkrankung Prag Med Wochenschr 1903;28:1-4.
16. Kim E-J, Lee BH, Park KC, Lee WY, Na DL. Micrographia on free writing versus copying tasks in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:57-63.
17. Gangadhar G, Joseph D, Srinivasan AV, et al. A computational model of Parkinsonian handwriting that highlights the role of the indirect pathway in the basal ganglia. *Hum Mov Sci* 2009;28:602-618.
18. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:1141-1153.
19. Ma H-I, Hwang W-J, Chang S-H, Wang T-Y. Progressive micrographia shown in horizontal, but not vertical, writing in Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2013;27:169-174.
20. Wagle Shukla A, Ounpraseuth S, Okun MS, Gray V, Schwankhaus J, Metzger WS. Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BJM Open* 2012;2. doi:10.1136/bmjopen-2011-000628.
21. Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE. Micrographia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1995;6:2089-2092.
22. Dounskaia N, Van Gemmert AWA, Leis BC, Stelmach GE. Biased wrist and finger coordination in Parkinsonian patients during performance of graphical tasks. *Neuropsychologia* 2009;47:2504-2514.
23. Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH. Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control. *Exp Neurol* 1997;146:159-170.
24. Van Gemmert AWA, Adler CH, Stelmach GE. Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1502-1508.
25. Teulings HL, Stelmach GE. Control of stroke size, peak acceleration, and stroke duration in Parkinsonian handwriting. *Hum Mov Sci* 1991;10:315-334.
26. Van Gemmert AWA, Teulings HL, Stelmach GE. Parkinsonian patients reduce their stroke size with increased processing demands. *Brain Cogn* 2001;47:504-512.
27. Van Gemmert AWA, Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE. Parkinson's disease and the control of size and speed in handwriting. *Neuropsychologia* 1999;37:685-694.
28. Van Gemmert AWA, Teulings HL, Stelmach GE. The influence of mental and motor load on handwriting movements in Parkinsonian patients. *Acta Psychol* 1998;100:161-175.
29. Broeder S, Nackaerts E, Nieuwboer A, Smits-Engelsman B, Swinnen SP, Heremans E. The effects of dual tasking on handwriting in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience* 2014;263:193-202.
30. Broderick MP, Van Gemmert AWA, Shill HA, Stelmach GE. Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2009;197:223-233.
31. Ringenbach SD, Van Gemmert AWA, Shill HA, Stelmach GE. Auditory instructional cues benefit unimanual and bimanual drawing in Parkinson's disease patients. *Hum Mov Sci* 2011;30:770-782.
32. Skidmore FM, Drago V, Pav B, Foster PS, Mackman C, Heilman KM. Conceptual hypometria? An evaluation of conceptual mapping of space in Parkinson's disease. *Neurocase* 2009;15:119-125.
33. Ondo WG, Satija P. Withdrawal of visual feedback improves micrographia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2130-2131.
34. Swinnen SP, Steyvers M, Van Den Bergh L, Stelmach GE. Motor learning and Parkinson's disease: refinement of within-limb and between-limb coordination as a result of practice. *Behav Brain Res* 2000;111:45-59.
35. Bryant MS, Rintala DH, Lai EC, Protas EJ. An investigation of two interventions for micrographia in individuals with Parkinson's disease. *Clin Rehab* 2010;24:1021-1026.
36. Contreras-Vidal JL, Teulings HL, Stelmach GE, Adler CH. Adaptation to changes in vertical display gain during handwriting in Parkinson's disease patients, elderly and young controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;9:77-84.
37. Fucetola R, Smith MC. Distorted visual feedback effects on drawing in Parkinson's disease. *Acta Psychol* 1997;95:255-266.
38. Oliveira RM, Gurd JM, Nixon P, Marshall JC, Passingham RE. Micrographia in Parkinson's disease: the effect of providing external cues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:429-433.
39. Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE, Adler CH. Adaptation of handwriting size under distorted visual feedback in patients with Parkinson's disease and elderly and young controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:315-324.
40. Nackaerts E, Vervoort G, Heremans E, Smits-Engelsman BCM, Swinnen SP, Nieuwboer A. Relearning of writing skills in Parkinson's disease: a literature review on influential factors and optimal strategies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:349-357.
41. Balàs I, Llumiguano C, Doczi TP. Ablative stereotactic surgery improves manual performance time in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:223-227.
42. Walton J. Handwriting changes due to aging and Parkinson's syndrome. *Forensic Sci Int* 1997;88:197-214.
43. Bajaj NPS, Wang L, Gontu V, Grosset DG, Bain PG. Accuracy of subjective and objective handwriting assessment for differentiating Parkinson's disease from tremulous subjects without evidence of dopaminergic deficits (SWEDDs): an FP-CIT-validated study. *J Neurol* 2012;259:2335-2340.
44. Thomassen AJWM, Van Galen GP, Keuss PJG. (Eds.) *Motor aspects of handwriting: Approaches to movement in graphic behavior*. Amsterdam: North Holland; 1984.
45. Danna J, Paz-Villagrán V, Velay J-L. Signal-to-noise velocity peaks difference: a new method for evaluating the handwriting movement fluency in children with dysgraphia. *Res Dev Disabil* 2013;34:4375-4384.
46. Planton S, Jucla M, Roux FE, Démonet JF. The "handwriting brain": a meta-analysis of neuroimaging studies of motor versus orthographic processes. *Cortex* 2013;49:2772-2787.
47. Sandyk R, Iacono RP. Reversal of micrographia in Parkinson's disease by application of picotesla range magnetic fields. *Int J Neurosci* 1994;77:77-84.
48. Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, et al. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Mov Disord* 1996;11:289-297.
49. Contreras-Vidal JL, Poluha P, Teulings HL, Stelmach GE. Neural dynamics of short and medium-term motor control effects of levodopa therapy in Parkinson's disease. *Artif Intell Med* 1998;13:57-79.
50. Poluha P, Teulings HL, Brookshire R. Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease. *Acta Psychol* 1998;100:71-84.
51. Siebner HR, Ceballos-Baumann A, Standhardt H, Auer C, Conrad B, Alesch F. Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:964-971.
52. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:259-264.
53. Caligiuri MP, Teulings HL, Filoteo JV, Song D, Lohr JB. Quantitative measurement of handwriting in the assessment of drug-induced parkinsonism. *Hum Mov Sci* 2006;25:510-522.
54. Lange KW, Mecklinger L, Walitza S, et al. Brain dopamine and kinematics of graphomotor functions. *Hum Mov Sci* 2006;25:492-509.
55. Ponsen MM, Daffertshofer A, Wolters EC, Beek PJ, Berendse HW. Impairment of complex upper limb motor function in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:199-204.
56. Viviani P, Burkhard PR, Chiuvè SC, dell'Acqua CC, Vindras P. Velocity control in Parkinson's disease: a quantitative analysis of isochrony in scribbling movements. *Exp Brain Res* 2009;194:259-283.
57. Bidet-Ildeci C, Pollak P, Kandel S, Fraix V, Orliaguet J-P. Handwriting in patients with Parkinson disease: effect of l-dopa and stimulation of the sub-thalamic nucleus on motor anticipation. *Hum Mov Sci* 2011;30:783-791.
58. Randhawa BK, Farley BG, Boyd LA. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis* 2013;2013:751925.

59. Teulings HL. Handwriting movement control. In S.W. Keele, H. Heuer, eds. *Handbook of Perception and Action*. London: Academic Press Vol.2: Motor Skills. 1996;561-613.
60. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:238-246.
61. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23:8-19.
62. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-375.
63. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1991;85:119-146.
64. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
65. Gangadhar G, Joseph D, Chakravarthy VS. Understanding Parkinsonian handwriting through a computational model of basal ganglia. *Neural Comp* 2008;20:2491-2525.
66. Helie S, Chakravarthy S, Moustafa AA. Exploring the cognitive and motor functions of the basal ganglia: an integrative review of computational cognitive neuroscience models. *Front Comput Neurosci* 2013;7.
67. Bullock D, Grossberg S, Mannes C. A neural network model for cursive script production. *Biol Cybern* 1993;70:15-28.
68. Becker G, Müller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:40-48.
69. Duarte J, Claveria LE, Pedro-Cuesta D, Sempere AP, Coria F, Calne DB. Screening Parkinson's disease: a validated questionnaire of high specificity and sensitivity. *Mov Disord* 1995;10:643-649.
70. Mutch WJ, Smith WC, Scott RF. A screening and alerting questionnaire for Parkinsonism. *Neuroepidemiology* 1991;10:150-156.
71. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:796-802.
72. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
73. Toth C, Rajput M, Rajput AH. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:151-157.
74. Van der Hoorn A, Bartels AL, Leenders KL, de Jong BM. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Dis* 2011;17:58-60.
75. Stochl J, Hagtvet KA, Brozová H, Klempír J, Roth J, Ruzicka E. Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1836-1847.
76. Nieuwboer A, Rochester L, Müncks L, Swinnen, SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:53-58.
77. Popovic MB, Dzoljic E, Kostic V. A method to assess hand motor blocks in Parkinson's disease with digitizing tablet. *Tohoku J Exp Med* 2008;216:317-324.
78. Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986;1:187-192.

Annexe 2. Article 2.

Letanneux, A., Walshe, M., Viallet, F., Pinto, S. (2013). The Dysarthria Impact Profile: A Preliminary French Experience with Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, vol. 2013, Article ID 403680, 6 pages.

Research Article

The Dysarthria Impact Profile: A Preliminary French Experience with Parkinson's Disease

Alban Letanneux,¹ Margaret Walshe,² François Viallet,^{1,3} and Serge Pinto¹

¹ Aix-Marseille Université, CNRS, Laboratoire Parole et Langage (LPL), UMR 7309, BP 80975, 13604 Aix-en-Provence Cedex 1, France

² Department of Clinical Speech and Language Studies, Trinity College Dublin, 7-9 South Leinster Street, Dublin 2, Ireland

³ Service de Neurologie, Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence Cedex 1, France

Correspondence should be addressed to Serge Pinto; serge.pinto@lpl-aix.fr

Received 23 January 2013; Revised 26 March 2013; Accepted 27 March 2013

Academic Editor: Gammon M. Earhart

Copyright © 2013 Alban Letanneux et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This preliminary study aimed to adapt the Dysarthria Impact Profile (DIP) in French and to confirm its relevance for the assessment of the psychosocial impact of dysarthria in Parkinson's disease (PD). The DIP scale was administered to 10 people with PD and 10 age-matched control subjects. The DIP psychometric properties were calculated (discriminant validity, internal consistency, and concurrent validity), notably by using the Voice Handicap Index (VHI) for interscale comparisons. The French version of the DIP discriminated people with PD from control subjects (χ^2 test, $P < 0.05$). Good internal consistency was observed in both populations (Cronbach's $\alpha = 0.93$ for PD people and $\alpha = 0.76$ for control subjects). The DIP was highly correlated with the VHI (Spearman's $\rho = -0.70$, $P < 0.01$), confirming the external validity of the scale. There was no direct relationship between PD speech and quality of life as assessed by the Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39). Our preliminary data suggest that the French version of the DIP has the potential to make a useful contribution for the assessment and outcome management in acquired dysarthria for both clinicians and researchers.

1. Introduction

Improving quality of healthcare and encouraging clinicians to adopt a more holistic approach to the assessment and treatment of patients were significant contributions of the International Classification of Functioning Disability and Health (ICF), promoted by the World Health Organization (WHO) during the 2001 international conference in Geneva [1] to the field of speech sciences. Since the adoption of this framework, considering patients' personal feelings regarding physical, psychological, and social domains has received increasing interest over the last decade. Classical assessment procedures now aim at including evaluations of quality of life and well-being in populations with communication impairments [2]. However, the few tools available for the investigation of the psychological and social impact of oral communication deficits mainly focus on voice and speech production disorders [3–6].

Hypokinetic dysarthria in Parkinson's disease (PD) is a motor speech disorder that arises as a consequence of a neurodegenerative process. Around 70% of people with PD are affected to some degree by voice and speech impairment [7], leading one to consider that communication impairment is highly prevalent and debilitating in this population. Indeed, people with PD are less likely to participate in conversations, or to have confidence in social interactions [8]. Several studies suggest that as PD progression is associated with a growing discomfort in verbal communication, there is an important negative alteration to social life [9–11]. Capturing the impact of dysarthria on the person with PD is not straightforward. While there are many clinical and instrumental ways to evaluate dysarthria, the person's own experience of his/her communicative limitations has been long neglected. Even if dedicated self-reporting questionnaires for the assessment of voice and speech difficulties arising from dysarthria are available [12–14], scales examining the impact of such

difficulties on daily-living activities are scarce. To address this limitation, the Dysarthria Impact Profile (DIP) has been proposed as an alternative for the assessment of the psychosocial impact of dysarthria on speakers [15]. Whereas the gold standard dysarthria questionnaires mainly assess speech and/or voice parameters (e.g., acoustics, articulation), the original approach of the DIP is to focus on the impact of speech deficits, specifically the psychosocial impact of the speech disorder on the communicative participation from the speaker's perspective.

The term "psychosocial impact" is multidimensional [16, 17], defined as "the psychological and social consequences of a motor speech disorders with quality of life, subjective well-being, and societal participation, viewed predominantly as consequence or factors that contribute to psychosocial impact" [2]. The DIP scale was designed using data from in-depth interviews with people presenting with non-congenital dysarthria [18, 19], drawing also from earlier accounts from other researchers [18, 20–23] and personal accounts of individuals with dysarthric speech [24–26]. From these data, forty-eight items were drawn up and divided into five specific topic areas: (1) the effect of dysarthria on me as a speaker, (2) accepting my dysarthria, (3) how I feel others react to my speech, (4) how dysarthria affects my communication with others, and (5) dysarthria relative to other worries and concerns [15]. This scale has been used in studies examining the psychosocial impact of dysarthria from the speaker's perspective [23, 27, 28].

The DIP was devised in English and is used with English speaking populations. The main goal of this study was to translate the DIP into French and assess its relevance in French for the description of the psychosocial impact of dysarthria in PD. We explored the discriminant validity, (i.e., the comparison between the PD population scores with the scores from control subjects); the concurrent validity of the DIP, by calculating its correlation with other self-reporting questionnaires that aimed at evaluating associated constructs of voice handicap and quality of life; and the relationship between the negative impact of PD speech and negative quality of life.

2. Material and Methods

2.1. Participants. Ten people with PD (6 males and 4 females) and under medication participated in the study. They were recruited by a movement disorders' neurologist (F.V.) at the Neurology Department of the Aix-en-Provence Hospital (Centre Hospitalier du Pays d'Aix), where they attended outpatient clinics. The mean (\pm SD) age of the participant sample was 68.6 ± 12.3 years (age range: from 47 to 84 years). The mean (\pm SD) disease duration was 4.7 ± 3.6 years (range: from 4 months to 9 years). The selection criteria included patients diagnosed with idiopathic PD, no cognitive impairment, no history of hearing impairment, and no previous speech therapy rehabilitation. The patients recruited underwent an examination using part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS [29], which assessed the global motor state of the patients. The mean (\pm SD) UPDRS III score on

medication was 14.1 ± 7.2 . The cognitive state of the patients was evaluated using either the Mattis Dementia Rating Scale [30] or the Mini-Mental State Examination [31]. None of the participants had evidence of any cognitive impairment.

Ten age-matched healthy control subjects (4 males and 6 females) were recruited from the experimenters' personal contacts to participate in the study. The mean (\pm SD) age of the control group was 72.4 ± 3.9 years (age range: from 70 to 83 years). None of the control subjects had history of any hearing or cognitive impairment or other neurologic or psychiatric diseases. Demographics and characteristics of people with PD and control participants are summarized in Table 1.

2.2. Assessment Measures. Two valid and reliable assessment measures (the Voice Handicap Index, VHI, and the Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) were used along with the DIP. All the assessments were administered in one day. Regarding the people with PD, three participants completed the scales with the help of an experimenter (A.L.), since they presented with writing difficulties; the remainder completed the scales independently. All control participants completed the scales independently at home.

2.2.1. Dysarthria Impact Profile (DIP). Items from the original questionnaire were translated into French by A.L. & S.P. and compared with the original items by a bilingual linguistics researcher. The final translated version integrated all the translation adjustments. In the first 4 sections of the scale, the person with PD was asked to rate statements in each section using a five-point scale ("strongly agree," "agree," "not sure," "disagree," and "strongly disagree"). In order to test the responder reliability (i.e., the participant answer congruence or responder consistency), the DIP scale incorporated 2 similar statements in each section, differently formulated. The DIP uses positively and negatively worded statements. In the positively worded statements, "strongly agrees" answers receive a score of 5 and "strongly disagree" answers receive a score of 1. Reversely, in negatively worded statement, "strongly agrees" answers receive a score of 1 and "strongly disagree" answers receive a score of 5. In the fifth section, people were asked to list and rank (from 1 = most worry to 5 = least concern) their five main worries, including speech impairment. The DIP could be completed by the person him/herself or with assistance. All answers were added to obtain a global impact score; the lower the score, the higher the level of impact.

2.2.2. Voice Handicap Index (VHI). The VHI [3] is often considered as the *gold standard* for the evaluation of voice self-perception [32]. It includes 30 items split into three domains: physical, functional, and emotional. It has been previously translated into French and validated with a French population [33]. Each item is scored from 0 to 4 ("never," "almost never," "sometimes," "almost always," and "always"); the higher the score, the higher the degree of perceived handicap.

2.2.3. Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). The PDQ-39 [34] is a global and PD-specific quality of life

TABLE 1: Demographics and characteristics of people with PD and control participants.

People with PD ^a	Gender	Age (years)	Disease duration (years)	UPDRS score on medication	Controls ^b	Gender	Age (years)
P1	Male	55	1.5	11	C1	Female	70
P2	Female	76	6.6	8	C2	Female	70
P3	Male	75	2.0	15	C3	Female	72
P4	Male	56	6.8	25	C4	Male	72
P5	Female	78	9.0	20	C5	Female	72
P6	Female	72	8.0	4	C6	Male	74
P7	Female	84	9.3	Missing data	C7	Female	83
P8	Male	47	1.0	13	C8	Male	70
P9	Male	64	0.3	8	C9	Male	70
P10	Male	79	2.0	23	C10	Female	71
Mean \pm SD		68.6 \pm 12.3	4.7 \pm 3.6	14.1 \pm 7.2			72.4 \pm 3.9

^aThe selection criteria included patients diagnosed with idiopathic PD, no cognitive impairment, no history of hearing impairment, and no previous speech therapy rehabilitation. The cognitive state of the patients was evaluated using either the Mattis Dementia Rating Scale [30] or the Mini-Mental State Examination [31]. None of the participants had any evidence of cognitive impairment. ^bNone of the control subjects had any history of hearing or cognitive impairment or other neurologic or psychiatric disease.

questionnaire, also available in French [35]. The scale consists in 39 items allowing for the determination of an overall quality-of-life score examining 8 specific domains: mobility, activities of daily living, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication, and bodily discomfort. Each item is scored from 0 (normal) to 4 (maximum disturbance); the higher the score, the higher the impairment of quality of life.

2.3. Statistical Analyses. Statistical analyses (R Development Core Team, <http://www.r-project.org/>) were carried out in order to estimate the psychometric properties of the French version of the DIP in our preliminary set of data. Since the DIP scale is nominal, χ^2 test was used to evaluate the ability of distinguishing people with PD from controls (discriminant validity). Regarding the VHI, which is an ordinal scale, Wilcoxon ranked test was performed. Internal consistency of the DIP was assessed by calculating Cronbach's α coefficient for each population. Responder reliability was tested by measuring correlations between connected items within each of the first 4 sections (Spearman's ρ coefficient). Concurrent validity was assessed by correlating the DIP and VHI scores (Spearman's ρ coefficient).

3. Results and Discussion

3.1. DIP Main Effects and Discriminant Validity. As it can be seen in Table 2, the people with PD obtained lower scores on the DIP than control subjects, suggesting a high level of psychosocial impact of dysarthria in this population. The French version of the DIP was able to discriminate between control subjects and people with PD ($\chi^2 = 176.6$, $df = 4$, $P < 0.05$), as did the VHI total score (Wilcoxon $W = 78.5$, $P < 0.05$). In Section E of the DIP ("Dysarthria relative to other worries and concerns"), speech was the main concern for only 1 out of the 10 PD participants and an important worry for 5 of them (50%). The remaining four people with PD were slightly or least concerned about their speech.

3.2. Internal Consistency. Internal consistency, (i.e., how well all items in a scale correlate with each other and follow the same trend) was assessed using Cronbach's α coefficient. An adequate consistency is considered with a coefficient of at least 0.70. Thus, internal consistency was confirmed for the DIP total scores for both the PD ($\alpha = 0.93$) and control ($\alpha = 0.76$) populations. Internal consistencies were also confirmed for the DIP subsections A ($\alpha = 0.85$), B ($\alpha = 0.72$), C ($\alpha = 0.87$), and D ($\alpha = 0.83$) for the PD patients.

3.3. Responder Reliability. Responder reliability was tested by measuring correlations between 2 connected items within each subsection (Spearman's ρ correlation), sections A ("The effect of dysarthria on me as a speaker"), B ("Accepting my dysarthria"), and D ("How dysarthria affects my communication with others of the scale") displayed statistically significant correlations ($\rho = 0.76$, $\rho = 0.59$, and $\rho = 0.72$, resp., $P < 0.01$), whereas the connected items of section C ("How I feel others react to my speech") did not show any correlation ($\rho = 0.39$, $P = 0.08$).

3.4. Concurrent Validity of the DIP. Although the DIP, VHI, and PDQ-39 levels of measurements are different (nominal for the DIP, ordinal for the VHI and PDQ-39), we thought important to have an idea of the construct validity by testing, nevertheless, correlation analyses between the scales' total scores. As displayed in Figure 1, correlations between the DIP and the VHI were high for both the people with PD and the control subjects (Spearman's $\rho = -0.70$; $P < 0.01$). Furthermore, in the PD group, the total DIP score correlated significantly with the "Functional" sub-section (the impact of voice disorders on daily living activities) of the VHI scale ($\rho = -0.82$, $P < 0.01$). This was not the case with the PDQ-39 total score ($\rho = -0.41$, $P = 0.23$).

3.5. Discussion Points. Due to the small number of participants in the present study, our findings still have to be considered as preliminary. Despite that fact, our data were

TABLE 2: Total and mean scores from self-assessments.

People with PD	DIP ^a (score/225)	VHI ^b (score/120)	PDQ-39 ^b (score/156)	Controls	DIP	VHI
P1	159	14	41	C1	166	69
P2	215	6	18	C2	189	5
P3	118	69	58	C3	200	9
P4	129	31	27	C4	192	13
P5	179	7	37	C5	201	5
P6	140	26	38	C6	204	17
P7	134	65	65	C7	190	1
P8	150	44	86	C8	197	8
P9	135	46	19	C9	203	10
P10	129	75	95	C10	199	13
Mean \pm SD	148.8 \pm 29.0	38.3 \pm 25.6	48.4 \pm 26.85		194.1 \pm 11.1	15 \pm 19.5

^aThe lower the score, the higher the impact; ^bthe higher the score, the higher the impairment.

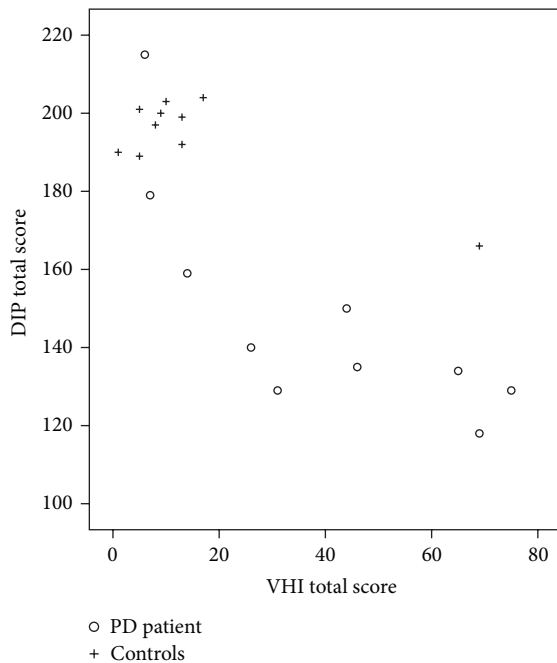


FIGURE 1: Voice Handicap Index (VHI) versus Dysarthria Impact Profile (DIP) total scores for the 20 participants (10 people with PD and 10 control subjects).

able to demonstrate that (1) the French DIP was able to discriminate people with PD from control subjects, (2) the DIP was highly correlated with the VHI, and (3) no direct relationship between the DIP and quality of life as assessed by the PDQ-39 was displayed. This last point should be expected as the DIP does not assess quality of life and the authors of the DIP view quality of life and psychosocial impact as separate constructs [19].

Speech and voice impairments are frequent in patients with PD. PD speech manifesting itself most typically as a hypokinetic dysarthria displays a combination of respiratory, laryngeal, resonance, and supralaryngeal articulatory deficits [36, 37]. Dysphonia in PD involves monotony of pitch

and loudness, a breathy and harsh voice, which represents crucial parameters altering speech intelligibility and, as a consequence, communication ability. This might account for the strong correlation found between the DIP and VHI scales. Methodological constraints did not allow us to acquire neither any acoustical recordings nor any formal assessment of the speech disorder severity. Further experiments will need to take into account this aspect in order to explore the relationship between the DIP and the severity of the speech impairment. Moreover, this will be particularly of interest when assessing different types of dysarthria, as carried out, for example, regarding the validation of the French version of the Speech Handicap Index [14].

The original DIP questionnaire was administered to 31 people with dysarthria, 10 of whom had PD [15]. We performed the present exploratory study with the same number of people with PD. In our group, the mean DIP score was calculated to be 148.8 (cf. Table 2), which is similar to that provided in the original study (144.9). Both English and French versions of the DIP show good internal consistency, arguing a reasonable similarity of our French version with the original one. However, the lack of intraindividual congruence of the 2-connected answers in section C we found in the French version might result from the design of the DIP, particularly the alternation between positive and negative worded statements. In fact, this shift may also imply difficulties for both patients and control subjects when completing the scale, leading to possible incongruent responses. This was not the case with the original version, leading us to consider the need for some amendments in the French version of the scale. Additionally, the completion time of the DIP French version was rather long, more than 30 minutes on average for PD patients. Difficulties when answering might also be due to the visual form of the DIP. Changes are recommended in order to improve both reading and recording responses and in order to shorten the completion time for patients. These represent practical issues that will be taken into account in a further amended format of both English and French versions of the scale. Work on this is currently underway.

Some reliability and validity has been established with the French DIP used in the present experiment. However, further validation needs to be performed in order to confirm the psychometric properties demonstrated in our preliminary results. To do so, the amended version of the French DIP will need to be administered on a larger sample of people with dysarthria, covering a range of different aetiologies. Due to the fact that control subjects may also present with speech alteration associated with age, as suggested by the performance of one control (cf. Table 2 and Figure 1), a larger number of controls covering a range of ages will also be required. Test/retest reliability and responsiveness to change will have to be considered as well. Work on these aspects is underway in the English version. Regarding specifically the French version, a back-to-back translation procedure should be planned for the updated version of the scale.

4. Conclusions

While some behavioural treatments for speech in PD might have predictable beneficial impacts [38], pharmacological and/or neurosurgical treatments have relatively limited and variable effects on PD speech [39]. There is a need to consider treatments beyond the level of impairment thereby justifying the use of a self-administered questionnaire to measure the psychosocial impact of dysarthria from the perspective of the speaker. This is particularly of interest since this kind of self-assessment may help the patient realise his/her difficulties and lead him/her to take part with the clinician in therapeutic work. The DIP is part of a range of new self-assessments, including the Speech Handicap Index [12, 14] and the French *Parole Handicap Index* [13], all aiming at producing “a comprehensive picture of speech impairment” [14]. Our preliminary data suggest that the French version of the DIP may have the potential to make a useful contribution to outcome management in acquired dysarthria for both clinicians and researchers.

Availability of the French Version of the DIP

In order to obtain a copy of the French version of the DIP used in the present study, interested parties should contact the corresponding author (serge.pinto@lpl-aix.fr) who will be pleased to send a copy of the material.

Conflict of Interests

The authors have declared no conflict of interests.

Acknowledgments

The authors would like to thank Pauline Welby, tenured CNRS research scientist in linguistics at LPL, for her helpful comments for the translation of the original questionnaire. They would like also to thank France Parkinson for their support, as well as the *Brain and Language Research Institute*.

References

- [1] International Classification of Functioning (ICF), *Disability and Health*, WHO, Geneva, Switzerland, 2001.
- [2] M. Walshe, “The psychosocial impact of acquired motor speech disorders,” in *Assessment of Motor Speech Disorders*, A. Lowit and R. D. Kent, Eds., pp. 97–122, Plural Publishing, San Diego, Calif, USA, 2010.
- [3] B. H. Jacobson, A. Johnson, C. Grywalski et al., “The Voice Handicap Index (VHI): development and validation,” *American Journal of Speech-Language Pathology*, vol. 6, no. 3, pp. 66–69, 1997.
- [4] N. D. Hogikyan and G. Sethuraman, “Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL),” *Journal of Voice*, vol. 13, no. 4, pp. 557–569, 1999.
- [5] E. P. M. Ma and E. M. L. Yiu, “Voice activity and participation profile: assessing the impact of voice disorders on daily activities,” *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, vol. 44, no. 3, pp. 511–524, 2001.
- [6] I. J. Deary, J. A. Wilson, P. N. Carding, and K. MacKenzie, “VoiSS: a patient-derived voice symptom scale,” *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 54, no. 5, pp. 483–489, 2003.
- [7] S. Angeli, R. Marchese, G. Abbruzzese et al., “Tilt-table test during transcranial Doppler monitoring in Parkinson's disease,” *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 10, no. 1, pp. 41–46, 2003.
- [8] C. M. Fox and L. O. Ramig, “Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson disease,” *American Journal of Speech-Language Pathology*, vol. 6, no. 2, pp. 85–94, 1997.
- [9] C. Jenkinson, V. Peto, R. Fitzpatrick, R. Greenhall, and N. Hyman, “Self-reported functioning and well-being in patients with Parkinson's disease: comparison of the short-form wealth survey (SF-36) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39),” *Age and Ageing*, vol. 24, no. 6, pp. 505–509, 1995.
- [10] P. Martinez-Martin, “An introduction to the concept of “quality of life in Parkinson's disease”,” *Journal of Neurology*, vol. 245, pp. 2–6, 1998.
- [11] A. M. Kuopio, R. J. Marttila, H. Helenius, M. Toivonen, and U. K. Rinne, “The quality of life in Parkinson's disease,” *Movement Disorders*, vol. 15, pp. 216–223, 2000.
- [12] R. N. Rinkel, I. M. Verdonck-de Leeuw, E. J. van Reij, N. K. Aaronson, and R. Leemans, “Speech Handicap Index in patients with oral and pharyngeal cancer: better understanding of patients' complaints,” *Head and Neck*, vol. 30, no. 7, pp. 868–874, 2008.
- [13] P. Fichaux-Bourin, V. Woisard, S. Grand, M. Puech, and S. Bodind, “Validation d'un questionnaire d'auto-évaluation de la parole (Parole Handicap Index),” *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie*, vol. 130, pp. 45–51, 2009.
- [14] G. Degroote, J. Simon, S. Borel, and L. Crevier-Buchman, “The French version of Speech Handicap Index: validation and comparison with the Voice Handicap Index,” *Folia Phoniatica et Logopaedica*, vol. 64, no. 1, pp. 20–25, 2011.
- [15] M. Walshe, R. K. Peach, and N. Miller, “Dysarthria Impact Profile development of a scale to measure psychosocial effects,” *International Journal of Language and Communication Disorders*, vol. 44, no. 5, pp. 693–715, 2009.
- [16] S. Parr, “Psychosocial aspects of aphasia: whose perspectives?” *Folia Phoniatica et Logopaedica*, vol. 53, no. 5, pp. 266–288, 2001.

- [17] S. Brumfitt, "Psychosocial aspects of aphasia: speech and language therapists' views on professional practice," *Disability and Rehabilitation*, vol. 28, no. 8, pp. 523–534, 2006.
- [18] M. Walshe, *You have no idea what it is like not to be able to talk'. Exploring the impact and experience of acquired neurological dysarthria from the speaker's perspective [Unpublished Ph.D. thesis]*, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland, 2002.
- [19] M. Walshe and N. Miller, "Living with acquired dysarthria: the speaker's perspective," *Disability and Rehabilitation*, vol. 33, pp. 195–203, 2011.
- [20] K. Antonius, D. Beukelman, and R. Reid, "Communication disability of Parkinson's disease: perceptions of dysarthric speakers and their primary communication partners," in *Disorders of Motor Speech: Assessment, Treatment, and Clinical Characterization*, D. Robin, K. Yorkston, and D. Beukelman, Eds., pp. 275–286, Paul H. Brookes Publishing, Baltimore, Md, USA, 1996.
- [21] K. M. Yorkston, E. A. Strand, and M. R. T. Kennedy, "Comprehensibility of dysarthric speech: implications for assessment and treatment planning," *American Journal of Speech-Language Pathology*, vol. 5, no. 1, pp. 55–65, 1996.
- [22] N. Miller, E. Noble, D. Jones, and D. Burn, "Life with communication changes in Parkinson's disease," *Age and Ageing*, vol. 35, no. 3, pp. 235–239, 2006.
- [23] S. Dickson, R. S. Babour, M. Brady, M. Alexander, and G. Paton, "Patients' experiences of disruptions associated with post-stroke dysarthria," *International Journal of Language & Communication Disorders*, vol. 43, pp. 135–153, 2008.
- [24] D. Bauby, *The Diving Bell and the Butterfly*, Vintage, New York, NY, USA, 1997.
- [25] R. Cant, "Rehabilitation following a stroke: a participant perspective," *Disability and Rehabilitation*, vol. 19, pp. 297–304, 1997.
- [26] R. McCrum, *My Year off: Rediscovering Life After a Stroke*, Picador, London, UK, 1998.
- [27] C. Mackenzie and A. Lowit, "Behavioural intervention effects in dysarthria following stroke: communication effectiveness, intelligibility and dysarthria impact," *International Journal of Language and Communication Disorders*, vol. 42, no. 2, pp. 131–153, 2007.
- [28] S. Griffiths, R. Barnes, N. Britten, and R. Wilkinson, "Investigating interactional competencies in Parkinson's disease: the potential benefits of a conversation analytic approach," *International Journal of Language & Communication Disorders*, vol. 46, pp. 497–509, 2011.
- [29] S. Fahn and R. Elston, "Unified Parkinson's Disease Rating Scale," in *Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. II*, S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, and D. B. Calne, Eds., pp. 153–163, McMillan, Florham Park, NJ, USA, 1987.
- [30] S. Mattis, "Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient," in *Geriatrics Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*, L. Bellack and T. B. Karasu, Eds., pp. 77–121, Grune & Stratton, New York, NY, USA, 1976.
- [31] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, "Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.
- [32] C. Kasper, M. Schuster, G. Psychogios et al., "Voice Handicap Index and voice-related quality of life in small laryngeal carcinoma," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 268, no. 3, pp. 401–404, 2011.
- [33] V. Woisard, S. Bodin, and M. Puech, "The Voice Handicap Index: impact of the translation in French on the validation," *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie*, vol. 125, no. 5, pp. 307–312, 2004.
- [34] V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, and R. Greenhall, "The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease," *Quality of Life Research*, vol. 4, no. 3, pp. 241–248, 1995.
- [35] P. Auquier, C. Sapin, M. Ziegler et al., "Validation en langue française d'un questionnaire de qualité de vie dans la maladie de Parkinson: le Parkinson's Disease Questionnaire-PDQ 39," *Revue Neurologique*, vol. 158, no. 1, pp. 41–50, 2002.
- [36] F. L. Darley, A. E. Aronson, and J. R. Brown, "Differential diagnostic patterns of dysarthria," *Journal of Speech and Hearing Research*, vol. 12, no. 2, pp. 246–269, 1969.
- [37] J. R. Duffy, "Defining, understanding, and categorizing motor speech disorders," in *Motor Speech Disorders—Substrates, Differential Diagnosis, and Management*, J. R. Duffy, Ed., pp. 3–16, Elsevier-Mosby, St Louis, Mo, USA, 2nd edition, 2005.
- [38] K. M. Yorkston, M. Hakel, D. R. Beukelman, and S. Fager, "Evidence for effectiveness of treatment of loudness, rate, or prosody in dysarthria: a systematic review," *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, vol. 15, no. 2, pp. 11–36, 2007.
- [39] S. Pinto, C. Ozsancak, E. Tripoliti, S. Thobois, P. Limousin-Dowsey, and P. Auzou, "Treatments for dysarthria in Parkinson's disease," *Lancet Neurology*, vol. 3, no. 9, pp. 547–556, 2004.

Annexe 3. Article 3.

De Guire Ouellet, S., **Letanneux, A.**, Champagne-Lavau, M., & Pinto, S. (2012). Parole et langage dans la maladie de Parkinson: études en neuro-imagerie fonctionnelle. *Revue Française de Linguistique Appliquée*, 17(2), 19–31.

PAROLE ET LANGAGE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ÉTUDES EN NEURO-IMAGERIE FONCTIONNELLE

Sophie de Guire Ouellet *et al.*

Pub. linguistiques | *Revue française de linguistique appliquée*

2012/2 - Vol. XVII
pages 19 à 31

ISSN 1386-1204

Article disponible en ligne à l'adresse:

<http://www.cairn.info/revue-francaise-de-linguistique-appliquee-2012-2-page-19.htm>

Pour citer cet article :

de Guire Ouellet Sophie *et al.*, « Parole et langage dans la maladie de Parkinson : études en neuro-imagerie fonctionnelle »,
Revue française de linguistique appliquée, 2012/2 Vol. XVII, p. 19-31.

Distribution électronique Cairn.info pour Pub. linguistiques.

© Pub. linguistiques. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

Parole et langage dans la maladie de Parkinson : études en neuro-imagerie fonctionnelle

Sophie de Guire Ouellet, Alban Letanneux, Maud Champagne-Lavau, Serge Pinto
Université d'Aix-Marseille / CNRS-LPL

Résumé : *Des troubles moteurs de la parole sont souvent présents dans les pathologies du mouvement. Notre objectif est ici de dresser un état de l'art concernant les études réalisées en neuro-imagerie fonctionnelle sur les troubles de la parole et du langage dans la maladie de Parkinson. L'ensemble des résultats nous fait envisager l'existence de « physiopathologies fonctionnelles » dépendantes de la fonction mise en jeu : le profil d'activation cérébrale implique un recrutement compensatoire spécifique qui relève tout autant de la nature motrice elle-même que des déficits d'activation liés à la pathologie. La variété des méthodologies utilisées, le faible nombre de patients étudiés et des conditions thérapeutiques non-homogènes rendent encore difficile la comparaison entre les études répertoriées.*

Abstract: *Motor speech impairments are often present in movement disorders. Our aim in the current review is to present an overview of studies carried out in functional neuroimaging and assessing speech and language in Parkinson's disease. The overall results lead us to consider the existence of "functional pathophysiologicals" dependent on function: brain activation profiles imply specific compensatory recruitments that are driven either by the motoric nature itself or the activation deficits related to the pathology. The variety of methodologies used, the small number of patients studied and the non-homogenous therapeutic conditions still make it difficult to compare the listed studies.*

Mots clés : maladie de Parkinson, imagerie cérébrale fonctionnelle, parole, langage
Keywords: Parkinson's disease, functional brain imaging, speech, language

1. Introduction : neuro-imagerie fonctionnelle dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième affection neurodégénérative la plus courante après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est d'environ 0,3 % de la population et augmente à près de 1 % après 60 ans (Lau & Breteler 2006). La MP idiopathique peut se définir comme l'association d'un trouble clinique, le syndrome parkinsonien, à des lésions neuropathologiques caractéristiques : raréfaction des neurones pigmentés mésencéphaliques, plus particulièrement au niveau de la substance noire pars compacta (SNc), et présence de corps de Lewy (inclusions cytoplasmiques éosinophiles) dans les neurones survivants (Pollak 1997). La triade symptomatique parkinsonienne se caractérise par un tremblement de repos, de fréquence moyenne 5 Hz, une rigidité musculaire (hypertonie) et une akinésie : les mouvements sont difficilement initiés (akinésie à proprement parler), réalisés lentement (bradykinésie) et de faible amplitude (hypokinésie). Les troubles posturaux représentent un quatrième signe caractéristique de la maladie. Les troubles moteurs des membres sont

généralement prédominants sur un hémicorps en début de maladie, pour évoluer progressivement de manière bilatérale. D'autres symptômes, dits axiaux, tels que des troubles de la marche, de l'équilibre, des troubles de la déglutition, ou encore une dysarthrie, peuvent s'associer avec le temps aux dysfonctionnements segmentaires. Enfin, des déficits cognitifs peuvent aussi apparaître au cours de la maladie, de manière plus tardive que les troubles moteurs.

Dans la MP, des troubles moteurs de la parole font souvent partie de la symptomatologie des patients. Ces troubles sont regroupés sous le terme générique de dysarthrie, qualifiée d'hypokinétique selon la classification de Darley & al. (1969a ; 1969b ; 1975). La dysarthrie parkinsonienne relève principalement de deux symptômes de la triade symptomatologique : l'akinésie et la rigidité. Il est communément admis qu'il existe des mécanismes de compensation sous-tendant des modifications d'activations cérébrales dans la MP ; mais ces réorganisations ne sont pas encore clairement définies, en particulier pour la dysarthrie.

L'exploration en neuro-imagerie fonctionnelle des déficits moteurs dans la MP a utilisé en premier lieu la tâche de mouvement de la main avec joystick, qui est un paradigme classiquement utilisé pour la recherche d'activation cérébrale, notamment au niveau des aires motrices (Frackowiak & al. 2003). Ainsi, chez des sujets contrôles réalisant cette tâche avec la main droite (Playford & al. 1992), les aires activées sont principalement localisées à gauche au niveau du putamen et des cortex sensorimoteur primaire et prémoteur, à droite au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) et bilatéralement dans l'aire motrice supplémentaire (AMS) et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Chez les patients parkinsoniens, si une activation des cortex sensorimoteur et prémoteur gauches demeure présente, une diminution d'activation dans le putamen, le CCA, l'AMS et le DLPFC a initialement été observée (Playford & al. 1992 ; Jahanshahi & al. 1995). Ces résultats démontraient une altération d'activation des aires frontales médiales, i.e. les principales projections corticales des voies de sortie des noyaux gris centraux (NGC) vers les boucles motrice (AMS), associative (DLPFC) et limbique (CCA), participant vraisemblablement à l'akinésie parkinsonienne (Playford & al. 1992, 1993 ; Jahanshahi & al. 1995). Dans la MP, des hyperactivations motrice, prémotrice et cérébelleuse ont également été observées ; elles ont été interprétées comme l'activation possible d'un circuit compensateur de l'hypoactivité de la voie thalamo-corticale des NGC (Samuel & al. 1997 ; Rascol & al. 1998 ; Sabatini & al. 2000). En ce qui concerne l'AMS, il semblerait que sa partie rostrale soit hypoactive et sa partie caudale hyperactive (Sabatini & al. 2000). Certaines études ont discuté l'hypoactivation du cortex moteur primaire (M1), soulevant la notion de tâche-dépendance nécessaire à l'interprétation des activations observées (Jahanshahi & al. 1995 ; Sabatini & al. 2000 ; Thobois & al. 2000 ; Turner & al. 2003). L'attention portée à l'exécution de la tâche (Rowe & al. 2002a, 2002b) et sa complexité (Catalan & al. 1999) sont aussi à prendre en compte. En d'autres termes, les anomalies d'activation de l'AMS dans la MP consistent en son activation normale ou son hyperactivation durant des tâches séquentielles complexes ou automatiques, mais en son hypoactivation lors de tâches nécessitant plus d'attention ou générées de manière interne (Thobois & al. 2004). L'ensemble de ces résultats suggère que les modifications d'activation cérébrale dans la MP peuvent être considérées comme :

- 1/ le reflet d'activations compensatoires : une telle interprétation a notamment été proposée pour expliquer l'hyperactivation cérébelleuse dans des tâches motrices manuelles (Samuel & al. 1997) ou l'activation du cortex prémoteur latéral lors de la présentation de stimuli visuels visant à améliorer la marche (Hanakawa & al. 1999) ;
- 2/ le résultat de l'inhibition déficiente de circuits moteurs inappropriés et l'incapacité de sélectionner un programme moteur adéquat (Boecker & al. 1998, 1999).

L'objectif de cette revue de la littérature est de présenter un état de l'art des études réalisées en neuro-imagerie fonctionnelle chez des patients parkinsoniens et utilisant des paradigmes

expérimentaux visant à étudier les aspects moteurs (parole) et cognitivo-linguistiques (langage) de la communication orale.

2. Méthodologie : la recherche bibliographique

Les études portant sur l'objet de notre revue ont été identifiées à travers la recherche d'articles rédigés en anglais et publiés dans des revues internationales à comité de lecture, dans le moteur de recherche *Pubmed*. Aucune limitation temporelle n'a été introduite dans la recherche, qui utilisait les combinaisons de mots-clés suivantes : « Parkinson, speech, fMRI » (n = 41 articles), « Parkinson, language, fMRI » (n = 29), « Parkinson, speech, PET » (n = 11), « Parkinson, language, PET » (n = 9), « Parkinson, speech, SPECT » (n = 7), et enfin « Parkinson, language, SPECT » (n = 5). Seuls les articles répondant aux critères de notre recherche ont été retenus ; les études n'ayant pas porté sur l'étude des troubles de la parole ou du langage dans la MP, celles n'ayant pas été réalisées en neuro-imagerie fonctionnelle ou celles ne portant pas sur la MP n'ont pas été sélectionnées. Ainsi, dans la limite de nos connaissances, 16 articles scientifiques rapportent des études en neuro-imagerie fonctionnelle portant sur la parole et le langage dans la MP.

3. Parole et neuro-imagerie fonctionnelle dans la maladie de Parkinson

De par la nature des tâches expérimentales utilisées, 8 investigations réalisées en neuro-imagerie fonctionnelle ont étudié les aspects moteurs de la parole dans la MP (Tableau 1).

Tableau 1. *Neuro-imagerie fonctionnelle de la parole dans la MP : aspects moteurs.*

<i>Auteurs [type de neuro-imagerie]</i>	<i>Nbre sujets</i>	<i>Traitements</i>	<i>Tâches</i>	<i>Effets principaux</i>
Liotti & al. 2003 [TEP]	5 MP 5 SC	on med pré- vs post- LSVT®	Phonation /a/ Lecture (texte)	pré-LSVT® : hyperactivation → régions motrice/prémotrice bilatérales post-LSVT® : normalisation
Pinto & al. 2004 [TEP]	10 MP 10 SC	off med off vs on stimulation du NST	Répétition (1 phrase) Articulation silencieuse	off stimulation : hypoactivation → cervelet, M1; hyperactivation → AMS; activations additionnelles → cortex prémoteur supérieur droit, insula gauche on stimulation : amélioration
Rektorova & al. 2007* [IRMf]	9 MP 8 SC	on med	Lecture (40 phrases)	augmentation d'activation dans M1 droit
Sachin & al. 2008 [IRMf]	22 MP 10 SC	off med	Phonation /a/ Répétition /pataka/	activations temporelles additionnelles
Narayana & al. 2009 [TEP]	1 MP	on med pré- vs post- SMT	Phonation /a/ Lecture (texte)	post-SMT : augmentation d'activation dans le cortex prémoteur dorsal gauche

Narayana & al. 2010 [TEP]	10 MP	on med pré- vs post- LSVT®	Phonation /a/ Lecture (texte) Parole spontanée	post-LSVT® : activation droite de M1 et de régions préfrontales et temporales
Pinto & al. 2011 [IRMf]	9 MP 15 SC	off med	Mouvement de la main Production de 4 mots	SC : additivité des profils d'activation cérébrale dans la tâche combinée MP : perte de cette capacité
Rektorova & al. 2012* [IRMf]	9 MP 8 SC	on med	Lecture (40 phrases)	connectivité fonctionnelle entre SGPA, putamen et gyrus supramarginal droits → modulation de hauteur connectivité fonctionnelle entre SGPA, gyrus temporal postéro-supérieur et lobule pariétal inférieur droit → modulation de volume

AMS	aire motrice supplémentaire
LVST®	traitement orthophonique intensif <i>Lee Silverman Voice Treatment</i>
M1	cortex moteur primaire
MP	patients avec maladie de Parkinson
	on/off med : avec/sans traitement pharmacologique
	on/off stimulation : stimulation du noyau subthalamique (NST) en marche/à l'arrêt
SC	sujets contrôles
SGPA	substance grise périaqueducule
SMT	stimulation magnétique transcrânienne
*	études portant sur les mêmes sujets

3.1. Etat parkinsonien, effets des traitements

Liotti et ses collaborateurs (2003) ont été les premiers à étudier la réponse hémodynamique cérébrale en tomographie par émission de positons (TEP) lors de diverses tâches de parole, chez cinq patients parkinsoniens. Ces patients ont participé deux fois, avant et après traitement orthophonique intensif issu de la méthode LSVT® (Ramig & al. 1994). Par-delà la mise en évidence des corrélats anatomo-fonctionnels de l'efficacité du traitement, a aussi été révélée avant le traitement une hyperactivation bilatérale des régions corticales motrice/prémotrice, y compris l'AMS, ainsi que du cortex prémoteur latéral inférieur. Une étude TEP récente portant sur un seul sujet a également rapporté l'hyperactivation de l'AMS, associée à une hyperactivation du cortex moteur primaire (Narayana & al. 2009). Ces données ont été confirmées par les mêmes auteurs chez 10 patients parkinsoniens en pré-traitement (Narayana & al. 2010). Ces études rapportent de manière pertinente et systématique l'effet bénéfique de ce traitement orthophonique sur la parole, et plus précisément sur le volume vocal des patients parkinsoniens médicamenteux.

Dans le cadre d'une autre étude (Pinto & al. 2004), un groupe de sujets contrôles et un groupe de patients parkinsoniens traités par stimulation électrique bilatérale du NST réalisaient le protocole expérimental suivant :

- Condition 1 : Repos ;
- Condition 2 : Production de parole (répétition d'une phrase simple) ;
- Condition 3 : Articulation silencieuse (répétition des mouvements articulatoires correspondant à la phrase précédente, en n'émettant aucun son).

Les résultats obtenus chez les sujets contrôles ont permis d'identifier que la production de parole était associée à l'activation bilatérale du cortex M1 correspondant à la somatotopie orofaciale, l'AMS, le cortex auditif associatif et les hémisphères cérébelleux. L'articulation silencieuse était associée à l'activation bilatérale du cortex M1 orofacial et des hémisphères cérébelleux. Pour les patients parkinsoniens en stimulation OFF, et pour les mêmes conditions expérimentales, une absence d'activation dans le cervelet et le cortex M1 orofacial droit, une activation du cortex prémoteur supérieur droit et une hyperactivation de l'AMS étaient observées. De plus, il était noté une activation supplémentaire du DLPFC lors de la production de parole et une activation de l'insula gauche durant l'articulation silencieuse. La parole parkinsonienne a été associée, dans cette étude, à un recrutement altéré des principales régions cérébrales motrices (cortex moteur orofacial, cervelet) et une plus grande participation des cortex prémoteur et préfrontaux (DLPFC, AMS, cortex prémoteur supérieur).

Ces activations anormales sont en partie en accord avec l'étude de Liotti & al. (2003) et sont différentes de celles rapportées lors de tâches d'activation motrice de la main (Jenkins & al. 1992 ; Limousin & al. 1997). Comme pour les hypothèses suggérées lors des tâches de mouvement de la main, elles pourraient résulter d'un mécanisme de compensation, ou bien faire partie intégrante de la physiopathologie de la dysarthrie en elle-même. Les profils d'activation corticale et cérébelleuse sont tâche-dépendants, différents entre le mouvement des membres et la parole, et il semblerait que ces boucles soient spécifiquement atteintes dans la MP. L'atteinte de la boucle motrice impliquant les noyaux gris centraux, dont le dysfonctionnement est compensé par l'hyperactivation du circuit impliquant le cervelet, est communément admise pour expliquer le dysfonctionnement moteur des membres dans la MP ; toutefois, la double altération de ces deux circuits est à considérer afin de comprendre le plus précisément possible les troubles de la parole parkinsonienne.

Des modifications d'activation cérébrale, telles que le recrutement supplémentaire de régions temporales lors de la phonation et de la répétition de phonèmes, semblent représenter une réorganisation importante dans la parole parkinsonienne (Sachin & al. 2008). Une autre étude en IRMf a rapporté, chez neuf patients parkinsoniens en condition on-médicaments, une augmentation de DSCr dans le cortex sensorimoteur orofacial droit par rapport à des sujets contrôles (Rektorova & al. 2007). Cette modification d'activation cérébrale a été interprétée par les auteurs comme un phénomène de compensation pour pallier les activations cérébrales réduites, afin de préserver la production de parole chez les patients. Ces mêmes auteurs ont très récemment mis en exergue, toujours en IRMf chez des patients parkinsoniens médicamenteux, l'importance dans ce réseau d'activations cérébrales sous-tendant la parole parkinsonienne de la substance grise périaqueducule (Rektorova & al. 2011). La connectivité fonctionnelle de cette région avec le putamen et le gyrus supramarginal droits a été associée à la variation de hauteur de la parole, alors que la connectivité avec le gyrus temporal postéro-supérieur et le lobule pariétal inférieur droits a été attribuée au volume vocal. A nouveau, ces modifications d'activation cérébrale, latéralisées exclusivement à droite, ont été interprétées par les auteurs comme la possibilité d'un phénomène de compensation ou l'effet positif du traitement dopaminergique.

3.2. Parole, mouvement segmentaire et double-tâche

Dans une récente étude en imagerie cérébrale fonctionnelle (Pinto & al. 2011), le but était d'établir si les profils d'activation cérébrale liés à l'akinésie des membres et à la dysarthrie résultaient de phénomènes compensateurs tâches-dépendants. Pour ce faire, il était important que les mêmes patients réalisent les deux types de motricité : mouvements de la main et production de parole.

Le groupe 1 était constitué de 9 patients parkinsoniens ne bénéficiant d'aucune chirurgie anti-symptomatique, le groupe 2 de 14 sujets témoins. Les patients réalisaient le protocole expérimental sans médicaments depuis au moins douze heures. Les trois paradigmes expérimentaux utilisés étaient les suivants :

- Condition A : Mouvement de la main, séquentiel et libre, réalisé avec un joystick selon 4 directions possibles (droite, gauche, haut, bas) ;
- Condition B : Production de parole, séquence libre utilisant les 4 mots définissant les directions précédentes ;
- Condition C : Combinaison des conditions A et B, pendant laquelle le patient doit énoncer à haute voix la direction empruntée lors de chaque mouvement de la main.

Les résultats obtenus chez les sujets contrôles ont montré :

- 1. des activations des aires motrices primaires gauche (pour la condition A) et bilatérale (pour la condition B), correspondant aux somatotopies de la main (A) et de la face (B) ;
- 2. une activation bilatérale du cervelet pour les deux conditions, avec malgré tout une activation droite prédominante pour la condition A ;
- 3. une activation du cortex prémoteur latéral gauche pour la condition A.

Ces résultats sont en accord avec les précédentes études ayant rapporté des activations cérébrales associées aux mouvements de la main (Colebatch & al. 1991 ; Deiber & al. 1991 ; Jahanshahi & al. 1995) et de la parole (Murphy & al. 1997 ; Pinto & al. 2004). La tâche combinée C a révélé l'association des mêmes activations motrice primaire, prémotrice et cérébelleuse que dans les conditions A et B. Il semblerait donc que les tâches A et B soient additives, ou du moins facilitées par le fait que la programmation motrice est la même pour les deux tâches - seule l'exécution motrice était différente.

Pour les patients parkinsoniens, les altérations de profils d'activation cérébrale décrites précédemment dans la littérature ont été confirmées lors de la performance des deux tâches motrices. Nous n'avons pas retrouvé, comme certains auteurs (Sabatini & al. 2000), l'augmentation compensatoire d'activité cérébelleuse et motrice primaire lors de la tâche de mouvement de la main, nous permettant ainsi de conclure que cette réorganisation n'était pas envisageable de manière systématique (Turner & al. 2003 ; Asanuma & al. 2006 ; Trost & al. 2006). En ce qui concerne la production de parole, et en accord avec nos attentes a priori, ce mécanisme cérébral n'a pas été observé (Liotti & al. 2003 ; Pinto & al. 2004) : la diminution d'activation cérébelleuse dans cette tâche requiert à ce stade des investigations plus nombreuses et précises. La tâche combinée a révélé une absence d'activation des aires cérébrales (cortex moteur primaire, cervelet) associées à la production de parole. Seul le profil associé au mouvement de la main a été observé. Ce résultat permet de visualiser au niveau cérébral la donnée comportementale, connue dans la MP, concernant la difficulté de réaliser deux tâches motrices de manière concomitante : il y aurait perte, dans la MP, de l'additivité fonctionnelle des activations cérébrales. Ceci a été préalablement observé notamment dans le cas de l'effet '*stop walking when talking*' (Beauchet & al. 2009) : il est connu que les patients parkinsoniens ont de grandes difficultés dans la réalisation de double tâche, comme par exemple parler en même temps que marcher. De fait, les doubles tâches demeurent d'un intérêt très important pour les expérimentations (Bloem & al. 2000).

4. Langage et imagerie cérébrale fonctionnelle dans la maladie de Parkinson

Utilisant des paradigmes expérimentaux issus de la linguistique et de la psycholinguistique, 8 études ont rapporté des données de neuro-imagerie, pas forcément fonctionnelle, concernant des aspects cognitifs de plus haut niveau dans la MP (Tableau 2).

C'est une approche expérimentale clairement différente de celle étudiant les aspects moteurs de la parole dans la MP qui a guidé les études en neuro-imagerie fonctionnelle

utilisant des paradigmes cognitivo-linguistiques : dans la plupart des études répertoriées dans cette revue, l'objectif était de corrélérer les déficits comportementaux lors de la performance des tâches avec une éventuelle atrophie corticale. Certaines études strictement « anatomiques » ont effectivement montré une atrophie du lobe frontal et du volume cortical, ainsi qu'une réorganisation structurale de la matière blanche dans la MP (Biundo & al. 2011), et ce plus particulièrement chez des patients ayant développé une démence. C'est un résultat controversé, car d'autres recherches n'ont trouvé aucune différence significative entre sujets contrôles et patients parkinsoniens, ne détectant aucune modification cérébrale structurale dans la MP pouvant être liée à des problèmes cognitifs et argumentant ainsi que de telles modifications ne représentent pas un point-clé dans la physiopathologie de la MP (Dalaker & al. 2009, 2010).

Tableau 2. *Neuro-imagerie fonctionnelle du langage dans la MP : aspects cognitifs.*

<i>Auteurs [type de neuro- imagerie]</i>	<i>Nbre sujets</i>	<i>Traitement</i>	<i>Tâches</i>	<i>Effets principaux</i>
Grossman & al. 1992 [TEP]	8 MP 8 SC	on med	Traitement de phrases (détection d'adjectifs, agents grammaticaux, ou lettres)	MP → déficit d'activation du réseau, augmentation d'activation temporale supérieure postérieure lors de la détection d'agents grammaticaux
Grossman & al. 2003 [IRMf]	7 MP 9 SC	on med	Traitement de phrases (avec modalités relatives)	Déficits de compréhension dans la MP : Hypoactivation → régions temporale droite, préfrontale médiale et striatale; Hyperactivation → régions frontale inférieure droite et temporo-pariétale postéro-latérale gauche
Tinaz & al. 2008 [IRMf]	13 MP 13 SC	on med	Séquençage sémantique événementiel	Activation anormale → cortex frontal Hyperactivation → noyau caudé gauche
Péran & al. 2009 [IRMf]	12 MP	on med	Dénomination d'objets dessinés Génération de verbes d'action	Déficit dans la génération de verbes Activations cérébrales proches de celles décrites pour les SC Corrélation entre déficit moteur global et activations cérébrales motrices
Pereira & al. 2009 [IRM*]	32 MP	on med	Fluence verbale Fluence sémantique (catégorie animaux)	Corrélation entre déficit de la fluence sémantique et réduction de matière grise dans les cortex frontal et temporal

Ash & al. 2011 [IRM*] ##	18 MP 14 MPD/DCL 16 SC	on med	Narration d'histoire (à partir d'images) : étude de la structure du discours	Pas de différences significatives (comportemental) entre SC et MP Corrélation entre déficit de la structuration du discours et atrophie dans les régions frontales médiale et cingulaire pour un groupe <i>incluant aussi des MPD et DCL</i>
Ash & al. 2012 [IRM*] ##	21 MP 14 MPD/DCL 16 SC	on med	Narration d'histoire (à partir d'images) : étude (entre autres) des dysfluences et du débit de parole	Peu de différences significatives (comportemental) entre SC et MP Corrélation entre déficits et atrophie corticale dans les régions frontales (<i>incluant des MPD et DCL</i>)
Gross & al. 2012 [IRM*] ##	18 MP 8 MPD 9 DCL 16 SC	on med	Tâche de concordance entre image et phrase	Pas de différences significatives (comportemental) entre SC et MP Corrélation entre déficit (traitement des phrases) et atrophie dans les cortex frontal et temporal (<i>avec MPD et DCL</i>)

DCL patients avec démence à corps de Lewy; [IRM*]
ces études utilisent la technique de *voxel-based morphometry* dans le but de déterminer les modifications structurales associées à la tâche demandée (ce n'est pas une étude en neuro-imagerie fonctionnelle *stricto sensu*)

MP patients avec maladie de Parkinson
MPD patients avec maladie de Parkinson et démence
on med : avec traitement pharmacologique

SC sujets contrôles
études se basant sur des données acquises, au moins en partie, sur les mêmes patients

L'absence de consensus sur ce point requiert par conséquent une exploration plus détaillée, nécessitant à la fois l'utilisation de paradigmes expérimentaux robustes et de méthodologies de traitement du signal cérébral performantes, notamment en ce qui concerne les différents aspects cognitifs du langage.

4.1. Dénomination, fluence et narration

Dans une tâche de dénomination d'objets, des activations bilatérales du cortex frontal, du cortex temporal supérieur, de l'AMS, du cortex occipital inférieur, du gyrus fusiforme et du cervelet ont été observées ; dans une tâche de dénomination verbale (les patients devaient identifier des objets et produire des verbes d'action correspondants), un profil d'activation très similaire était obtenu, à l'exception d'une activation plus étendue dans le cortex frontal et temporal qui s'étendait jusqu'au cortex pariétal supérieur et inférieur gauche (Péran & al. 2009). Une corrélation entre la sévérité de la maladie et l'activité cérébrale a été montrée, plus particulièrement dans le gyrus pré-central gauche lors de la production de verbes d'action.

Concernant la fluence, une corrélation entre le score de fluence verbale sémantique (générer des mots qui commencent par la lettre *p*) et la densité de la matière grise a pu être révélée chez 32 patients parkinsoniens, principalement dans le lobe temporal et les gyri frontaux

inférieur et moyen ; en contrepartie, aucune corrélation entre atrophie et fluence phonémique (et fonctions cognitives en général) n'a pu être mise en évidence (Pereira & al. 2009). Les dysfonctionnements liés à l'accès au sens pourraient par conséquent modifier de manière structurale, au niveau même de la substance grise, les régions impliquées dans les traitements langagiers. C'est une conclusion à laquelle une autre étude fait référence : dans le cadre de l'étude de plusieurs paramètres caractérisant la narration d'une histoire, la fluence de la parole (temps de parole, mesures des pauses) ne diffère pas (Ash & al. 2011) ou peu (Ash & al. 2012) entre le groupe des patients parkinsoniens non-déments et des sujets contrôles. C'est également le cas lors de l'analyse de paramètres impliquant la mémoire de travail (Gross & al. 2012). Les auteurs rendent compte de capacités langagières relativement préservées chez ce type de patients, en comparaison avec les difficultés importantes dont souffrent les patients parkinsoniens présentant une démence et les patients avec démence à corps de Lewy. Ces études impliquant également une analyse en *voxel-based morphometry*, i.e. la mesure de la densité de substance grise (principalement corticale dans un cadre de détection d'atrophie), des réductions de volume cortical dans les régions fronto-temporales ont été montrées chez un sous-groupe de patients regroupant à la fois des patients parkinsoniens non-déments, déments et des patients avec démence à corps de Lewy (Ash & al. 2011, 2012). Il est difficile, dans un tel contexte de non-homogénéité des patients, de dresser une interprétation claire reliant atrophie corticale, fluences et narration dans la MP.

Lors d'une tâche de séquençage sémantique (lors de la présentation de quatre images, l'ordre de la séquence temporelle reliant ces images doit être trouvé), on observe tant chez les sujets contrôles que chez les patients parkinsoniens une activation occipito-temporale, pariétale, frontale et au niveau des ganglions de la base (Tinaz & al. 2008). Deux principales observations peuvent être énoncées : 1/ il semblerait que chez les patients parkinsoniens, il y ait une activation anormale du cortex préfrontal ; 2/ ainsi qu'une hyperactivation du striatum gauche. Tout comme précédemment dans le cas de tâches motrices, des activations cérébrales compensatoires pourraient être impliquées dans la réalisation de tâches cognitivo-linguistiques dans la MP.

Les patients parkinsoniens sans traitement à la L-dopa sont moins performants que les sujets contrôles lors de tâches impliquant la mémoire de travail et des procédés cognitifs lexicaux : les déficits d'activation et d'inhibition lexicales ont orienté vers l'hypothèse que le niveau de dopamine dans le striatum participerait à l'activation sémantique (Cools & al. 2010). Ces résultats confirment que le manque de dopamine qui affecte les régions striées, et plus particulièrement le putamen et les noyaux codés, sous-tend également dans la MP des déficits cognitifs, notamment en ce qui concerne les fonctions frontales exécutives, la mémoire et l'attention (Broussolle & al. 1999). Une activation dans le CCA, le putamen et l'hippocampe a pu être observée lors d'une tâche de priming sémantique, et une activation dans le cortex temporal postérieur gauche dans une tâche de décision lexicale (Rossell & al. 2001).

4.2. Compréhension et traitement de phrases

Les malades parkinsoniens peuvent éprouver des difficultés dans des tâches cognitives qui demandent des efforts intellectuels nécessitant mémoire et attention (Weingartner & al. 1984). C'est précisément le cas de la compréhension de phrases qui, testée chez des patients parkinsoniens, a révélé :

- une activation, similaire aux sujets contrôles, au niveau des régions frontales inférieures et temporales postérolatérales de l'hémisphère gauche ;

- une hypoactivation dans les régions striatale, préfrontale antéromediale et temporale droite ;
- et une augmentation d'activation dans le cortex frontal inférieur droit et l'aire temporo-parietale posterolatérale gauche (Grossman & al. 2003).

Ces anomalies d'activation temporelle renforcent des résultats précédents obtenus dans le cadre d'une autre étude qui s'était penchée sur les difficultés des patients parkinsoniens dans le traitement des phrases : les participants étaient amenés à détecter des agents grammaticaux spécifiques (par exemple des adjectifs) dans différents types de phrases introduisant des modalités relatives (sur le sujet ou sur l'objet de la phrase). Le réseau d'activation cérébrale sous-tendant la détection d'adjectifs chez les sujets contrôles impliquait les cortex frontal inférieur et dorsolatéral préfrontal gauches, le CCA bilatéral, le noyau caudé et le thalamus gauches ; en ce qui concerne la détection d'autres agents grammaticaux, une activation supplémentaire dans les régions temporales supérieures était observée (Grossman & al. 1992). En comparaison avec les sujets contrôles, les patients parkinsoniens présentaient une diminution d'activation au niveau du CCA et des cortex frontaux moyen et inférieur gauches lors des épreuves de détection : ces modifications d'activation, à associer à celles observées dans le cadre de paradigmes manuels (Playford & al. 1992; Jahanshahi & al. 1995) contribuaient à démontrer dans la MP l'altération d'activation des aires frontales médiales, i.e. les principales projections corticales des voies de sortie des noyaux gris centraux.

5. Conclusions et perspectives

L'ensemble des résultats présentés dans cette revue de la littérature nous fait envisager l'existence de « physiopathologies fonctionnelles » dépendantes de la fonction mise en jeu : selon l'exécution motrice considérée, par exemple, le profil d'activation cérébrale va solliciter un recrutement compensatoire spécifique qui relève tout autant de la nature motrice elle-même que des déficits d'activation liée à la pathologie. En ce qui concerne les aspects moteurs de la parole dans la MP, les régions temporo-pariétales semblent être les cibles privilégiées de ces recrutements additionnels. Ce type de réorganisation fonctionnelle semble être aussi possible lors de conditions expérimentales impliquant des processus cognitivo-linguistiques de plus haut niveau : ce sont les régions médio-frontales qui sont en premier lieu concernées dans ce cadre. A ce jour, le caractère non systématique des méthodologies utilisés, le faible nombre de patients étudiés et des conditions thérapeutiques non homogènes rendent encore difficiles les comparaisons de résultats émanant des différentes études ayant tenté de déterminer les réorganisations cérébrales fonctionnelles associées à la parole et au langage dans la MP.

Il semble important de placer les futures études dans un cadre novateur utilisant les techniques expérimentales issues de la psycholinguistique et de la linguistique au service de la détection de possibles troubles langagiers pouvant être masqués par les importantes difficultés motrices inhérentes à la dysarthrie dans la MP.

Correspondance :

Serge Pinto

Laboratoire Parole et Langage (LPL / UMR 7309 CNRS), Université d'Aix-Marseille

5 avenue Pasteur, F-13100 Aix-en-Provence

Tél. : +33 4 13 55 36 23

Fax : +33 4 13 55 37 44

<serge.pinto@lpl-aix.fr>

Références

- Asanuma, K., Tang, C., Ma, Y., Dhawan, V. & al. (2006). Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 129, 2667-2678.
- Ash, S., McMillan, C., Gross, R.G. & al. (2011). The organization of narrative discourse in Lewy body spectrum disorder. *Brain and Language*, 119, 30-41.
- Ash, S., McMillan, C., Gross, R.G. & al. (2012). Impairments of speech fluency in Lewy body spectrum disorder. *Brain and Language*, 120, 290-302.
- Beauchet, O., Annweiler, C., Dubost, V. & al. (2009). Stops walking when talking: a predictor of falls in older adults? *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 16, 786-795.
- Biundo, R., Formento-Dojot, P., Facchini, S. & al. (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *Journal of the Neurological Sciences*, 310 (1-2), 64-69.
- Bloem, B.R., Grimbergen, Y.A., Cramer, M. & al. (2000). "Stops walking when talking" does not predict falls in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 48, 268.
- Boecker, H., Dagher, A., Ceballos-Baumann, A.O. & al. (1998). Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *Journal of neurophysiology*, 79, 1070-1080.
- Boecker, H., Ceballos-Baumann, A., Bartenstein, P. & al. (1999). Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain: a journal of neurology*, 122 (9), 1651-1665.
- Broussolle, E., Dentresangle, C., Landais, P. & al. (1999). The relation of putamen and caudate nucleus F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 166 (2), 141-151.
- Catalan, M.J., Ishii, K., Honda, M. & al. (1999). A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain: a journal of neurology*, 122 (3), 483-495.
- Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E. & al. (1991). Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *Journal of neurophysiology*, 65, 1392-1401.
- Cools, R., Miyakawa, A., Sheridan, M. & al. (2010). Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain*, 133 (1), 225-233.
- Dalaker, T.O., Larsen, J.P., Dwyer, M.G., & al. (2009). White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *NeuroImage*, 47 (4), 2083-2089.
- Dalaker, T.O., Zivadinov, R., Larsen, J.P. & al. (2010). Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25 (5), 629-633.
- Dalaker, T.O., Zivadinov, R., Ramasamy, D.P. & al. (2011). Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26 (2), 297-301.
- Darley, F.L., Aronson, A.E. & Brown, J.R. (1969a). Clusters of deviant speech dimensions in the dysarthrias. *Journal of speech and hearing research*, 12, 462-496.
- Darley, F.L., Aronson, A.E. & Brown, J.R. (1969b). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of speech and hearing research*, 12, 246-269.
- Darley, F.L., Aronson, A.E. & Brown, J.R. (1975). *Motor Speech Disorders*. Philadelphia, WB Saunders.
- Deiber, M.P., Passingham, R.E., Colebatch, J.G. & al. (1991). Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, 84, 393-402.
- Frackowiak, R.S., Dowsey-Limousin, P., Jahanshahi, M. & al. (2003). Brain imaging and mobility in Parkinson's disease. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 187, 295-304.
- Gross, R.G., McMillan, C.T., Chandrasekaran, K. & al. (2012). Sentence processing in Lewy body spectrum disorder: The role of working memory. *Brain and Cognition*, 78 (2), 85-93.

- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C. & al. (2003). Grammatical and Resource Components of Sentence Processing in Parkinson's Disease: An fMRI Study. *Neurology*, 60, 775-781.
- Grossman, M., Crino, P., Reivich, M. & al. (1992). Attention and Sentence Processing Deficits in Parkinson's Disease: The Role of Anterior Cingulate Cortex. *Cerebral Cortex*, 2, 513-525.
- Hanakawa, T., Fukuyama, H., Katsumi, Y. & al. (1999). Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 45, 329-336.
- Jahanshahi, M., Jenkins, I.H., Brown, R.G. & al. (1995). Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain: a journal of neurology*, 118 (4), 913-933.
- Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D. & al. (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Annals of neurology*, 32, 749-757.
- Lau, L. & Breteler, M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 14, 525-532.
- Limousin, P., Greene, J., Pollak, P. & al. (1997). Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 42, 283-291.
- Liotti, M., Ramig, L.O., Vogel, D. & al. (2003). Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurology*, 60, 432-440.
- Murphy, K., Corfield, D.R., Guz, A. & al. (1997). Cerebral areas associated with motor control of speech in humans. *Journal of Applied Physiology*, 83, 1438-1447.
- Narayana, S., Fox, P.T., Zhang, W. & al. (2010). Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance-correlation analysis. *Human Brain Mapping*, 31, 222-236.
- Narayana, S., Jacks, A., Robin, D.A. & al. (2009). A Noninvasive Imaging Approach to Understanding Speech Changes Following Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 18, 146-161.
- Péran, P., Cardebat, D., Cherubini, A. & al. (2009). Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: A fMRI study. *Cortex*, 45, 960-971.
- Pereira, J.B., Junqué, C., Martí, M.J. & al. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 20, 741-744.
- Pinto, S., Thobois, S., Costes, N. & al. (2004). Subthalamic Nucleus Stimulation and Dysarthria in Parkinson's Disease: A PET Study. *Brain*, 127, 602-615.
- Pinto, S., Mancini, L., Jahanshahi, M. & al. (2011). Functional magnetic resonance imaging exploration of combined hand and speech movements in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 2212-2219.
- Playford, E.D., Jenkins, I.H., Passingham, R.E. & al. (1992). Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Annals of neurology*, 32, 151-161.
- Playford, E.D., Jenkins, I.H., Passingham, R.E. & al. (1993). Impaired activation of frontal areas during movement in Parkinson's disease: a PET study. *Advances in neurology*, 60, 506-510.
- Pollak, P. (1997). Mechanisms and treatments of Parkinson disease. *La Revue du praticien*, 47, 1068-1076.
- Ramig, L.O., Bonitati, C.M., Lemke, J.H. & al. (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.
- Rascol, O., Sabatini, U., Brefel, C. & al. (1998). Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain: a journal of neurology*, 121 (3), 527-533.
- Rektorova, I., Barrett, J., Mikl, M. & al. (2007). Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 2043-2051.
- Rektorova, I., Mikl, M., Barrett, J. & al. (2012). Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 313, 7-12.

- Rossell, S.L., Bullmore, E.T., Williams, S.C. & al. (2001). Brain activation during automatic and controlled processing of semantic relations: a priming experiment using lexical-decision. *Neuropsychologia*, 39 (11), 1167-1176.
- Rowe, J., Friston, K., Frackowiak, R. & al. (2002a). Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. *NeuroImage*, 17, 988-998.
- Rowe, J., Stephan, K.E., Friston, K. & al. (2002b). Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain: a journal of neurology*, 125, 276-289.
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N. & al. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain: a journal of neurology*, 123 (2), 394-403.
- Sachin, S., Senthil Kumaran, S., Singh, S. & al. (2008). Functional mapping in PD and PSP for sustained phonation and phoneme tasks. *Journal of Neurological Sciences*, 273, 51-56.
- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A.O., Blin, J. & al. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain: a journal of neurology*, 120 (6), 963-976.
- Thobois, S., Dominey, P., Decety, J. & al. (2000). Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients. *NeuroReport*, 11, 785-789.
- Thobois, S., Jahanshahi, M., Pinto, S. & al. (2004). PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences. *NeuroImage*, 23, 1-16.
- Tinaz, S., Schendan, H.E. & Stern, C.E. (2008). Fronto-striatal deficit in Parkinson's disease during semantic event sequencing. *Neurobiology of Aging*, 29, 397-407.
- Trost, M., Su, S., Su, P. & al. (2006). Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *NeuroImage*, 31, 301-307.
- Turner, R.S., Grafton, S.T., McIntosh, A.R. & al. (2003). The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *NeuroImage*, 19, 163-179.
- Weingartner, H., Burns, S., Diebel, R., & al. (1984). Cognitive impairments in Parkinson's disease: distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Research*, 11 (3), 223-235.

Annexe 4. Caractéristiques cliniques du groupe contrôle âgés.

Code	Sexe	Age (années)	MDRS (/144)
41	F	70	136
42	M	61	141
43	M	71	137
44	F	66	141
45	F	63	141
46	F	61	142
47	M	63	137
48	M	64	139
49	M	56	144
50	F	64	144
51	F	72	144
52	M	71	144
53	F	71	139
54	M	58	142
55	M	74	144
56	M	54	140
57	F	65	144
58	F	66	144
59	F	70	141
60	M	62	142
Moyennes		65.1	141.3
±		±	±
écart-types		5.6	2.6

Annexe 5. Durées et liste expérimentale des stimuli.

Mots	Durée (Ms)	Liste Expérimentale	Pseudomots	Durée (Ms)	Liste Expérimentale
BARON	494	III	BATIN	502	I
BILAN	465	I	BILET	480	II
BOCAL	646	I	BOLAN	536	I
BUTIN	489	II	BULON	494	I
CANAL	587	II	CAVAN	439	I
COLIS	365	I	COLUT	422	I
COTON	432	II	COTIN	471	III
CULOT	392	II	CUPOS	445	I
DIVAN	522	III	DIPIN	572	III
FILET	501	II	FIBOT	471	I
GILET	495	I	GIPAS	509	III
JETON	513	III	JELON	534	I
LAPIN	490	III	LALOT	439	I
MAMAN	533	II	MAFUS	543	III
MATIN	503	III	MAPIN	524	I
MELON	514	III	MEBAN	552	II
MULET	510	II	MUTON	516	III
RAVIN	483	II	RACAL	749	II
REFUS	483	III	RELON	516	III
REPAS	501	I	REMAN	527	III
REPOS	494	III	RERON	531	III
ROBOT	506	I	ROLET	509	III
RUBAN	535	I	RULIS	534	II
SALON	535	I	SANAL	502	II
SALUT	532	II	SANIN	520	II
SAPIN	515	III	SATON	539	III
SAVON	489	II	SAVIN	458	II
TALON	411	I	TALET	385	II
VALET	497	III	VAVON	585	II
VENIN	510	I	VELET	489	II
Moyennes	498			510	
±	±			±	
écart-types	52			64	

Annexe 6. Feuille de passation expérimentale
(Prod-E).

	Numéro du sujet 	Initiales du sujet 	Contrôle Y Contrôle AM Parkinsonien JON OFF	Date 	X 2
--	---------------------	------------------------	---	----------	-----

■ -	■ -	■ -	■ -
-----	-----	-----	-----

■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -
■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -	■ -

Annexe 7. Feuille de passation expérimentale (TRS-Man).

	Numéro du sujet 	Initiales du sujet 	Contrôle Y Contrôle AM Parkinsonien	Date 	X 2
--	---------------------	------------------------	---	----------	-----

<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —
<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —
<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —	<input type="checkbox"/> —

Résumé

Bien que les symptômes moteurs soient prédominants chez les individus atteints de la maladie de Parkinson (MP), les troubles cognitifs font aujourd'hui partie intégrante du spectre symptomatique de la maladie. Depuis peu, des troubles du langage ont été rapportés. Cette étude s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif d'explorer l'influence de facteurs cognitivo-linguistiques sur la motricité des patients parkinsoniens. Pour cela, nous avons comparé trois tâches mettant en jeu trois types de motricités différentes chez quatre groupes de sujets : des sujets sains jeunes et âgés ; des patients parkinsoniens avec médication et d'autres patients parkinsoniens sans médication. Ces trois tâches avaient comme caractéristique principale de comparer des mots et des pseudo-mots. La 1^{ère} tâche était une tâche de décision lexicale, la 2^{ème} une tâche de réponse verbale et la 3^{ème} une tâche d'écriture. Dans les trois tâches, les mots et pseudo-mots étaient vus ou dictés. Nos résultats confirment que les patients parkinsoniens sans médication sont plus lents à réagir que les contrôles âgés. Néanmoins, ce ralentissement ne résulte pas de l'akinésie classiquement décrite. Ces patients parkinsoniens sans médication présentent en effet un trouble auditif majeur et un ralentissement cognitif dans les situations qui nécessitent un traitement lexical. Enfin, ces mêmes patients ont des difficultés à inhiber des processus automatiques qui viennent interférer et ralentir l'exécution de leur tâche motrice. Ces déficits semblent s'estomper sous traitement pharmacologique. En effet, les patients avec médication ont la plupart du temps des performances qui se situent entre celles du groupe de contrôles âgés et celles des patients sans médication. Notre étude met ainsi en évidence l'existence de déficits cognitifs qui retardent l'initiation de la réponse motrice des patients parkinsoniens sans médication.

Mots-clés: Maladie de Parkinson ; parole ; écriture ; temps de réaction ; traitement lexical

Abstract

Even though the dominant symptom of Parkinson's disease (PD) is motor impairment, cognitive impairment is currently also considered an important symptom. Recently, language impairment has been reported in PD as well. The present study follows up on recent advances in PD research, and aims to explore the influence of cognitive-linguistic factors on motor control in PD. To this end, we compared three tasks, each of which relies on a different type of motor control. We tested four groups of participants: healthy young participants, healthy elderly participants, PD patients on medication, and PD patients off medication. In all three tasks, the primary comparison was between responses to words and pseudo-words, which were presented visually or auditorily. The first task was a lexical decision task, the second a verbal response task, and the third was a handwriting task. Our results show, in line with previous studies, that off-medication PD patients respond more slowly than healthy control participants. However, this slow-down does not result from akinesia, a well known symptom of PD. Instead, off-medication PD patients show auditory impairment and cognitive slowing in situations that require lexical processing. Moreover, these patients have an additional deficit in inhibiting automatic (lexical) processes, which interfere with the motor task. All of these deficits seem to be reduced by medication. Indeed, the performance of on-medication PD patients tends to be in between that of off-medication PD patients and healthy age-matched control participants. Therefore, our study shows clear evidence for cognitive deficits in PD. These cognitive deficits slow the initiation of a motor response in off-medication PD patients.

Key words: Parkinson's disease; speech ; handwriting ; reaction time ; lexical processing