

Développement d'un outil d'évaluation de la prosodie
réceptive dans les suites d'un AVC droit : Utilisation du
paradigme de « *reverse correlation* »
ProsAVC

PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE NE
COMPORTANT QUE DES RISQUES ET CONTRAINTES MINIMES

Version N°1.0 du 12/07/2018

Code projet : code promoteur/ N° IDRCB:

Investigateur coordonnateur : Marie VILLAIN

Orthophoniste

Service de Médecine Physique et Réadaptation

Hôpital Pitié Salpêtrière

Tél. : 0672346026

Courriel : marie.villain@aphp.fr

Promoteur :

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à
l'Innovation (DRCI)

Hôpital Saint-Louis

1, avenue Claude Vellefaux

Structure chargée

du suivi de la recherche :

Unité de Recherche Clinique (URC) PSL

47-83 Boulevard de l'Hôpital

75013 PARIS

Méthodologiste : Dr Jacques ROPERS

Référent projet DRCI-URC : Merry MAZMANIAN

Courriel : merry.mazmanian@aphp.fr

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche :

Titre : Développement d'un outil d'évaluation de la prosodie réceptive dans les suites d'un AVC droit : Utilisation du paradigme de « *reverse correlation* » - ProsAVC

Version N° 1.0 du : 12/07/2018

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Mme Marie VILLAIN
Orthophoniste
Service de Médecine Physique et Réadaptation
Hôpital Pitié Salpêtrière
Paris

Date :/...../.....

Signature :

Le promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Délégation à la Recherche Clinique et à
l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

Date :/...../.....

Signature :

TABLE DES MATIÈRES

1	RÉSUMÉ SYNOPTIQUE.....	7
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE.....	9
2.1	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE.....	9
2.2	HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE.....	9
2.3	DESCRIPTION DE LA POPULATION À ÉTUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX.....	9
2.4	DESCRIPTION DES ACTES PRATIQUÉS OU PRODUITS UTILISÉS CONFORMÉMENT À LEUR UTILISATION COURANTE.....	9
2.5	DESCRIPTION DES ACTES ET DES PROCÉDURES AJOUTÉS PAR LA RECHERCHE.....	9
2.6	RÉSUMÉ DES BÉNÉFICES ET DES RISQUES PRÉVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRÉTANT À LA RECHERCHE.....	9
3	OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	10
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE.....	10
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE.....	10
4	OBJECTIFS DE L'ETUDE ANCILLAIRE EVENTUELLE [AJOUTER SI APPLICABLE]..	10
5	CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	10
5.1	CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL.....	10
5.2	CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES.....	10
6	DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	10
6.1	PLAN EXPÉRIMENTAL.....	10
6.2	NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS.....	11
6.3	DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR RÉDUIRE ET ÉVITER LES BIAIS.....	11
7	DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	11
	UNE DESCRIPTION DÉTAILLÉE DES MODALITÉS D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DOIT ÊTRE FOURNIE AU CHAPITRE « MODALITÉS D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRÉTANT À LA RECHERCHE.....	12
7.1	CALENDRIER DE LA RECHERCHE.....	12
7.2	TABLEAU OU SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE.....	13
7.3	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE.....	14
7.4	COLLECTION BIOLOGIQUE [AJOUTER SI APPLICABLE].....	14
8	CRITERES DE SELECTION.....	15
8.1	CRITÈRES D'INCLUSION.....	15
8.2	CRITÈRES DE NON INCLUSION.....	15
8.3	MODALITÉS DE RECRUTEMENT.....	15
9	RÈGLES D'ARRÊT.....	16
9.1	CRITÈRES ET MODALITÉS D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE LA PARTICIPATION À LA RECHERCHE D'UN SUJET	16
10	EVALUATION DE L'EFFICACITE.....	18
10.1	DESCRIPTION DES PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ.....	18
10.2	MÉTHODES ET CALENDRIER PRÉVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ.....	18
11	VIGILANCE.....	18
12	COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE.....	18
12.1	COMITÉ DE PILOTAGE.....	19
12.2	COMITÉ SCIENTIFIQUE.....	19
12.3	COMITÉ DE VALIDATION DES ÉVÉNEMENTS CRITIQUES.....	19
13	GESTION DES DONNEES.....	19
13.1	MODALITÉS DE RECUEIL DES DONNÉES.....	19
13.2	IDENTIFICATION DES DONNÉES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LES CRF QUI SERONT CONSIDÉRÉES COMME DONNÉES-SOURCE.....	19
13.3	DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE.....	19

13.4	TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES.....	20
13.5	PROPRIÉTÉ DES DONNÉES.....	22
14	ASPECTS STATISTIQUES.....	22
DESCRIPTION DES MÉTHODES STATISTIQUES PRÉVUES. SPÉCIFIER LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ANALYSE :22		
15	CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.....	22
15.1	ORGANISATION GÉNÉRALE.....	22
15.2	CAHIER D'OBSERVATION.....	23
15.3	GESTION DES NON CONFORMITÉS.....	23
15.4	AUDIT.....	23
15.5	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL.....	24
16	ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX.....	24
16.1	MODALITÉS D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRÊTANT À LA RECHERCHE.....	24
16.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER À UNE AUTRE RECHERCHE OU PÉRIODE D'EXCLUSION PRÉVUE À L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ÉCHÉANT.....	27
16.3	INDEMNISATION DES SUJETS.....	27
16.4	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRÊTANT À UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE.....	28
16.5	OBLIGATIONS LÉGALES.....	28
16.6	DEMANDE D'AVIS AU COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES CPP.....	28
16.7	INFORMATION DE L'ANSM.....	28
16.8	ENGAGEMENT DE CONFORMITÉ À LA « MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE » MR 001 [AJOUTER SI APPLICABLE].....	28
16.9	DEMANDE D'AUTORISATION AUPRÈS DE LA CNIL [AJOUTER SI APPLICABLE].....	28
16.10	DÉCLARATION NORMALE AUPRÈS DE LA CNIL [AJOUTER SI APPLICABLE].....	29
16.11	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE.....	29
17	FINANCEMENT ET ASSURANCE.....	29
17.1	SOURCE DE FINANCEMENT.....	29
17.2	ASSURANCE.....	29
18	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.....	30
18.1	MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP.....	30
18.2	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCD) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT.....	30
18.3	MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT.....	30
19	BIBLIOGRAPHIE.....	30
20	LISTE DES ADDENDA.....	30
20.1	LISTE DES INVESTIGATEURS.....	30
20.2	QUESTIONNAIRE OU ÉCHELLE.....	30

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Titre complet	Développement d'un outil d'évaluation de la prosodie réceptive dans les suites d'un AVC droit : Utilisation du paradigme de « reverse correlation »
Acronyme/référence	ProsAVC
Investigateur coordonnateur	Marie VILLAIN ; Tél : 0672346026 ; Courriel : marie.villain@aphp.fr
Responsable scientifique (le cas échéant)	Nom et coordonnées
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Suite à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) droit, on considère que plus de la moitié des patients présentent un trouble de la communication (Blake, 2002 ; Côté, 2007). Néanmoins, ceux-ci restent assez peu évalués et caractérisés. Ces troubles peuvent notamment concerner la prosodie (Villain et al., 2016), c'est-à-dire l'aspect du langage qui permet de nuancer les énoncés verbaux par le biais de variations de rythme, d'intensité et de fréquence (comme par exemple en élevant la hauteur à la fin d'une question). La prosodie concerne à la fois l'expression et la compréhension même si cette dernière est moins explorée.</p> <p>Ces altérations prosodiques en compréhension peuvent se traduire par une perturbation de la cognition sociale (Etchepare, 2017) avec des conséquences potentiellement importantes en termes de devenir fonctionnel et de qualité de vie des patients. Une étude récente a mis en évidence que pour 29% des aidants de patients ayant subi un AVC droit, les troubles de la prosodie faisaient partie des cinq séquelles les plus handicapantes (Hillis & Tippett, 2014).</p> <p>Des études chez le sujet sain menées à l'IRCAM ont révélé qu'il existait des représentations internes stables pour le traitement de la prosodie (Ponsot, 2018). Ce phénomène a été mis en évidence par un algorithme de traitement capable de manipuler arbitrairement la dynamique de hauteur de voix enregistrées. Cette technique permet de générer des milliers de nouvelles variantes naturelles du même mot, chacune avec une prosodie manipulée aléatoirement. A partir de l'enregistrement du mot "vraiment", de nouvelles variations prosodiques sont générées artificiellement. Il est ensuite demandé au sujet de les classer selon qu'elles sont perçues comme une question ou une affirmation. Les résultats retrouvent que l'augmentation de la hauteur de la deuxième syllabe se traduit par la perception d'une interrogation.</p> <p>Nous proposons, en collaboration avec l'IRCAM, d'appliquer ce paradigme pour évaluer la prosodie réceptive suite à un AVC droit afin de mieux comprendre leurs troubles et ainsi proposer des moyens thérapeutiques adaptés.</p>

	Le paradigme de « reverse correlation », initialement proposé en cognition visuelle a très récemment été transposé à l'étude de la prosodie réceptive. Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude permettant d'accéder aux représentations mentales des patients concernant la perception de la prosodie. En pratique clinique, nous ne disposons pas d'outil nous permettant d'évaluer finement ces troubles.
Objectif et critère d'évaluation principal	L'objectif de cette étude est de valider un outil de d'évaluation des troubles de la prosodie réceptive des chez patients ayant subi un AVC droit. <u>Critère d'évaluation</u> : Performance des patients à la tâche de corrélation inverse et comparaison avec les performances d'un groupe contrôle de sujet appariés.
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	L'objectif secondaire est d'évaluer les qualités métrologiques de cet outil (liens éventuels avec les résultats des évaluations orthophoniques complémentaires). <u>Critère d'évaluation</u> : Liens avec les résultats aux différentes évaluations proposées : évaluation clinique de la prosodie utilisée comme gold standard, évaluation de la perception de la musique, attention auditive, discrimination, plainte du patient et acuité auditive.
Schéma expérimental	Etude de cohorte prospective
Population concernée	Patients présentant un AVC droit recrutés consécutivement selon les critères d'inclusion et non inclusion
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients majeurs - 1^{er} AVC sus-tentorial droit datant de moins d'un an - Droitiers - Francophones - Affiliés ou bénéficiaires de la sécurité sociale - Ayant donné leur consentement éclairé
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents neurologiques ou psychiatriques - Troubles de compréhension (score exécution d'ordres BDAE) - Trouble de la vigilance - Etat démentiel antérieur à l'AVC - Analphabétisme - Dysarthrie sévère - Trouble perceptif majeur visuel ou auditif (perte auditive supérieure à 40 dB HL) - Mesure de protection juridique
Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche	<i>Description des actes ou produit faisant l'objet de la recherche</i>
Groupe comparateur	Groupe contrôle de sujets sains
Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche	
Bénéfices attendus pour les participants et pour la société	Développement d'un nouvel outil d'évaluation des troubles de compréhension de la prosodie suffisamment sensible et applicable à la clinique. Meilleure compréhension des difficultés de perception de la prosodie chez les patients cérébrolésés droits. Perspective d'amélioration des modalités de la rééducation orthophonique.
Risques et contraintes minimales ajoutés par la recherche	<i>Préciser les risques et contraintes ajoutés par les actes ou procédures de la recherche.</i>
Déroulement pratique	<u>Description des outils méthodologiques</u> : - Tâche de corrélation inverse sur la prosodie réceptive

	<ul style="list-style-type: none"> - Audiogramme - Epreuve d'exécution d'ordres de la Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) - Epreuves de prosodie émotionnelle, prosodie linguistique (compréhension et expression) du protocole de Montréal d'Evaluation de la Communication (MEC) - Batterie de Montréal d'Evaluation de l'Amusie (MBEA) - Echelle de dépression Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) - Epreuves de discrimination de la hauteur, de l'intensité et de la durée (AIRTAC2) - Epreuves d'attention auditive (LAMA) - Echelle de Likert d'évaluation de la plainte concernant la prosodie. <p>Chaque patient sera évalué 3 fois : lors de l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois. Les évaluations initiales et finales comporteront tous les tests de l'évaluation orthophonique et l'évaluation intermédiaire concernera uniquement la tâche de corrélation inverse (critère d'évaluation principal) et les épreuves de prosodie de la MEC (<i>gold standard</i>)</p>
Nombre de sujets sélectionnés	- 50 patients à inclure et 50 sujets sains
Nombre de centres	<u>Etude multicentrique nationale (4 centres recruteurs) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Service de MPR de la Pitié-Salpêtrière - Paris - Hôpital Sainte Anne - Paris - COS à Bobigny - Hôpital Pellegrin - Bordeaux
Calendrier de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'inclusion : 24 mois - durée de participation (traitement + suivi) : 6 mois - durée totale : 30 mois
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0,5
Analyse statistique	<i>Préciser par exemple s'il y aura une analyse intermédiaire</i>
Source de financement	<i>Ministère de la Santé - PHRIP</i>

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

1.1 ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE

2.1 Accident Vasculaire Cérébral : définition et généralités

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'origine ischémique ou hémorragiques, constituent un enjeu de santé publique majeur (Tuppin et al., 2016). En effet, l'AVC est la 3ème cause de décès et la première cause de handicap et de perte d'autonomie. En France, on dénombre actuellement plus de 100 000 nouveaux cas par an (Lecoffre et al., 2017) et le vieillissement de la population conduira à une augmentation de ce nombre dans les prochaines années. En France, le coût direct moyen de la prise en charge d'un AVC est de 18000 € pour la première année, dont 30% pour les soins de suite et de rééducation (Spieler, De Pourville, & Amarenco, 2003). Une revue de la littérature de 2003 (Feigin, Lawes, Bennett, & Anderson, 2003) rapporte un âge moyen de survenue de 69,8 ans pour les hommes et 74,8 ans pour les femmes. L'incidence de l'AVC augmente considérablement avec l'âge en doublant pour chaque décennie à partir de 55 ans (Chong & Sacco, 2005).

L'AVC est en outre une cause majeure de handicap chronique et a d'importantes répercussions émotionnelles et socioéconomiques pour les patients, leurs familles et pour la société. Les résultats sur la reprise d'activité professionnelle sont très variables entre les études mais on considère qu'en moyenne, seulement 44 % des patients en âge de travailler reprennent une activité professionnelle après un AVC (Daniel et al., 2009; Harris, 2014). Parmi les freins à la reprise d'activité professionnelle, les troubles cognitifs consécutifs à l'AVC (neurovisuels, phasiques, mnésiques, exécutifs) touchent près de 20 à 80 % des patients selon les études (Savva & Stephan, 2010). La présentation des troubles après un AVC est variable et dépend notamment de la latéralisation de la lésion. Les troubles de la communication, fréquents après un AVC, vont également avoir des effets délétères sur les relations sociales (Brown, 2010). L'aphasie concerne essentiellement les patients ayant subi une lésion gauche et a fait l'objet de nombreuses études. Les troubles cognitifs et communicationnels consécutifs à un AVC droit ont quant à eux été beaucoup moins étudiés. L'impact économique du handicap chronique secondaire à l'AVC est illustré par le fait qu'en moyenne après 46 mois sans récurrence, le coût cumulé des soins ambulatoires devient plus élevé que celui des 6 premiers mois.

2.2 Troubles cognitifs et communicationnels consécutifs aux AVC droits

Seront décrits ici uniquement les troubles cognitifs et communicationnels devant être pris en compte dans le cadre de notre étude.

L'anosognosie correspond à un défaut de conscience ou une sous-estimation du ou des déficits sensitifs, perceptifs, moteurs, affectifs ou cognitifs consécutifs à une lésion cérébrale (Orfei et al., 2007). Les fréquences reportées dans la littérature sont variables mais l'anosognosie peut concerner plus de la moitié des patients ayant subi un AVC droit (Starkstein, Jorge, & Robinson, 2010). Elle représente un frein pour l'évaluation et la prise en charge des patients dans la mesure où ceux-ci n'expriment pas de plainte et sont moins impliqués pour la rééducation.

Les troubles attentionnels sont également fréquents dans les suites d'un AVC droit (Hoffmann, 2016). Parmi eux, la négligence spatiale unilatérale (Chokron, Bartolomeo, & Sieroff, 2008) correspond à « *l'impossibilité de décrire verbalement, de répondre et de s'orienter aux stimulations contralatérales à la lésion hémisphérique, sans que ce trouble puisse être attribué à un déficit sensoriel ou moteur* » et concerne environ 20 % des patients cérébrolésés droits (CLD).

2.3 Lésions droites et aprosodie

Lorsque nous parlons, nous transmettons des informations au-delà des mots que nous employons au travers de l'intonation de notre voix. La prosodie correspond à cet aspect du langage qui nous permet de nuancer les énoncés verbaux par le biais de variations de rythme, d'intensité et de fréquence (comme par exemple en élevant la hauteur à la fin d'une question). La prosodie concerne à la fois l'expression et la compréhension même si cette dernière est moins explorée. Elle peut permettre de moduler le sens de la phrase par le biais de pauses (« le chat et le chien blanc » vs « le chat et le chien, blancs ») ou par l'intonation (« il arrive demain » vs « il arrive demain ? »). On parlera pour ces deux exemples de prosodie linguistique. La prosodie peut également correspondre à l'expression et la compréhension d'émotions transmises par la voix. Suite à un AVC, cette capacité à exprimer et/ou comprendre la prosodie peut se trouver altérée. On parlera alors d'aprosodie. Actuellement, l'unique classification des aprosodies développée des années 80 (Ross, 1981) propose des catégories cliniques similaires à celles proposées dans l'aphasie à savoir des aprosodies motrices, sensorielles, globales, de conduction, transcorticales motrices, transcorticales sensorielles ou anomiques. Les aprosodies expressives seraient consécutives à des lésions antérieures droites tandis que les aprosodies réceptives seraient davantage causées par des lésions postérieures droites. Toutefois, la réalité clinique ne correspond pas vraiment à ces descriptions et il semble plus pertinent à l'heure actuelle de raisonner sur la base de modèles cognitifs permettant d'identifier des niveaux d'atteintes pour la détermination d'axes thérapeutiques pertinents.

De nombreux auteurs défendent une spécialisation hémisphérique droite pour la production et la compréhension de la prosodie affective et linguistique (Schirmer & Kotz, 2006) même si les modèles proposant un strict parallélisme entre hémisphère gauche pour le langage propositionnel et l'hémisphère droit pour la prosodie (Ross, 1981) ne sont plus retenus (Baum & Pell, 1999). La dominance hémisphérique droite a été en effet beaucoup discutée dans la littérature ces dernières années notamment sur la base de la distinction de traitement cérébral en fonction du type de prosodie : linguistique ou émotionnelle, selon l'aspect du signal traité (intonation ou rythme) (Shah, Baum, & Dwivedi, 2006) ou encore selon la fenêtre temporelle (plutôt locale ou globale) (Paulmann, 2015).

Les observations cliniques et neuroradiologiques ont permis d'identifier de nombreuses structures intervenant dans le contrôle neurologique de la prosodie : le cortex moteur, l'aire motrice supplémentaire, les noyaux gris centraux et le cervelet. La régulation dopaminergique modulée par les noyaux gris centraux a une influence sur l'humeur mais également sur le contrôle moteur de la parole (Wildgruber, Ackermann, & Grodd, 2001). De ce fait, en cas de troubles de l'humeur consécutifs à un AVC, on observera des altérations prosodiques à la fois sur le versant expressif (Villain et al., 2016) et réceptif (Uekermann, Abdel-Hamid, Lehmkemper, Vollmoeller, & Daum, 2008).

2.4 Evaluation orthophonique des troubles de la prosodie suite à une lésion droite.

Du fait de l'absence fréquente de conscience des troubles chez ces patients, le dépistage des troubles de la communication ne peut pas reposer sur la plainte. Actuellement, nous disposons du protocole de Montréal d'Évaluation de la Communication (Joanette, Ska, & Côté, 2004) pour évaluer l'aprosodie chez les patients cérébrolésés droits. Il s'agit d'un protocole d'évaluation des troubles acquis de la communication verbale créé principalement pour des adultes ayant subi un AVC droit et qui fait figure de *gold standard*. Toutefois, ce test conduit souvent à des faux négatifs et ne permet pas de caractériser finement les troubles (Aura, 2012). La fidélité inter-juges est bonne pour l'ensemble des tâches du protocole, excepté la prosodie (Côté, Payer, Giroux, & Joanette, 2007). Il existe également d'autres outils : « Battery of Emotional Expression and Comprehension » (Cancelliere & Kertesz, 1990) et « Aprosodia Battery » (Ross, Thompson, & Yenkosky, 1997) mais ceux-ci concernent la prosodie émotionnelle uniquement. La « Florida Affect Battery » (Bowers, Blonder, & Heilman, 1998) comporte une partie sur la prosodie linguistique mais aucun de ces outils n'a été validé en français.

2.5 La *reverse-correlation* : une nouvelle piste pour compléter l'évaluation de la prosodie réceptive chez les patients cérébrolésés droits.

Récemment, le paradigme expérimental de « *reverse correlation* », ou corrélation inverse, initialement utilisé en neurophysiologie (Ringach & Shapley, 2004) puis en cognition visuelle (Murray, 2011), a été transposé à l'étude de la prosodie de la voix et s'est avéré être un outil pertinent pour étudier la représentation mentale que nous en avons (Ponsot, Burred, Belin, & Aucouturier, 2018). En cognition visuelle, la « *reverse correlation* » permet de visualiser les représentations mentales de traits sociaux ou émotionnels dans des visages (Dotsch & Todorov, 2012), constituant ainsi une technique permettant d'explorer les causes mécanistiques des troubles de la reconnaissance faciale des émotions (Adolphs et al., 2005). Cette tâche consiste à proposer des photos de visages exprimant une émotion aux sujets. Chaque photo est montrée de façon répétée, mais à chaque présentation avec un filtre différent cachant aléatoirement certaines zones du visage. Il est ensuite demandé au sujet de discriminer entre deux photos quelle image représente l'émotion ciblée. Chez les sujets sains, en superposant les masques de toutes les photos choisies, on retrouve le visage émotionnel qui a été imaginé par les sujets. Cela permet de localiser les zones du visage où les sujets vont chercher spécifiquement l'information afin d'en déduire l'émotion exprimée. Adolphs et ses collaborateurs (2005) ont notamment publié l'analyse du cas d'une patiente ayant pour trouble l'absence de reconnaissance de la peur chez ses interlocuteurs. Grâce à cette approche, ils ont pu mettre en évidence que la patiente ne regardait jamais la zone des yeux, qui sont les principaux indicateurs visuels de cette émotion, et ainsi lui proposer une rééducation adaptée.

L'équipe *Perception et Design Sonores* de l'unité mixte de recherche STMS (UMR9912) de l'Institut de Recherche et de Coordination Acoustique/Musique (IRCAM) avec laquelle nous collaborons dans le cadre de ce projet s'est donc inspirée de ce type d'expérimentation pour l'appliquer au traitement de la prosodie de la voix chez des sujets sains (Ponsot et al., 2018). Pour cela, elle a développé un algorithme de traitement du signal sonore capable de manipuler arbitrairement les différentes variables de la prosodie de voix enregistrées de façon à la fois paramétrique et réaliste, comme par exemple, la dynamique de hauteur. Cette technique permet de générer des milliers de nouvelles variantes naturelles du même mot, chacune avec une prosodie manipulée aléatoirement. Par exemple, les chercheurs ont enregistré le mot « vraiment » (426 ms) et généré des variations prosodiques en le divisant en six segments de 71 ms et en manipulant aléatoirement la hauteur de chaque segment. Sept cents paires de prononciations de l'expression « vraiment » ont ensuite été présentées à cinq sujets, qui pour chacune ont dû juger laquelle des deux prononciations semblait la plus interrogative. En superposant les profils prosodiques des prononciations choisies dans chaque paire, les résultats ont révélé la bonne représentation mentale de la prosodie interrogative avec une augmentation de la hauteur de la deuxième syllabe, comme expliqué dans la figure 1 ci-après.

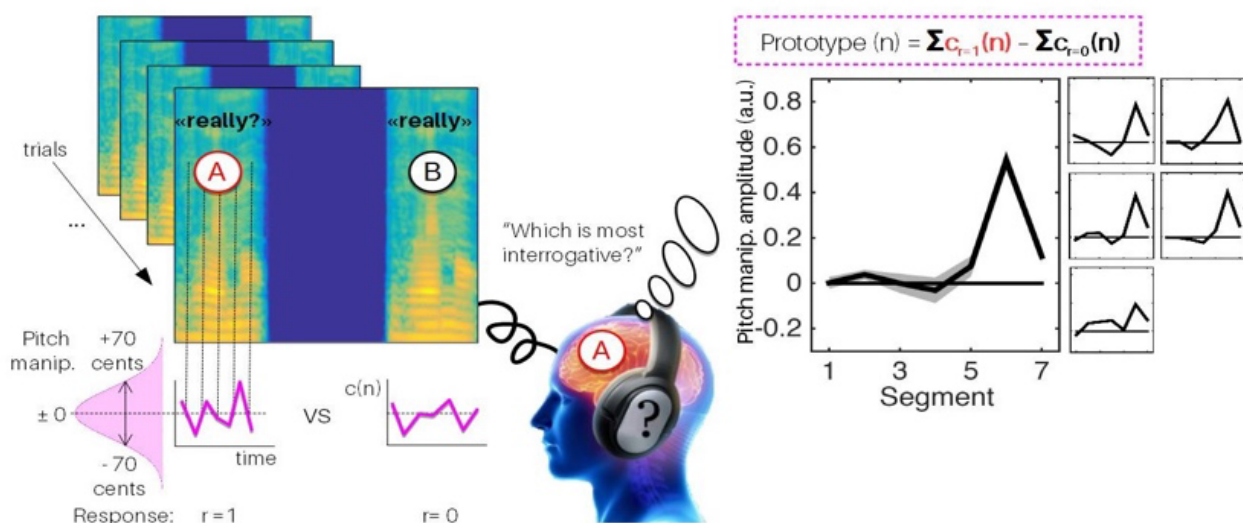


Figure 2 : Représentation mentale de la prosodie interrogative (Ponsot et al., 2018)

Outre l'aspect qualitatif de la représentation mentale de la prosodie, cette approche permet aussi de quantifier le degré de consistance des sujets. Si on présente à un même participant le même stimulus à différents moments et qu'on lui demande de choisir entre deux réponses concernant les propriétés de ce stimulus, on s'aperçoit qu'il existe des variabilités dans ses réponses. Cette variabilité, également retrouvée dans les processus perceptifs visuels, représente le « bruit interne » (Neri, 2010). Il a été mis en évidence une corrélation entre ce « bruit interne » et le degré de sévérité dans l'autisme (Park, Schauder, Zhang, Bennetto, & Tadin, 2017). L'approche de « reverse correlation », permet, en répétant les stimuli proposés au sujet, d'estimer ce bruit interne. Cette méthode offre donc de nouvelles perspectives quant à la compréhension des troubles prosodiques. Contrairement au protocole de Montréal d'Évaluation de la Communication, cette tâche permet de voir de quelle façon les patients diffèrent des sujets contrôles dans leurs stratégies de traitement de la prosodie. De la même façon que pour la vision, estimer la perception des patients pourrait contribuer à améliorer et personnaliser.

Nous disposons de données normatives acquises auprès d'un petit groupe de sujets sains ($n = 15$) avec cette méthode et nous avons mené cette année une étude pilote auprès d'un groupe de 9 patients dans les suites d'un AVC droit. Cette étude a montré la faisabilité et la pertinence d'une telle approche. En effet, nous avons observé une différence majeure et significative entre la représentation mentale de la prosodie interrogative réceptive des patients et du groupe contrôle, avec de fortes différences interindividuelles entre les patients. Nous avons également pu mettre en évidence que le défaut de traitement chez les patients n'était pas lié à une perte auditive puisque les performances de ceux-ci n'étaient pas liées aux résultats des audiogrammes réalisés lors de nos évaluations. Nous avons également mesuré au cours de cette étude le « bruit interne » des sujets (c'est-à-dire dans quelle mesure ils répondent, ou non, la même chose lorsqu'on leur présente à nouveau la même paire).

Nos résultats suggèrent une meilleure sensibilité de la tâche de corrélation inverse qu'avec le protocole de Montréal d'Évaluation de la Communication, puisqu'un des patients ayant obtenu un score normal avec ce dernier présentait un traitement prosodique altéré avec la nouvelle approche. Or, il est important d'utiliser des tests très sensibles pour l'évaluation de la prosodie (Wymer, Lindman, & Booksh, 2002), afin que la méconnaissance des troubles n'empêche pas la mise en œuvre d'un traitement adapté particulièrement important pour le devenir à long terme des patients.

Notre étude a également permis d'observer que le bruit interne des patients est significativement plus élevé que celui des sujets témoins. Cette observation peut être en partie expliquée par des difficultés attentionnelles chez les patients. Il est donc important pour la suite de l'étude de proposer de façon systématique une tâche d'attention auditive afin de mieux déterminer le niveau d'atteinte des patients. D'autre part, il sera également nécessaire d'évaluer la façon dont les patients traitent l'intonation en dehors du format linguistique. En effet, plusieurs études récentes ont mis en évidence un lien entre traitement de l'intonation dans la musique et dans la parole (Hutchins, Gosselin, & Peretz, 2010; Liu, Patel, Fourcin, & Stewart, 2010; Tillmann et al., 2011).

1.2 Hypothèses de la recherche

Notre hypothèse de recherche est que la méthode de corrélation inverse constitue une approche prometteuse, meilleure que les outils actuels, pour le diagnostic et le suivi des patients avec des troubles de la prosodie réceptive à la suite d'un AVC droit. Cette étude vise à en faire une validation afin de favoriser sa mise en œuvre ultérieure dans le cadre de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients concernés.

1.3 Description de la population à étudier et justification de son choix

Notre recherche propose de valider la capacité de l'approche de corrélation inverse pour diagnostiquer l'existence d'un trouble prosodique et en suivre l'évolution chez des patients ayant subi un Accident Vasculaire Cérébral touchant l'hémisphère droit. Les lésions de l'hémisphère droit entraînent une myriade de troubles cognitifs qui peuvent avoir un impact fonctionnel négatif pour les activités sociales et professionnelles (Myers, 2005). Actuellement, on estime qu'entre 50

et 78 % de patients ayant subi une lésion droite présentent un ou plusieurs troubles de la communication (Côté et al., 2007; Ferré et al., 2009). Parmi ces troubles de la communication l'aprosodie concerne environ 25% des patients cérébrolésés droits (CLD) (Blake, Duffy, Myers, & Tompkins, 2002). Les prévalences rapportées sont très variables selon les études et certaines indiquent même que l'aprosodie serait aussi fréquente que l'aphasie après un AVC avec 12 patients aprosodiques parmi 14 dans l'étude de Gorelick (1987).

Les conséquences sociales d'un trouble prosodique sont importantes. Il peut s'agir de difficultés pour interpréter les intentions de l'interlocuteur, suivre des conversations, communiquer ses propres intentions ou émotions avec par conséquent un retentissement sur les possibilités de retour à l'emploi, la reprise des activités de loisirs et plus généralement les relations sociales (Blake, Frymark, & Venedictov, 2013). Toutefois, ces troubles sont malheureusement encore rarement pris en charge. Une étude de Blake (2002) a permis de mettre en évidence que parmi les patients CLD souffrant de troubles de la communication, seulement 45% bénéficiaient d'une rééducation orthophonique. Quand ces patients sont pris en charge, c'est plus souvent pour des troubles de la déglutition ou des troubles mnésiques. Ces résultats peuvent s'expliquer par la difficulté à identifier et caractériser ces troubles puisqu'il existe peu d'outils d'évaluation et que ceux-ci ne permettent pas d'évaluer les capacités prosodiques de façon fine et exhaustive (Tompkins, 2012). Le défaut d'identification de ces difficultés prosodiques est également étroitement lié à l'anosognosie des patients CLD. En effet, du fait d'un défaut de conscience des troubles, ceux-ci n'expriment pas de plainte rendant illusoire une approche par questionnaire pour diagnostiquer ces troubles.

D'autre part, les possibilités de prise en charge orthophonique de ces troubles ont été peu explorées jusqu'à présent. Le peu d'études portant sur la rééducation de l'aprosodie concernent uniquement les capacités expressives (Jones, Shrivastav, Wu, Plowman-Prine, & Rosenbek, 2009; Leon et al., 2005; Rosenbek et al., 2004; Rosenbek, Rodriguez, Hieber, & Leon, 2006). A l'heure actuelle, seuls 2 traitements ont été décrits et testés sur un très faible nombre de patients. D'autres approches sont envisageables : travail sur l'accentuation des mots dans la phrase (proposé pour des patients dysarthriques), stratégies de compensation (annoncer son état d'esprit explicitement avant la phrase). Une perspective intéressante concerne le travail de la perception musicale et l'amélioration des capacités prosodiques en compréhension et en expression (Patel, 2014). Enfin, il existe déjà des preuves de l'efficacité du biofeedback pour le traitement de l'intonation (Stringer, 1996), ce qui constitue également une piste potentielle d'amélioration thérapeutique.

Il est important d'identifier le niveau de l'atteinte pour proposer des moyens thérapeutiques efficaces. Une des premières missions des cliniciens est de discerner la nature sous-jacente des comportements observés afin de concevoir une intervention adaptée. L'hétérogénéité dans la présentation des symptômes représente un enjeu important pour les rééducateurs. Il est essentiel de caractériser finement la nature de ces troubles pour mettre au point des traitements efficaces et ciblés (Peppé, 2009; Tompkins, 2012) avec un transfert dans les situations de vie réelle. En effet, la stratégie thérapeutique ne sera pas la même pour une aprosodie linguistique ou émotionnelle, réceptive ou expressive ou encore si l'on détermine qu'elle est consécutive à un trouble de l'humeur ou si elle est liée à un défaut de traitement du son touchant également la perception musicale.

En résumé : Les troubles prosodiques sont encore sous-évalués en pratique courante malgré des répercussions potentiellement importantes pour les patients. Les orthophonistes ont besoin de davantage de connaissances pour les guider dans le choix d'une prise en charge adaptée des troubles de la communication dans les suites d'un AVC droit. Il est donc essentiel d'améliorer leur évaluation afin de mieux définir les différents tableaux cliniques et de pouvoir ainsi proposer des moyens thérapeutiques ciblés et efficaces. L'approche par corrélation inverse apparaît particulièrement prometteuse pour diagnostiquer l'existence de troubles de la prosodie réceptive et pour en suivre l'évolution dans le temps pendant et après la prise en charge.

1.4 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Bénéfices attendus pour le patient :

- Amélioration du dépistage des troubles de la prosodie réceptive
- Meilleure compréhension des changements induits par la pathologie neurologique
- Amélioration des soins par la possibilité de proposer des thérapeutiques spécifiquement adaptées aux troubles des patients conduisant à une amélioration des interactions sociales, contribuant à une reprise de l'activité professionnelle et des activités de loisir, et à une amélioration de la qualité de vie
- Amélioration du suivi des patients, objectivation de leur amélioration
- Améliorer la prise de conscience des troubles

Bénéfices attendus pour les orthophonistes :

- Développement d'un protocole d'évaluation systématique des troubles de la prosodie chez les patients cérébrolésés droits
- Nouvelles perspectives pour la rééducation orthophonique de ces patients : développement d'une plateforme d'entraînement pour la prosodie en compréhension et production

Il n'est pas anticipé de risque particulier associé à la réalisation de la tâche de corrélation inverse, hormis une possible accentuation de la fatigue du patient lors de celle-ci. Aucune conséquence délétère ou de longue durée n'est attendue.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.5 Objectif principal de la recherche

L'objectif principal est de valider la capacité diagnostique de l'approche par corrélation inverse chez des patients cérébrolésés droits vis-à-vis de l'aprosodie réceptive en montrant la capacité de discrimination de la méthode entre la distribution des mesures établie au sein d'un groupe contrôle et la distribution estimée dans un groupe de patients cérébrolésés droits avec une suspicion clinique d'aprosodie réceptive.

1.6 Objectifs secondaires de la recherche

Les objectifs secondaires de la recherche seront d'une part d'étudier l'influence des différentes variables cliniques sur les performances à la tâche de corrélation inverse et d'étudier dans quelle mesure ce protocole permet d'établir des profils symptomatologiques distincts. En effet, l'échec à cette tâche pourra être, selon le profil, plus en lien avec des difficultés d'attention auditive (Wildgruber, Pihan, Ackermann, Erb, & Grodd, 2002), des troubles de l'humeur (Villain et al., 2016) ou un défaut de perception fine de la hauteur des sons (Liu, Patel, Fourcin, & Stewart, 2010; Tillmann et al., 2011). D'autre part, l'évaluation de la sensibilité au changement au cours du suivi des patients de cette évaluation sera également étudiée au cours de l'étude en tant qu'objectif secondaire. Enfin, nous développerons une solution informatisée de cet outil plus ergonomique et qui pourra ensuite être utilisable en pratique orthophonique courante et proposer des modules d'entraînement en ligne (discrimination, imitation avec biofeedback...). Cet outil sera développé en partenariat avec le living lab de l'ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, Pitié-Salpêtrière).

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

1.7 Critère d'évaluation principal

La tâche de corrélation inverse qui sera proposée dans l'étude consiste à présenter 150 paires de l'expression « vraiment » avec des variations aléatoires de la hauteur des bornes d'un ou plusieurs des 6 segments de 71 ms du mot, en leur demandant de distinguer au sein de chaque paire entre la variante interrogative et celle déclarative. Ce choix d'un nombre de 150 paires, là où Ponsot et al. avaient utilisé 700 paires chez des sujets sains, résulte de la volonté de limiter le facteur fatigabilité des patients en leur proposant une tâche limitée à 15 minutes approximativement.

Les 150 paires de « vraiment » d'une session d'évaluation seront présentées en trois parties, permettant aux patients de faire une pause entre chaque partie. Parmi les 150 paires, 125 seront différentes et une série de 25 paires choisies aléatoirement dans la session sera répétée en fin de tâche afin de quantifier le degré de consistance des sujets correspondant au « bruit interne ».

Le casque audio utilisé sera toujours le même (BeyerDynamics DT770 PRO) et présentera les stimuli de manière dichotique (même signal dans les deux oreilles) à un niveau sonore identique confortable (~70 dB SPL) à tous les patients et les sujets sains.

Les patients devront choisir la variante interrogative en appuyant sur le bouton 1 (correspondant au premier « vraiment ») ou 2 (deuxième « vraiment ») d'un clavier que nous avons adapté en prenant en compte les séquelles couramment rencontrées chez des personnes victimes d'un AVC : les troubles neurovisuels et l'hémiplégie. Afin de limiter l'impact des troubles visuels, nous proposons des boutons de grande taille et un clavier externe pouvant être repositionné dans le champ visuel des patients.

L'analyse des résultats se basera sur le profil de hauteur en fonction du temps obtenu en soustrayant à la moyenne des profils de hauteur des mots reconnus comme interrogatifs (c'est-à-dire les mots choisis par le participant dans chaque paire), la moyenne des profils de hauteur des mots reconnus comme non-interrogatifs (c'est-à-dire les mots non-choisis dans chaque paire).

Ce profil représente la « représentation mentale » que le participant a d'une prononciation interrogative idéale du mot « vraiment ».

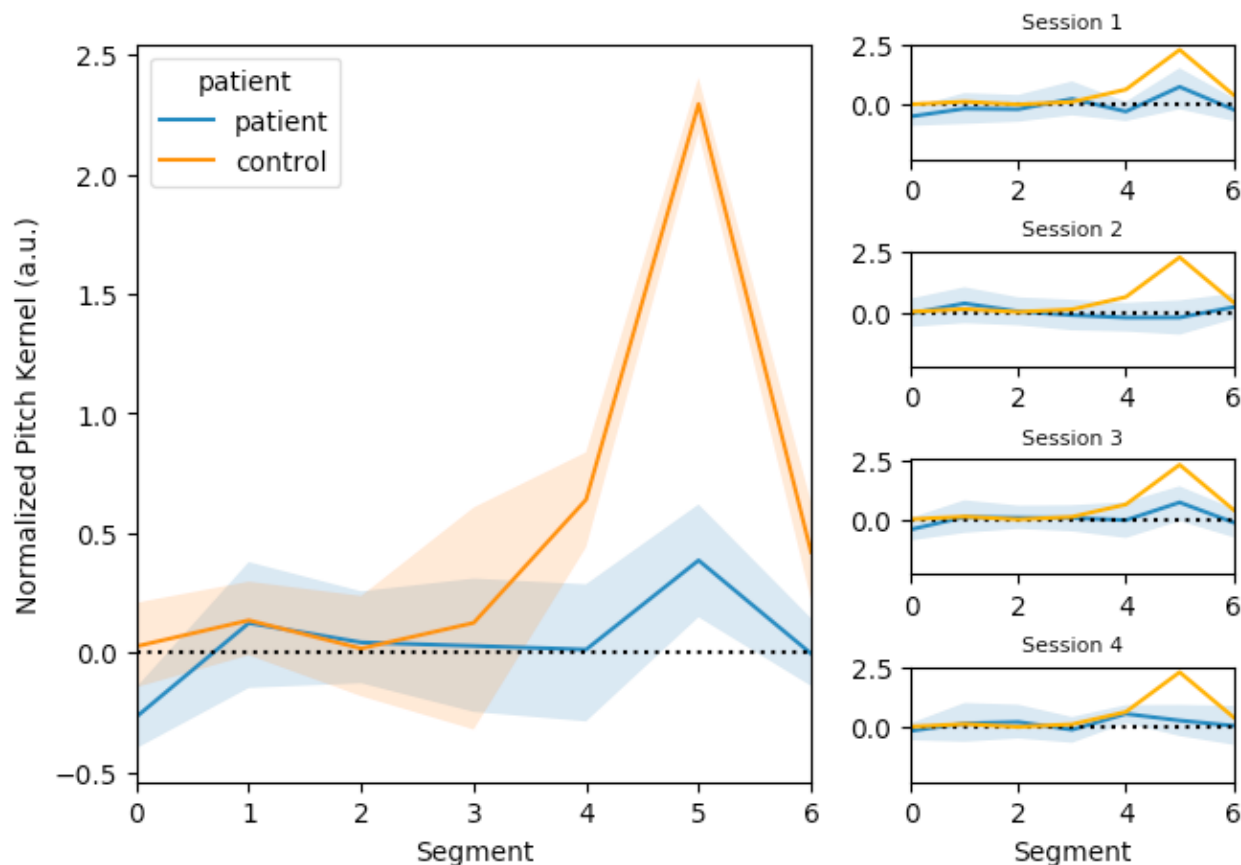
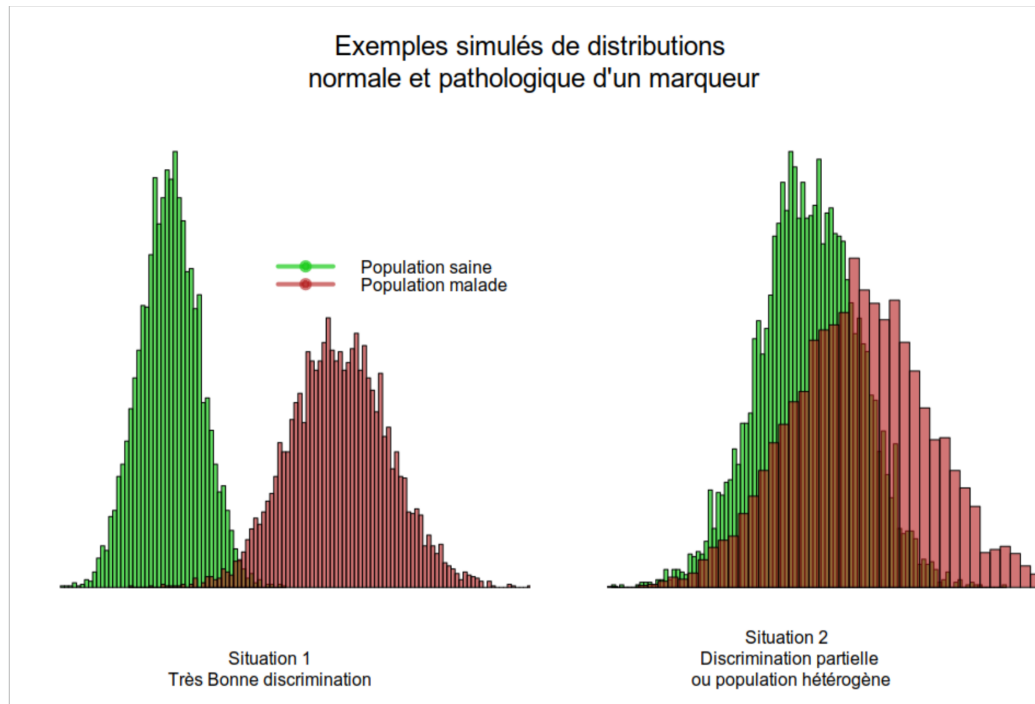


Fig X : Représentation mentale extraite par corrélation inverse de la prosodie interrogative des patients (P, bleu) et du groupe contrôle (C, orange)

Nous utiliserons les tâches de compréhension et production de la prosodie linguistique et émotionnelle du protocole de Montreal d'Evaluation de la Communication comme *gold standard*, en dépit de ses insuffisances connues.

Chaque patient sera évalué par la tâche de corrélation inverse, lors de la même session que le recueil des autres données cliniques (cf critères d'évaluation secondaires).

L'objectif est de connaître la distribution d'un critère dérivé du profil de chaque sujet dans la population générale d'une part, et dans un groupe de patients d'autre part, et de montrer comme dans l'exemple ci-dessous que les 2 distributions peuvent conduire à la définition d'un seuil permettant de discriminer les patients sans trouble de la prosodie et les patients avec une aprosodie :



Le critère d'évaluation sera pour cette étude la distance à la courbe type normalisée pour la tâche de corrélation inverse. Son choix dérive des résultats préliminaires de l'étude pilote. La figure ci-dessous illustre la distribution de ce critère au sein du groupe de sujets sains (en gris) et la distribution au sein du groupe de patients cérébrolésés droits de l'étude pilote (en rouge). Tous les patients de l'étude pilote présentaient un score pathologique aux épreuves de prosodie du gold standard (MEC) sauf le patient bleu que nous avons inclus à titre exploratoire car il présentait une aprosodie expressive que les orthophonistes du service avait relevée. Les résultats de l'étude pilote suggèrent un bon pouvoir de discrimination entre les groupes sur la base de ce critère même s'il est nécessaire d'inclure davantage de patients et de sujets contrôles pour confirmer ces résultats et établir un seuil pathologique.

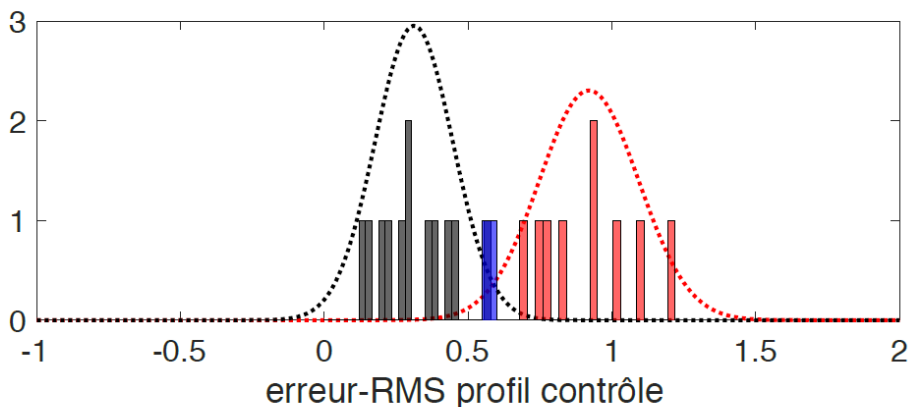


Fig X : Distribution des scores à la tâche de corrélation inverse pour les groupes témoins et pathologiques.

1.8 Critères d'évaluation secondaires

Afin de déterminer le niveau d'atteinte ainsi que les déficits associés, nous compléterons l'évaluation de la prosodie par plusieurs outils complémentaires :

Evaluation de la perception musicale

La perception de la prosodie, qu'elle soit linguistique ou émotionnelle pouvant être étroitement liée à la perception musicale, nous utiliserons la partie mélodique de la Batterie de Montréal d'Evaluation de l'Amusie (MBEA) en considérant la valeur de 65 comme étant le seuil pathologique (Peretz, Champod, & Hyde, 2003)(Peretz, 2003).

Evaluation de l'anxiété et de la dépression

Les troubles de l'humeur suite à un AVC peuvent influencer la perception (Uekermann et al., 2008) et la production de la prosodie (Villain et al., 2016). Afin d'évaluer la présence de tels troubles chez les sujets de l'étude, nous utiliserons de façon systématique l'HADS (Zigmond & Snaith, 1983) qui est un auto-questionnaire adapté à la population étudiée et composé de 14 questions sur les symptômes anxieux et dépressifs.

Evaluation de l'attention auditive

Le LAMA (Logiciel d'Attention en Modalité Auditive) est un bilan attentionnel en modalité auditive destiné à une population adulte et validé auprès de 226 sujets contrôles (Ambert-Dahan et al., 2013). Il permet de déterminer spécifiquement l'atteinte ou non d'une ou plusieurs composantes attentionnelles (attention sélective, soutenue et divisée) en modalité auditive. Toutes les épreuves sont informatisées pour comptabiliser le temps de réaction. Les résultats sont visualisables sous forme d'histogrammes.

Evaluation des troubles auditifs centraux

Les difficultés de perception de la prosodie peuvent être consécutives à des troubles auditifs centraux. De ce fait, nous effectuerons une évaluation des capacités de discrimination de la hauteur, de l'intensité et de la durée au moyen du logiciel AIRTAC2 (Del Fabro & Desmons, 2014; Weill-Chounlamounry, Tessier, Soyez-Gayout, & Pradat-Diehl, 2010)

Evaluation de l'acuité auditive

L'audition des sujets sera mesurée de façon systématique en réalisant des audiogrammes pour s'assurer qu'il n'existe pas de perte auditive.

Chaque patient sera évalué au moment de l'inclusion ainsi qu'après 3 mois et 6 mois afin d'évaluer la concordance intra-sujet chez les sujets sains et la sensibilité au changement chez les sujets avec un déficit de la prosodie post-AVC droit.

1.1 Plan expérimental

Il s'agit d'une recherche diagnostique prospective multicentrique nationale non randomisée avec un groupe contrôle. Le suivi se fera sur 6 mois.

1.2 Nombre de centres participants

5 centres participeront à l'étude, parmi lesquels 4 centres recruteurs.

Centres participants :

- Service de Médecine Physique de Réadaptation Pitié-Salpêtrière (Paris) : hospitalisation et consultation
- Service de Médecine Physique et Réadaptation CHU Pellegrin (Bordeaux) : hospitalisation et consultation
- Service de Neurologie Sainte-Anne (Paris) : hospitalisation
- COS Bobigny : hospitalisation
- Institut de Recherche et Coordination Acoustique/Musique (IRCAM) pour les sujets contrôle

1.3 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais

Les patients présentant les critères d'inclusion seront inclus de manière consécutive. Le traitement des données de l'épreuve de corrélation inverse et la détermination du score sera réalisée en insu des résultats des autres tests ainsi que vis-à-vis de l'appartenance au groupe de patients ou à celui des contrôles.

1.4 Faisabilité matérielle et humaine

Concernant le recrutement, environ 20 patients ayant subi un AVC droit et répondant aux critères d'inclusion de l'étude sont admis dans le service de Médecine Physique et Réadaptation chaque année soit 40 patients pour un seul centre durant la durée de l'étude. L'étude pilote menée cette année a permis d'inclure 9 patients pour une durée d'étude de seulement 3 mois.

La collaboration d'un réseau de recherche constitué en amont représente également un atout pour la faisabilité du projet : unité mixte de recherche Sciences et Technologies de la Musique et du Son de l'IRCAM, le laboratoire Neuroimagerie et vie quotidienne (CNRS 5287, INCIA Bordeaux), ICM-IHU des Neurosciences translationnelles de Paris. Différents acteurs du projet disposent d'une expertise à différents niveaux dans l'évaluation des troubles de la prosodie et ont déjà publié sur le sujet (Aucouturier et al., 2016; Ponsot et al., 2018; Villain et al., 2016).

L'étude pilote a également permis de vérifier la faisabilité auprès des patients avec des résultats préliminaires prometteurs concernant le pouvoir discriminant de la tâche proposée dans le protocole d'évaluation.

7. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne	A quel moment la personne est informée	A quel moment le consentement de la personne est recueilli
<ul style="list-style-type: none">La personne qui se prête à la recherche	<ul style="list-style-type: none">L'investigateur principal pour le site pitié Salpêtrière et un collaborateur médecin ou orthophoniste	<ul style="list-style-type: none">Visite de sélection	<ul style="list-style-type: none">Après un délai de réflexion de 24h

	pour les autres centres (Médecine Physique et Réadaptation)		
--	---	--	--

1.4 Calendrier de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée de participation de chaque patient : 6 mois
- Durée totale de la recherche : 30 mois
- Le moment de la réalisation de la randomisation : NA

7.2.1. Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante : n° centre (3 positions numériques) – n°ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom. Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche

7.2.2. Visite de pré-inclusion

Lors de la visite de pré-inclusion, l'investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par l'investigateur.

Après cette séance d'information, le participant dispose d'un délai de réflexion. L'investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du participant. Le formulaire de consentement doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSITE PAR LA RECHERCHE.

Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au participant.
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du participant pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

La visite de pré-inclusion est assurée par l'investigateur. La visite de pré-inclusion a lieu le plus tôt possible avant la visite d'inclusion. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant).

Un examen clinique neurologique est réalisé, avec réalisation de l'audiogramme et de l'épreuve d'exécution d'ordres de la BDAE. Seront répertoriés tous les critères d'inclusion et non inclusion afin d'établir une éligibilité à l'étude.

7.2.3. Visite d'inclusion

La visite d'inclusion sera composée d'une évaluation orthophonique portant sur les points suivants :

- Compréhension de la prosodie linguistique : tâche de corrélation inverse
- Intensité des symptômes anxieux et dépressifs : HADS
- Attention auditive : LAMA
- Discrimination auditive : AIRTAC2
- Perception musicale (intonation) : MBEA
- Prosodie linguistique et émotionnelle et compréhension et expression par le gold standard : MEC
- Plainte : échelle de likert

Lors de la visite d'inclusion, seront également recueillies les données suivantes :

- Age et sexe du patient
- Date de l'AVC
- Compte-rendu de l'IRM réalisée initialement : étiologie, volume lésionnel et localisation
- Existence d'un suivi orthophonique ou non

7.2.4. Visites de suivi de la recherche

Les visites de suivi de la recherche seront au nombre de 2. La première aura lieu à 3 mois de l'inclusion (+/- 1 semaine). Il s'agira de faire passer la tâche de corrélation inverse ainsi que les épreuves d'évaluation de la prosodie du protocole de Montreal d'Evaluation de la Communication (compréhension de la prosodie émotionnelle, compréhension de la prosodie linguistique, expression de la prosodie émotionnelle et expression de la prosodie linguistique). Cette visite sera réalisée par une orthophoniste pour une durée d'évaluation d'environ 30mn par patient. Une seconde visite aura lieu à 6 mois de l'inclusion (+/- 1 semaine). Seront réalisés lors de cette visite les mêmes évaluations que lors de l'inclusion (sauf audiogramme), à savoir :

- Evaluation de la compréhension de la prosodie linguistique : tâche de corrélation inverse
- Evaluation de la prosodie par le *gold standard* : épreuves de prosodie de la MEC
- Evaluation de l'anxiété et de la dépression : HADS
- Evaluation de l'attention auditive : LAMA
- Evaluation de la perception musicale : MBEA
- Evaluation de la discrimination auditive : AIRTAC2
- Evaluation de la plainte : échelle de likert

La durée de passation de ces différents examens à 6 mois sera d'environ 2h par patient. Ces examens seront réalisés par une orthophoniste. Les patients pour lesquels des troubles de la prosodie auront été identifiés au cours de l'étude se verront proposer une rééducation orthophonique spécifique en fonction de leur profil symptomatologique.

1.5 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

	Pré inclusion T-1J	Inclusion T 0	Visite T 3 mois (+/-1S)	Visite T 6 mois (+/-2S)
Consentement éclairé	✓			
Audiogramme	✓			
Score HADS		✓		✓
Evaluation orthophonique :				
Tâche de Corrélation Inverse		✓	✓	✓
MEC (épreuves prosodie)		✓	✓	✓
BDAE (exécution d'ordres)	✓			
MBEA (partie intonation)		✓		✓
LAMA (attention auditive)		✓		✓
AIRTAC2 (discrimination hauteur, intensité et durée)		✓		✓
Evaluation de la plainte prosodie (échelle de likert)		✓		✓

1.6 Distinction soin-recherche

La distinction entre le soin et les actes ajoutés par la recherche est une étape essentielle de la rédaction du protocole. Elle sert à déterminer :

- la qualification du projet en interventionnel risques minimes
- le calcul des surcoûts (budget) ;
- la rédaction des documents de la recherche : protocole, note d'information, document additionnel au CPP, etc ;
- le moment de l'information et du recueil du consentement de la personne (**avant tout acte, examen ou procédure spécifique à la recherche**) ;
- le risque ajouté par la recherche pour les sujets ;

Ajouter un tableau distinction soin-recherche :

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Interventions réalisées dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures ajoutés par <u>la recherche</u>
Consultations	<i>Ex : Consult. A 6 mois</i>	<i>Ex : Consult à 12 mois</i>
Prises de sang		<i>Ex : Tubes supplémentaires</i>
Imagerie...	<i>Ex : IRM diagnostique à l'inclusion</i>	<i>Ex : IRM à 6 mois</i>
....		

8. CRITERES DE SELECTION

1.7 Critères d'inclusion pour les patients

- tous les sujets victimes d'un AVC sus-tentorial droit (1er épisode clinique déficitaire) confirmé à l'imagerie et datant de moins d'un an au moment de l'inclusion
- droitiers
- âgés de plus de 18 ans
- langue maternelle française
- affilié ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche)

- Critères d'inclusion pour les sujets contrôles

- Absence d'antécédent connu d'AVC)
- droitiers
- indemnes de démence préalable
- âgés de plus de 18 ans et apparié avec un cas sur l'âge (plus ou moins 10 ans)
- langue maternelle française
- affilié ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche)

1.8 Critères de non inclusion pour les patients et les sujets contrôles

- Refus du consentement
- Troubles de compréhension : score inférieur à 10/15 à l'épreuve d'exécution d'ordres de la BDAE
- Trouble de la vigilance
- Etat démentiel antérieur à l'AVC

- Analphabétisme
- Dysarthrie sévère
- Antécédent psychiatrique ayant nécessité une hospitalisation en milieu spécialisé pendant plus de deux mois
- Trouble perceptif majeur visuel ou auditif (perte auditive supérieure à 40 dB HL)

1.9 Modalités de recrutement

« Tout patient victime d'un AVC doit pouvoir bénéficier, si besoin, de soins de suite adaptés en rééducation et réadaptation fonctionnelle, et aide à la réinsertion. » (Circulaire DHOS/DGS/DGAS n° 2003-517 du 3 novembre 2003 relative à la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux). De fait les patients admis à la suite d'un AVC ischémique ou hémorragique constituent aujourd'hui la plus grande part des sujets admis pour rééducation neurologique spécialisée. A l'heure actuelle, une vingtaine de patients cérébrolésés droits répondant aux critères d'inclusion de cette étude sont admis par an dans le service de Médecine Physique et Réadaptation de la Pitié Salpêtrière soit une quarantaine pour un seul centre de recrutement pour toute la durée de l'étude. Chaque centre a en moyenne 1 sujet à inclure tous les 2 mois au cours de l'étude ce qui semble réalisable.

Seront proposés à l'inclusion tous les patients ayant fait un AVC hémisphérique droit admis dans les centres recruteurs de l'étude. Les sujets seront sélectionnés au cours de leur hospitalisation et les visites à 3 et 6 mois se dérouleront au cours de consultations hospitalières ou dans le cadre de l'hospitalisation de jour pour les patients dont le suivi dans le service sera encore en cours au moment des visites de suivi.

En ce qui concerne le recrutement du groupe contrôle, l'IRCAM bénéficie d'un réseau de volontaires sains qu'il est simple de solliciter pour ce type d'étude. La durée de participation de chaque sujet est d'environ 15mn.

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets sélectionnés	50
Nombre de centres	4
Période d'inclusion (mois)	24
Nombre des sujets / centre	12,5
Nombre de sujets / centre / mois	0,5

9. RÈGLES D'ARRÊT

Préciser les règles pour chacune des situations suivantes :

- Arrêt de la participation d'une personne à la recherche :
- Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :

Préciser également :

- Modalités et calendrier de recueil pour ces données :
- Modalités de suivi de ces personnes :

Préciser si les données recueillies seront saisies et analysées en cas d'arrêt définitif ou temporaire.

Différentes situations existent

- Arrêt temporaire, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF

- Arrêt prématuré, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison

1.10 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé
- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.
- En cas d'arrêt prématuré de la participation du sujet à la recherche, les données le concernant pourront être utilisées jusqu'à la date de retrait de consentement
- Préciser les modalités et le calendrier de recueil des données telles que prévues par le protocole au moment de l'arrêt de participation à la recherche (critère d'évaluation principal, critères d'évaluation secondaires, évaluation de la tolérance), Définir l'impact de l'arrêt prématuré de la recherche sur la prise en charge habituelle du sujet (définir précisément ce qui est proposé au sujet)

En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées

- Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche:
 - ☐ Effet indésirable
 - ☐ Autre problème médical
 - ☐ Raison personnelle du sujet
 - ☐ Retrait explicite de consentement.

9.2.1. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Préciser si les sujets ayant arrêté prématurément leur participation à la recherche sont remplacés ou non et s'ils sont exclus de l'analyse. Si oui, se reporter au § concerné.

9.2.2. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

Dans tous les cas d'arrêt d'une recherche, les modalités de prise en charge des sujets en cours de participation dans la recherche doivent être précisées. Il convient notamment de préciser si les sujets inclus dans la recherche doivent être suivis jusqu'à la fin de leur participation, comme prévu par le protocole.

10. EVALUATION DE L'EFFICACITE

1.11 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

1.12 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

La prise en charge chronologique des personnes qui participent à la recherche doit être décrite sur les paramètres d'évaluation de l'efficacité.

Il faut également détailler les circuits mis en place dans la réalisation de la recherche (circuits du sujet si examens complémentaires ou explorations fonctionnelles, circuit des prélèvements, , etc.) et désigner les personnels qui en auront la charge.

11. VIGILANCE

Dans le cas où il existe une vigilance applicable au produit ou pratique faisant l'objet de la recherche ajouter le paragraphe suivant :

« Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables (graves ou non) ne sont pas à notifier au promoteur. La notification doit se faire dans le cadre de la vigilance mise en place dans le cadre du soin pour le produit ou la pratique faisant l'objet de la recherche (pharmacovigilance pour un médicament, matériovigilance pour un dispositif médical...).

Dans le cas où il n'existe pas de dispositions relatives aux vigilances applicables à chaque produit ou pratique faisant l'objet de la recherche, décrire dans le protocole les événements indésirables ou les résultats d'analyse anormaux définis comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité qui seront à notifier au promoteur par l'investigateur.

Dans ce cas, les mêmes modalités de notification des EIG que pour les recherches interventionnelles s'appliquent.

12. COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE

1.13 Comité de pilotage

Composition :

Il est composé des personnes suivantes : Marie VILLAIN, Dr Pascale PRADAT-DIEHL, Agnès WEILL-CHOUNLAMOUNTRY, Dr Jacques ROPERS, Merry MAZMANIAN

Rythme des réunions :

Le Comité de pilotage se réunit au moins une fois par an et selon les besoins jusqu'à la clôture de la recherche.

Rôle :

- Il sera constitué des initiateurs du projet, du biostatisticien en charge du projet, des représentants du promoteur et de l'URC nommés pour cette recherche.
- Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations.

1.14 Il décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche

1.15 Comité scientifique

Composition :

Il est composé des personnes suivantes : Marie VILLAIN, Pr Pascale PRADAT-DIEHL, Agnès WEILL-CHOUNLAMOUNTRY, Romain GOMBERT, Dr Jacques ROPERS, Dr Jean-Julien AUCOUTURIER, Dr Emmanuel PONSOT

Rythme des réunions :

Le Conseil Scientifique de la recherche se réunit au moins une fois par an et selon les besoins jusqu'à la clôture de la recherche, dont une fois entre un et deux mois après la date anniversaire de l'avis favorable donné à la recherche par l'autorité de santé pour validation du rapport annuel de sécurité.

Rôle :

- Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de la recherche et le respect du protocole.
- Il vérifie le respect de l'éthique.
- Il s'informe auprès du Centre de Méthodologie et de Gestion des données et du centre investigateur coordonnateur de la recherche de l'état d'avancement de la recherche, des problèmes éventuels et des résultats disponibles.
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de la recherche, notamment :
 - les mesures permettant de faciliter le recrutement dans la recherche,
 - les amendements au protocole avant leur présentation au CPP et à l'autorité de santé compétente,
 - les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à la recherche,
 - les mesures qui assurent aux personnes participant à la recherche la meilleure sécurité,
 - la discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.
- Il approuve la constitution et la composition du Comité Indépendant qui est proposée par l'investigateur coordonnateur au cours de ses premières réunions.
- Le Conseil Scientifique peut proposer de prolonger ou d'interrompre la recherche en cas de rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives. Il précise les modalités éventuelles du suivi prolongé des participants inclus dans la recherche.
- En matière de surveillance, le Conseil Scientifique prend connaissance du rapport de tolérance annuel destiné à l'ANSM et au Comité de Protection des Personnes, le discute et le valide.
- A l'issue de la réunion, le président du Conseil Scientifique doit informer le promoteur des décisions arrêtées. Les décisions concernant un amendement majeur ou une modification de budget doivent être approuvées par le promoteur.

13. GESTION DES DONNEES

1.16 Modalités de recueil des données

Les données seront recueillies sur un cahier d'observation papier.

1.17 Identification des données recueillies directement dans les CRF qui seront considérées comme données-source

Dans le cadre de cette recherche, seront considérées comme données sources recueillies directement dans le CRF :

- les scores items prosodie MEC,
- les questionnaires HADS,
- les résultats des audiogrammes,
- les scores MBEA,
- les scores LAMA,
- les scores AIRTAC
- Le score de plainte (échelle de likert)

1.18 Droit d'accès aux données et documents source

13.2.1. Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, en cas d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

13.2.2. Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier. Les documents source seront le dossier médical du patient et le compte-rendu de l'imagerie initiale.

13.2.3. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

1.19 Traitement des données et conservation des documents et des données

13.2.4. Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

Préciser (si déjà connu) par qui sera réalisée la saisie des données ainsi que ses modalités

Préciser par qui sera réalisée l'analyse statistique

13.2.5. Saisie des données

Exemple CRF papier : La saisie des données sera réalisée par (à préciser l'identité de la structure) par du personnel dédié à cet effet *en double saisie sur des cahiers de recueil des données non identifiantes*

Exemple E-CRF : La saisie des données rendues non identifiantes sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

13.2.6. Traitements des données (CNIL)

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales » (MR-001 modifiée).

L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Le traitement des données à caractère personnel de cette recherche est réalisé conformément au chapitre IX de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée (articles 53 à 61).

13.2.7. Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimales seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire original de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
 - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - les avis du CPP
 - les courriers de correspondance,
 - la liste ou registre d'inclusion,
 - les annexes spécifiques à la recherche
 - le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.

1.20 Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

14. ASPECTS STATISTIQUES

Nombre de sujets nécessaires

Les données recueillies dans l'étude pilote ont fourni des estimations préliminaires des distributions de l'index scalaire (erreur-RMS du profil de chaque individu % à la moyenne du groupe contrôle, normalisée en RMS). La moyenne était de 0.31 (écart-type = 0.14) chez les patients sains (n=12) et de 0.92 (écart-type = 0.17) dans le groupe des 9 patients.

Cependant il est nécessaire de prendre en compte que les patients de l'étude pilote avaient été sélectionnés après avoir été considérés comme aprosodiques par la méthode de référence, conduisant à une estimation potentiellement biaisée par rapport à une population tout venant de patients avec un AVC droit. Aussi, l'estimation du nombre de sujets nécessaires est réalisée avec des hypothèses prudentes d'une moyenne de 0.3 chez les sujets sains et de 0.45 chez les patients non sélectionnés avec un écart-type de 0.20. Ces hypothèses conduisent à une estimation de 39 sujets par groupe pour une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin d'avoir une meilleure estimation des queues de distribution et donc pour améliorer les chances

d'une bonne identification du seuil diagnostique, nous portons le nombre de sujets à 50 sujets par groupe.

Analyses statistiques

Les caractéristiques des sujets des 2 groupes seront décrites et comparées au moyen de statistiques descriptives, effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles ; moyenne, écart-type, médiane, étendue, intervalle interquartile pour les variables continues.

La distribution du critère principal d'évaluation (distance à la courbe type normalisée) sera déterminée au sein de la population de patients avec un AVC droit et pour le groupe de patients contrôles. Les quantiles des distributions seront estimés. Les deux distributions seront comparées au moyen d'un test t de Student. Un seuil diagnostique sera recherché à partir de la comparaison des 2 distributions. Un objectif de minimisation des faux négatifs et des faux positifs sera poursuivi en favorisant, si un choix est nécessaire, la minimisation des faux négatifs. La proportion de faux positifs sera estimée à partir de la proportion de patients classés aprosodiques dans le groupe contrôle sur la base de ce seuil. L'intervalle de confiance à 95 % de la spécificité et du pourcentage de faux positifs sera estimé. La spécificité sera comparée à celle de la méthode de référence au moyen d'un test de comparaison apparié de Mc Nemar. Le pourcentage de patients avec un AVC droit classés aprosodiques à l'aide de ce seuil sera comparé à celui déterminé à l'aide de la méthode de référence. En raison du manque de sensibilité reconnu de la méthode de référence, l'évolution dans le temps de chaque patient pourra contribuer, en cas d'amélioration, à déterminer s'il s'agissait d'un patient réellement aprosodique ou non.

Les scores obtenus avec la méthode de corrélation inverse seront corrélés avec eux obtenus avec la méthode de référence et avec les autres mesures réalisées (intensité des symptômes anxieux et dépressifs (HADS, le score d'attention auditive (LAMA), de discrimination auditive (AIRTAC2), de perception musicale (MBEA) et le score de plainte).

Les analyses seront menées de manière exploratoire et les distributions du critère d'évaluation estimées et comparées, en termes de position centrale et de variabilité, entre les sous-groupes d'intérêt déterminés selon les résultats obtenus par la méthode usuelle d'évaluation MEC), l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs (HADS), le score d'attention auditive (LAMA), de discrimination auditive (AIRTAC2), de perception musicale (MBEA) et le score de plainte.

La forme des distributions permettra de déterminer quelle méthode de comparaison statistique, paramétrique ou non, apparaîtra la plus appropriée.

Des analyses de type « clustering » seront appliquées, tenant compte de l'ensemble des variables afin de former de manière exploratoire des profils de patients qui seront ensuite discutés de manière clinique pour leur pertinence.

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé préalablement au gel de la base de données et en aveugle des groupes de traitement des patients. Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel R version 3.5.1 ou ultérieure.

15. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

1.21 Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données.

15.2.1. Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres sera déterminée avant le démarrage de la recherche.

15.2.2. Contrôle qualité des données

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein du DRCD

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique.

1.22 Cahier d'observation

Le cahier d'observation ne doit comporter que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Toutes les données relatives au sujet et nécessaires à son suivi pendant et en dehors de la recherche, seront colligées dans son dossier médical.

CRF papier :

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

CRF électronique :

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. L'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. L'original de ce document sera archivé par le promoteur. Une copie du document authentifié devra être archivée par l'investigateur.

1.23 Gestion des non conformités

Tout événement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

1.24 Audit

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le [promoteur](#) et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

1.25 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCD) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

16. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

1.26 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche à risque et contraintes minimales impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, et exprès après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Un délai de réflexion de 24h est laissé à la personne entre le moment où elle est informée et celui où elle signe le formulaire de consentement.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente ou par la personne qualifiée avant l'inclusion de la personne dans la recherche au moment de la visite de pré-inclusion.

La note d'information et un exemplaire du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur ou le médecin qui le représente ou la personne qualifiée, sont remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

Cas particulier : En cas d'impossibilité physique pour la personne sollicitée de consentir par écrit, le consentement est attesté par ordre de priorité par la personne de confiance, un membre de la famille ou à défaut par un proche. Ceux-ci doivent être totalement indépendants de l'investigateur et du promoteur.

1.27 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant

A la fin de la participation du sujet, une période d'exclusion est définie dans le cadre de cette recherche. Elle est de, *[justification de la durée et de la nécessité de cette période d'exclusion.]*

Pendant sa période de participation à la recherche le sujet ne peut participer à un autre protocole de recherche impliquant la personne humaine sans en avoir parlé avec le médecin qui le suit dans le cadre de la recherche. (préciser à quelle catégorie d'étude le patient peut participer.

1.28 Indemnisation des sujets

16.2.1. Remboursement des frais exposés

Il est prévu un remboursement des frais de transport d'un montant de 2 fois 50€ pour les patients.

16.2.2. Indemnisation

Une indemnisation de 12 euros/heure est prévue pour les témoins en compensation des contraintes liées à la recherche.

1.29 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

L'inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine ne sera pas faite dans le cadre de cette étude d'une approche diagnostique.

1.30 Obligations légales

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation le Département de la recherche Clinique et du Développement (DRCD) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

1.31 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche à risque et contraintes minimales, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

1.32 Information de l'ANSM

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

1.33 Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001 [ajouter si applicable]

Exemple de paragraphe type à ajouter si la recherche entre dans le champ de la méthodologie de référence :

L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

1.34 Demande d'autorisation auprès de la CNIL [ajouter si applicable]

Exemple de paragraphe type à ajouter si la recherche nécessite une demande d'autorisation auprès de la CNIL

Le traitement des données à caractère personnel de cette recherche n'entrant pas dans le champ d'application la méthodologie de référence MR 001, le promoteur doit obtenir une autorisation de la CNIL.

1.35 Déclaration normale auprès de la CNIL [ajouter si applicable]

Exemple de paragraphe type à ajouter si la recherche nécessite une déclaration normale auprès de la CNIL (recherche monocentrique)

S'agissant d'une recherche monocentrique se déroulant sur un seul hôpital, l'APHP en tant que promoteur de cette recherche doit effectuer une déclaration normale auprès de la CNIL.

1.36 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

17. FINANCEMENT ET ASSURANCE

1.37 Source de financement

Préciser la source de financement (PHRC, CRC HAO...).

1.38 Assurance

Conformément à l'article L.1121-10 du Code de la santé publique, les contrats d'assurance doivent garantir la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant et couvrent les conséquences pécuniaires des sinistres trouvant leur cause génératrice dans la recherche impliquant la personne humaine.

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

18. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

L'APHP devra obligatoirement être mentionnée dans les affiliations du ou des auteurs des publications qui résulteront de cette recherche et mentionner le promoteur AP-HP (DRCD) et la source de financement si votre projet résulte d'un appel d'offres (par exemple le PHRC national ou régional), et nous en adresser un exemplaire (cf. ci-dessous les modalités d'affiliation et de mention du promoteur et du financeur).

1.39 Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- *Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance*
- *Cependant, si la recherche est financée dans le cadre d'un appel d'offre interne de l'AP-HP, la première affiliation devrait être « AP-HP »*
- *Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule ;*
- *L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « AP-HP » en premier dans l'adresse suivi précisée par : AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France*

1.40 Mention du promoteur AP-HP (DRCD) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- *"The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Département de la Recherche Clinique et du Développement)"*

1.41 Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

- *S'il s'agit d'un PHRC : "The study was funded by a grant from Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 20XX (Ministère de la Santé)"*
- *S'il s'agit d'un appel d'offres interne à l'AP-HP, précisez : "The study was funded by a grant from Assistance Publique – Hôpitaux de Paris"*

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> (ajouter le n° numéro d'enregistrement quand la recherche est enregistrée).

19. BIBLIOGRAPHIE

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68.
- Ambert-Dahan, E., Gatignol, P., Lombaert, M.-C., Moreau, C., Bouccara, D., & Sterkers, O. (2013). Capacités attentionnelles auditives et presbycusie. *Revue Neurologique*, 169, A236–A237.
- Aucouturier, J.-J., Johansson, P., Hall, L., Segnini, R., Mercadié, L., & Watanabe, K. (2016). Covert digital manipulation of vocal emotion alter speakers' emotional states in a

congruent direction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(4), 948–953.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1506552113>

- Aura, K. (2012). Protocole d'évaluation du langage fondé sur le traitement de fonctions prosodiques: étude exploratoire de deux patients atteints de gliomes de bas grade en contexte péri-opératoire.
- Blake, M. L., Duffy, J. R., Myers, P. S., & Tompkins, C. A. (2002). Prevalence and patterns of right hemisphere cognitive/communicative deficits: Retrospective data from an inpatient rehabilitation unit. *Aphasiology*, 16(4–6), 537–547.
- Blake, M. L., Frymark, T., & Venedictov, R. (2013). An evidence-based systematic review on communication treatments for individuals with right hemisphere brain damage. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 22(1), 146–160.
- Bowers, D., Blonder, L., & Heilman, K. (1998). *Florida affect battery*. Center for Neuropsychological Studies, Department of Neurology Florida, USA.
- Cancelliere, A. E., & Kertesz, A. (1990). Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain and cognition*, 13(2), 133–147.
- Chokron, S., Bartolomeo, P., & Sieroff, E. (2008). La négligence spatiale unilatérale: trente ans de recherches, de découvertes, d'espoirs et (surtout) de questions. *Revue neurologique*, 164, S134–S142.
- Côté, H., Payer, M., Giroux, F., & Joanne, Y. (2007). Towards a description of clinical communication impairment profiles following right-hemisphere damage. *Aphasiology*, 21(6–8), 739–749.
- Del Fabro, É., & Desmons, C. (2014). AIRTAC 2: normalisation d'une évaluation des performances chez les patients atteints de troubles auditifs centraux.
- Dotsch, R., & Todorov, A. (2012). Reverse correlating social face perception. *Social Psychological and Personality Science*, 3(5), 562–571.

- Ferré, P., Clermont, M. F., Lajoie, C., Côté, H., Ferreres, A., Abusamra, V., ... Joannette, Y. (2009). Identification de profils communicationnels parmi les individus cérébrolésés droits: Profils transculturels. *Revista neuropsychologia latinoamericana*, 1(1), 32–40.
- Gorelick, P. B., & Ross, E. D. (1987). The aprosodias: further functional-anatomical evidence for the organisation of affective language in the right hemisphere. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(5), 553–560.
- Hoffmann, M. (2016). Right Hemisphere Syndromes. In M. Hoffmann (Éd.), *Cognitive, Conative and Behavioral Neurology: An Evolutionary Perspective* (p. 157–186). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33181-2_9
- Joannette, Y., Ska, B., & Côté, H. (2004). *Protocole MEC, Protocole Montréal d'évaluation de la communication*. Ortho éd.
- Jones, H. N., Shrivastav, R., Wu, S. S., Plowman-Prine, E. K., & Rosenbek, J. C. (2009). Fundamental frequency and intensity mean and variability before and after two behavioral treatments for aprosodia. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 17(1), 45.
- Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., & Giroud, M. (2017). L'accident vasculaire cérébral en France: patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd*, 5, 84–94.
- Leon, S. A., Rosenbek, J. C., Crucian, G. P., Hieber, B., Holiway, B., Rodriguez, A. D., ... Heilman, K. (2005). Active treatments for aprosodia secondary to right hemisphere stroke. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 42(1).
- Liu, F., Patel, A. D., Fourcin, A., & Stewart, L. (2010). Intonation processing in congenital amusia: discrimination, identification and imitation. *Brain*, 133(6), 1682–1693.
- Murray, R. F. (2011). Classification images: A review. *Journal of vision*, 11(5), 2–2.
- Myers, P. (2005). CAC Classics Profiles of communication deficits in patients with right cerebral hemisphere damage: Implications for diagnosis and treatment. *Aphasiology*, 19(12), 1147–1160.

- Neri, P. (2010). How inherently noisy is human sensory processing? *Psychonomic Bulletin & Review*, 17(6), 802–808.
- Orfei, M., Robinson, R., Prigatano, G., Starkstein, S., Rüşch, N., Bria, P., ... Spalletta, G. (2007). Anosognosia for hemiplegia after stroke is a multifaceted phenomenon: a systematic review of the literature. *Brain*, 130(12), 3075–3090.
- Park, W. J., Schauder, K. B., Zhang, R., Bennetto, L., & Tadin, D. (2017). High internal noise and poor external noise filtering characterize perception in autism spectrum disorder. *Scientific reports*, 7(1), 17584.
- Patel, A. D. (2014). Can nonlinguistic musical training change the way the brain processes speech? The expanded OPERA hypothesis. *Music: A window into the hearing brain*, 308, 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.08.011>
- Paulmann, S. (2015). The neurocognition of prosody. In *Neurobiology of language* (p. 1109–1120). Elsevier.
- Peppé, S. J. (2009). Why is prosody in speech-language pathology so difficult? *International Journal of Speech-Language Pathology*, 11(4), 258–271.
- Peretz, I., Champod, A. S., & Hyde, K. (2003). Varieties of musical disorders: the Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999(1), 58–75.
- Ponsot, E., Burred, J. J., Belin, P., & Aucouturier, J.-J. (2018). Cracking the social code of speech prosody using reverse correlation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(15), 3972–3977.
- Ringach, D., & Shapley, R. (2004). Reverse correlation in neurophysiology. *Cognitive Science*, 28(2), 147–166.
- Rosenbek, J. C., Crucian, G. P., Leon, S. A., Hieber, B., Rodriguez, A. D., Holiway, B., ... Gonzalez-rothi, L. (2004). Novel treatments for expressive aprosodia: A phase I investigation of cognitive linguistic and imitative interventions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(5), 786–793.

- Rosenbek, J. C., Rodriguez, A. D., Hieber, B., & Leon, S. A. (2006). Effects of two treatments for aprosodia secondary to acquired brain injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 43(3), 379.
- Ross, E. D. (1981). The aprosodias: Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. *Archives of Neurology*, 38(9), 561–569.
- Ross, E. D., Thompson, R. D., & Yenkosky, J. (1997). Lateralization of affective prosody in brain and the callosal integration of hemispheric language functions. *Brain and language*, 56(1), 27–54.
- Savva, G. M., & Stephan, B. C. (2010). Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia a systematic review. *Stroke*, 41(1), e41–e46.
- Shah, A. P., Baum, S. R., & Dwivedi, V. D. (2006). Neural substrates of linguistic prosody: Evidence from syntactic disambiguation in the productions of brain-damaged patients. *Brain and Language*, 96(1), 78–89.
- Spieler, J., De Pouvourville, G., & Amarenco, P. (2003). Cost of a recurrent vs. cost of first-ever stroke over an 18-month period. *European journal of neurology*, 10(6), 621–624.
- Starkstein, S. E., Jorge, R. E., & Robinson, R. G. (2010). The frequency, clinical correlates, and mechanism of anosognosia after stroke. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(6), 355–361.
- STRINGER, A. Y. (1996). Treatment of motor aprosodia with pitch biofeedback and expression modelling. *Brain Injury*, 10(8), 583–590.
- Tillmann, B., Rusconi, E., Traube, C., Butterworth, B., Umla, C., & Peretz, I. (2011). Fine-grained pitch processing of music and speech in congenital amusia. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 130(6), 4089–4096.
- Tompkins, C. A. (2012). Rehabilitation for cognitive-communication disorders in right hemisphere brain damage. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 93(1), S61–S69.

- Tuppin, P., Rivière, S., Rigault, A., Tala, S., Drouin, J., Pestel, L., ... Fagot-Campagna, A. (2016). Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 109(6–7), 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.01.011>
- Uekermann, J., Abdel-Hamid, M., Lehmkaemper, C., Vollmoeller, W., & Daum, I. (2008). Perception of affective prosody in major depression: a link to executive functions? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(4), 552–561.
- Villain, M., Cosin, C., Glize, B., Berthoz, S., Swendsen, J., Sibon, I., & Mayo, W. (2016). Affective prosody and depression after stroke: a Pilot Study. *Stroke*, 47(9), 2397–2400.
- Weill-Chounlamountry, A., Tessier, C., Soyez-Gayout, L., & Pradat-Diehl, P. (2010). Quand le cerveau trompe l'oreille: De la surdit  centrale   l'amusie.
- Wildgruber, D., Pihan, H., Ackermann, H., Erb, M., & Grodd, W. (2002). Dynamic Brain Activation during Processing of Emotional Intonation: Influence of Acoustic Parameters, Emotional Valence, and Sex. *NeuroImage*, 15(4), 856–869. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0998>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>










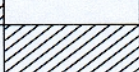


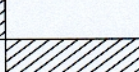
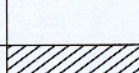
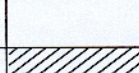
20. LISTE DES ADDENDA

Chaque addendum et le registre des versions des addenda sont joints, indépendamment du protocole. Chaque addendum peut être modifié (changement de version de l'addendum) sans modification de la version du protocole.

1.42 Liste des Investigateurs

1.43 Questionnaire ou échelle











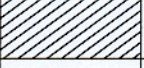
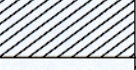
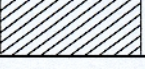
Epreuve de prosodie émotionnelle (répétition) du protocole de Montréal d'Evaluation de la Communication (MEC)

PHRASES				COMMENTAIRES
1. Jacques va sortir.				neutre <input type="checkbox"/>
2. Claire frappe à la porte.				neutre <input type="checkbox"/>
3. René lit le journal.				neutre <input type="checkbox"/>
4. Denise mange du pain.				neutre <input type="checkbox"/>
5. Claire frappe à la porte.				neutre <input type="checkbox"/>
6. Jacques va sortir.				neutre <input type="checkbox"/>
7. René lit le journal.				neutre <input type="checkbox"/>
8. Denise mange du pain.				neutre <input type="checkbox"/>
9. Claire frappe à la porte.				neutre <input type="checkbox"/>
10. Jacques va sortir.				neutre <input type="checkbox"/>
11. René lit le journal.				neutre <input type="checkbox"/>
12. Denise mange du pain.				neutre <input type="checkbox"/>

/ 4 / 4 / 4

Total : / 12

Epreuve de prosodie linguistique (compréhension) du protocole de Montréal d'Evaluation de la Communication (MEC)

PHRASES	?	•		COMMENTAIRES
1. Marie va travailler.				
2. Pierre boit du lait?				
3. Louise, garde le bébé.				
4. Jean prend du café?				
5. Marie va travailler?				
6. Pierre, bois du lait.				
7. Louise garde le bébé.				
8. Jean, prends du café.				
9. Marie, va travailler.				
10. Pierre boit du lait.				
11. Louise garde le bébé?				
12. Jean prend du café.				

/ 4

/ 4

/ 4

Total: / 12

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- | | |
|-----------------------|---|
| - La plupart du temps | 3 |
| - Souvent | 2 |
| - De temps en temps | 1 |
| - Jamais | 0 |

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- | | |
|--------------------|---|
| - Oui, tout autant | 0 |
| - Pas autant | 1 |
| - Un peu seulement | 2 |
| - Presque plus | 3 |

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- | | |
|---------------------------------------|---|
| - Oui, très nettement | 3 |
| - Oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 |
| - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas | 1 |
| - Pas du tout | 0 |

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- | | |
|---------------------------|---|
| - Autant que par le passé | 0 |
| - Plus autant qu'avant | 1 |
| - Vraiment moins qu'avant | 2 |
| - Plus du tout | 3 |

5. Je me fais du souci

- | | |
|--------------------------|---|
| - Très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Occasionnellement | 1 |
| - Très occasionnellement | 0 |

6. Je suis de bonne humeur

- | | |
|-----------------------|---|
| - Jamais | 3 |
| - Rarement | 2 |
| - Assez souvent | 1 |
| - La plupart du temps | 0 |

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- | | |
|--------------------------|---|
| - Oui, quoi qu'il arrive | 0 |
| - Oui, en général | 1 |
| - Rarement | 2 |
| - Jamais | 3 |

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- | | |
|--------------------|---|
| - Presque toujours | 3 |
| - Très souvent | 2 |
| - Parfois | 1 |
| - Jamais | 0 |

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- | | |
|-----------------|---|
| - Jamais | 0 |
| - Parfois | 1 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Très souvent | 3 |

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- | | |
|--|---|
| - Plus du tout | 3 |
| - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais | 2 |
| - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | 1 |
| - J'y prête autant d'attention que par le passé | 0 |

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- | | |
|---------------------------------|---|
| - Oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| - Un peu | 2 |
| - Pas tellement | 1 |
| - Pas du tout | 0 |

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- | | |
|-------------------------|---|
| - Autant qu'avant | 0 |
| - Un peu moins qu'avant | 1 |
| - Bien moins qu'avant | 2 |
| - Presque jamais | 3 |

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- | | |
|-------------------------|---|
| - Vraiment très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 |
| - Pas très souvent | 1 |
| - Jamais | 0 |

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- | | |
|-----------------|---|
| - Souvent | 0 |
| - Parfois | 1 |
| - Rarement | 2 |
| - Très rarement | 3 |