



HAL
open science

Analyse de la voix au stade débutant de la maladie de Parkinson et corrélations avec analyse clinique et neuroimagerie

Laetitia Jeancolas, Graziella Mangone, Nicolas Villain, Rahul Gaurav, Marie Odile Habert, Jean Christophe Corvol, Marie Vidailhet, Badr-Eddine Benkelfat, Stéphane Lehericy, Habib Benali, et al.

► To cite this version:

Laetitia Jeancolas, Graziella Mangone, Nicolas Villain, Rahul Gaurav, Marie Odile Habert, et al.. Analyse de la voix au stade débutant de la maladie de Parkinson et corrélations avec analyse clinique et neuroimagerie. JETSAN 2019: Journées d'Etude sur la Télésanté, Sorbonne Universités, May 2019, Paris, France. hal-02161042

HAL Id: hal-02161042

<https://hal.science/hal-02161042>

Submitted on 20 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Analyse de la Voix au Stade Débutant de la Maladie de Parkinson et Corrélations avec Analyse clinique et Neuroimagerie

Laetitia Jeancolas¹, Graziella Mangone^{2,3,4}, Nicolas Villain^{3,4,5}, Rahul Gaurav⁴, Marie Odile Habert^{6,7}, Jean-Christophe Corvol^{2,3,4}, Marie Vidailhet^{2,3,4}, Badr-Eddine Benkelfat¹, Stéphane Lehericy^{2,4}, Habib Benali⁸, Dijana Petrovska-Delacretaz¹

¹SAMOVAR, UMR 5157, Télécom SudParis, CNRS, Université Paris-Saclay, Evry, France

²Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127 ; INSERM U 1127 and CIC 1422 ; CNRS UMR 7225, Paris, France

³Département de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

⁴ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Paris, France

⁵Sorbonne Université, GRC n° 21, Alzheimer Precision Medicine, Paris, France

⁶Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, LIB, F-75006, Paris, France

⁷AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Médecine Nucléaire, F-75013, Paris, France

⁸PERFORM Centre, Electrical & Computer Engineering Department Concordia University, Montreal, Canada
laetitia.jeancolas@telecom-sudparis.eu

Abstract -

Les modifications de la voix, connues sous le terme de dysarthrie hypokinétique, sont un des premiers symptômes à apparaître dans la maladie de Parkinson. Les corrélations entre des paramètres vocaux et les atteintes du système dopaminergique mises en évidence par la 123-I Ioflupane tomoscintigraphie d'émission monophotonique (DAT) ou l'IRM sensible à la neuromélanine n'ont à notre connaissance jamais été étudiées. Dans ce but nous avons enregistré et analysé la voix de 103 sujets atteints de maladie de Parkinson à un stade débutant et 39 sujets sains. Nous avons ensuite étudié les corrélations entre d'une part les paramètres vocaux et d'autre part des données cliniques (des scores issus de tests moteurs) et des données de neuroimagerie (DAT et IRM sensible à la neuromélanine). Nous avons au final pu identifier un set de paramètres vocaux permettant de prédire linéairement de façon significative les résultats moteurs et d'imagerie. Ces paramètres vocaux pourraient à terme être utilisés comme biomarqueurs, parmi d'autres, de détection précoce et de suivi de la maladie de Parkinson.

Keywords : *Maladie de Parkinson, Analyse Vocale, Analyse Clinique, 123I-ioflupane-SPECT, IRM Sensible à la Neuromélanine*

I. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative touchant 1% des personnes âgées de plus de 60 ans et jusqu'à 4% des plus de 80 ans [1].

Les symptômes sont principalement moteurs et sont la conséquence d'une perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire (noyau du système nerveux situé au niveau du mésencéphale) et d'une altération des connexions entre la substance noire compacte et le striatum. Habituellement le

diagnostic s'effectue par des tests moteurs qui permettent de poser le diagnostic si deux des trois symptômes suivants sont mis en évidence : l'akinésie (difficulté à initier les mouvements), la rigidité et les tremblements au repos. Malheureusement ces symptômes ne se manifestent qu'après la perte de 50 à 60% des neurones dopaminergiques de la substance noire [2] et de 60 à 80% de leurs connexions striatales [3], [4]. Un enjeu majeur de la recherche consiste donc à étudier le stade débutant de cette maladie afin de mieux comprendre son mécanisme d'apparition et de pouvoir la détecter plus précocement.

La modification de la voix, sous forme de dysarthrie hypokinétique, est un des premiers symptômes à apparaître dans la maladie de Parkinson [5]–[7]. Elle se manifeste entre autres par une diminution de l'intonation, des difficultés d'articulation, une modification de la fluence verbale, et des modifications du timbre. Ces modifications ont beaucoup été étudiées et ont été mises quelques fois en relation avec des scores moteurs [8]–[10]. Une dizaine d'études ont étudié les modifications cérébrales associées à la maladie de Parkinson lors de tâches vocales. Elles ont enregistré et analysé des IRM fonctionnelles ou des Tomographies par Emission de Positons (TEP) pendant que des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) et des sujets sains effectuaient des exercices vocaux. Sachin et al. [11] et Rektorova et al. [12] ont mis en évidence une altération du circuit striato-cortical et des principales régions cérébrales motrices (cortex moteur, orofacial et cervelet). Pinto et al. [13] et Narayana et al. [14] ont montré l'existence d'une compensation avec une plus grande participation des cortex prémoteurs et préfrontaux (aire motrice supplémentaire, cortex moteur supérieur, cortex préfrontal dorsolatéral). Sachin et al. [11] ont également mis en évidence une

réorganisation fonctionnelle avec un recrutement supplémentaire des régions temporales.

Cependant la corrélation entre des paramètres vocaux, résultant d'une analyse acoustique, et les modifications que l'on peut observer en neuroimagerie a été très peu étudiée. Narayana et al. [15] a étudié le lien entre l'intensité de la voix et les données d'imagerie PET sur 10 sujets, et Rektorova et al. [12] a étudié le lien entre des paramètres vocaux (fréquence fondamentale et intensité) et des données d'IRM fonctionnelle sur 17 sujets. À notre connaissance, la corrélation entre des paramètres vocaux et les changements dans le système dopaminergique, utilisant soit l'imagerie des transporteurs dopaminergiques (DAT) soit l'imagerie IRM sensible à la neuromélanine, n'a quant à elle jamais été étudiée. La 123-I Ioflupane tomoscintigraphie d'émission monophotonique (DAT) est un marqueur connu de la maladie Parkinson. C'est une technologie dérivée de la tomoscintigraphie d'émission monophotonique utilisant le traceur Ioflupane (I-123), qui se fixe spécifiquement sur les transporteurs présynaptiques de la dopamine du striatum. Dans la maladie de Parkinson, il y a une hypofixation du traceur au niveau du striatum. L'IRM sensible à la neuromélanine est récemment apparue comme un potentiel biomarqueur prometteur de détection précoce de la maladie de Parkinson. Elle met en évidence une diminution du pigment neuromélanine dans la substance noire compacte [16] chez les sujets MP, correspondant à la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire.

Afin d'étudier les éventuelles corrélations entre paramètres vocaux et résultats de neuroimagerie, nous avons enregistré la voix de 103 sujets atteints de maladie de Parkinson (MP) au stade débutant et de 39 sujets sains contrôles. Nous avons extrait des paramètres vocaux en relation avec des domaines de la voix particulièrement touchés dans la maladie de Parkinson, comme la phonation, la prosodie et la fluence verbale. Nous avons étudié si ces paramètres différaient de manière significative entre le groupe de sujets MP et le groupe de sujets sains, et s'ils corrôlaient avec les données cliniques et les données d'imagerie DAT et d'IRM sensible à la neuromélanine que nous leur avons fait aussi passer.

II. METHODE

A. Bases de données

Notre base de données voix est composée de 142 sujets parlant français (moyenne d'âge 62.8 ± 9.4 ans) appartenant à la cohorte ICEBERG. Parmi ces sujets, 103 ont eu un diagnostic récent de la maladie de Parkinson (68 hommes et 35 femmes) et 39 sont des sujets sains (17 hommes et 22 femmes). Tous les sujets MP étaient au niveau 2 sur l'échelle de Hoehn et Yahr [17] avec une durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic de 32.6 ± 17.9 mois. Les sujets sains étaient tous à 0 sur l'échelle de Hoehn et Yahr. Les sujets MP étaient traités médicalement et ont été enregistrés pendant la durée d'effê de leur traitement (ON) pour

la majorité et en OFF pour une minorité. Les participants ont effectué différentes tâches vocales, choisies pour mettre particulièrement en évidence les perturbations vocales liées à la maladie de Parkinson [5]. Parmi ces tâches, d'une durée totale de 15min, nous avons analysé les tâches de lecture, les voyelles soutenues et un monologue où on leur demandait de raconter leur journée. Les sujets ont été enregistrés dans des salles de consultations à l'hôpital Pitié Salpêtrière. Leurs voix ont été enregistrées avec un microphone omnidirectionnel à électret (modèle Beyerdynamics Opus 55 mk ii) connecté à une carte son externe professionnelle (Scarlett 2i2 Focusrite). La fréquence d'échantillonnage était de 96kHz, la résolution de 24 bits et l'étendue spectrale de [50Hz-20kHz].

Tous les sujets ont eu un examen médical et ont passé des tests moteurs, psychologiques et biologiques ainsi que des examens de neuroimagerie. Les données cliniques ont été collectées via l'outil de capture de données électroniques REDCap [18].

Nous avons analysé les tests moteurs (UPDRSIII) de tous les sujets, les données d'imagerie de 117 participants pour l'IRM sensible à la neuromélanine (Siemen PRISMA FIT 3 Tesla), et de 59 sujets pour le DAT (qui utilise la technologie hybride CT-SPECT Discovery 670 Pro General Electric).

L'étude a été conduite suivant le Guide des Bonnes Pratiques Cliniques. Tous les participants ont fourni un consentement écrit et éclairé et cette recherche a été validée par les comités d'éthique et les agences de régulation (IRB Paris VI, RCB: 2014-A00725-42).

B. Analyse de données

1) Analyse de la voix

Différents paramètres vocaux ont été extraits des différentes tâches, à l'aide des logiciels Praat [19] et Matlab (MathWorks Inc, Natick, MA). Ces paramètres décrivent la phonation, la prosodie et la fluence verbale. Une étape de prétraitement par soustraction spectrale [20] a été effectuée avant l'extraction des paramètres pour débruiter le signal.

Des paramètres liés à la **Phonation** ont été extraits pendant la tâche de voyelle soutenue /a/ :

- La fraction de trames localement non voisées (DUV pour Degree of Unvoiced frames) et la durée des segments non voisés divisée par la durée totale (DVB pour Degree of Voice Breaks) caractérisent les cassures dans la voix.

- Les jitters caractérisent les fluctuations courts termes de la fréquence fondamentale. Le jitter local est défini comme la moyenne de toutes les différences entre les durées de deux périodes consécutives du signal divisée par la durée moyenne d'une période du signal. On considère généralement 1.04% comme le seuil pathologique. Le jitter RAP (Relative Average Perturbation) se calcule en prenant la moyenne des différences entre une période T_i et la moyenne des 3 périodes successives T_{i-1} , T_i et T_{i+1} , toujours divisée par la période moyenne. Ceci a pour effê d'atténuer les variations volontaires de la fréquence

vocale, comme le trémolo, par exemple. Le jitter PPQ5 (5-point Period Perturbation Quotient) se calcule de la même manière que le RAP mais en prenant la moyenne de 5 périodes consécutives au lieu de 3. Le dernier jitter est le jitter DDP (Différence des Différences de Période). Il s'exprime comme la différence entre deux différences consécutives de deux périodes consécutives, divisée par la période moyenne.

- Les shimmers caractérisent les fluctuations courts termes de l'intensité sur le même principe que les jitters pour la fréquence. Le shimmer local est la différence entre deux amplitudes de périodes consécutives divisée par l'amplitude moyenne. Le seuil pathologique est fixé à 3.81%. Le shimmer APQ3 (3-point Amplitude Perturbation Quotient) est la différence entre l'amplitude d'une période et la moyenne de l'amplitude de cette période et des deux périodes qui l'entourent, divisée par l'amplitude moyenne. Les shimmers APQ5 et APQ11 fonctionnent de la même manière mais en prenant respectivement la moyenne de 5 et 11 amplitudes consécutives au lieu de 3. Le shimmer DDP est la différence entre deux différences consécutives d'amplitudes consécutives, divisée par l'amplitude moyenne.

- Les ratios HNR (Harmonics-to-Noise Ratio) et NHR (Noise-to-Harmonics Ratio) caractérisent l'harmonicité de la voix, c'est-à-dire la proportion de l'énergie contenue dans les harmoniques par rapport à celle contenue dans le bruit (le reste du spectre). Ces paramètres de phonation dépendent tous de l'estimation de la fréquence fondamentale. Elle a été calculée par une méthode de corrélation croisée sur une étendue de 65 à 300Hz pour les hommes et de 100 à 400Hz pour les femmes.

La **Prosodie**, ou intonation, est caractérisée ici par l'écart type de la fréquence fondamentale ($SD \log f_0$), extrait pendant les tâches de lecture et de monologue. Une méthode d'autocorrélation a été utilisée pour extraire f_0 , sur une gamme de fréquences allant de 80 à 300Hz pour les hommes et de 100 à 600Hz pour les femmes. Un seuil de voisement élevé a été choisi de manière à éviter des f_0 sur des sons non voisés. Nous avons supprimé les problèmes de halving (division par deux de la valeur de f_0) et autres erreurs isolées, par un algorithme de suppression de valeurs aberrantes.

La **Fluence** verbale, définissant le débit ou flux des syllabes/mots, est quant à elle décrite ici par la durée et le nombre de pauses détectées pendant le monologue. Les pauses ont été regroupées en plusieurs tranches : inférieures à 200ms, de 200 à 500ms, de 500ms à 1s et supérieures à 1s. Le calcul du nombre de pauses est divisé par la durée du monologue. La médiane des pauses supérieures à 1s est aussi calculée. Nous avons fixé le seuil d'intensité pour détecter une pause à -25dB, la durée minimale d'une pause à 10ms et celle d'un son à 20ms.

Pour déterminer si ces paramètres diffèrent significativement entre les groupes MP et sains, nous avons effectué une analyse de variance (ANOVA) à deux niveaux, avec le sexe des sujets comme un des deux niveaux, pour prendre en compte la sensibilité de ces paramètres vocaux au genre.

2) Analyse clinique

L'échelle MDS-UPDRS [21], qui est l'échelle révisée de Unified Parkinson's Disease Rating Scale est l'évaluation de référence pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson. Elle est composée de quatre parties dont la partie III qui consiste en un examen moteur effectué chez tous les sujets en OFF et en ON (pour ceux qui prennent un traitement). Nous avons analysé les données de cette partie III, effectuée en OFF, car c'est la partie la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson. Nous avons obtenu un score de 34.06 ± 7.15 pour le groupe MP et de 4.19 ± 3.56 pour le groupe sain.

3) Analyse du DAT

Nous avons extrait des images des DAT les valeurs des potentiels de liaison dans la partie bilatérale sensorimotrice du putamen. Ces potentiels de liaison reflètent la quantité de transporteurs dopaminergiques dans cette région. Les données des DAT ont été corrigées de manière à prendre en compte l'effet des volumes partiels et segmentées en sous régions striatales anatomiques et fonctionnelles d'après le YeB atlas [22].

4) Analyse de l'IRM sensible à la Neuromélanine

Les volumes de la substance noire basés sur la neuromélanine ont été calculés à partir des images IRM. Les contours de la substance noire ont été dessinés manuellement par deux expérimentateurs, à l'aide du logiciel FreeSurfer5 (<http://freesurfer.net/>, Boston, MA, USA) comme cela a été présenté lors d'une étude précédente [23]. Les volumes des régions d'intérêt basés sur la neuromélanine ont été calculés à l'aide du logiciel Matlab comme étant le nombre de voxels dans trois images contiguës multiplié par la taille d'un voxel. Le volume de la substance noire a ensuite été divisé par le volume total intracranial pour normaliser par rapport à la taille de la tête.

5) Corrélations : modèle linéaire multiple

De manière à étudier le lien entre les paramètres vocaux et les données cliniques et d'imagerie, nous avons construit un modèle de régression linéaire multiple, cf équation (1), auquel nous avons appliqué comme variables prédictives (X_i) un set réduit de paramètres vocaux (après avoir supprimé certaines redondances) et le genre. Les variables que l'on cherche à expliquer (Y_i) sont successivement : le score d'UPDRSIII OFF, la quantité de transporteurs dopaminergiques (DAT) et le volume de la substance noire. Les indices i correspondent aux différents sujets, n étant le nombre de sujets. ε_i est l'erreur du modèle qui résume l'information manquante dans l'explication linéaire des valeurs de Y_i à partir des X_{i1}, \dots, X_{ip} . Les coefficients a_0, a_1, \dots, a_p sont les paramètres à estimer, p étant le nombre de variables prédictives.

$$Y_i = a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + \dots + a_p X_{ip} + \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n \quad (1)$$

Paramètres vocaux	Tâches	MP homme	Sain homme	MP femme	Sain femme	p (MP vs Sain)
Phonation						
DUV	voyelle soutenue	1,01E-02	6,29E-03	1,75E-02	1,56E-02	0,76
DVB	voyelle soutenue	1,27E-02	8,04E-03	2,40E-02	2,69E-02	0,95
jitter local	voyelle soutenue	9,87E-03	8,17E-03	8,32E-03	6,99E-03	0,45
jitter rap	voyelle soutenue	5,70E-03	4,63E-03	4,88E-03	4,09E-03	0,45
jitter ppq5	voyelle soutenue	5,20E-03	4,46E-03	4,05E-03	3,37E-03	0,48
jitter ddp	voyelle soutenue	1,71E-02	1,39E-02	1,46E-02	1,23E-02	0,45
shimmer local	voyelle soutenue	5,46E-02	5,79E-02	3,88E-02	3,20E-02	0,73
shimmer apq3	voyelle soutenue	2,90E-02	3,08E-02	2,04E-02	1,67E-02	0,76
shimmer apq5	voyelle soutenue	3,25E-02	3,53E-02	2,10E-02	1,81E-02	0,99
shimmer apq11	voyelle soutenue	4,32E-02	4,70E-02	2,90E-02	2,50E-02	0,97
shimmer dda	voyelle soutenue	8,69E-02	9,24E-02	6,11E-02	5,01E-02	0,76
NHR	voyelle soutenue	4,35E-02	4,00E-02	3,52E-02	2,95E-02	0,72
HNR	voyelle soutenue	19,66	18,57	23,85	23,52	0,4
Prosodie						
SD log fo	lecture+monologue	5,64E-02	7,27E-02	6,83E-02	7,49E-02	2,70E-06
Fluence						
Nb pauses < 200ms	monologue	2,67	2,72	2,69	2,70	0,84
Nb pauses 200 à 500ms	monologue	0,22	0,32	0,28	0,39	0,0062
Nb pauses 500ms à 1s	monologue	0,22	0,26	0,21	0,25	0,083
Nb pauses > 1s	monologue	0,18	0,13	0,07	0,13	0,98
Médiane pauses > 200ms	monologue	0,74	0,60	0,53	0,48	0,041

Tableau 1: Moyennes des paramètres vocaux chez les patients MP hommes, MP femmes et chez les sujets sains hommes et femmes. Les valeurs-p entre les MP et les sains ont été calculées à partir d'une ANOVA à 2 niveaux, prenant en compte les différences vocales dues au genre. DUV=Degree of unvoiced segments, DVB=Degree of vocal breaks, NHR=Noise-to-harmonics ratio, HNR=Harmonics-to-noise ratio, fo=Fréquence fondamentale, MP=Maladie de Parkinson

III. RESULTATS

A. Analyses des paramètres vocaux

D'après l'ANOVA à deux niveaux, trois paramètres vocaux diffèrent significativement (valeur-p < 0.05) entre les groupes MP et sains (cf Tableau 1) :

- l'écart type de la fréquence fondamentale (SD log fo), qui est plus faible dans le groupe MP, ce qui traduit l'aspect de monotonie (le manque d'intonation) qui est une modification connue de la voix dans la maladie de Parkinson.

- le nombre de pauses d'une durée comprise entre 200 et 500ms, qui est plus faible dans le groupe MP.

- la médiane de la durée des pauses d'une durée supérieure à 200ms, qui est plus grande dans le groupe MP.

La diminution des pauses courtes et l'augmentation des pauses longues traduisent la fluence saccadée de la parole constatée dans la maladie de Parkinson.

B. Corrélations avec les scores des tests moteurs, le DAT et le volume de la substance noire

Parmi les paramètres extraits on peut trouver certaines redondances : notamment entre DUV et DVB, entre les jitters, entre les shimmers, entre NHR et HNR et entre les scores relatifs aux pauses. Nous avons enlevé la plupart des redondances en sélectionnant un set réduit de 7 paramètres vocaux (DVB, jitter local, shimmer local, HNR, SD log fo, nombre de pauses de 200 à 500ms, et médiane des pauses supérieures à 200ms). Nous avons obtenu, en les testant comme variables prédictives d'un modèle de régression linéaire multiple ayant pour variable

réponse le score d'UPDRSIII OFF, un score R² de 0.215 avec p=9.56E-5. Le score R² obtenu pour la variable réponse DAT est de 0.422 avec p=4.06E-4 (ce qui signifie que 42% de la variance du DAT peut être expliquée par ces 7 paramètres vocaux et le genre). Le score R² obtenu pour la variable réponse volume de la substance noire est de 0.191 avec p=3.32E-3. Ce qui signifie que ces 7 paramètres vocaux sont capables de prédire linéairement de manière significative les résultats moteurs, et les données de DAT et d'IRM sensible à la neuromélanine. Les statistiques de ces 7 paramètres dans les modèles linéaires sont détaillées Tableau 2. Nous pouvons constater que parmi les statistiques des deux paramètres concernant les pauses, il y a à chaque fois une des deux valeurs avec un faible poids statistique, ce qui peut indiquer une probable redondance entre ces deux paramètres.

IV. CONCLUSION

Des paramètres vocaux liés à la prosodie et à la fluence ont différencié de manière significative entre les groupes MP et sains. Ces paramètres pourraient donc être considérés, parmi d'autres, comme des biomarqueurs de détection précoce de la maladie de Parkinson. Les paramètres vocaux liés à la phonation ne se sont pas révélés discriminants, ce qui peut être expliqué par le fait que les sujets MP étaient traités pour la maladie de Parkinson, et que ces traitements sont connus pour diminuer les perturbations de phonation liées à cette maladie [24]. Nous avons aussi montré qu'un set réduit de ces paramètres vocaux corrélait avec les scores moteurs de l'UPDRSIII et avec les données de neuroimagerie de DAT et d'IRM sensible à la neuromélanine, permettant ainsi de pouvoir prédire linéairement ces données de manière significative. Nous poursuivrons cette étude en

extrayant d'autres paramètres vocaux de manière à obtenir un set efficace de biomarqueurs, qui pourrait être utilisé dans la détection précoce de la maladie de Parkinson et dans son suivi. Nous allons extraire ces paramètres également à partir d'enregistrements téléphoniques dans le but de construire un outil de télédiagnostic et de télémonitoring de la maladie de Parkinson facile à utiliser et peu coûteux.

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	9.61	16.39	0.59	0.56
DVB	12.49	21.66	0.58	0.57
jitter local	-42.55	192.14	-0.22	0.83
shimmer local	180.88	95.34	1.90	0.06
HNR	1.12	0.53	2.11	0.04
SD log fo	-302.54	88.58	-3.42	0.00
nb pauses 200 à 500ms	-0.58	6.13	-0.09	0.92
médiane pauses > 200ms	7.46	4.92	1.52	0.13
sexe	-4.24	2.89	-1.47	0.14

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	5.85	2.76	2.12	0.04
DVB	6.66	4.61	1.45	0.15
jitter local	-79.12	44.12	-1.79	0.08
shimmer local	-20.81	16.20	-1.28	0.20
HNR	-0.20	0.10	-2.14	0.04
SD log fo	42.48	13.01	3.27	0.00
nb pauses 200 à 500ms	1.48	0.79	1.87	0.07
médiane pauses > 200ms	0.02	0.92	0.02	0.98
sexe	0.93	0.47	1.98	0.05

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	0.00	0.00	3.50	0.00
DVB	-0.00	0.00	-0.25	0.81
jitter local	-0.00	0.00	-0.16	0.87
shimmer local	-0.00	0.00	-1.16	0.25
HNR	-0.00	0.00	-1.04	0.30
SD log fo	0.00	0.00	1.93	0.06
nb pauses 200 à 500ms	-0.00	0.00	-0.07	0.94
médiane pauses > 200ms	-0.00	0.00	-0.75	0.46
sexe	0.00	0.00	2.96	0.02

Tableau2 : Estimation des coefficients à partir des modèles de régression linéaire multiple, avec le score UPDRSIII (en haut), le DAT (au milieu) et le volume de la substance noire (en bas) comme variables résultats, et 7 paramètres vocaux et l'information du genre comme variables prédictives.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le programme Futur & Ruptures (programme financé par l'Institut Mines-Télécom, la Fondation Télécom et l'Institut Carnot Télécom & Société Numérique), Investissements d'Avenir, IAIHU-06 (Paris Institute of Neurosciences – IHU), ANR-11-INBS-0006, Fondation d'Entreprise EDF et la Fondation Thérèse pour leurs soutiens financiers. Nous remercions également René Planiol pour l'étude du Cerveau, Biogen Inc. et Alain Mallart pour son soutien à la recherche sur la maladie de Parkinson.

REFERENCES

[1] L. M. De Lau and M. M. Breteler, "Epidemiology of Parkinson's disease," *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 6, pp. 525–535, 2006.
 [2] B. R. Haas, T. H. Stewart, and J. Zhang, "Premotor biomarkers for Parkinson's disease—a promising direction of research," *Transl Neurodegener.*, vol. 1, no. 1, p. 11, 2012.
 [3] J. M. Fearnley and A. J. Lees, "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity," *Brain J. Neurol.*, vol. 114 (Pt 5), pp.

2283–2301, Oct. 1991.
 [4] O. Hornykiewicz, "Biochemical aspects of Parkinson's disease," *Neurology*, vol. 51, no. 2 Suppl 2, p. S2, Aug. 1998.
 [5] L. Jeancolas, D. Petrovska-Delacrétaz, S. Lehericy, H. Benali, and B.-E. Benkfati, "L'analyse de la voix comme outil de diagnostic précoce de la maladie de Parkinson : état de l'art," in *CORESA 2016 : 18e Edition COMpressions et Représentation des Signaux Audiovisuels*, Nancy, 2016, pp. 113–121.
 [6] R. B. Postuma, A. E. Lang, J. F. Gagnon, A. Pelletier, and J. Y. Montplaisir, "How does parkinsonism start? Prodomal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder," *Brain*, vol. 135, no. 6, pp. 1860–1870, Jun. 2012.
 [7] J. Ruzs, R. Čmejla, H. Ruzickova, and E. Ruzicka, "Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 129, no. 1, p. 350, 2011.
 [8] B. E. Sakar, C. O. Sakar, G. Serbes, and O. Kursun, "Determination of the optimal threshold value that can be discriminated by dysphonia measurements for unified Parkinson's Disease rating scale," in *Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), 2015 IEEE 15th International Conference on*, 2015, pp. 1–4.
 [9] J. Hlavnička, R. Čmejla, T. Tykalová, K. Šonka, E. Růžička, and J. Ruzs, "Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, Dec. 2017.
 [10] J. R. Orozco-Arroyave *et al.*, "Towards an automatic monitoring of the neurological state of Parkinson's patients from speech," presented at the ICASSP 2016, 2016, pp. 6490–6494.
 [11] S. Sachin *et al.*, "Functional mapping in PD and PSP for sustained phonation and phoneme tasks," *J. Neurol. Sci.*, vol. 273, no. 1–2, pp. 51–56, Oct. 2008.
 [12] I. Rektorova, M. Mikl, J. Barrett, R. Marecek, I. Rektor, and T. Paus, "Functional neuroanatomy of vocalization in patients with Parkinson's disease," *J. Neurol. Sci.*, vol. 313, no. 1–2, pp. 7–12, 2012.
 [13] S. Pinto, "Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: a PET study," *Brain*, vol. 127, no. 3, pp. 602–615, 2004.
 [14] S. Narayana *et al.*, "A Non-Invasive Imaging Approach to Understanding Speech Changes following Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease," *Am. J. Speech-Lang. Pathol. Am. Speech-Lang.-Hear. Assoc.*, vol. 18, no. 2, pp. 146–161, May 2009.
 [15] S. Narayana *et al.*, "Neural correlates of efficacy of voice therapy in Parkinson's disease identified by performance–correlation analysis," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 31, no. 2, pp. 222–236, février 2010.
 [16] D. Sulzer *et al.*, "Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease," *Npj Park. Dis.*, vol. 4, no. 1, Dec. 2018.
 [17] M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality," *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427–442, 1967.
 [18] P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, and J. G. Conde, "Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support," *J. Biomed. Inform.*, vol. 42, no. 2, pp. 377–381, Apr. 2009.
 [19] P. Boersma and D. Weenink, "PRAAT, a system for doing phonetics by computer," *Glott Int.*, vol. 5, pp. 341–345, Jan. 2001.
 [20] S. Boll, "Suppression of acoustic noise in speech using spectral subtraction," *IEEE Trans. Acoust. Speech Signal Process.*, vol. 27, no. 2, pp. 113–120, Apr. 1979.
 [21] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan," *Mov. Disord.*, vol. 22, no. 1, pp. 41–47, 2007.
 [22] E. Bardinet *et al.*, "A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease," *J. Neurosurg.*, vol. 110, no. 2, pp. 208–19, 2009.
 [23] N. Pyatigorskaya *et al.*, "Comparative Study of MRI Biomarkers in the Substantia Nigra to Discriminate Idiopathic Parkinson Disease," *Am. J. Neuroradiol.*, Jun. 2018.
 [24] J. Ruzs *et al.*, "Evaluation of speech impairment in early stages of Parkinson's disease: a prospective study with the role of pharmacotherapy," *J. Neural Transm.*, vol. 120, no. 2, pp. 319–329, Feb. 2013.

