جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

Centre d'études doctorales : science et technique et science médicale

N d'ordre : 10/2023

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme Ghita ABOULEM

Spécialité : Neuroscience

Sujet de la thèse :

Caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez une population marocaine bilingue atteinte de Maladies Neurodégénératives

Characteristic of Arabic handwriting in a bilingual Moroccan population suffering from neurodegenerative diseases

Thèse présentée et soutenue le mercredi 15 février 2023 devant le jury composé de :

Nom et Prénom	Grade	Établissement	Qualité
MRABTI Mustafa	PES	ENSA - USMBA	Président
AALOUANE Rachid	PES	FMPDF - USMBA	Rapporteur
BENABDELJLIL Maria	PES	FMPR – UM5	Rapporteur
MEBROUK Yassine	PES	FMPO - UMP	Rapporteur
KHAISSIDI Ghizlane	PES	ENSA - USMBA	Examinateur
BELAHSEN Mohammed Faouzi	PES	FMPDF - USMBA	Directeur de thèse

Laboratoire d'accueil : Épidémiologie Recherche Clinique et santé communautaire

Établissements : École Nationale de Science Appliquée (ENSA)

Centre hospitalier universitaire Hassan II-Fès (CHU)

Laboratoire d'accueil : Épidémiologie Recherche Clinique et santé communautaire
Établissements : École Nationale de Science Appliquée (ENSA)
Centre hospitalier universitaire Hassan II-Fès (CHU)

Résumé de la thèse

Notre thèse a été menée dans le cadre du projet ENEMAR (étude de l'Écriture manuscrite dans les maladies NEurodégénératives chez des patients MARocains) qui consiste à étudier l'écriture manuscrite, la marche et la voix chez une population marocaine normale et atteinte de maladies neurodégénératives. Ce projet a eu l'accord du comité d'éthique de la recherche biomédicale de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès sous le N° 03/15 ; 10 juillet 2015 à Fès-Maroc.

L'objectif est de développer de nouvelles techniques de recherches visant à aider le praticien dans le diagnostic clinique des patients qui consultent pour des problèmes neurologiques. Notre choix s'est porté sur l'étude des caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez des patients marocains bilingues. En effet, l'écriture manuscrite est une fonction cognitive de haut niveau et qui peut être progressivement désorganisée lors des maladies neurodégénératives. De ce fait, la modification des paramètres de l'écriture semble être précoce dans les maladies neurologiques, puisque l'entourage des patients remarque souvent une réticence à écrire spontanément et une modification du graphisme. En nous basant sur des études déjà faites dans ce domaine, nous nous sommes rendu compte que les travaux de recherche ont été menés sur diverses langues (latin, hébreux, tchèque, espagnole, etc.) et que la langue arabe est encore un terrain vierge. Notre étude est de ce fait la première menée sur la langue arabe à des fins diagnostiques (en tous cas à notre connaissance). Nous avons dans un premier temps conçu notre propre base de données de sujets normaux sains et des patients atteints de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson). Ensuite, nous avons fait une comparaison des caractéristiques de l'écriture entre les sujets contrôles et nos deux groupes de patients Alzheimer et Parkinsonien ; ceci afin de dégager les caractéristiques les plus discriminantes et qui nous permettent de différencier nos trois groupes de participants dans le but de faire une classification ainsi qu'une caractérisation, grâce à l'extraction des données recueillies à l'aide d'une tablette graphique. En effet, compte tenu de l'évolution rapide de la technologie et des techniques d'intelligence artificielle, nous avons voulu créer un système d'aide intelligent permettant la caractérisation du geste graphique et permettant de mettre à disposition du praticien un outil simple et efficace lors d'une simple consultation médicale. Ceci pourrait être un biomarqueur précoce de ces maladies qui évoluent insidieusement.

Nos résultats sont très encourageants et nous ont permis de différencier notre population saine de notre population malade. Ensuite, nous avons pu dégager les principales caractéristiques nous permettant de différencier nos groupes de participants. A la fin, à l'aide d'une technique de classification, nous avons atteint une précision de classification globale de 80% sur notre groupe de patients Parkinsoniens.

Mots clés : écriture manuscrite, maladies neurodégénératives, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, tablette graphique, langue arabe, caractéristiques de l'écriture, système intelligent, biomarqueur

Résumé

Notre thèse a été menée dans le cadre du projet ENEMAR (étude de l'Écriture manuscrite dans les maladies NEurodégénératives chez des patients MARocains) qui consiste à étudier l'écriture manuscrite, la marche et la voix chez une population marocaine normale et atteinte de maladies neurodégénératives. Ce projet a eu l'accord du comité d'éthique de la recherche biomédicale de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès sous le N° 03/15 ; 10 juillet 2015 à Fès-Maroc.

L'objectif est de développer de nouvelles techniques de recherches visant à aider le praticien dans le diagnostic clinique des patients qui consultent pour des problèmes neurologiques. Notre choix s'est porté sur l'étude des caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez des patients marocains bilingues. En effet, l'écriture manuscrite est une fonction cognitive de haut niveau et qui peut être progressivement désorganisée lors des maladies neurodégénératives. De ce fait, la modification des paramètres de l'écriture semble être précoce dans les maladies neurologiques, puisque l'entourage des patients remarque souvent une réticence à écrire spontanément et une modification du graphisme. En nous basant sur des études déjà faites dans ce domaine, nous nous sommes rendu compte que les travaux de recherche ont été menés sur diverses langues (latin, hébreux, tchèque, espagnole, etc.) et que la langue arabe est encore un terrain vierge. Notre étude est de ce fait la première menée sur la langue arabe à des fins diagnostiques (en tous cas à notre connaissance).

Nous avons dans un premier temps conçu notre propre base de données de sujets normaux sains et des patients atteints de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson). Ensuite, nous avons fait une comparaison des caractéristiques de l'écriture entre les sujets contrôles et nos deux groupes de patients Alzheimer et Parkinsonien ; ceci afin de dégager les caractéristiques les plus discriminantes et qui nous permettent de différencier nos trois groupes de participants dans le but de faire une classification ainsi qu'une caractérisation, grâce à l'extraction des données recueillies à l'aide d'une tablette graphique. En effet, compte tenu de l'évolution rapide de la technologie et des techniques d'intelligence artificielle, nous avons voulu créer un système d'aide intelligent permettant la caractérisation du geste graphique et permettant de mettre à disposition du praticien un outil simple et efficace lors d'une simple consultation médicale. Ceci pourrait être un biomarqueur précoce de ces maladies qui évoluent insidieusement.

Nos résultats sont très encourageants et nous ont permis de différencier notre population saine de notre population malade. Ensuite, nous avons pu dégager les principales caractéristiques nous permettant de différencier nos groupes de participants. A la fin, à l'aide d'une technique de classification, nous avons atteint une précision de classification globale de 80% sur notre groupe de patients Parkinsoniens.

Mots clés : *écriture manuscrite, maladies neurodégénératives, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, tablette graphique, langue arabe, caractéristiques de l'écriture, système intelligent, biomarqueur.*

Abstract

Our thesis was carried out within the framework of the ENEMAR project (study of handwriting in NEurodegenerative diseases in Moroccan patients) which consists in studying handwriting, walking and voice in a normal Moroccan population suffering from degenerative diseases. This project received the agreement of the biomedical research ethics committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Fez under No. 03/15; July 10, 2015 in Fez-Morocco.

The aim is to develop new research techniques helping the practitioner in the clinical diagnosis of patients who consult for neurological problems. Our choice was the study of the characteristics of Arabic handwriting in bilingual Moroccan patients. Indeed, handwriting is a high-level cognitive function that can be progressively disorganized during degenerative diseases. As result, the modification of the parameters of writing seems to be early in neurological diseases since the patients relative often notices a reluctance to write spontaneously and an alteration of the graphics. Based on studies already done in this area, we realized that research work has been carried out on various languages (Latin, Hebrew, Czech, Spanish, etc.) and that the Arabic language is still virgin territory. Our study is therefore the first conducted on the Arabic language for diagnostic purposes (to our knowledge).

We first designed our own database of healthy normal subjects and patients with degenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). Then, we made a comparison of the characteristics of writing between the control subjects and our two groups of Alzheimer's and Parkinson's patients. The aim was to identify the most discriminating characteristics, and which allow us to differentiate our three participants groups to make a classification as well as a characterization, thanks to the extraction of the data collected using a graphic tablet. Indeed, given the quick evolution of technology and artificial intelligence techniques, we wanted to create an intelligent assistance system allowing the characterization of the graphic gesture and making it possible to provide the practitioner with a simple and effective tool. during a simple medical consultation. This could be an early biomarker of its insidiously evolving diseases.

Our results are very encouraging and have allowed us to differentiate our healthy population from the sick one. Then, we were able to identify the main characteristics allowing us to differentiate our groups of participants. And in the end, using a classification technique, we achieved an overall classification accuracy of 80% on our group of Parkinsonian patients.

Keywords: *handwriting, degenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, graphic tablet, Arabic language, characteristics of writing, intelligent system, biomarker.*

Remerciements

*Je tiens à remercier mon cher Professeur **BELAHSEN Mohammed Faouzi**, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit aussi remercié pour sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'il m'a prodiguée. C'est à ses côtés que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire.*

*Je remercie Monsieur MRABTI Mustafa et Madame **KHAISSIDI Ghizlane**, professeurs à l'ENSA de Fès pour leur soutien continu et leur gentillesse. Cette thèse est le fruit d'une collaboration de plus de 6 années avec eux.*

*J'exprime ma gratitude à Monsieur **AALOUANE Rachid**, Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse mais également pour sa confiance et ses encouragements au quotidien. C'est en partie grâce à lui que ce travail a pu avoir lieu.*

*J'adresse tous mes remerciements à Madame **BENABDELJLIL Maria**, Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, ainsi qu'à Monsieur MABROUK Yassine, Professeur à la faculté de médecine et de pharmacie de Oujda, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.*

Tous mes remerciements à l'équipe du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès pour leur amabilité et leur bonne humeur. Merci d'avoir accepté de participer à cette étude.

Merci à ma chère Aouraghe Ibtissam pour son professionnalisme et sa bonté.

Dédicaces

A mes chers parents MAJDA et DRISS

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon cher mari SIMOHAMED

Merci d'avoir donné un sens à ma vie.

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.

Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant Dieu le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite.

Je t'aime tout simplement.

A Mon petit brin d'amour 'HADI'

Avant même que mes yeux ne te voient, mon amour et mon affection pour toi n'ont pas cessé de s'accroître de jour en jour. Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.

Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant. A toi mon fils, je dédie cette thèse. Que Dieu te protège.

A ma Sœur SALMA et mon frère MIMO

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous deux mes chers.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

A mes très chers JAD, SOPHIA , ABDELLAH et toutes mes amies…

Table des matières

Résumé 1
Liste des figures 8
Liste des tableaux 10
Liste des annexes 11
Liste des abréviations 12
Chapitre 1 : Introduction générale 13
1.1. Introduction 14
1.2. Contribution de la thèse 15
1.3. Organisation du manuscrit 16
Chapitre 2 : État de l'art – Écriture manuscrite dans les maladies neurodégénératives 18
2.1. Introduction 19
2.2. Rappel sur les maladies neurodégénératives étudiées 20
2.2.1 Maladie d'Alzheimer 20
2.2.2 Maladie de Parkinson 22
2.3. Organisation fonctionnelle et anatomique de l'écriture 25
2.3.1 Organisation fonctionnelle de l'écriture 25
2.3.2 Organisation anatomique de l'écriture 27
2.4. Écriture manuscrite : atteinte précoce ou tardive ? Évaluation cinématique de l'écriture manuscrite 27
2.5. Conclusion 29
Chapitre 3 : Méthodologie générale 30
3.1. Introduction 31
3.2. Participants 31
3.3. Modalités d'acquisition 32
3.4. Équipement et tâches 35
3.5. Choix des tâches d'écriture demandées 37
3.6. Tâche demandée 38
3.7. Déroulement de la passation et tâches proposées 39
3.8. Mesures cinématiques recueillis 40
3.9. Stratégie d'analyse 41

3.10. Analyse et extraction des données 41
3.10.1. Analyse des données 41
3.10.2. Méthode d'extraction de données & paramètres statistiques calculés 42
3.11. Concept et exploitation des données 44
3.11.1. Le clustering 44
3.11.2. L'analyse en composante principale (ACP) 45
3.12. Conclusion 46
Chapitre 4 : Caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer 47
4.1. Introduction 48
4.2. Méthodologie spécifique 49
4.2.1. Participants 49
4.2.2. Tâche d'écriture manuscrite utilisée 51
4.2.3. Analyses statistiques 52
4.3. Résultats 52
4.3.1 Données sociodémographiques et cliniques 52
4.3.2. Synthèse clinique et neuropsychologique 53
4.3.3. Les mesures cinématiques 54
4.3.3.1. Analyse globale 54
4.3.3.2. Visualisation des clusters dégagés 55
4.3.3.3. Étude du jerk en fonction du temps en air 56
4.3.3.4. Étude de la pression en fonction de la vitesse 57
4.3.3.5. Étude de l'accélération en fonction de la pression 58
4.3.3.6. Étude de la vitesse en fonction du temps sur tablette 59
4.3.4 Analyse visuelle des images du texte par paramètres 59
4.3.4.1. Temps en air : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle 60
4.3.4.2 Vitesse : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle 61
4.3.4.3. Pression : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle 61
4.3.4.4 Mesures cinématiques en fonction du MMSE 62
4.3. Discussion 64
4.3.1. Accélération 65

4.3.2. Vitesse 65
4.3.3. Temps en air 65
4.3.4. Temps sur papier 66
4.3.5. Pression (paramètre combiné) 66
4.4. Conclusion 69
Chapitre 5 : Caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez les patients atteints de maladie de Parkinson 70
5.1. Introduction 71
5.2. Méthodologie spécifique 72
5.2.1. Participants 72
5.2.2. Modalités d'acquisition des MP 73
5.2.3. Éléments cliniques et neuropsychologiques 73
5.2.4. Tâches d'écriture étudiées 74
5.2.5. Extraction des paramètres 75
5.2.6. Analyse des données 75
5.3. Résultats 76
5.3.1. Données socio-démographiques et cliniques des patients MP 76
5.3.2. Données cliniques et neuropsychologiques 76
5.3.3. Visualisation des clusters dégagés 77
5.3.4. Paramètres cinématiques discriminants 78
5.4. Discussion 81
5.5. Conclusion 85
Chapitre 6 : État actuel de la base de données recueillie 86
6.1. Introduction 87
6.2. Base de données finale 87
6.3. Synthèse 89
6.4. Conclusion 90
Chapitre 7 : Conclusion et perspectives 91
Bibliographie **96**

Liste des figures

Figure 1. Schéma expliquant les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires . 21
Figure 2. Anatomie des noyaux gris centraux 24
Figure 3. Modèle fonctionnel de la lecture et de l'écriture, d'après Croisile 26
Figure 4. Organigramme montrant les principales étapes d'acquisition des SC 35
Figure 5. 5a. Tablette graphique Wacom Intuos Pro 36
Figure 6. tablette Wacom avec feuille lors d'une acquisition 36
Figure 7. Feuille d'acquisition avec les dix tâches demandées 38
Figure 8. 8a. Modèle général de la feuille d'acquisition avec les 7 cadrans de gauche à droite ; 8b. Modèle avec le texte en arabe à recopier sur le cadran numéro 1 38
Figure 9. Texte en arabe imposé, extrait du compte de « Joha » 40
Figure 10. Visualisation de 3 clusters générés sur les deux premiers axes de l'ACP (points rouges : SC, points bleu et vert : MP). Axe1 et 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres (quantitatifs et qualitatifs) utilisés pour décrire la population 45
Figure 11. Fiche d'exploitation des données propre aux MA 50
Figure 12. Image de texte copié sur feuille d'acquisition posée au-dessus de la tablette Wacom chez un MA 51
Figure 13. Visualisation de la vitesse de l'écriture manuscrite chez un MA 51
Figure 14. Organigramme montrant les principales étapes d'acquisition des MA 54
Figure 15. Classification de MA et des SC (point bleu : SC, point rose : MA) . L'axe1 et l'axe 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres utilisés pour décrire la population 55
Figure 16. Jerk (Jx en mm/s3) en fonction du temps en air (en min) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC) 56
Figure 17. Pression (en Pa) en fonction de la Vitesse (Vx en mm/s) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC) 57
Figure 18. Accélération (Ax en mm/s2) en fonction de la Pression (Pa) chez les SC et MA .. 58
Figure 19. Vitesse (Vx en mm/s) en fonction du temps sur tablette (en min) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC) 59

Figure 20. La mesure ‘temps en air’ chez deux participants des deux groupes SC et MA (la couleur rouge correspond à la trajectoire du stylet en air) 60
Figure 21. La vitesse chez deux participants des deux groupes SC et MA..... 61
Figure 22. La pression chez deux participants des deux groupes SC et MA (Plus la pression est basse plus la couleur du texte s’approche du bleu) 61
Figure 23. Vitesse (velocity en mm/s) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC) 62
Figure 24. Accélération (mm/s2) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC) 63
Figure 25. Temps sur papier (on paper time en min) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)..... 63
Figure 26. temps en air (in air time en min) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)..... 64
Figure 27. Organigramme montrant les principales étapes d’acquisition des MP..... 74
Figure 28. Visualisation de la vitesse tangentielle chez un SC..... 74
Figure 29. Classification de MP et des SC selon l’âge, le niveau d’étude, le stade de la maladie et la fréquence d’écriture (point bleu : SC, point rouge: MP) . L’axe 1 et l’axe 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres utilisés pour décrire la population 77
Figure 30. Projection ACP des trois clusters générés selon l’âge et le niveau d’étude par K-Means sur les deux premières composantes principales (axe1 et 2). 77
Figure 31. Classification de la vitesse en fonction de l’accélération des 28 SC et 28 MP (points bleu: SC, points orange: MP) selon x (figure de gauche) et selon y (figure de droite) 80
Figure 32. Classification de la vitesse en fonction de l’accélération des 28 SC et 28 MP (points bleu: SC, points orange: MP) selon x (figure de gauche) et selon y (figure de droite) 80
Figure 33. Classification de l’accélération en fonction du jerk des 28 SC et 28 MP..... 80
Figure 34. Histogramme du nombre de participants en fonction du profil neurologique et cognitif..... 88
Figure 35. Camembert représentant le genre et la latéralité manuelle des participants 88
Figure 36. Distribution de l’âge des participants selon le profil cognitif..... 89

Liste des tableaux

Tableau 1. Épreuves neuropsychologiques proposées 34
Tableau 2. Mesures cinématiques chez les participants recueillis 41
Tableau 3. Paramètres calculés au niveau des segments générés..... 43
Tableau 4. Données socio-démographiques et cliniques..... 52
Tableau 5. Moyennes et écarts-types des mesures cinématiques chez les participants : MA vs SC *p < .05 ; **p < .001..... 55
Tableau 6. Tableau comparative des trois études menées en trois langues (arabe, hébreu, espagnol) des principales mesures cinématiques significatives et non-significatives étudiées chez les SC vs MA 68
Tableau 7. Caractéristiques démographiques et cliniques des participantes SC et MP 76
Tableau 8. Moyennes et écarts-types des mesures cinématiques chez les participants : MP vs SC (*p < 0.05) 79
Tableau 9. Nombre exact des participants selon leurs profils cognitifs..... 88

Liste des annexes

Annexe 1 : Accord du comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès (CEHUF) sous le chiffre N° 03/15 le 10 juillet 2015 à Fès-Maroc

Annexe 2 : Consentement écrit, préétabli dans l'étude qui a obtenu l'accord du comité d'éthique local

Annexe 3 : Test du Mini Mental State Examination (MMSE)

Annexe 4 : Fiche d'exploitation

Annexe 5 : Fiche de collecte des données personnelles et médicales

Annexe 6 : Test de Grober et Buschke 'RL RI-16'

Annexe 7 : Test de la mémoire de travail de la batterie MEM III

Annexe 8 : Batterie rapide d'évaluation frontale

Annexe 9 : Test de l'horloge

Annexe 10 : Test du Cube

Annexe 11 : Test des fluences catégorielles

Annexe 12 : Test d'évaluation de praxies gestuelles

Annexe 13 : Échelle Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS moteur)

Annexe 14 : Échelle de Hoehn et Yahr

Annexe 15 : Texte de Joha

Liste des abréviations

ACP	Analyse en composante principale
ANOVA	Analyse de variance
AVC	Accident vasculaire cérébral
CEHUF	Comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès
CHU	Centre hospitalier universitaire
DSM-5:	American Psychiatric Association DSM-5
DTA	Démence type Alzheimer
ENEMAR	Étude de l'Écriture manuscrite dans les maladies Neurodégénératives chez des patients MARocains
ENSA	École Nationale des Science Appliquées
ERESC	Laboratoire d'Épidémiologie, Recherche clinique et Santé Communautaire
FMPF	Faculté de médecine et de pharmacie de Fès
IRM	Imagerie par raisonnante magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LIPI	Laboratoire d'informatique et de physique interdisciplinaire
MA	Maladie d'Alzheimer (MA)
MCI	Mild Cognitif Impairement
MMSE	Mini Mental State Examination
MN	Maladies neurodégénératives
MP	Maladie de Parkinson (MP)
PC	Paramètres Cinématique
PM	Paramètres Mécanique
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
PT	Paramètres spatio-temporelle
SC	Sujet contrôle
TC	Traumatismes crâniens
TNS	Texte non segmenté
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Chapitre 1 : Introduction générale

1.1. Introduction

Les maladies neurodégénératives regroupent toutes les pathologies affectant le système nerveux central. Elles sont souvent insidieuses et conduisent à un état de mort neuronal certain. Elles constituent actuellement un défi pour le système de santé public. Leur gravité et leur impact sur la qualité de vie des personnes poussent les chercheurs à se mobiliser dans le sens de la recherche de nouveaux biomarqueurs afin de contribuer à un diagnostic précoce, un suivi adéquat et une prise en charge adaptée. Parmi les maladies les plus répandues on retrouve la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par un déclin progressif et insidieux des fonctions cérébrales et cognitives. Ce déclin est irréversible et amène le patient, dans les stades démentiels avancés, à une perte d'autonomie totale. Les troubles cognitifs se manifestent dès les stades les plus précoces de la maladie.

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative répandue. Même si ce sont rarement les troubles cognitifs qui poussent le malade à consulter, ils peuvent devenir invalidants et font partie intégrante de la symptomatologie.

L'écriture manuscrite est une fonction cognitive de haut niveau qui requière un contrôle moteur fin, une planification mentale du geste graphique et une coordination main-œil précise. De ce fait, la moindre détérioration du geste graphique que ce soit au niveau qualitatif (taille des lettres par exemple) ou quantitatif (exemple de la lenteur graphomotrice) peut amener le clinicien à suspecter une probable cause affectant les fonctions cognitives cérébrales. Cette détérioration graphomotrice peut affecter les malades précocement avant même le déclenchement des premiers symptômes. Ceci peut se révéler un marqueur important de plusieurs maladies neurodégénératives.

Dans la littérature, plusieurs études montrent des corrélations significatives entre le déclin cognitif dû à une probable maladie neurodégénérative telle que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson ; et la détérioration des caractères qualitatifs et quantitatifs de l'écriture manuscrite.

C'est dans cette optique que nous avons décidé, lors de cette thèse, de mener une étude sur l'analyse en ligne de l'écriture manuscrite arabe à des fins de diagnostic. Nous avons essayé de dégager les caractéristiques dynamiques les plus discriminantes afin de nous permettre dans un premier temps de différencier des sujets sains (appelés sujets contrôles), des patients atteints

de la maladie d'Alzheimer. Ensuite nous avons effectué la même analyse chez des malades atteints de la maladie de Parkinson. Cette analyse en ligne de l'écriture manuscrite, malgré son caractère invisible, a été précieuse et riche en information. Elle nous a permis de dégager des caractéristiques propres à la langue arabe et nous a aidés à séparer nos trois groupes de participants.

1.2.Contribution de la thèse

L'objectif de cette thèse est de trouver de nouvelles techniques en complément des analyses biologiques, radiologiques et neuropsychologiques, permettant au clinicien de détecter précocement l'installation insidieuse d'un déclin cognitif ou moteur. Nous nous sommes basés sur les nouvelles techniques de recherche en intelligence artificielle afin d'analyser, avec précision, toutes les caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez une population marocaine et ainsi dégager les mesures les plus discriminantes lors de 2 affections neurodégénératives (MA, MP).

Notre projet est basé sur la proposition de plusieurs paradigmes de classification permettant de différencier les personnes saines, des patients atteints de maladies neurodégénératives (MA ; MP). En complément de ce qui est proposé en littérature, nous avons voulu :

- Créer une base de données de la population marocaine saines contenant toutes les informations cliniques, sociodémographiques, ainsi que les caractéristiques cinématiques, mécanique et spatio-temporelle de l'écriture manuscrite arabe.
- Créer un système de prédiction à partir du traitement des caractéristiques de l'écriture arabe.
- Utiliser les caractéristiques cinématiques et spatio-temporelles de l'écriture arabe afin de caractériser les MA et les MP.
- Enrichir la base de données avec les résultats relevés chez les patients atteints de pathologies neurodégénératives. Nous avons commencé par acquérir, extraire et traiter les caractéristiques de l'écriture arabe chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et de maladie de Parkinson. Nous avons également commencé à préparer des protocoles d'acquisition des malades atteints de la sclérose en plaque mais également des patients atteints de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie. Ceci dans le but d'élargir la base de données actuelle et de fournir

plusieurs caractéristiques de l'écriture arabe chez plusieurs profils de personnes malades.

- Développer une nouvelle approche d'aide au diagnostic clinique basée sur les techniques d'intelligence artificielle et qui pourrait être un nouveau biomarqueur dans le domaine médical.

Cette thèse a vu le jour suite aux réunions de l'équipe du service de neurologie su CHU Hassan II de Fès et des professeurs de l'école nationale des sciences appliquées de Fès (ENSA) dans le cadre du projet ENEMAR (étude de l'Écriture manuscrite dans les maladies NEurodégénératives chez des patients MARocains (ENEMAR). Ce projet résulte de la collaboration entre le laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire (ERESC) de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès (FMPF) et le laboratoire d'informatique et de physique interdisciplinaire (LIPI- ENSF). Il a été initié après avoir obtenu l'accord du comité d'éthique de la FMPF sous le chiffre N° 03/15 le 10 juillet 2015 à Fès-Maroc.

Ce projet inclut trois axes de recherche : l'écriture, la marche et la voix. Nous avons choisi d'étudier les caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez une population marocaine.

1.3.Organisation du manuscrit

La maladie d'Alzheimer (MA) est la démence neurodégénérative la plus courante chez les sujets âgés. Cliniquement, elle se caractérise par un déclin cognitif progressif contribuant à une certaine invalidité et une dépendance au quotidien (3). Au cours de la maladie, on observe une détérioration progressive des fonctions cognitives telles que la mémoire, le langage et les praxies. Cette dégradation progressive des processus cognitifs suggère également une altération du langage oral et écrit, à savoir le geste graphique. Selon les estimations, il existe 27 millions de personnes atteintes de la MA dans le monde entier. Et compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, il est prévu que d'ici 2050, il y aura 115 millions de personnes atteintes de MA dans le monde (4).

Nous avons organisé notre thèse en sept chapitres principaux.

Le chapitre 1 d'introduction générale.

Le chapitre 2 expose l'ensemble des définitions issues de la littérature sur les maladies neurodégénératives globales. Nous avons par la suite fait un rappel global sur la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson qui sont les principales pathologies étudiées lors de ce travail de recherche. Nous avons ensuite parler de l'organisation fonctionnelle cérébrale de l'écriture manuscrite.

Le chapitre 3 propose les matériels et méthodes utilisés. Nous avons détaillé la population étudiée, les modalités d'acquisition ainsi que le choix des tâches demandées. Nous avons également présenté la méthode d'extraction de données utilisées en se basant sur celles issues de la littérature.

Le chapitre 4 est consacré à l'étude des principales caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez les patients Alzheimer. Nous avons présenté les différences significatives entre les MA et les SC par les analyses statistiques. Nous avons également fait une étude d'analyse visuelle sur les manuscrits des patients et les avons comparés aux SC.

Le chapitre 5 traite la maladie de Parkinson et les caractéristiques dynamiques essentielles dégagées. L'analyse des résultats a été faite grâce à plusieurs techniques de traitement des données.

Le chapitre 6 résume l'ensemble de la base de données actuelle. Il présente un état des lieux de la base de données recueillies.

Le chapitre 7 dévoile les principales perspectives et conclut sur l'ensemble des résultats obtenus lors de ce travail de thèse.

Chapitre 2 : État de l'art – Écriture manuscrite dans les maladies neurodégénératives

2.1. Introduction

Les maladies neurodégénératives (MN) touchent un très grand nombre de personnes dans le monde, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson étant les plus courantes, et on s'attend à ce que leur incidence augmente considérablement au cours des prochaines décennies. Malheureusement, ces maladies sont incurables, mais un diagnostic précoce peut aider à mieux gérer leurs symptômes et leur évolution ; et si des médicaments qui influent sur l'évolution de ces maladies sont en cours d'essais cliniques multiples, ils s'intéressent essentiellement aux phases précoces de la maladie. Ces aspects expliquent l'importance de développer des systèmes d'aide au diagnostic précoce des maladies neurodégénératives (MN). L'écriture manuscrite est l'une des capacités affectées par ces maladies (1). Pour cette raison, les chercheurs ont également étudié la possibilité d'utiliser les altérations de l'écriture manuscrite causées par les MN comme signes de diagnostic.

Les MN se réfèrent à un dysfonctionnement progressif des neurones du cerveau. Ils affectent des millions de personnes dans le monde, en particulier la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson qui sont les plus courantes avec une incidence plus élevée au cours des prochaines années (2). L'exploration de ces pathologies vise à établir un diagnostic précoce pouvant aider les patients à surmonter l'évolution de leur maladie. L'écriture manuscrite est une fonction fréquemment altérée au cours de ces pathologies. Pour cette raison, les recherches actuelles visent à étudier la relation entre l'altération des fonctions cognitives de haut niveau (telles que l'écriture manuscrite) et son retentissement sur la vie quotidienne des individus leur causant une perte d'autonomie partielle ou globale.

Le concept de démence se réfère à un syndrome clinique caractérisé par une déficience cognitive acquise qui retentit sur l'exercice adéquat des activités de la vie quotidienne des individus.

De même, la maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente, qui affecte plus de 6 millions de personne dans le monde (5). Les troubles moteurs provoqués par cette maladie sont précoces et peuvent retentir sur la qualité de vie et les activités quotidiennes en provoquant des troubles du tonus (rigidité), des tremblements en particulier des mains et un ralentissement des mouvements (bradykinésie) (6). Les troubles cognitifs dans cette pathologie sont susceptibles de survenir, à bas bruit, dès les stades précoces de la maladie (7). En premier lieu, les principales manifestations cognitives consistent en un ralentissement des capacités intellectuelles ainsi que des difficultés à organiser et gérer les

activités. En terme neuropsychologique, il est question de ralentissement dans la vitesse de traitement des informations et de syndrome dysexécutif.

L'écriture manuscrite est un processus cognitif de haut niveau. Il résulte de l'interaction de plusieurs facteurs du développement cognitifs, linguistiques, et psychomoteurs. De nombreux travaux (8, 9) ont soulevé des changements dans les caractéristiques graphiques et cinématiques de l'écriture. Si l'âge ne modifie pas les paramètres lexicaux et syntaxiques du langage, il peut cependant modifier sa structure spatiale, notamment la pression et la vitesse. De nombreuses pathologies neurodégénératives se caractérisent par une désorganisation progressive de l'écriture. Les pathologies les plus étudiées dans ce domaine sont la MP et la MA. Ces altérations de l'écriture se voient à différents stades. Dans la MA, le geste graphique se dégrade ainsi que la construction spatiale (10). De ce fait, la détérioration de celle-ci est un signe de dysfonctionnement dans l'une des sphères cognitives telles que le programme moteur fin.

Dans ce chapitre, nous évoquerons les principales définitions, manifestations médicales et neuropsychologiques des deux maladies neurodégénératives choisies. Nous ferons le point sur les principales altérations cognitives et motrices retentissant sur l'écriture manuscrite et de l'état de l'art dans ce domaine.

2.2. Rappel sur les maladies neurodégénératives étudiées

2.2.1 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1907. C'est une maladie responsable d'une démence progressive. Elle entraîne une perte de mémoire, des troubles cognitifs et, à un stade avancé, une détérioration de la motricité et un retrait des contacts sociaux. L'évolution se fait vers un déclin de l'ensemble des fonctions cognitives (11).

La maladie d'Alzheimer, malgré son caractère hétérogène, renvoie à une dégradation progressive et irréversible des fonctions intellectuelles et cognitives. Les défaillances de la mémoire viennent au premier plan avec la désorientation temporo-spatiale et avec la déconstruction de la pensée et du langage. A ce tableau clinique, s'ajoutent les difficultés de concentration, d'attention, les troubles du jugement, les troubles moteurs et praxiques ainsi que la perte d'autonomie (12).

La maladie d'Alzheimer (MA), encore difficile à diagnostiquer, est due à l'installation progressive de dysfonctionnement lésionnel, qui reste asymptomatique et insidieuse durant plusieurs années. Ces lésions se situeraient initialement et principalement dans des territoires corticaux de la région temporale interne, plus précisément dans le cortex entorhinal et transentorhinal. En effet, le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer examiné après leur décès comporte deux typologies de lésions : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces deux lésions sont associées, chacune d'elles, à une protéine : les dépôts amyloïdes au *peptide ß amyloïde*, et les dégénérescences neurofibrillaires à la *protéine tau phosphorylée* (13).

Sous l'effet des facteurs génétiques et environnementaux, la protéine ß amyloïde (présente naturellement dans le cerveau) s'accumule avec l'âge pour former à terme des dépôts amyloïdes. L'accumulation de ce peptide amyloïde produit une toxicité pour les cellules nerveuses, augmentant ainsi la phosphorylation d'une protéine de structure des neurones, la protéine tau. Par effet de cascade, La phosphorylation de la protéine tau engendre ensuite une désorganisation de la structure des neurones et une dégénérescence dite « neurofibrillaire ». Ce processus hypothétique se nomme la « cascade amyloïde ». Au terme de ce processus lent et prenant plusieurs années sans manifestations symptomatiques, les cellules nerveuses sont détruites (14).

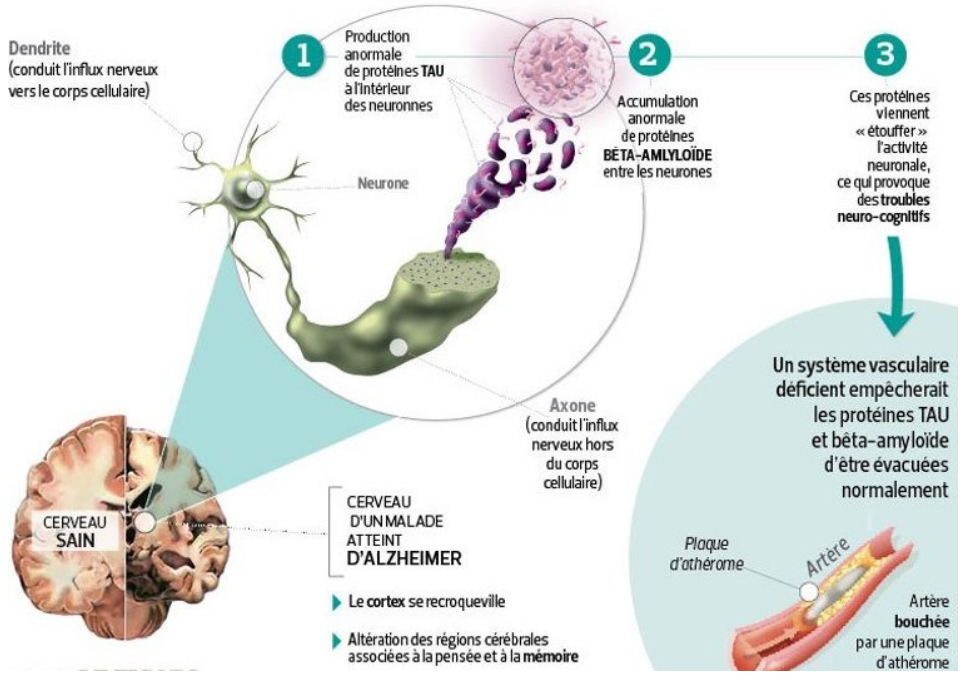


Figure 1. Schéma expliquant les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (15)

Un des éléments clés dans la décision en santé publique est l'épidémiologie de ces maladies ainsi que la connaissance des affections et leurs déterminants. Selon les estimations 50 millions de personnes atteintes de démences dans le monde d'après l'OMS et 152 millions à l'horizon 2050, parmi lesquelles 60 à 70% sont atteintes de MA (référence internet). Au Maroc le nombre de MA est estimé à 200.000 cas et les projections épidémiologiques sont de 280.000 cas en 2030 et de 400.000 cas en 2050 (16).

La dégradation progressive des processus cognitifs dans la maladie d'Alzheimer suggère également une altération du langage oral et écrit. Alois Alzheimer avait déjà fait état de difficultés d'écriture manuscrite lorsqu'il décrivit le premier patient atteint de MA en 1907 : « lorsqu'elle écrivait, elle dupliqua la même syllabe et en oublia d'autres, en général, finit très rapidement par s'arrêter » (17). L'évolution des altérations graphiques dans la MA a été décrite en 1989 (18) et comprenait les perturbations lexico-sémantiques au début de la maladie, les altérations devenant de plus en plus phonologiques à mesure que la démence devenait plus sévère.

L'écriture manuscrite est une activité humaine complexe impliquant un mélange complexe de composantes cognitives, kinesthésiques et motrices perceptuelles (19), notamment la perception visuelle et kinesthésique, la planification motrice, la coordination œil-main, l'intégration visuo-motrice et la dextérité manuelle (20). Le processus d'écriture manuscrite pourrait donc être altéré avec l'âge et dans les maladies provoquant une démence comme la MA. L'étude de l'écriture manuscrite pourrait constituer un élément de diagnostic supplémentaire.

2.2.2 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative fréquente. Elle est au deuxième rang des maladies dégénératives après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence en augmentation lui donne un lourd poids socio-économique. Elle atteindrait 1.9% des sujets âgés de plus de 65 ans (21).

L'incidence et de l'ordre de 17 cas pour 100 000 habitants par an. (22).

L'âge moyen de début est entre 58 et 62 ans ; dans 10% des cas le début est précoce avant 40 ans. Avant 20 ans, la maladie est de forme juvénile.

Les éléments de la triade parkinsonienne (tremblement, rigidité, akinésie) constituent les signes initiaux les plus fréquents (23).

Un syndrome parkinsonien est un syndrome moteur caractérisé par la présence d'une akinésie associée à au moins l'un des symptômes suivants : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale ou instabilité posturale (24).

- Le tremblement de repos unilatéral est le signe initial le plus classique constaté dans 70% des cas. Il débute classiquement aux membres supérieurs (l'index, le pouce, la main) et intéresse parfois de façon isolé le pied.

- Le début par un syndrome akinéto-hypertonique isolé est plus insidieux dans 20 à 30% des cas. Elle se traduit selon les cas par une perte du balancement d'un bras à la marche, parfois par une simple fatigabilité à la marche avec l'impression d'un pied qui traine, enfin sous forme d'une micrographie. Cette micrographie qui signe l'akinésie altère l'amplitude de l'écriture manuscrite et peut être le premier symptôme de la maladie.

- Au stade initial de la maladie, les troubles de la posture et de la marche sont rarement constatés, sauf quand l'akinésie prédomine aux membres inférieurs.

Des formes initiales ont été rapportées telles qu'un déficit de l'odorat par atteinte du noyau du nerf olfactif ou de trouble de comportement en sommeil paradoxal, liés à des lésions touchant les systèmes non dopaminergiques. Ces symptômes peuvent précéder les troubles moteurs de plusieurs années.

La variabilité des symptômes d'un patient à un autre définissant le syndrome parkinsonien demande une évaluation clinique rigoureuse des signes de la triade classique. Par ailleurs, les troubles cognitifs sont tardifs (démence parkinsonienne) et font partie intégrante de la symptomatologie, pouvant devenir invalidants avec l'évolution de la maladie. Plusieurs auteurs (25) ont rapporté une prévalence des troubles cognitifs de près de 93% dans une population de patients parkinsoniens. Au fil de l'évolution de la MP, plus la maladie sera handicapante plus l'écriture sera altérée d'abord par les troubles moteurs (akinésie, rigidité) puis par l'apparition de démence.

Rappel anatomique

Les noyaux gris centraux sont des formations de substance grise situées au sein de la substance blanche hémisphérique. Ils se composent principalement du noyau caudé, du putamen et du pallidum, auxquels s'ajoutent le noyau subthalamique et la substantia nigra. Le noyau caudé et le putamen forment le striatum (22) (figure 2).

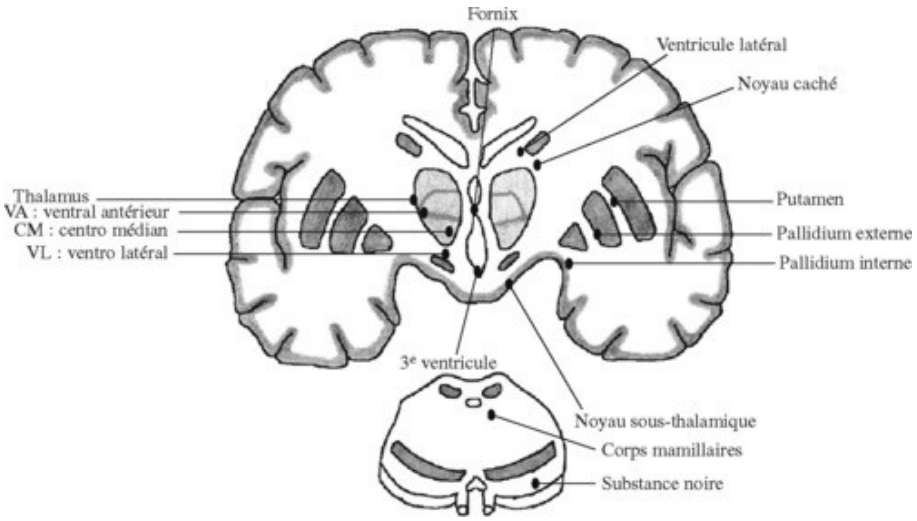


Figure 2. Anatomie des noyaux gris centraux

Le striatum et le noyau sous thalamique reçoivent de multiples afférences particulièrement de l'ensemble du cortex, à l'exception du cortex visuel, mais aussi des projections dopaminergiques excitatrices et inhibitrices en provenance du locus niger (substantia nigra).

Le striatum reçoit également des afférences excitatrices glutamatergiques du thalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. La communication entre le cortex et le striatum servirait à la combinaison et à la sélection d'informations corticales. La communication entre le striatum et le locus niger servirait à contrôler l'initiation et à la réalisation d'une tâche. Les noyaux gris centraux ont un premier rôle qui est d'exécuter des programmes moteurs élémentaires déjà acquis (automatisés) qui s'enchainent ou s'associent correctement à la fois dans leur chronologie et leur expression. L'ensemble de cette stratégie constitue le plan moteur. Les noyaux gris centraux participent donc à la coordination des réflexes en vue de l'acquisition et du maintien de la station debout, au maintien de l'équilibre et la réalisation de la marche et la formation du tonus d'attitude.

Alexander et al . (1986) ont également démontré la participation active des noyaux gris centraux au contrôle des aspects cognitifs et émotionnels du comportement.

En raison de l'importante convergence des projections corticales vers le striatum, le striatum associatif intègre des informations en provenance du cortex préfrontal dorsolatéral impliqué dans le contrôle cognitif de l'action ainsi que des cortex associatifs pariétal et temporal et des régions corticales impliquées dans le traitement des informations sensorielles. Ces projections en retour vers le cortex préfrontal associatif contribuent à la mémoire de travail, à la sélection de plan d'action dirigé vers un but et à l'attention. Le striatum associatif a aussi un rôle dans la sélection des programmes moteurs les plus adaptés à la situation en cours et dans la coordination des éléments moteurs et cognitifs d'un programme d'action, ce qui produit un comportement adapté et dirigé vers un but, tel que la dextérité graphomotrice impliquée lors de l'écriture manuscrite.

Dans la littérature, il a été démontré que la maladie de Parkinson affecte les fonctions motrices en phase préclinique, avant même le diagnostic final de la maladie (27). L'analyse de l'écriture manuscrite a été utilisée dans deux approches appelées « on-line » et « off-line » afin d'étudier les mouvements requis lors du geste graphique en l'analysant comme une séquence de signaux statiques et évoluant dans le temps.

2.3. Organisation fonctionnelle et anatomique de l'écriture

2.3.1 Organisation fonctionnelle de l'écriture

L'écriture permet la traduction de la pensée en langage écrit, c'est-à-dire une représentation graphique et symbolique du langage oral. Certains auteurs (28) parlent d'un processus rédactionnel qui permet de distribuer les rôles en cours de production et de répartir les ressources attentionnelles. Ce processus se déroule en trois étapes : 1- la planification du texte, 2- sa traduction par des mots syntaxiquement corrects, 3- sa révision avec une éventuelle réintervention sur son contenu.

L'écriture manuscrite est une activité cognitive complexe impliquant différents processus cognitifs, kinesthésiques et moteurs (19) notamment la perception visuelle, la planification motrice, la coordination œil-main, l'intégration visuo-spatiale, et la dextérité manuelle (20)

Ces caractéristiques du processus d'écriture manuscrite laissent penser qu'il pourrait être sensible aux altérations du fonctionnement cognitif liées à l'âge, de sorte que les évaluations de l'écriture manuscrite pourraient faciliter le diagnostic de ces altérations.

Les modèles d'architecture fonctionnelle de l'écriture : deux modèles orthographiques

L'orthographe est une composante essentielle du langage écrit et qui s'acquiert progressivement avec l'âge. En se basant sur les avancées en psychologie cognitive, les modèles d'architecture fonctionnelle de l'écriture ont permis d'avancer deux systèmes orthographiques parallèles : un système lexical permettant l'écriture des mots familiers (réguliers et irréguliers) et une voie phonologique qui permet l'écriture des non-mots et les mots inconnus (28)(29)(30).

Le processus d'écriture manuscrite permet la transformation des représentations linguistiques des lettres en geste moteur kinesthésique, guidant la main et les doigts selon un programme moteur bien définis (figure 3). De plus, le contrôle visuo-spatial de l'écriture s'exerce à plusieurs niveaux apparents en étudiant la disposition d'un texte sur une feuille : les marges, les lignes, les espacements ; en français : les points des i, les barres des t ; en arabe : les signes accompagnant les lettres au-dessous ou au-dessus de chaque lettre permettant la vocalisation. Ainsi, le contrôle des consonnes vocalisées n'est pas seulement orthographique mais également de nature visuo-spatiale.

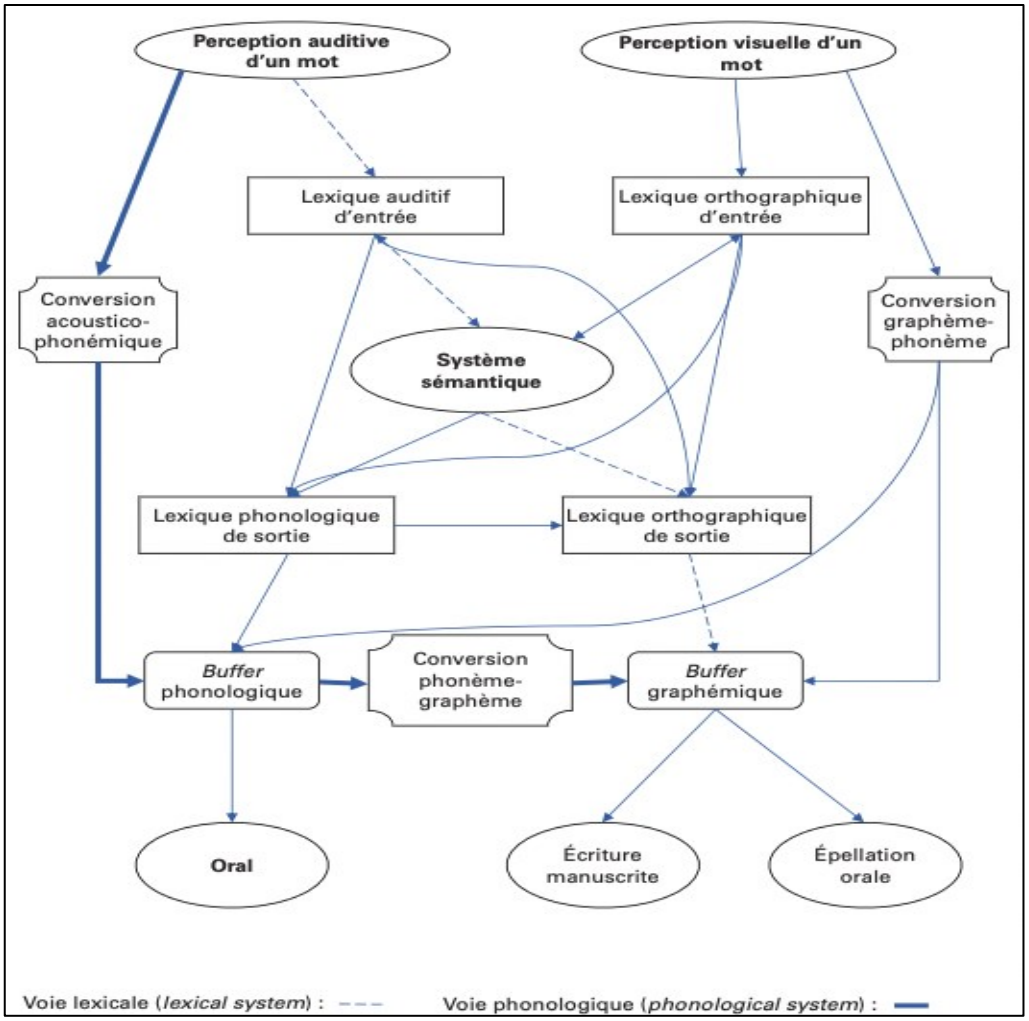


Figure 3. Modèle fonctionnel de la lecture et de l'écriture, d'après Croisile (28)(31)

Lors de l'écriture manuscrite, les représentations linguistiques des lettres sont transformées en geste moteur kinesthésique qui guide la main et les doigts selon un programme moteur définis. De plus, le contrôle visuo-spatial de l'écriture s'exerce à plusieurs niveaux apparent en étudiant la disposition d'un texte sur une feuille: les marges, les lignes, les espacements ; en français : les points des i, les barres des t ; en arabe : les tirets en "ص' en texte voyellet. Ainsi, le contrôle des doubles lettres n'est pas seulement orthographique mais également de nature visuo-spatiale.

2.3.2 Organisation anatomique de l'écriture

Le fonctionnement du langage écrit repose sur l'activité successive de différentes régions cérébrales qui sont interconnectées et reliées au reste du cortex et aux structures sous-corticales. Sur le plan anatomique, les deux hémisphères participent au substratum biologique de l'écriture. Dans l'hémisphère gauche des droitiers, les structures suivantes sont impliquées : le cortex visuel et les aires visuelles associatives, le gyrus angulaire et le gyrus supramarginal, l'aire de Wernicke, le cortex moteur, l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice, les régions préfrontales et les régions sous-corticales. Le lobe pariétal gauche joue un rôle majeur dans l'orthographe, le graphisme et le contrôle phonologique de l'écriture. Les régions pariétales de l'hémisphère droit permettent le contrôle de la composante visuo-spatiale de l'écriture. Les régions préfrontales participent au discours et à l'élaboration créative des textes (28)(30).

2.4. Évaluation cinématique de l'écriture manuscrite : quelques exemples d'études réalisées

L'avancé et les progrès technologiques permettent actuellement aux chercheurs d'étudier les caractéristiques cinématiques de l'écriture manuscrite afin d'examiner les processus d'écriture porteurs d'informations plutôt que le résultat final d'un texte écrit.

Plusieurs chercheurs (32) ont pu collecter les données du geste graphique en temps réel en utilisant une tablette graphique et son stylet. Ils les ont ensuite analysées et stockées en se basant sur les caractéristiques cinématiques et cinétiques.

L'utilisation de tels dispositifs permet aux chercheurs non seulement de mesurer une variable temporelle simple, mais également d'obtenir une précision ou des détails plus précis dans les dimensions temporelles et spatiales (par exemple, le temps pendant lequel une personne tient son stylo au-dessus de l'écran). D'autres variables sont également récoltées, telles que la pression exercée sur la surface et l'angle avec lequel le stylet est tenu.

D’après Werner et al. (8), la majorité des études évaluant les caractéristiques cinématiques de l’écriture ont été réalisées chez des enfants (33) et des adultes normaux (34)(35). Salvin et ses collaborateurs (32) ont mené une étude demandant aux participants d’écrire sur une tablette graphique la simple lettre cursive « L » avec différents niveaux de retour visuel afin d’évaluer le contrôle moteur.

Une autre étude comparant des patients ayant un déficit cognitif léger (MCI) et des patients atteints de la MA avec des sujets sains a révélé des différences significatives des paramètres cinématiques portant sur le tracé de cercles superposés par rapport aux personnes saines (36). Les patients MA et MCI ont montré un tracé moins régulier et moins fin que les sujets normaux. Cependant, ces résultats restent limités par le fait que les tâches évaluées n’étaient pas des tâches fonctionnelles.

Luzzati et al. (37) ont mené une étude sur 23 patients italiens atteints de démence légère à modérée de type Alzheimer (DTA). Les performances orthographiques ont été testées avec une tâche qui exploite le niveau des sous-mots (orthographe des mots normaux et des non-mots) et la voie lexicale (orthographe des mots normaux et irréguliers), conformément aux modèles d’écriture modernes. Les résultats montrent des modifications significatives des caractères orthographiques de l’écriture manuscrite. En effet, 23 patients atteints de DTA montrent une dysgraphie appelée taxonomie dysgraphique ; cinq patients ont présenté les caractéristiques de la dysgraphie phonologique, tandis qu’un schéma mixte (c’est-à-dire une meilleure performance sur les mots normaux par rapport aux mots irréguliers et aux non-mots réguliers) est apparu dans sept cas. Trois patients présentaient des troubles de l'écriture indifférenciés, deux étaient complètement agraphiques, tandis que quatre patients ne présentaient que des défauts d'écriture minimes ou nuls.

D’autres auteurs (38) ont démontré une différence significative entre les sujets Parkinsons ayant une fréquence d’écriture élevée et ceux écrivant très rarement. En effet, la fréquence élevée de l’écriture contribue à diminuer la bradykinésie chez les MP. Par ailleurs, les sujets sains montrent une qualité d’écriture significativement meilleure que les MP.

Smits et al. (39) ont démontré dans leur étude une diminution significative dans la vitesse graphomotrice (lenteur) et dans le caractère graphique (écriture petite) des MP comparativement aux SC. Leurs tâches consistaient à dessiner un cercle et une spirale, et de recopier une séquence de caractères ainsi qu’une phrase simple. Leurs objectifs étant la quantification des troubles moteurs caractérisant les MP.

Dans la maladie de Parkinson, les caractères spatio-temporels, la pression et la vitesse se modifient. C’est ce qu’a démontré Rosenblum et al. (40) dans leur étude où des patients ont

été invités à écrire leur nom et recopier une adresse sur une tablette graphique. L'écriture des MP a été décrite comme plus petite, avec une pression faible et un temps d'exécution plus élevé comparativement aux SC.

2.5. Conclusion

En nous appuyant sur les travaux de la littérature, présentés ci-dessus, nous pouvons confirmer l'impact des maladies neurodégénératives sur les processus cognitifs de haut niveau, tels que l'écriture manuscrite. Qu'il s'agisse de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson, les travaux réalisés ont confirmé la modification des caractéristiques cinématiques, spatiales et dynamiques de l'écriture manuscrite chez les sujets malades en comparaison aux sujets sains.

Ce chapitre fait un point sur l'état de l'art des différents travaux de littérature réalisé dans ce sens. En se basant sur un matériel sophistiqué telle qu'une tablette graphique et son stylet, les auteurs ont pu développer un système intelligent de surveillance et d'aide au diagnostic de ses maladies neurodégénératives. Ce système d'intelligence artificielle vise à collecter, extraire et analyser toutes les données recueillis en temps réel « online ».

Par ailleurs, l'efficacité de ces systèmes est limitée à plusieurs facteurs qui font l'objet de plusieurs recherches, notamment la nôtre, et qui est la définition d'un protocole commun et efficace visant la recherche des paramètres les plus pertinents et qui seront des biomarqueurs pouvant contribuer au diagnostic précoce des maladies neurodégénératives.

Chapitre 3 : Méthodologie générale

3.1. Introduction

Les pathologies neurodégénératives ont longuement été étudiées dans l'optique d'avoir un diagnostic précoce et efficace. En effet, plus la maladie est diagnostiquée à un stade précoce, plus la prise en charge est efficace et cela retarde l'évolution rapide de la maladie.

En utilisant des tests d'écriture, plusieurs études (17)(41) ont montré une corrélation significative entre les difficultés d'écriture et la gravité de la MA et MP. Ils ont conclu en une altération des habilités motrices graphiques à un stade précoce de la maladie puisqu'elles nécessitaient une prise de décision cognitive.

Pour ceux, nous avons mené un projet d'étude de l'Ecriture manuscrite dans les maladies Neurodégénératives chez des patients MARocains (ENEMAR). Nous avons choisi comme maladies : la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. L'objectif de cette étude est de définir les caractéristiques de l'écriture manuscrite chez ces populations par rapport à la population normale. L'objectif ultime étant de développer un système intelligent capable d'identifier à partir de l'écriture d'une personne les probabilités qu'il appartienne à l'une ou l'autre des populations des maladies neurodégénératives (MN) ou à la population normale.

Le projet a été développé en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire (ERESC) et le laboratoire d'informatique et physique interdisciplinaire (LIPI) de l'ENSF, le service de neurologie du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II de Fès et l'école supérieure des sciences appliquées (ENSA).

Cette étude a obtenu l'accord du comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès (CEHUF) sous le chiffre N° 03/15 le 10 juillet 2015 à Fès-Maroc (Annexe 1).

Nous exposerons dans ce chapitre le protocole de notre étude partant de la phase de recrutement des participants à l'acquisition finale de la base de données.

3.2. Participants

Tous les participants ont été recrutés au sein du service de neurologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

Nous avons dans un premier temps essayer de créer une base de données de sujets normaux, qui nous permettra par la suite de les comparer à différentes pathologies neurologiques ou psychiatriques.

Critères d'inclusion :

- Sujet âgé de 18 à 85 ans
- Volontaire pour participer à l'étude
- Niveau d'étude d'au moins 6 ans
- Savoir écrire en arabe standard
- Examen neurologique normal
- Acuité visuelle et auditive normale ou corrigée
- Aucune plainte cognitive
- MMSE > 27/30

Critères d'exclusion :

- Antécédents neurologiques (AVC, TC)
- MMSE < 26/30
- Sujet sous régime de Tutelle ou de curatelle
- Patients sous traitement psychotrope

A partir de cette base de données de sujets normaux, et en fonction des groupes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et des groupes de patients atteints de la maladie de Parkinson (MP), les groupes de sujets contrôle seront choisis (SC).

Tous les participants à la base de données des sujet normaux ont signé un consentement écrit, préétabli dans l'étude qui a obtenu l'accord du comité d'éthique local (Annexe 2). Ils avaient le droit de se rétracter de l'étude à n'importe quel moment.

La méthodologie de recrutement des patients Alzheimer et des patients Parkinsoniens sera détaillée dans les chapitres correspondants à chaque pathologie (chapitre 4 et 5).

3.3. Modalités d'acquisition

Tous les participants (SC vs MA vs MP) sont invités, après avoir été inclus dans l'étude et après signature du consentement, à reproduire des écrits selon un protocole prédéfini. Les données sont recueillies de façon anonyme et confidentielle.

La saisie des métadonnées concernant les participants se fait sur l'interface d'un logiciel lié à une tablette.

Pour évaluer l'état cognitif, nous avons veillé à ce que tous les participants passent le test du Mini Mental State Examination (MMSE, voir annexe 3) dans sa version française (42) ou arabe adapté à la population marocaine (43).

Les sujets sains n'ayant aucune plainte cognitive ont été inclus sur la base de leur score au test MMSE.

Les patients MA et MP ont reçu un bilan neuropsychologique détaillé incluant différents tests de mémoire et autres fonctions cognitives et motrices (Tableau 2, Annexe 4), également adapté en version arabe note. L'évaluation complète d'un patient dure quatre-vingt-dix minutes : soixante minutes pour le bilan neuropsychologique complet effectué par la neuropsychologue du service, et trente minutes pour l'acquisition de l'écriture.

La réalisation du dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a également été relevée chez huit patients afin de confirmer leurs diagnostics de MA.

Le protocole d'acquisition complet est à consulter en Annexe 5.

La figure 6 montre l'organigramme des étapes d'acquisition des SC. L'organigramme de chacun des groupes MA et MP est à consulter respectivement dans le chapitre 4 (figure 14) et 5 (figure 27).

Tableau 1. Épreuves neuropsychologiques proposées

	MA	MP	SC
MMSE ou MOCA	✓	✓	✓
Test de mémoire Grober et Buschk (RL RI-16)	✓	✓	
Figure de Rey et/ou Cube de Cosi	✓	✓	
Batterie rapide d'évaluation frontale (BREF)	✓	✓	
Test des praxies gestuelles	✓	✓	
Test des gnosies visuelles (PEGV)	✓	✓	
Test de l'horloge	✓	✓	
Échelle motrice (UPDRS)		✓	
Fluences catégorielles	✓	✓	
Mémoire de travail (MEM-III)	✓	✓	

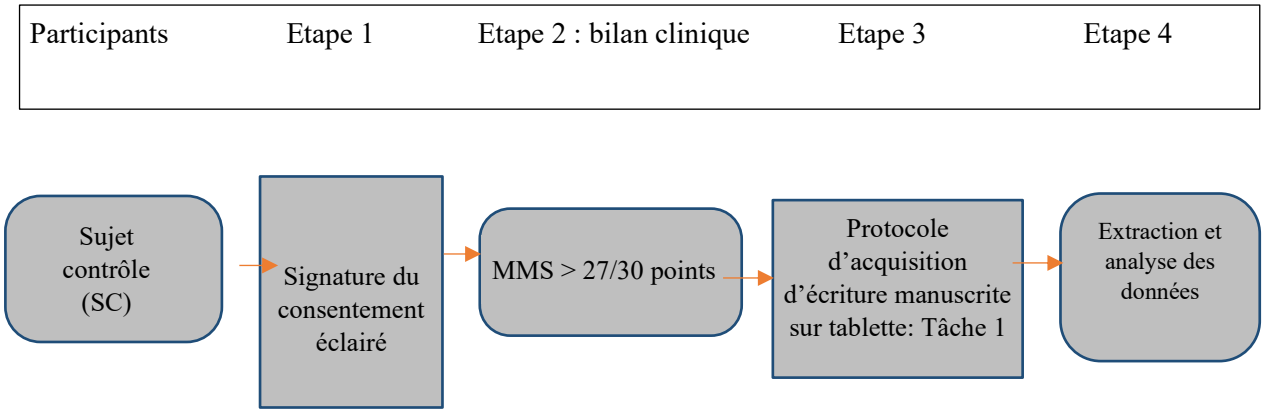


Figure 4. Organigramme montrant les principales étapes d'acquisition des SC

3.4. Équipement et tâches

Le matériel est composé d'une « Tablette numérique » et d'un logiciel de collecte et d'analyse de données en ligne.

L'acquisition de l'écriture manuscrite a été faite sur une tablette graphique « WACOM Intuos Pro » à stylet créatif à encre « Inking pen » (Figure 5a).

Cette tablette est capable de détecter 2048 niveaux de sensibilité à la pression, avec une fréquence d'échantillonnage de 125 Hz permettant aussi d'enregistrer au cours du temps les coordonnées du stylo (x(t), y(t)), son inclinaison, ainsi que ses coordonnées lorsqu'il est en l'air (jusqu'à 1.5 cm au-dessus de la tablette). Elle permet de capturer les signaux à travers une feuille de papier que l'on pose sur elle ; avec le stylet spécial « Inking Pen » de la Wacom, la personne peut avoir un retour visuel du tracé qu'elle effectue sur le papier.

Toutes les tâches d'écriture ont été effectuées sur du papier ligné, de format A3, collé à la surface de la tablette de numérisation (Figure 6). Nous avons échantillonné le déplacement, la pression et l'angle de la pointe du stylet à 100 Hz à l'aide d'un ordinateur portable HP 1300 MHz. Le système informatisé nous permet de collecter des données spatiales, temporelles et de pression pendant l'écriture du participant (Figure 5b). Le numériseur fournit une mesure temporelle précise tout au long de la performance d'écriture totale, ainsi que lorsque le stylet touche la tablette et lorsque le stylet est en l'air.



Figure 5a

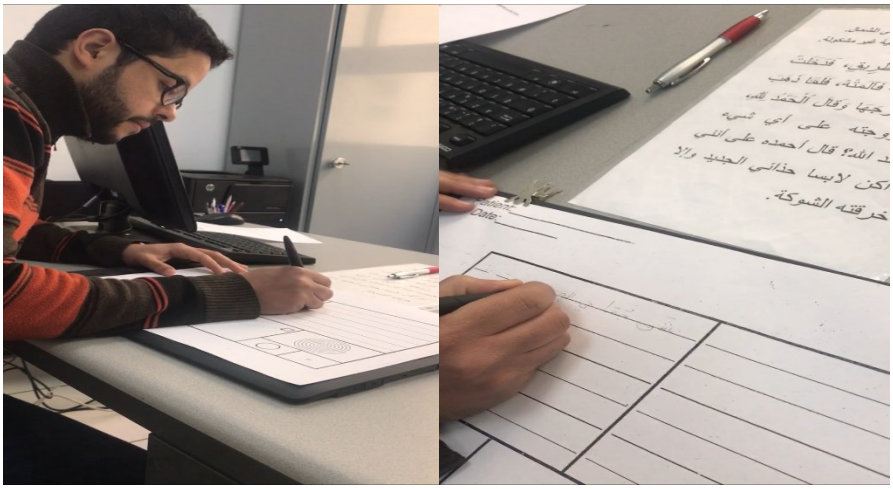


Figure 5b

Figure 5. 5a. Tablette graphique Wacom Intuos Pro

5b. Acquisition d'un sujet contrôle

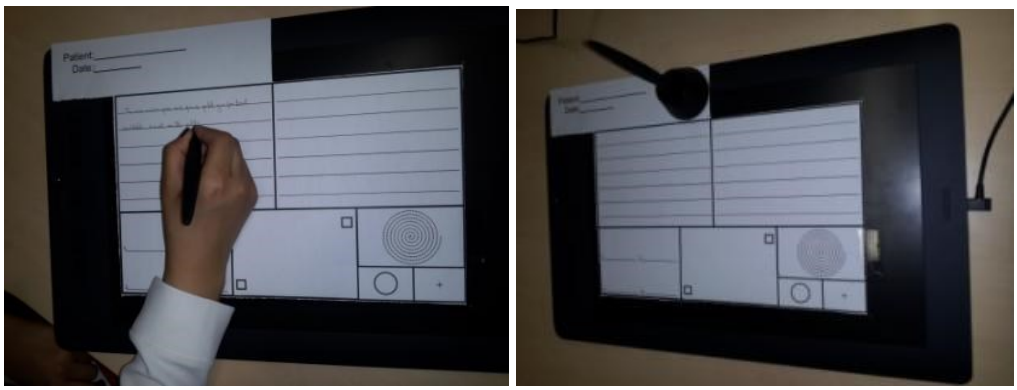


Figure 6. tablette Wacom avec feuille lors d'une acquisition

3.5. Choix des tâches d'écriture demandées

La préparation pour cette étude a été faite sur la base des recherches en plein essor sur la relation entre la détérioration de l'écriture manuscrite et les MN. En effet, plusieurs études sont menées à l'heure actuelle dans plusieurs langues notamment la langue française. Notre protocole d'acquisition a été inspiré par nos collègues de l'équipe du laboratoire SAMOVAR de l'école Telecom Sud Paris qui ont assisté durant les premiers mois à l'élaboration de notre protocole actuel. Nous avons décidé d'étudier l'écriture en langue arabe dans ses deux composantes : partie vocalisée et partie non-vocalisée. Ceci dans le but de dégager les éléments les mieux discriminant la langue arabe étant donné que c'est une langue opaque et consonantique.

Dans un premier temps, nous avons établi le protocole d'acquisition. Notre choix, s'est porté sur un texte des histoires de « Joha », personnage mythique dans la culture arabe. Ses histoires sont connues pour leur caractère simple et absurde. Nous nous sommes basés sur un texte simple sans syntaxe complexe (figure 9), pouvant être proposé aux participants avec un bas niveau d'étude et qui est équivalent au texte en français « le petit prince » proposé par nos collègues français.

Au final, nous avons effectué des analyses statistiques afin définir les caractéristiques de l'écriture manuscrite chez ces populations étudiées ; et de dégager les facteurs prédictifs pouvant différencier les SC des MA et des MP. Tout ceci dans le but de développer un système intelligent pouvant aider les professionnels de santé à diagnostiquer d'une manière précoce ces MN qui restent longtemps très peu symptomatiques alors que le processus dégénératif a déjà débuté.

3.6. Tâche demandée

Nous avons demandé aux participants d'effectuer dix tâches d'écriture fonctionnelle dans l'ordre de présentation (figure 7). Le modèle de la feuille d'acquisition est représenté dans la figure 8 :

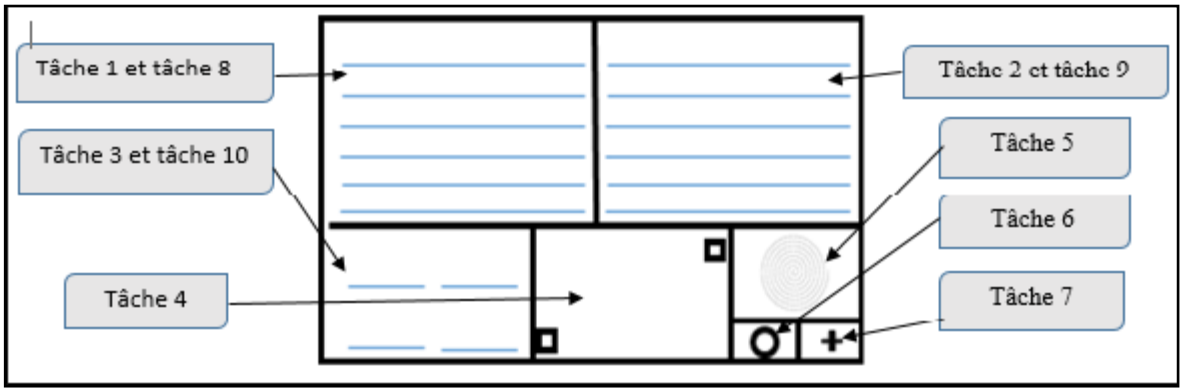


Figure 7. Feuille d'acquisition avec les dix tâches demandées

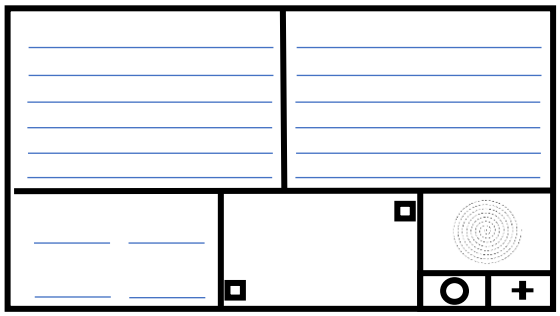


Figure 8a

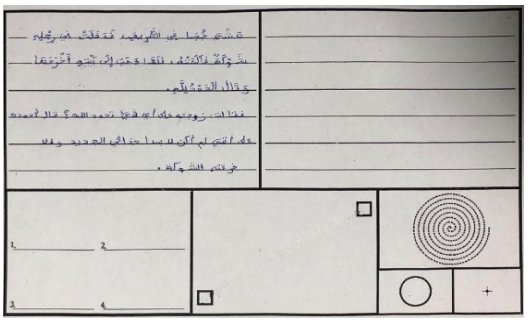


Figure 8b

Figure 8. 8a. Modèle général de la feuille d'acquisition avec les 7 cadrans de gauche à droite ; 8b. Modèle avec le texte en arabe à recopier sur le cadran numéro 1

3.7. Déroulement de la passation et tâches proposées

Les participants se présentent au service de neurologie (F1) seuls ou accompagnés d'un proche. Dans un premier temps, ils sont conduits au bureau de la neuropsychologue afin d'effectuer le bilan neuropsychologique qui dure en moyenne une heure pour les MA et MP. Les SC passaient le test du MMSE.

Une fois l'évaluation cognitive achevée, et que les critères d'exclusion cognitifs ont été écartés, le participant est pris en charge par les ingénieurs afin de recueillir les métadonnées. La passation se déroule comme suit:

- Le sujet signe son consentement éclairé,
- Une fiche de collecte des données personnelles et médicales est remplie avec respect de l'anonymat des participants (Annexe 5),
- Lancement des tâches imposées sur la feuille d'acquisition (figure 7) dans l'ordre suivant :
    - Tâche 1 : recopier le texte en arabe, extrait du compte de « Joha ». La moitié du texte est vocalisée, l'autre moitié non-vocalisée (Figure 9),
    - Tâche 2 : écrire un texte arabe libre non appris (éviter un extrait coran et poème, etc.)
    - Tâche 3 : écrire en lettres cursives 4 fois « ص », reliées entre elles,
    - Tâche 4 : durant 15 sec, faire des aller-retours entre deux carrées le plus rapidement possible sans lever la main,
    - Tâche 5 : en allant de l'intérieur vers l'extérieur, relier les points de la spirale le plus rapidement possible sans lever la main,
    - Tâche 6 : en essayant de ne pas lever la main, dessiner un cercle en superposition sur celui déjà présent sur la feuille,
    - Tâche 7 : sans bouger la main, poser la pointe du stylet pendant 15sec sur le point dessiné sur la feuille,

Tâches supplémentaires pour les bilingues :

- Tâche 8 : recopier le texte imposé en français, extrait du roman « le petit prince » de Saint Exupéry (figure Y),
- Tâche 9 : écrire un texte libre, non appris, en français avec un minimum de 4 lignes,
- Tâche 10 : sans lever la main, écrire 4 lettres « L » reliées entre elles.

Pour certains sujets, leur signature a été également recueillie sur tablette graphique afin de pouvoir l'analyser dans d'éventuelles études ultérieures.

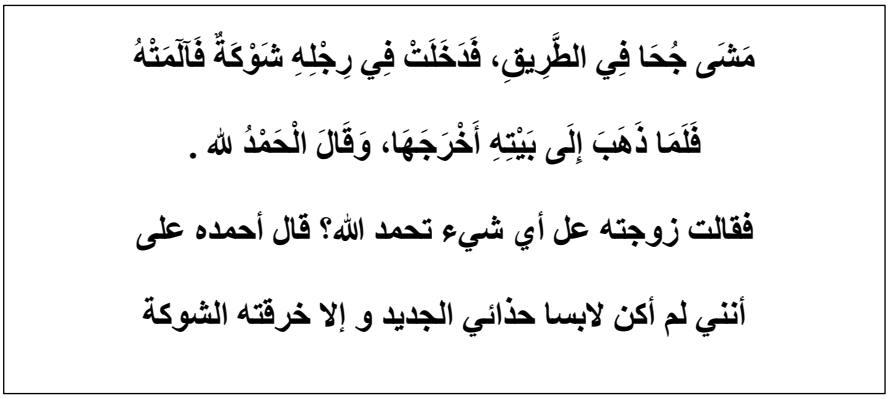


Figure 9. Texte en arabe imposé, extrait du compte de « Joha »

3.8. Mesures cinématiques recueillis

Les principales mesures cinématiques relevées comprenaient les mesures temporelles, spatiales et de pression de l'écriture manuscrite (tableau 2).

L'extraction des paramètres se faisait pour chaque point de la trajectoire du stylet. Nous l'avons enregistré au cours du temps suivant les paramètres (x(n), y(n), P(n)) qui représentent respectivement l'abscisse, l'ordonnée et la pression du stylet. Les paramètres extraits ont été classés selon 3 catégories :

- Cinématiques : vitesse (en x, y, et le module), accélération, jerk ou dérivée de l'accélération.
- Spatiaux : Direction, courbure, longueur des espaces intra-mots, longueur des espaces inter-mots, hauteur des mots, complexité de la trajectoire du stylo (au moment où le stylo est en l'air : 'temps en air'), etc.
- Dynamiques : Pression, variation de pression.

Tableau 2. Mesures cinématiques chez les participants recueillis

1. *Velocity (mm/s)*
2. *Acceleration (mm/s^2)*
3. *Jerk (mm/s^3)*
4. *Pressure (Pascal: Pa)*
5. *On paper time (min)*
6. *In air time (min)*
7. *In air/on paper time*

3.9. Stratégie d'analyse

Ce travail présentera les résultats de la première tâche qui consiste à recopier un texte imposé en arabe avec trois lignes vocalisées et 3 lignes non-vocalisées (cadran 1, voir figure 8b).

Les résultats du groupe MA seront étudiés et comparés à un groupe SC.

De même, les résultats du groupe MP seront étudiés et comparés au groupe SC sur la base de deux méthodes d'analyse des données qu'on décrira en détails dans le paragraphe 12 et dans le chapitre 5.

3.10. Analyse et extraction des données

3.10.1. Analyse des données

L'analyse des données a été faite en suivant deux approches principales (analyse par classification et analyse par test statistiques) afin de construire un modèle de prise de décision pouvant aider le clinicien dans l'aide au diagnostic et au suivi des malades atteints de maladies neurodégénératives (tel que la MA et MP).

3.10.1.1 Analyse par classification

Cette analyse est basée sur une approche de sélection des paramètres les plus pertinents, de déterminer des techniques d'apprentissage automatique ainsi que des modèles de prédiction qui serviront à la réalisation d'un système d'aide au diagnostic et au suivi des patients atteints de maladie neurodégénératives (44)(45)(46).

3.10.1.2. Analyse par test statistique

C'est une approche d'identification de l'ensemble des mesures ayant des différences statistiquement significatives entre les patients atteints de maladies neurodégénératives et les sujets contrôles. Notre analyse a porté sur des mesures classiques telles que l'ANOVA (47), le test de Mann-Withney (48), etc.

Nous avons utilisé des statistiques descriptives (moyennes, écarts-types) pour décrire l'échantillon et les principales variables.

3.10.2. Méthode d'extraction de données & paramètres statistiques calculés

Les paramètres caractéristiques de l'écriture sont calculés à partir des coordonnées (Ti [ni], Xi [ni], Yi [ni]) des segments i (i = 1,…, nombre de segments, ni = 1,…., nombre de points dans le segment i). Ces paramètres sont classés en trois catégories : *Cinématique (PC)* - *Mécanique (PM)* - *Taille (PT)*. Pour une caractéristique donnée, les calculs sont effectués en tout point [ni] de chaque segment i selon les formules décrites dans le tableau 3. Ensuite, les valeurs instantanées extraites de chaque catégorie de segment sont concaténées. De plus, un ensemble de 11 fonctions statistiques (moyenne, écart type, maximum, minimum, énergie, quantiles (25% -50% -75%), Kurtosis, Skewness, etc.) sont appliquées aux vecteurs générés. Ces paramètres sont également calculés sur le texte non segmenté (TNS) afin de pouvoir comparer leur pertinence avec ceux calculés sur les différents segments issus des quatre stratégies de segmentation. Ainsi, dans chaque cas, le texte manuscrit d'une personne est décrit par 110 paramètres représentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Paramètres calculés au niveau des segments générés

Catégorie	Paramètres caractéristiques	Type du paramètre	Formule	Nombre de paramètres calculés
PC	*Vitesse instantanée*	Horizontale Vx	$Vx[n_i] = (x[n_i + 1] - x[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	60
		Horizontale Vy	$Vy[n_i] = (y[n_i + 1] - y[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	
	Accélération instantanée	Horizontale Ax	$Ax[n_i] = (Vx[n_i + 1] - Vx[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i]$	
		Verticale Ay	$Ay[n_i] = (Vy[n_i + 1] - Vy[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	
	Jerk instantanée	Horizontale Jx	$Jx[n_i] = (Jx[n_i + 1] - Jx[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	
		Verticale Jy	$Jy[n_i] = (Jy[n_i + 1] - Jy[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	
PM	*Pression instantanée et dérivée*	Pressure	$\Pr[n_i]$	20
		Dérivée temporelle	$dPdt[n_i] = (P[n_i + 1] - P[n_i])/(t[n_i + 1] - t[n_i])$	
PT	*Longueur*	Horizontal Longueur/ segment	$Lsx = \sum\|x[n_i + 1] - x[n_i]\|$	30
		Vertical longueur/ segment	$Lsy = \sum\|y[n_i + 1] - y[n_i]\|$	
		Norme longueur/ segment	$Ls=\sqrt{Lsx^2 + Lsy^2}$	

Les paramètres cinématiques (PC) incluent les composantes horizontales, verticales, et la norme de la vitesse, l'accélération, le jerk et le nombre de changement de la vitesse/accélération par rapport à la durée de l'écriture.

Les paramètres spatio-temporels (PT) comprennent la taille et la durée d'un store (c'est à dire segment), sa longueur et sa largeur, le temps en air, le temps en surface (appelé aussi temps sur tablette) ainsi que le rapport temps en air/temps sur tablette.

Des paramètres basés sur le signal de pression (PM) ont également été calculés à savoir la pression moyenne et le nombre de changement de pression.

Ces paramètres calculés sont généralement normalisés avant la classification (que nous allons expliquer dans le paragraphe 13, de manière à avoir une moyenne nulle et une variance unitaire.

3.11. Concept et exploitation des données

3.11.1. Le clustering

C'est une approche de l'apprentissage non supervisé qui a été adoptée dans cette étape afin d'étudier l'impact de certains facteurs sur les caractéristiques de l'écriture manuscrite chez les patients atteints de la MA et MP et les sujets sains. Le principe général du clustering consiste à construire à partir d'un ensemble de données non étiquetés des groupes d'individus qui ont des caractéristiques semblables. Ces classes sont générées dans ce travail sur la base des paramètres d'écriture les plus pertinents.

En effet, les paramètres retenus pour cette analyse correspondent à ceux qui ont un score de pertinence supérieur ou égal à 0.65, c'est-à-dire qui sont fortement corrélés avec la classe des étiquettes associée.

Le nombre de classes « naturelles » au sein de la population étudiée a été identifié automatiquement en se basant sur l'indice de *Davies-Bouldin* [102] qui a la formule suivante :

$$Davies_Bouldin = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \underset{i \neq j}{max} \left\{ \frac{I(C_i) + I(C_j)}{I(C_i, C_j)} \right\}$$

Où $I(C_i)$ représente la moyenne des distances euclidiennes entre les scripteurs appartenant à la classe C_i et son centre. Et $I(C_i,C_j)$ représente la distance euclidienne entre les centres des deux classes C_i et C_j.

La valeur de cet indice a été évaluée pour un nombre de classes allant de 1 à 10. La meilleure partition est celle qui minimise la moyenne de la valeur calculée pour chaque classe. Suite à ce traitement, cette méthode a suggéré un nombre de classe optimal égal à 3, qui a été également confirmé par le critère de silhouette.

3.11.2. L'analyse en composante principale (ACP)

C'est une méthode de réduction de dimension qui a été utilisée après l'étape du clustering pour la visualisation des groupes de scripteurs retenues, afin de juger de la qualité de la partition générée. Sa démarche essentielle consiste à transformer les paramètres quantitatifs de l'ensemble de départ, plus ou moins corrélés entre eux, en des paramètres quantitatifs non corrélées appelés composantes principales. Les composantes principales sont donc de nouveaux paramètres indépendants, obtenus par des combinaisons linéaires des paramètres de départ, et possédant une variance maximale (inertie). Globalement, l'ACP consiste à rechercher la direction suivant laquelle le nuage de points des observations s'étire au maximum. A cette direction correspond la première composante principale. La seconde composante principale est déterminée de telle sorte qu'elle soit la plus indépendante possible de la première ; elle est donc perpendiculaire à celle-ci. Ces deux composantes forment le premier plan principal. Cette opération est réitérée de manière à trouver toutes les composantes principales contenant le maximum de variance (figure 10).

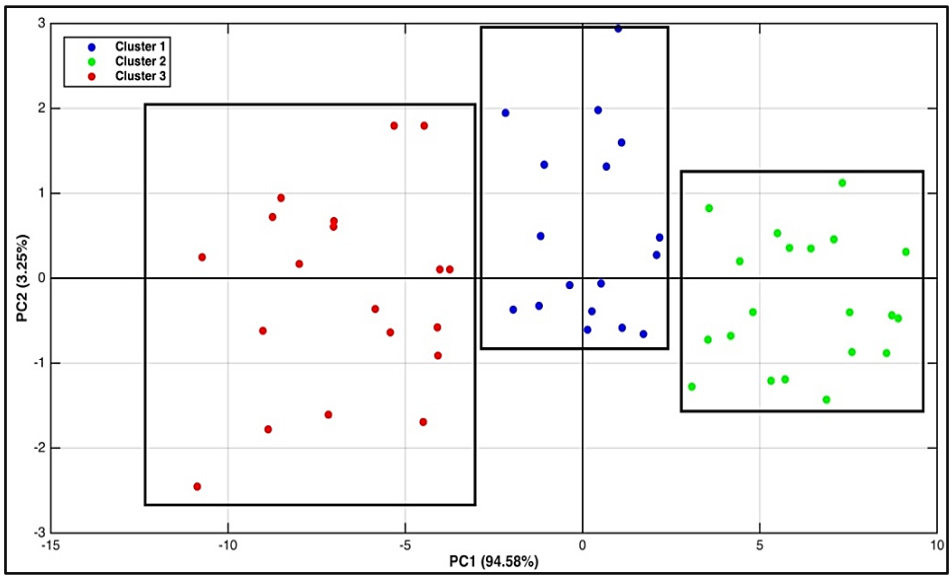


Figure 10. Visualisation de 3 clusters générés sur les deux premiers axes de l'ACP (points rouges : SC, points bleu et vert : MP). Axe1 et 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres (quantitatifs et qualitatifs) utilisés pour décrire la population

3.12. Conclusion

Ce chapitre a présenté le choix des populations étudiées, la réflexion et la réalisation du protocole d'acquisition de l'écriture manuscrite adapté au contexte marocain ainsi qu'à la stratégie d'étude, d'extraction et d'analyse des résultats.

Chapitre 4 : Caractéristiques de l’écriture manuscrite arabe chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

4.1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par des changements comportementaux et par une détérioration progressive des processus cognitifs.

Nous concevons aujourd'hui l'évolution de la MA en trois phases. La phase pré-clinique dans laquelle les lésions cérébrales s'installent très progressivement et sont totalement silencieuses. La phase pré-démentielle où les troubles cognitifs se déclenchent et sont accompagnés de modifications du comportement sans retentissement sur l'autonomie. Et la phase démentielle où le déficit touche plusieurs fonctions de haut niveau avec une intensité suffisante pour retentir sur l'autonomie du sujet (49). Cette dégradation progressive des processus cognitifs peut également comporter une altération du langage oral et écrit.

L'écriture est progressivement désorganisée lors de la MA. Ainsi, face à une plainte mnésique chez un sujet âgé, la recherche de dysfonctionnement cognitif peut s'accompagner d'une évaluation de l'écriture dans le cadre d'un dépistage des modifications pathologiques du trait graphique. En effet, la modification des paramètres de l'écriture semble même être précoce puisque l'entourage des patients remarque souvent une réticence à écrire spontanément, une réduction des capacités rédactionnelles et une modification du graphisme (31).

En utilisant des tests d'écriture, plusieurs études (17)(41) ont montré une corrélation significative entre les difficultés d'écriture et la gravité de la MA. Ils ont conclu en une altération des habilités motrices graphiques à un stade précoce de la maladie puisqu'elles nécessitent une prise de décision cognitive. De plus, LaBarge et ses collaborateurs (41) ont montré une modification au cours de la MA avec une atteinte légère à modérée des paramètres de l'écriture notamment la pression du stylo et l'épaisseur du trait graphique par rapport aux témoins.

De nombreux auteurs (8)(32) ont étudié à l'aide d'une tablette graphique et son stylet, les caractéristiques cinématiques du geste graphique en temps réel. L'utilisation de tels dispositifs permet d'obtenir des détails précis dans les dimensions temporelles et spatiales (ex. 'Vitesse de l'écriture' ; 'temps en air (appelé Pen up)': le temps pendant lequel une personne tient son stylo au-dessus de la surface d'écriture ou sur l'écran).

Ce chapitre vise à présenter la méthodologie spécifique et les résultats des caractéristiques cinématiques, spatiales et dynamiques de l'écriture arabe étudiée chez des patients marocains atteints d'un trouble neurocognitif dû à une maladie d'Alzheimer, au stade léger et majeur. Ces résultats ont été par la suite comparés à des sujets recueillis de la base de

données des sujets normaux. Nous avons émis l'hypothèse que l'analyse de l'écriture arabe pourrait être porteuse d'informations permettant de différencier les personnes atteintes de MA et des sujets contrôles sains (SC). Si notre hypothèse est vérifiée, nous essayerons de dégager quels seraient les paramètres cinématiques les plus discriminants.

4.2. Méthodologie spécifique

4.2.1. Participants

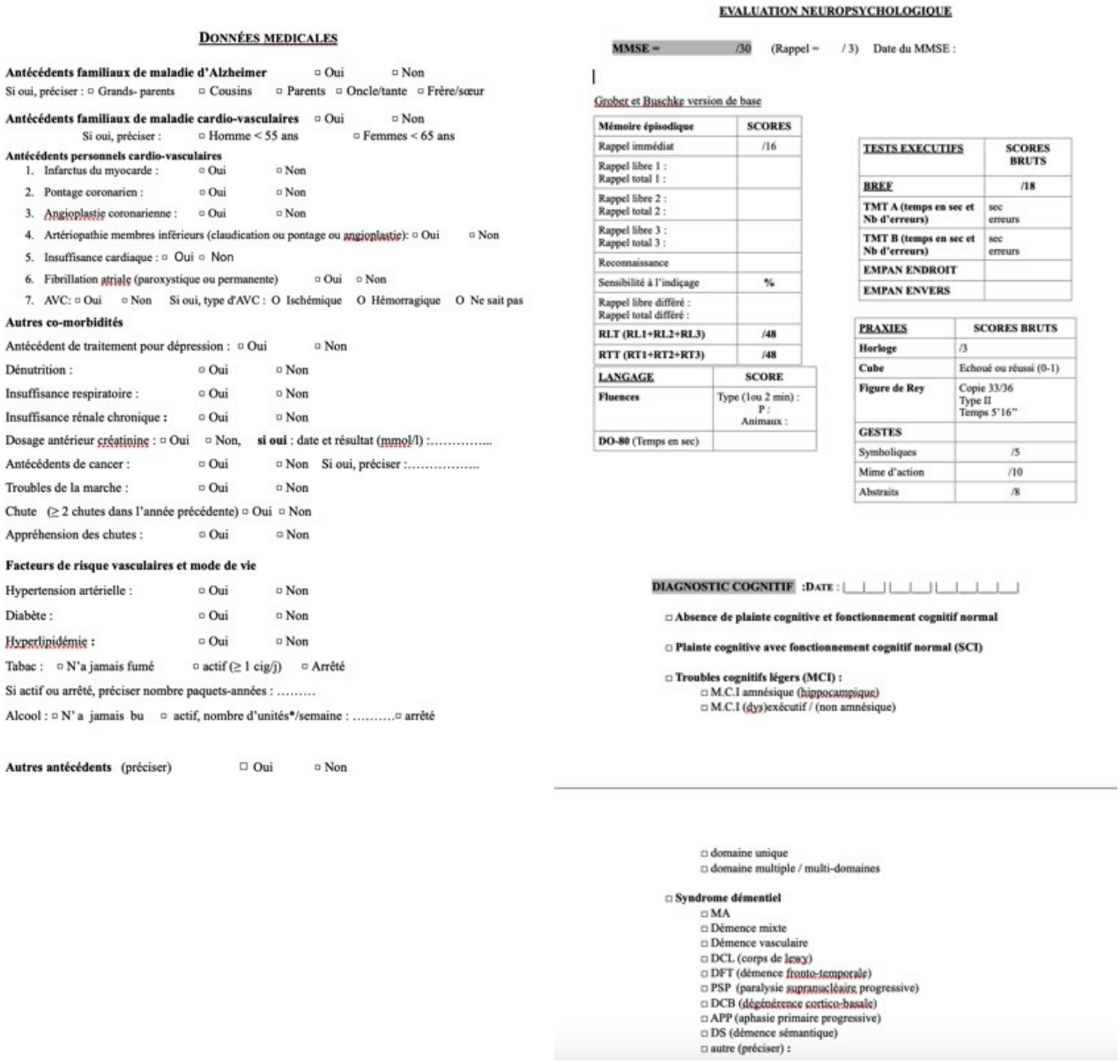
Les patients atteints de MA ont été recrutés au sein du service de neurologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

Nos critères d'inclusions étaient que les personnes aient un diagnostic d'un trouble neurocognitif léger ou majeur dû à une maladie d'Alzheimer avec un profil cognitif hippocampique selon les critères diagnostiques de l'American Psychiatric Association DSM-5 (50). Les patients devaient avoir une acuité visuelle et/ou auditive normale ou corrigée ; avoir un niveau d'étude d'au moins 6 ans ; être droitiers ; savoir écrire en arabe standard ; être âgés d'au moins 55 ans.

Nos critères d'exclusion étaient toute personne ayant un antécédent d'autres maladies neurologiques (TC, AVC, etc.); les personnes sous traitement médical qui affecte le système nerveux central; les patients analphabètes; les patients ayant des troubles visuels ou auditifs majeurs; les personnes sous régime de protection curatelle ou tutelle.

Tous les participants ont signé un consentement écrit, préétabli dans l'étude qui a obtenu l'accord du comité d'éthique local (annexe 2). Ils avaient le droit de se rétracter de l'étude à n'importe quel moment.

Nous avons conçu une fiche d'exploitation clinique des données médicales et neuropsychologiques, avec un protocole bien établi que le médecin et la neuropsychologue devaient suivre (annexe 5). Celui présenté sur ce chapitre est la fiche d'exploitation proposée aux patients MA (figure11).



DONNÉES MEDICALES

Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ▫ Oui ▫ Non
Si oui, préciser : ▫ Grands- parents ▫ Cousins ▫ Parents ▫ Oncle/tante ▫ Frère/sœur

Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaires ▫ Oui ▫ Non
Si oui, préciser : ▫ Homme < 55 ans ▫ Femmes < 65 ans

Antécédents personnels cardio-vasculaires
1. Infarctus du myocarde : ▫ Oui ▫ Non
2. Pontage coronarien : ▫ Oui ▫ Non
3. Angioplastie coronarienne : ▫ Oui ▫ Non
4. Artériopathie membres inférieurs (claudication ou pontage ou angioplastie): ▫ Oui ▫ Non
5. Insuffisance cardiaque : ▫ Oui ▫ Non
6. Fibrillation atriale (paroxystique ou permanente) ▫ Oui ▫ Non
7. AVC: ▫ Oui ▫ Non Si oui, type d'AVC : O Ischémique O Hémorragique O Ne sait pas

Autres co-morbidités
Antécédent de traitement pour dépression : ▫ Oui ▫ Non
Dénutrition : ▫ Oui ▫ Non
Insuffisance respiratoire : ▫ Oui ▫ Non
Insuffisance rénale chronique : ▫ Oui ▫ Non
Dosage antérieur créatinine : ▫ Oui ▫ Non, **si oui** : date et résultat (mmol/l) :……..
Antécédents de cancer : ▫ Oui ▫ Non Si oui, préciser :……..
Troubles de la marche : ▫ Oui ▫ Non
Chute (≥ 2 chutes dans l'année précédente) ▫ Oui ▫ Non
Appréhension des chutes : ▫ Oui ▫ Non

Facteurs de risque vasculaires et mode de vie
Hypertension artérielle : ▫ Oui ▫ Non
Diabète : ▫ Oui ▫ Non
Hyperlipidémie : ▫ Oui ▫ Non
Tabac : ▫ N'a jamais fumé ▫ actif (≥ 1 cig/j) ▫ Arrêté
Si actif ou arrêté, préciser nombre paquets-années : ……
Alcool : ▫ N' a jamais bu ▫ actif, nombre d'unités*/semaine : ……▫ arrêté

Autres antécédents (préciser) ▫ Oui ▫ Non

EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

MMSE = /30 (Rappel = / 3) Date du MMSE :

Grober et Buschke version de base

Mémoire épisodique	SCORES
Rappel immédiat	/16
Rappel libre 1 : Rappel total 1 :	
Rappel libre 2 : Rappel total 2 :	
Rappel libre 3 : Rappel total 3 :	
Reconnaissance	
Sensibilité à l'indiçage	%
Rappel libre différé : Rappel total différé :	
RLT (RL1+RL2+RL3)	/48
RTT (RT1+RT2+RT3)	/48

LANGAGE	SCORE
Fluences	Type (1ou 2 min) : P : Animaux :
DO-80 (Temps en sec)	

TESTS EXECUTIFS	SCORES BRUTS
BREF	/18
TMT A (temps en sec et Nb d'erreurs)	sec erreurs
TMT B (temps en sec et Nb d'erreurs)	sec erreurs
EMPAN ENDROIT	
EMPAN ENVERS	

PRAXIES	SCORES BRUTS
Horloge	/3
Cube	Echoué ou réussi (0-1)
Figure de Rey	Copie 33/36 Type II Temps 5'16"
GESTES	
Symboliques	/5
Mime d'action	/10
Abstraits	/8

DIAGNOSTIC COGNITIF :DATE : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

▫ **Absence de plainte cognitive et fonctionnement cognitif normal**

▫ **Plainte cognitive avec fonctionnement cognitif normal (SCI)**

▫ **Troubles cognitifs légers (MCI) :**
▫ M.C.I amnésique (hippocampique)
▫ M.C.I (dys)exécutif / (non amnésique)

▫ domaine unique
▫ domaine multiple / multi-domaines

▫ **Syndrome démentiel**
▫ MA
▫ Démence mixte
▫ Démence vasculaire
▫ DCL (corps de lewy)
▫ DFT (démence fronto-temporale)
▫ PSP (paralysie supranucléaire progressive)
▫ DCB (dégénérence cortico-basale)
▫ APP (aphasie primaire progressive)
▫ DS (démence sémantique)
▫ autre (préciser) :

Figure 11. Fiche d'exploitation des données propre aux MA

Le groupe témoin ou sujet contrôle (SC) a été choisi parmi la base de données des sujets normaux (voir chapitre 3). Nous avons essayé dans la mesure du possible de choisir des tranches d'âge comparables. Nous avons retenu 18 MA vs 18 SC pour effectuer l'analyse statistique pour l'extraction des données.

4.2.2. Tâche d'écriture manuscrite utilisée

L'analyse présentée concerne uniquement le premier exercice du protocole (voir chapitre 3), à savoir le texte de « Joha » à recopier en arabe (Figure 12). La tâche consistait à recopier les six lignes du texte, 3 lignes vocalisées et 3 lignes non-vocalisées. La Figure 13 montre un exemple du texte imposé recopié par un sujet MA. La couleur bleue représente la vitesse ralentie tandis que la couleur rouge, indique la vitesse rapide.

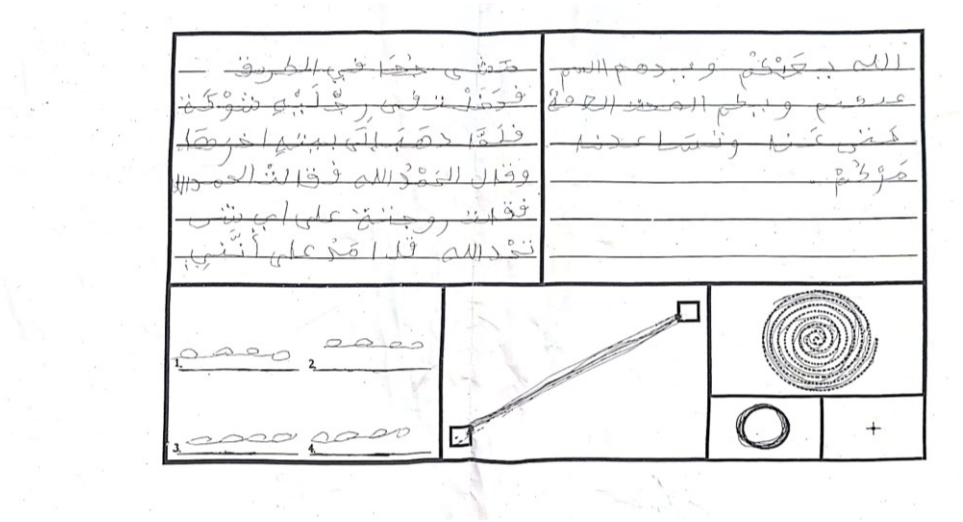


Figure 12. Image de texte copié sur feuille d'acquisition posée au-dessus de la tablette Wacom chez un MA

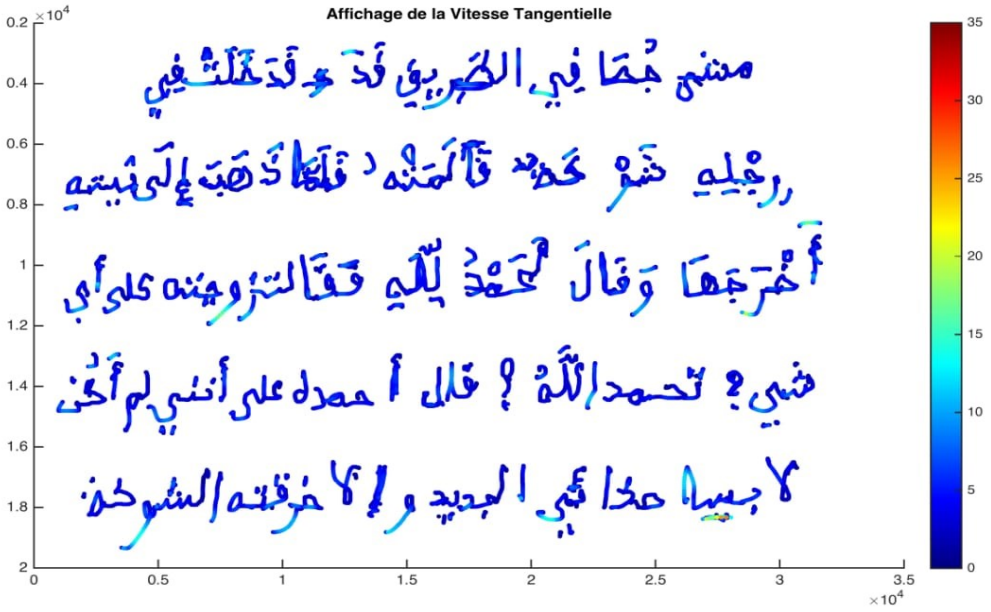


Figure 13. Visualisation de la vitesse de l'écriture manuscrite chez un MA

4.2.3. Analyses statistiques

Nous avons utilisé des statistiques descriptives (moyennes, écarts-types) pour décrire l'échantillon et les principales variables. Nous avons appliqué le test de Mann-Whitney U-test qui est un test statistique non paramétrique étant donné que nos données ne suivent pas une loi normale et qu'elles proviennent de deux échantillons appariés selon l'âge mais pas selon le sexe ni le niveau d'étude.

4.3. Résultats

4.3.1 Données sociodémographiques et cliniques

Le Tableau 4 représente les données cliniques et sociodémographiques des sujets contrôles et des MA inclus dans l'étude en fonction de l'âge moyen, du sexe et de leur score au MMSE.

Tableau 4. Données socio-démographiques et cliniques

	Trouble neurocognitif dû à MA Mean (Std)		Sujets contrôles Mean (Std)
	MA majeur	MA léger	
Participants	14	4	18
Genre (H/F)	11/3	2/2	7/11
Mean Age (Std)	69.6 (7.99)	70.8 (9.11)	65.3 (7.8)
Mean MMSE (Std)	23 (3.59)	27 (1.41)	28.7 (1.06)
Mean years of education (Std)	10.92 (+/- 4.2)	10.5 (+/- 5.4)	10.86 (+/-3.87)

4.3.2. Synthèse clinique et neuropsychologique

Nous avons pu collecter des résultats auprès de 18 patients atteints de la MA après leur avoir passé un questionnaire sur leur état de santé et un bilan neuropsychologique complet (figure 11 et 14). L'objectif du bilan était de statuer sur le fonctionnement cognitif global et de définir avec précision les fonctions cognitives altérées. Nous avons administré des tests cognitifs qui évaluent le fonctionnement global telles que le Mini Mental States Examination (MMSE, annexe 3). Le score accepté des patients MA était supérieur ou égal à 20/30. Ce test évalue l'orientation spatio-temporelle, la mémoire immédiate, le calcul, la mémoire à court terme, la compréhension et les capacités visuo-spatiales. Par la suite, les patients bénéficiaient de tests évaluant la mémoire épisodique, test de Grober et Buschke 'RL RI-16' (annexe 6). C'est un test qui évalue la mémoire à court et à long terme avec indiçage contrôlé. Une fois les capacités mnésiques évaluées, nous faisions passer les tests évaluant la mémoire de travail (MEM III, annexe 7), les fonctions exécutives (Batterie rapide d'évaluation frontale, annexe 8), instrumentales (Horloge, Annexe 9 ; Cubes, annexe 10), langagière (Fluences catégorielles, annexe 11) ainsi que les capacités praxiques (Test d'évaluation de praxies gestuelles, annexe 12).

Tous les patients MA avaient une mémoire épisodique altérée. Leur profil mnésique était de type hippocampique (c'est-à-dire que même avec un indiçage contrôlé, les patients n'arrivaient pas à récupérer l'information en mémoire et ne bénéficiaient pas de l'aide par indiçage sémantique).

Sur le plan exécutif, dix patients avaient une atteinte exécutive spécifique avec des problèmes majoritairement au niveau de la planification, l'inhibition et la flexibilité mentale. Ces mêmes patients avaient un trouble visuo-spatial et visuo-constructif.

Trois patients avaient en plus, une atteinte de leurs capacités de programmation motrice et une forte sensibilité à l'interférence.

Six patients avaient uniquement une fragilité des capacités de conceptualisation et d'abstraction verbale ainsi qu'une légère fragilité de la planification mentale.

Les praxies gestuelles étaient fragiles pour les quatre MA légers et altérées pour les quatorze MA majeurs.

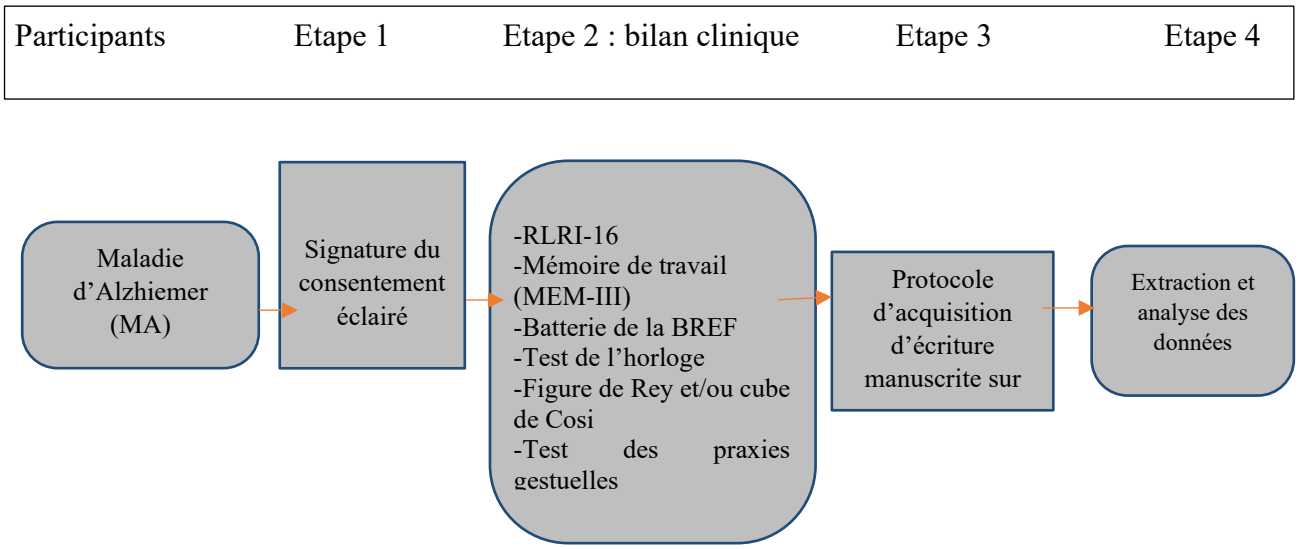


Figure 14. Organigramme montrant les principales étapes d'acquisition des MA

4.3.3. Les mesures cinématiques

4.3.3.1. Analyse globale

Le tableau 5 représente les 7 paramètres descriptifs des mesures cinématiques que nous avons choisi d'étudier dans les deux groupes pour la tâche d'écriture en arabe. En observant les résultats obtenus, nous constatons des différences entre les deux groupes étudiés.

Sur les 236 paramètres qu'il était possible d'étudier, nous avons étudié 7 paramètres (vitesse, accélération, Jerk, pression, temps sur papier, temps en air et le rapport temps en air/temps sur papier). Le groupe MA a des vitesses et des accélérations plus basses par rapport aux sujets contrôles. Le temps passé sur papier et en 'air' est significativement plus important pour les MA (tableau 5).

La mesure indépendante du Jerk, de la pression et le rapport 'temps en air/temps sur papier' ne sont pas discriminants.

Tableau 5. Moyennes et écarts-types des mesures cinématiques chez les participants : MA vs SC *p < .05 ; **p < .001

	Patients Alzheimer MA (n=18) Mean (Std)	Sujets contrôles SC (n=18) Mean (Std)	Statistical test Mann-Whitney U-test H0 (p-value)
1. Vitesse (mm/s)	4.12 (0.97)	6.73 (1.32)	1 (0.004) *
2. Accélération (mm/s2)	0.14 (0.03)	0.26 (0.06)	1 (0.001) **
3. Jerk (mm/s3)	0.0018 (0.005)	0.003 (0.007)	0 (0,38)
4. Pression (Pa)	457.98 (120.08)	554.42 (80.70)	0 (0,33)
5. Temps sur papier (min)	7.01 (4.34)	3.44 (1.14)	1 (0.04) *
6. Temps en air (min)	4.91 (5.04)	2,27 (1.17)	1 (0.03) *
7. Temps en air/ temps sur papier	0.7 (0.07)	0.66 (0.06)	0 (0.86)

4.3.3.2. Visualisation des clusters dégagés

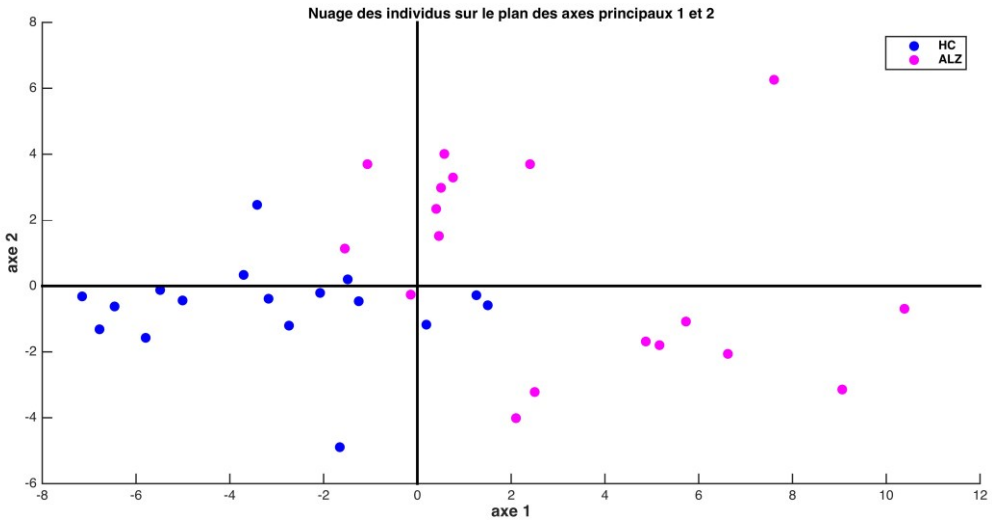


Figure 15. Classification de MA et des SC (point bleu : SC, point rose : MA) . L'axe1 et l'axe 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres utilisés pour décrire la population

Nous avons effectué une analyse préliminaire des résultats en injectant toute la population combinée (MA et SC). L'analyse préliminaire nous a permis de rassembler les SC pratiquement dans la même zone. Les MA sont par ailleurs éparpillés formant un nuage sur le reste de la figure 15. Une analyse visuelle simple nous permet de distinguer deux clusters. Un cluster en couleur bleu qui contient les SC et 3 MA (stade léger). Un autre cluster en couleur rose qui réunit les MA et 3 SC.

4.3.3.3. Étude du jerk en fonction du temps en air

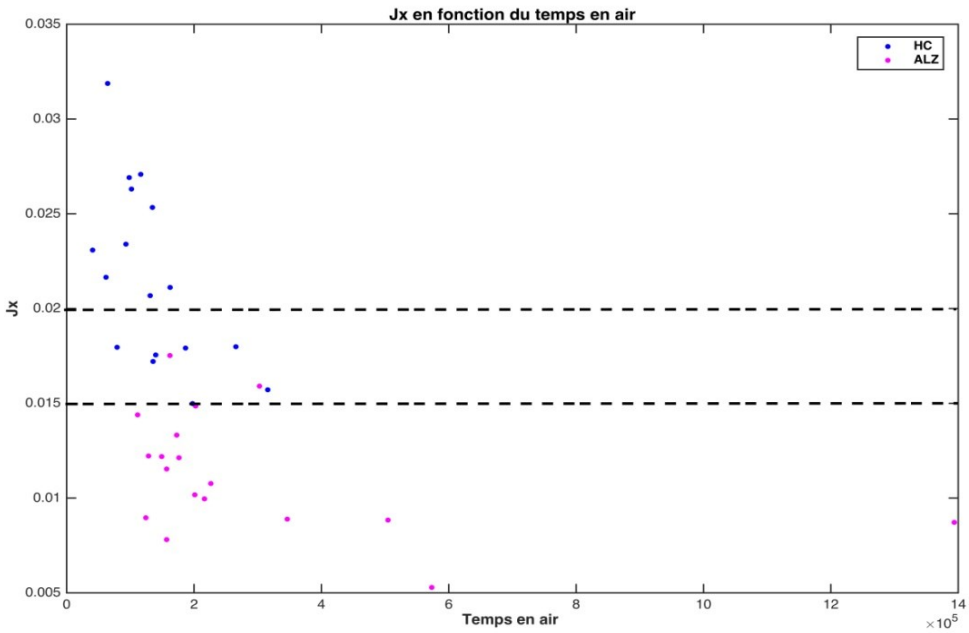


Figure 16. Jerk (Jx en mm/s3) en fonction du temps en air (en min) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

La Figure 16 représente le Jerk (variation de l'accélération) en fonction du temps en air. Elle montre que les SC présentent des variations d'accélération plus importantes que les patients MA. En effet, pour une variation d'accélération inférieure à 0.015, nous retrouvons que des MA. Pour une variation d'accélération supérieure à 0.02, on ne retrouve que des SC. Et dans l'intervalle entre 0.02 et 0.015, nous retrouvons 6 SC mélangés avec 3 MA. Les 3 sujets MA font partie des MA légers.

4.3.3.4. Étude de la pression en fonction de la vitesse

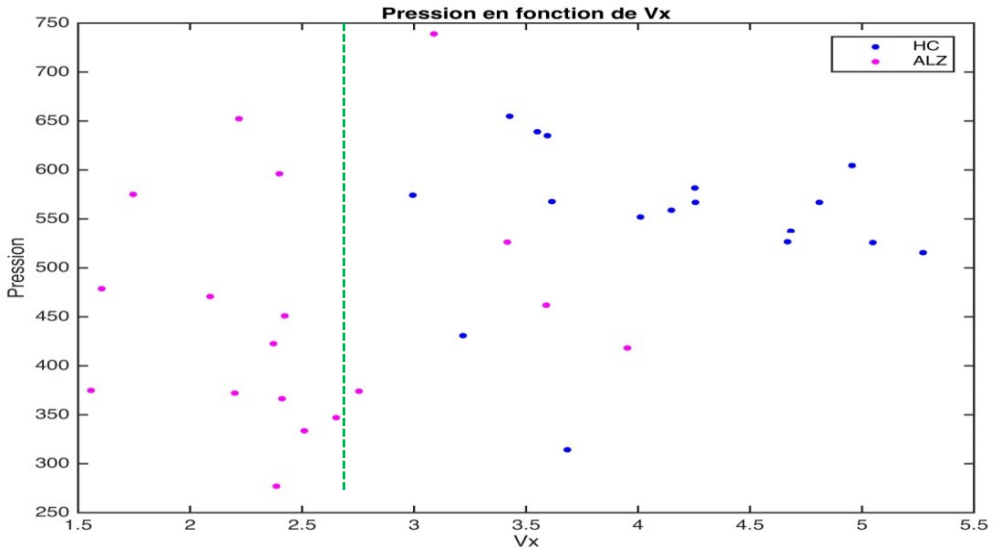


Figure 17. Pression (en Pa) en fonction de la Vitesse (Vx en mm/s) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

La Figure 17 représente la pression en fonction de la vitesse. On remarque que plus la vitesse augmente plus la pression augmente. Les SC ont tendance à avoir une vitesse et une pression plus élevée que les MA, qui sont caractérisés par une vitesse et une pression plus faible. Tous les sujets contrôles avaient une vitesse supérieure ou égale à 3 mm/s. Tous les sujets qui avaient une vitesse inférieure à 3 mm/s faisaient partie du groupe Alzheimer. Parmi les 4 patients MA ayant des vitesses supérieures à 3 mm/s, 3 appartenaient au groupe MA léger. Aucun patient (MA majeur ou léger) ne dépassait 4 mm/s. Le 4ème patient MA avait une vitesse supérieure à 3 mm/s mais avait une pression anormalement élevée (plus élevée que le groupe MA mais aussi le groupe SC).

4.3.3.5. Étude de l'accélération en fonction de la pression

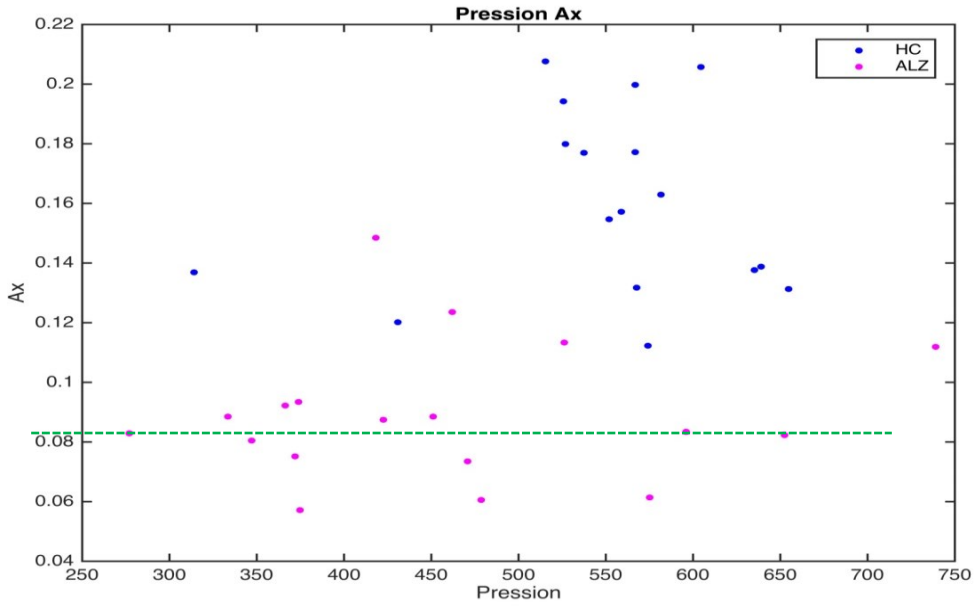


Figure 18. Accélération (Ax en mm/s2) en fonction de la Pression (Pa) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

De même pour la Figure 18, nous retrouvons une accélération et une pression plus élevées chez les SC par rapport aux MA. Les SC ont tendance à avoir une accélération et une pression plus élevées que les MA majeurs et légers qui sont caractérisés par une accélération et une pression plus faible. Tous les sujets contrôles avaient une accélération supérieure à 0.11mm/s2. Tous les sujets qui avaient une accélération inférieure à 0.11mm/s2 faisaient partie du groupe Alzheimer. Les 4 patients MA ayant des accélérations supérieures à 0.11mm/s2 appartenaient au groupe MA léger. Aucun patient (MA majeur ou léger) ne dépassait 0.15mm/s2.

4.3.3.6. Étude de la vitesse en fonction du temps sur tablette

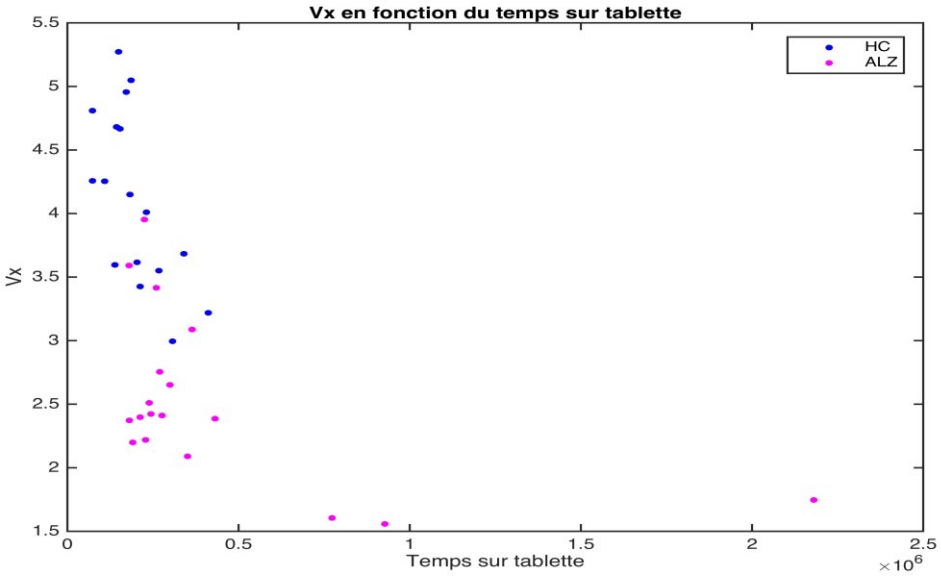


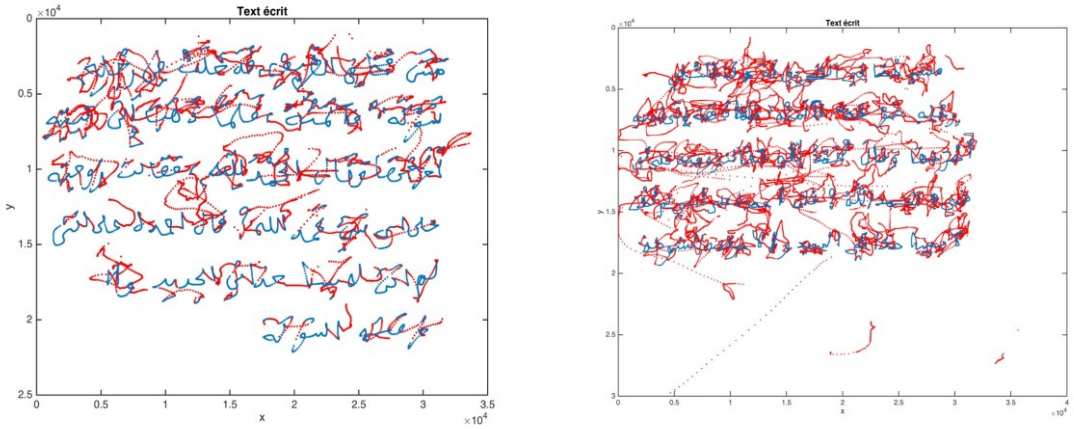
Figure 19. Vitesse (Vx en mm/s) en fonction du temps sur tablette (en min) chez les SC et MA (Point rose correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

Cette figure 19 montre une vitesse plus élevée chez les SC comparativement au MA. Les SC ont tendance à être rapides pour écrire et lèvent le stylet plus rapidement de la surface de la tablette. Tous les sujets contrôles avaient une vitesse supérieure ou égale à 3 mm/s. Tous les sujets qui avaient une vitesse inférieure à 3 mm/s faisaient partie du groupe Alzheimer. Parmi les 4 patients MA ayant des vitesses supérieures à 3 mm/s, 3 appartenaient au groupe MA léger.

4.3.4 Analyse visuelle des images du texte par paramètres

Nous allons exposer dans ce chapitre les résultats qualitatifs dégagés sur la base d'une analyse visuelle de la tâche étudiée (texte de 'Joha'). L'analyse concerne les principales mesures cinématiques significatives que nous avons pu relever (temps en air, vitesse) et la pression comme mesure statistiquement non significative.

4.3.4.1. Temps en air : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle



Sujet contrôle Malade d'Alzheimer

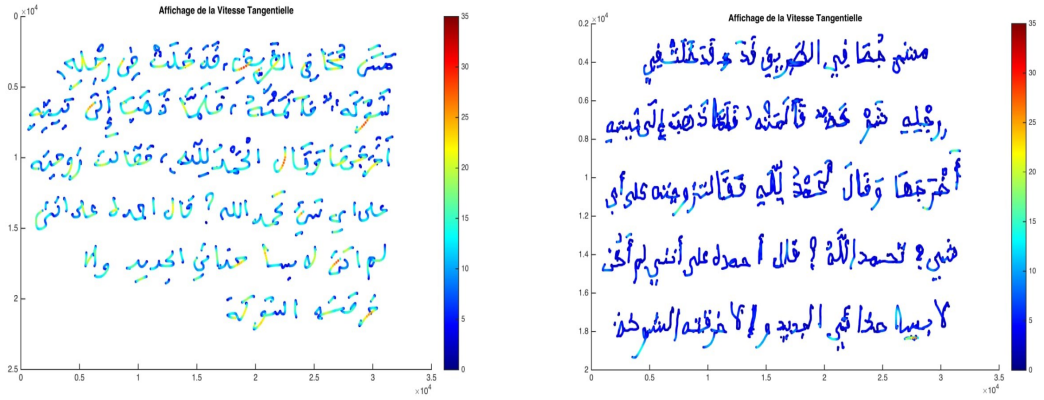
Figure 20. La mesure 'temps en air' chez deux participants des deux groupes SC et MA (la couleur rouge correspond à la trajectoire du stylet en air)

La figure 20 montre les images d'écriture des deux participants (SC vs MA). Nous constatons, à l'étude visuelle, de nombreuses levées du stylet chez le MA marquées par les traits rouges avec des aller-retours sur toute la feuille, que les lignes soient vocalisées ou pas.

A l'inverse, les SC montrent beaucoup moins de levées du stylet. En effet, le SC lève son stylet plus fréquemment sur les trois premières lignes vocalisées, et le fait moins sur les trois dernières lignes non-vocalisées.

L'étude visuelle du texte recueilli par la tablette avec une couleur différente du temps passé en air permet facilement au clinicien d'identifier un pattern pathologique.

4.3.4.2 Vitesse : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle



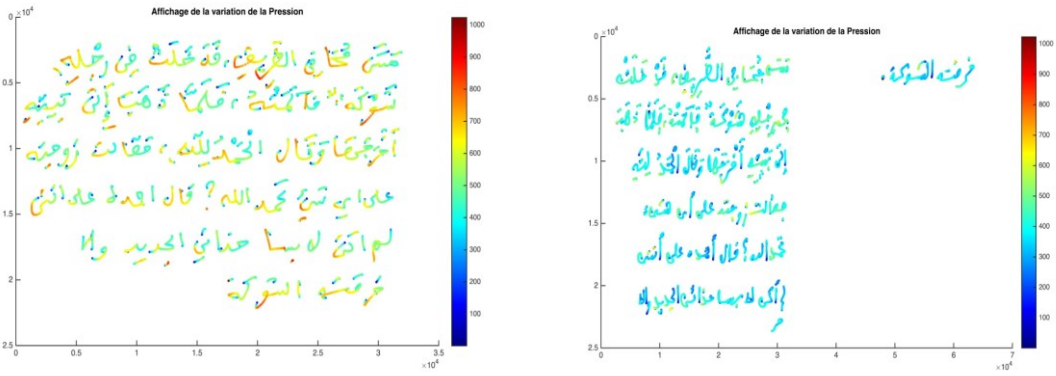
Sujet contrôle Malade d'Alzheimer

Figure 21. La vitesse chez deux participants des deux groupes SC et MA
(Plus la vitesse est ralentie plus la couleur du texte s'approche du bleu foncé)

Sur cette figure 21, le SC a tendance à avoir une écriture entre la couleur verte et orange avec une vitesse tangentielle entre 10 et 25 mm/s. Tandis que le patient MA montre une couleur d'écriture bleu foncé avec une vitesse tangentielle très ralentie entre 0 et 10 mm/s.

L'étude visuelle de l'analyse spectrale du texte recueilli par la tablette permet facilement au clinicien de suspecter un ralentissement pathologique des vitesses chez les MA comparativement aux SC.

4.3.4.3. Pression : exemple d'un sujet MA et d'un sujet contrôle



Sujet contrôle Malade d'Alzheimer

Figure 22. La pression chez deux participants des deux groupes SC et MA (Plus la pression est basse plus la couleur du texte s'approche du bleu)

La figure 22 montre une pression très élevée chez le SC allant de 400 à 900 Pa comparativement au MA qui montre une pression moins marquée du stylet allant de 100 à 400 Pa et un aspect visuel qui s'approche du bleu (pression basse). L'étude visuelle de l'analyse spectrale des variations de pression du texte recueilli par la tablette permet facilement au clinicien de suspecter une diminution pathologique de la pression chez le MA

4.3.4.4 Mesures cinématiques en fonction du MMSE

La combinaison entre les variables cinématiques qui se sont révélées être significatives (vitesse, accélération, temps en air et temps sur tablette) et le score MMSE ne nous a pas permis de différencier les deux groupes de participants. En effet, en évaluant les paramètres significatifs entre MA et SC (Vitesse, Accélération, temps en air et temps sur papier) par rapport au score MMSE, on ne retrouve aucune différence significative entre la sévérité de la maladie (représentée par le score au MMSE) et les paramètres étudiés. Seule une tendance à des paramètres plus altérés (vitesses et accélérations basses, pression et temps en air élevées) pour des scores MMSE plus bas a été notée (figure 23, 24, 25 et 26).

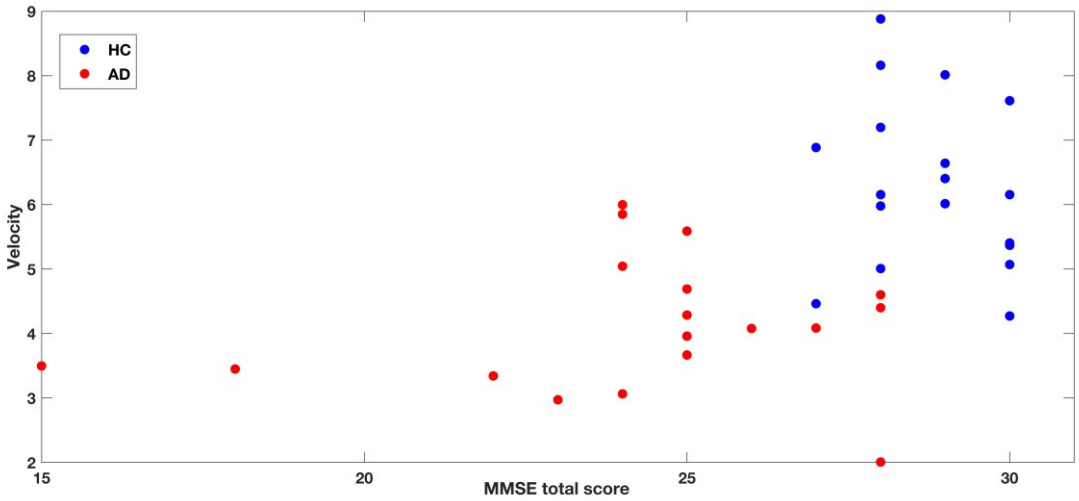


Figure 23. Vitesse (velocity en mm/s) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

Nous relevons sur cette figure 23 une vitesse élevée, supérieure à 4,5 mm/s chez tous les SC ayant un MMSE supérieur ou égal à 27/30. Par ailleurs, les MA ont tendance à s'éparpiller sur la figure, avec des vitesses tantôt faibles, tantôt rapides, indépendamment du score MMSE relevé.

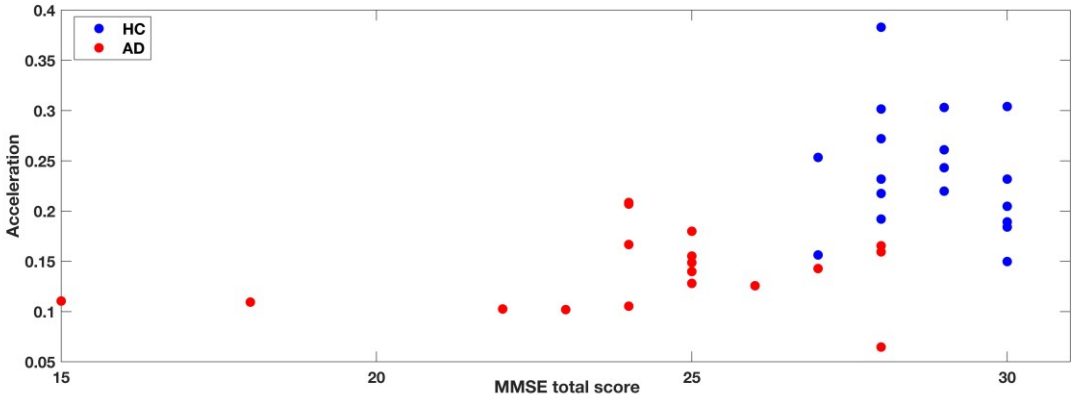


Figure 24. Accélération (mm/s2) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

Figure 24:

La figure 24 montre une tendance plus basse chez les MA dans la mesure accélération, indépendamment du score MMSE. Par ailleurs, tous les SC qui ont un MMSE supérieur ou égal à 27/30 points, ont tendance à avoir des accélérations supérieures à 0.15 mm/s^2.

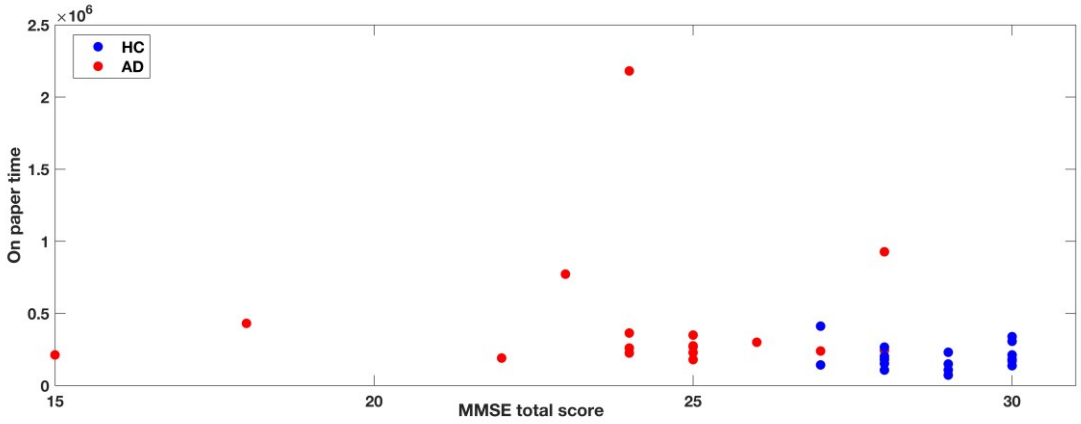


Figure 25. Temps sur papier (on paper time en min) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

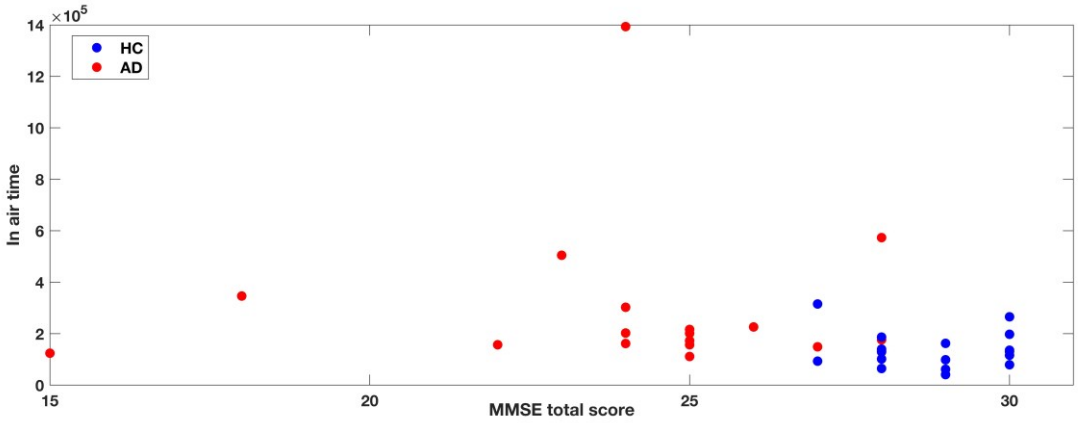


Figure 26. temps en air (in air time en min) en fonction du MMSE (Point rouge correspond à chaque patient du groupe MA et Point bleu correspond à chaque patient du groupe SC)

Tous les SC ayant un MMSE supérieur ou égal à 27/30 points ont tendance à moins lever le stylet et le laisser en air contrairement au MA, ayant un MMSE entre 20 et 28/30 points (voir figure 25 et 26). Bien que le temps en air comme mesure cinématique indépendante soit discriminant pour différencier entre MA et SC, l'étude du temps en air par rapport au score MMSE ne permet pas de distinguer les MA en fonction de la sévérité de leur atteinte cognitive (les patients qui ont des temps en air très élevés n'ont pas forcément un MMS plus bas).

4.3. Discussion

Dans ce chapitre, nous avons exposé les caractères cinématiques de l'écriture arabe chez 18 personnes saines et nous les avons comparés à 18 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger et modéré en utilisant une tâche fonctionnelle.

Notre objectif était d'examiner le caractère cinématique de l'écriture manuscrite arabe et de dégager les meilleurs paramètres permettant de discriminer les personnes saines des patients atteints de la MA. Les résultats ont montré des différences significatives entre les groupes (MA léger/majeur vs SC) dans 4 mesures cinématiques (accélération, vitesse, temps en air, temps sur papier).

De nombreuses études concernant différentes langues (hébreux, espagnol) ont montré que les patients Alzheimer présentaient des vitesses et des accélérations moins élevées, et des temps en air plus élevés par rapport aux sujets contrôles.

4.3.1. Accélération

Les mesures cinématiques de l'accélération moyenne, étaient moins élevées chez les MA léger/majeur que les SC (voir figure 18). Ceci était en adéquation avec les études menées par Garre-Olmo et al., 2017, et qui ont montré également des accélérations affaiblies chez leurs groupes d'études MA (tableau 6).

Dans notre étude, il est possible de concevoir qu'en enregistrant un nouveau patient dont on ne connait pas la situation clinique, si son accélération est inférieure à 0.11mm/s^2, il aura une très forte probabilité de figurer dans le groupe sujet pathologique. Si au contraire son accélération est supérieure à 0,15mm/s^2, il aura de fortes chances d'être parmi le groupe de sujets sains. Si son accélération se situe entre 0,11 et 0,15 mm/s^2, il sera difficile de conclure, et devra être considéré comme un patient à risque (figure 18).

4.3.2. Vitesse

La mesure cinématique de la vitesse était significativement moins élevée chez les MA légers/majeurs que les SC. Nos résultats trouvent une vitesse statistiquement plus élevée chez les SC et nous a permis de les différencier des MA ; contrairement à l'étude de Werner et al. (2006) où la vitesse n'était pas significative (tableau 6). Par ailleurs, Garre-Olmo et al., 2017 ont trouvé des vitesses plus rapides chez le groupe SC par rapport aux MA+MCI.

Il est possible de concevoir qu'en enregistrant un nouveau patient dont on ne connait pas la situation clinique, si sa vitesse est supérieure ou égale à 3 mm/s, il aura une très forte probabilité de figurer dans le groupe sujets sains. Si au contraire sa vitesse est inférieure à 3 mm/s, il aura de forte chance d'être parmi le groupe de sujets pathologiques (figure 19).

4.3.3. Temps en air

La mesure du temps en air était significativement plus élevée chez les MA légers/majeurs que les SC (voir figure 16). Nos résultats se rapprochent des résultats obtenus par l'étude de Werner et al. (2006) qui ont analysé l'écriture en hébreu chez des patients Alzheimer, MCI et sujets contrôles, et ont trouvé un 'temps en air' plus élevé chez leurs groupes de patient MCI et MA par rapport au SC (tableau 6). Par ailleurs, Garre-Olmo et al., 2017 n'ont pas pu différencier leurs groupes de participants sur la base de cette mesure cinématique, dans leur étude en latin.

Il est possible de concevoir qu'en enregistrant un nouveau patient dont on ne connait pas la situation clinique, si sa variation d'accélération est inférieure à 0,015 mm/s3, il aura une très forte probabilité de figurer dans le groupe pathologique. Si au contraire sa variation d'accélération est supérieure à 0,02 mm/s3, il aura de forte chance d'être parmi le groupe de sujets sains. Si sa variation d'accélération se situe entre 0,015 mm/s3 et 0,02 mm/s3, il pourra s'agir soit d'un sujet sain ou d'un sujet au début de sa maladie, qui devrait être surveillé (figure 16).

4.3.4. Temps sur papier

La mesure cinématique indépendante du temps sur papier était significativement plus élevée chez les MA légers/majeurs que les SC (voir figure 19) mais pas dans les études en écriture espagnole et en hébreux (Werner et al., 2006 ; Garre-Olmo et al., 2017). Cette mesure cinématique indépendante n'était pas significative dans leurs groupes d'études (MA, MCI, SC) (tableau 6).

4.3.5. Pression (paramètre combiné)

Les mesures cinématiques de la pression ne montraient pas de différence significative entre MA légers/majeurs que les SC (voir figure 9), contrairement à l'étude de Werner et al. (2006) et de Garre-Olmo et al. (2017) qui ont trouvé une pression plus importante chez les SC par rapport au MA (tableau 6).

En effet, la pression comme paramètre indépendant n'était pas statistiquement significative dans notre étude, mais avait tendance à être plus basse chez les MA. Par ailleurs, l'analyse combinée entre la vitesse et la pression a permis de retrouver une pression et une vitesse plus élevée chez les SC par rapport aux MA légers et modérés (figure 17).

Nous pourrions expliquer les différences relevées entre notre étude et celles de Werner et al., 2006 (8) ainsi que celle de Garre-Olmo et al., 2017 (3) par les caractéristiques propres à chaque langage écrit (arabe vs latin vs hébreu), et à la nature des différentes tâches évaluées. La méthodologie incluant la manière dont la pression et la vitesse ont été mesurées est également à prendre en considération. En effet, la langue arabe standard est orientée de droite à gauche et est exclusivement écrite en caractères cursifs sans majuscule. Les lettres changent de forme selon leur position dans le mot et suivant les règles d'attachement des mots qui la précèdent. De plus, certaines lettres ne peuvent être distinguées que par des points infra ou supralinéaires (e.g. ب, ت) ce qui nécessite de lever le stylo plusieurs fois pour un même mot

écrit. Par ces caractéristiques, la langue arabe se rapproche plus de la langue hébraïque qui s'écrit également de droite à gauche avec des points infra et supralinéaires et qui nécessite plusieurs levées du stylo en air.

Ceci pourrait expliquer en partie la différence retrouvée entre les écritures des langues qui utilisent des lettres latines d'une part, et les langues arabes et hébraïque (langues sémitiques) d'autre part. La réalisation d'une étude comparative dans notre population d'étude où des patients Alzheimer sont souvent bilingues (arabe, français), pourrait identifier les différences inhérentes à la langue, puisque les patients seraient amenés à recopier un texte en arabe et son équivalent en français.

Contrairement à certaines études (8)(41) qui ont démontrées que dans les groupes MA, les paramètres cinématiques étaient encore plus détériorés par rapport à la sévérité de la maladie, nous n'avons pas trouvé de différences significatives dans notre étude. La taille faible de l'échantillon peut expliquer cette absence de corrélation. De même, une étude plus détaillée des résultats à d'autres tests des différentes fonctions cognitives, pourrait montrer une certaine corrélation entre les paramètres cinématiques et la sévérité de la maladie qui serait moins bien étudié par le MMSE.

La combinaison des paramètres quantitatifs étudiés était plus discriminante dans notre étude que l'analyse dimensionnelle de chaque paramètre. Ceci a été également démontré dans l'étude de Garre-Olmo et al., 2017 (3) en langue espagnole. Ils ont également utilisé la combinaison des paramètres qualitatifs (tels que l'âge) dans leur étude. Notre échantillonnage et le nombre faible des MA ne nous a pas permis d'étudier les paramètres qualitatifs dans notre étude.

Globalement, notre étude a pu montrer que les caractères cinématiques de l'écriture manuscrite arabe a permis de différencier les SC des MA. De plus, nous avons pu relever 4 paramètres significatifs (vitesse, accélération, temps en air, temps sur papier) qui nous ont permis de différencier les 2 groupes étudiés.

Tableau 6. Tableau comparative des trois études menées en trois langues (arabe, hébreu, espagnol) des principales mesures cinématiques significatives et non-significatives étudiées chez les SC vs MA

Paramètres	Werner et al., 2006 Hébreu (n=94)	Garre-Olmo et al., 2017 Espagnol (n=52)	Aboulem et al., 2021 Arabe (n= 36)
Vitesse	*Non significatif*	*Significativement élevée*	*Significativement élevée*
Accélération	*Non étudiée*	*Significativement élevée*	*Significativement élevée*
Pression	*Significativement élevée*	*Significativement élevée*	*Non significative*
Temps en air	*Significativement élevée*	*Non significatif*	*Significativement élevé*
Temps sur papier	*Significativement élevée en combinaison avec le temps en air*	*Non étudiée*	*Significativement élevé*

4.4. Conclusion

Ce travail a concerné pour la première fois l'étude de l'écriture manuscrite arabe chez des patients Alzheimer, destinée à des fins de diagnostic. Nous avons présenté dans ce chapitre les principales caractéristiques discriminatoires entre les SC et les MA. En effet, le domaine du numérique étant en plein essor, ceci peut être une porte ouverte vers de nouvelles recherches afin d'aider les professionnels de santé à affiner leur diagnostic (utilisé en approche de dépistage) mais également de faire le suivi à long terme de la maladie.

Notre étude s'inscrit aussi dans les suites des recherches effectué par nos prédécesseurs (Schroter et al. 2003 ; Werner et al., 2006 ; etc.) concernant cette fonction cognitive de haut niveau qu'est l'écriture manuscrite, particulièrement riche en informations.

Les caractéristiques propres de la langue arabe, ont permis d'identifier des paramètres encore plus discriminants que les autres langues que sont les paramètres cinématiques (vitesse, accélération, temps en air, temps sur papier).

Chapitre 5 : Caractéristiques de l'écriture manuscrite arabe chez les patients atteints de maladie de Parkinson

5.1. Introduction

Parmi les manifestations les plus fréquentes et précoces de la MP, on retrouve la détérioration de l'écriture manuscrite, caractérisée par des micrographies et des changements dans la cinématique de l'écriture manuscrite. Cependant, la micrographie ne peut être que la partie visible de l'iceberg. A ce jour, il n'existe pas de méthode quantitative objective de diagnostic clinique de la MP (1).

L'écriture manuscrite est une activité motrice complexe qui nécessite une coordination de haut niveau. La programmation des mouvements se fait à travers l'interaction dynamique des muscles de l'avant-bras, du poignet et des doigts. Dans la littérature, l'écriture manuscrite est affectée dans la maladie de Parkinson (MP) et la micrographie apparaît chez environ 63 % des patients atteints de MP comme une caractéristique motrice précoce (45)(51). Il s'agit d'une diminution de la taille des lettres de façon verticale mais aussi horizontale. Cependant les aspects cinématiques liés aux mouvements chez les sujets parkinsoniens ont fait l'objet de nombreuses études (45)(51)(52). Les variables cinématiques sont des mesures sensibles aux altérations des mouvements de l'écriture, qui vont être perturbés chez les MP, qu'ils soient sous traitement dopaminergique ou pas (53) (54).

En effet, plusieurs auteurs ont étudié les aspects temporels, cinématiques et dynamiques des mouvements d'écriture pour mieux caractériser les difficultés d'écriture comme indicateurs pour le diagnostic de la maladie de Parkinson (55). Ils ont étudié la vitesse de l'écriture, la pression, l'accélération, la variation de l'accélération (jerk) mais aussi le temps et la trajectoire « en air », que passe le sujet qui écrit avec son stylet relevé. Le mouvement dans l'air a été principalement étudié comme paramètre pertinent pour différencier des sujets sains de patients parkinsoniens (45)(56).

L'altération de ces paramètres de l'écriture, serait directement liée aux symptômes moteurs et cognitifs de la maladie.

Nous présenterons dans ce chapitre, les résultats des principaux paramètres de l'écriture manuscrite chez les patients parkinsoniens.

5.2. Méthodologie spécifique

5.2.1. Participants

Tous les patients atteints de MP sont suivis au sein du service de neurologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès au Maroc.

Critères d'inclusion :

- Patients ayant été diagnostiqués MP ayant un MMSE > ou égal à 20/30 points,
- Patients ayant une acuité visuelle et auditive normale ou corrigée ;
- Avoir un niveau d'étude d'au moins 6 ans ;
- Savoir écrire en arabe standard ;
- Être âgé d'au moins 55 ans

Critères d'exclusion :

- Toute personne ayant un antécédent d'autres maladies neurologiques (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, etc.) ;
- Patients sous traitement médical qui affecte le système nerveux central ;
- Patients analphabètes ;
- Patients ayant des troubles visuels ou auditifs majeurs ;
- Personnes sous régime de protection curatelle ou tutelle.

Tous les participants ont signé un consentement écrit, préétabli dans l'étude qui a obtenu l'accord du comité d'éthique local (Annexe 2). Ils avaient le droit de se rétracter de l'étude à n'importe quel moment.

La fiche d'exploitation a recueilli les données sociodémographiques, l'âge de début de la maladie, la durée d'évolution, le traitement en cours, la fréquence d'écriture, le score UPDRS moteur en « on » et en « off » qui est un score qui permet d'étudier cliniquement les différents signes de la maladie de parkinson (rigidité, tremblement, akinésie), leur sévérité, leur répartition et leur retentissement sur la marche et la station debout (voir annexe 13 : UPDRS moteur). Le score d'un patient en « on » correspond au score le plus bas où le patient est dans son meilleur état neurologique, le score en « off » correspond au score le plus haut où le patient est dans l'état neurologique le moins bon. Les patients sont également stadifiés selon la gravité de la maladie par le score Hoehn et Yahr (voir annexe 14). Le MMSE a été évalué chez tous les patients.

5.2.2. Modalités d'acquisition des MP

Nous avons réalisé les acquisitions auprès de 34 MP recrutés au sein du service de neurologie. Le groupe de sujet contrôle a été choisi parmi les 137 sujets enregistrés dans la base de données des sujets normaux.

Dans un premier temps, nous avons effectué un « clustering » de notre population (34 MP et 34 SC) par rapport aux paramètres qualitatifs étudiés (voir chapitre 3).

Par la suite, pour l'analyse statistique des différents paramètres, nous avons apparié nos patients MP à nos sujets contrôles en fonction de l'âge, le niveau d'étude et le sexe. Ceci nous a permis de dégager 2 groupes de 28 sujets chacun (28 MP – 28 SC).

Les participants se présentaient au service de neurologie seuls ou avec un proche, à jeun, en « OFF ».

En premier lieu, ils sont amenés à prendre leur traitement médicamenteux (ex. : L-Dopa, Pramipexole, etc.). Ensuite ils sont accueillis au bureau de la neuropsychologue afin de passer le bilan cognitif destiné à l'étude qui dure environ 1 heure (voir figure 27). A la fin du bilan, et dès que les patients s'améliorent d'un point de vue moteur (débloqués, en « ON »), ils peuvent procéder à la réalisation des exercices graphomoteurs demandés selon le protocole défini dans le chapitre 3 (9).

5.2.3. Éléments cliniques et neuropsychologiques

Nous avons pu rassembler des résultats auprès de 28 patients atteints de la MP après leur avoir passé un questionnaire sur leur état de santé incluant une échelle d'évaluation motrice UPDRS ainsi qu'un bilan neuropsychologique complet (figure 27, annexe 4). L'objectif du bilan était d'établir un profil cognitif global afin de précision les fonctions cognitives altérées. Nous avons administré des tests cognitifs qui évaluent le fonctionnement global tels que le Mini Mental States Examination (MMSE, annexe 3). Le score accepté des patients MP était supérieur ou égal à 20/30. Par la suite, les patients ont bénéficié du même protocole de testing que celui proposé au MA (voir chapitre 4, analyse clinique et neuropsychologique).

Participants	Etape 1	Etape 2: bilan clinique	Etape 3	Etape 4

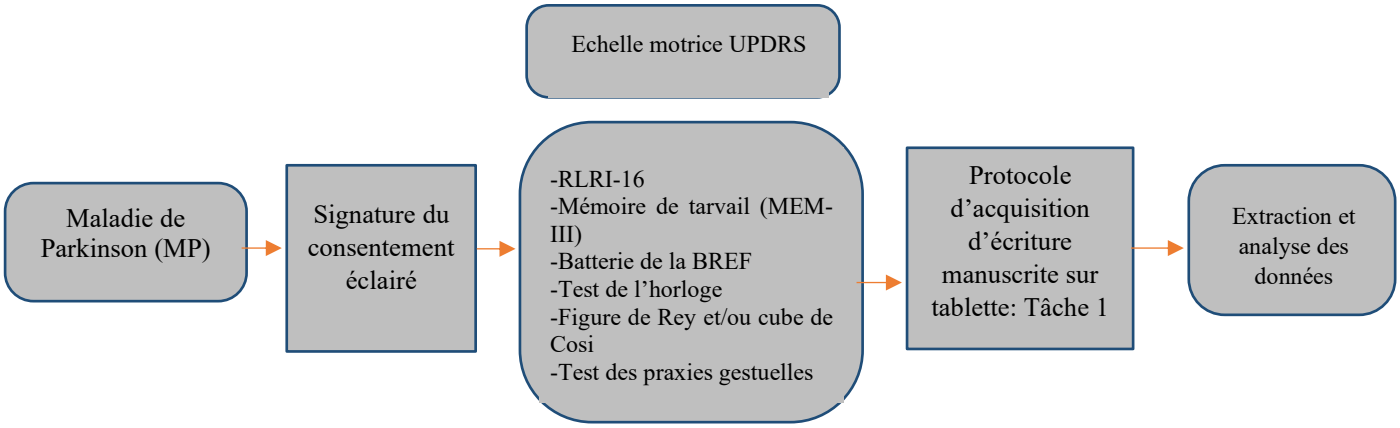


Figure 27. Organigramme montrant les principales étapes d'acquisition des MP

5.2.4. Tâches d'écriture étudiées

L'analyse des données présentée lors de ce chapitre concerne le premier exercice proposé du protocole (voir chapitre 3, figure 8b).

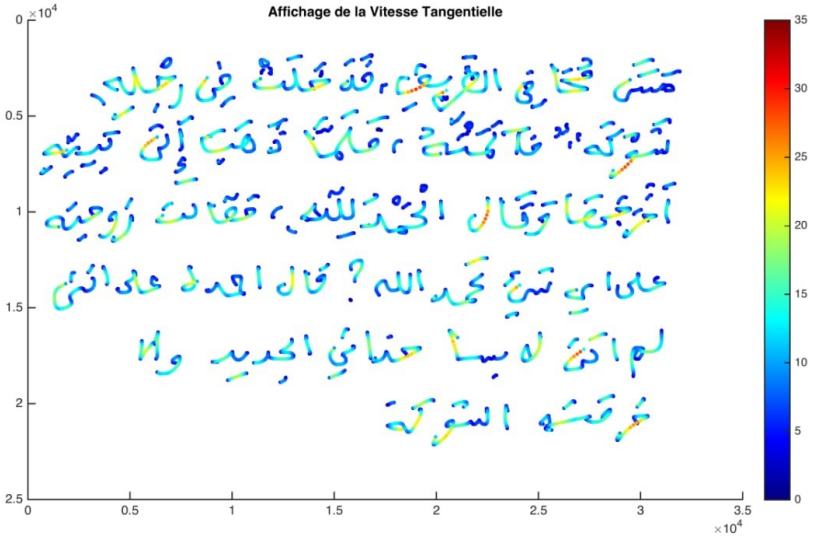


Figure 28. Visualisation de la vitesse tangentielle chez un SC

Cette tâche consiste à recopier un texte imposé en arabe extrait du compte de 'Joha'. La figure 28 présente un exemple du texte recopié. La couleur bleue représente les vitesses basses avec un dégradé de couleurs allant jusqu'au rouge qui définit les vitesses rapides.

5.2.5. Extraction des paramètres

Nous avons pu extraire des paramètres calculés à partir de 56 signaux acquis. Ces paramètres ont été regroupés sur la base de quatre catégories. Il existe des paramètres qualitatifs (âge, sexe, niveau d'étude, stade de la maladie, fréquence d'écriture) et quantitatifs (PC, PM, PT) (voir chapitre 3, paragraphe 12.).

Chaque groupe de paramètres décrit de manière spécifique les aspects différents de la personne qui écrit sur la tablette, en prenant en compte son interaction avec la surface de la tablette au moment même ou elle recopie le texte. C'est pour cette raison que le moindre trait graphique permettra ainsi de détecter le stylet d'écriture des participants (aspect normal ou détérioré de l'écriture).

5.2.6. Analyse des données

Nous avons exploité toute la base de données (en filtrant les personnes analphabètes et qui ont un très faible niveau d'étude), nous avons obtenu alors 34 MP et 34 SC sur lesquels nous avons effectué une caractérisation en clustering puis en ACP. Cette méthode est détaillée dans le chapitre 3, paragraphe 13.

5.3. Résultats

5.3.1. Données socio-démographiques et cliniques des patients MP

Le tableau 7 présente les principales caractéristiques démographiques et cliniques des SC et des patients MP.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques et cliniques des participantes SC et MP

	Age (en années)	Score MMSE (/30 points)	Durée de la maladie (en années)	Score UPDRS	Hoehn and Yahr score
MP (N=28)	54.10 (9.18)	28.05 (1.28)	8.10 (4.03)	11 (7.76)	2.16 (0.55)
SC (N=28)	49.57 (10.39)	30 (0)			

5.3.2. Données cliniques et neuropsychologiques

Vingt-deux patients avaient une mémoire épisodique perturbée. Leur profil mnésique était de type dysexécutif (c'est-à-dire que les patients bénéficiaient de l'aide par indiçage sémantique ce qui améliorait le score mnésique global). Sur le plan exécutif, ils avaient une atteinte des capacités de programmation motrice, une forte sensibilité à l'interférence et des capacités d'inhibition mentale altérées. Deux patients avaient en plus de l'atteinte mnésique dysexécutive, un trouble visuo-spatial et un ralentissement dans leur vitesse de traitement des informations (temps de réaction ralenti par rapport à la population de référence).

Quatre patients avaient seulement une atteinte des capacités attentionnelles (attention soutenue avec des décrochages attentionnels). Leur mémoire épisodique était préservée.

5.3.3. Visualisation des clusters dégagés

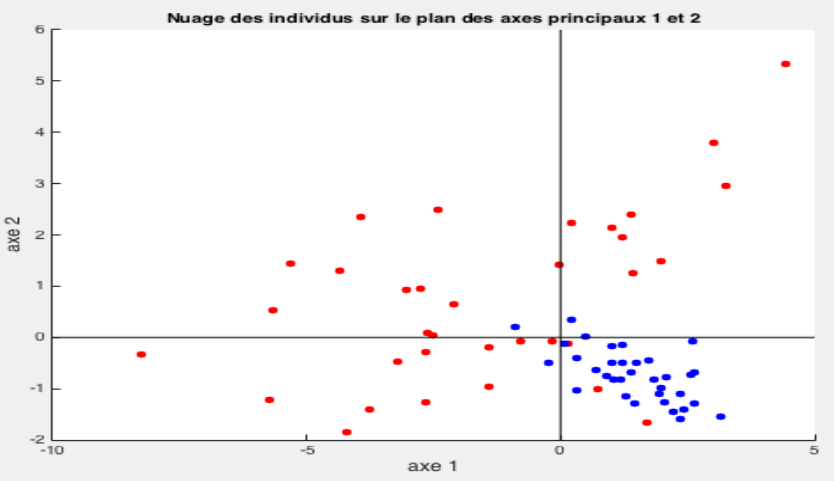


Figure 29. Classification de MP et des SC selon l'âge, le niveau d'étude, le stade de la maladie et la fréquence d'écriture (point bleu : SC, point rouge: MP) . L'axe 1 et l'axe 2 correspondent à la combinaison linéaire de tous les paramètres utilisés pour décrire la population

Cette analyse préliminaire nous a permis de concentrer les SC pratiquement dans la même zone. Les MP sont en revanche dispersés formant un nuage sur le reste de la figure 29. Visuellement, nous pourrons distinguer deux ou trois classes/clusters. Un cluster qui contient les SC avec quelques parkinsoniens, les deux autres ne contiennent que les MP.

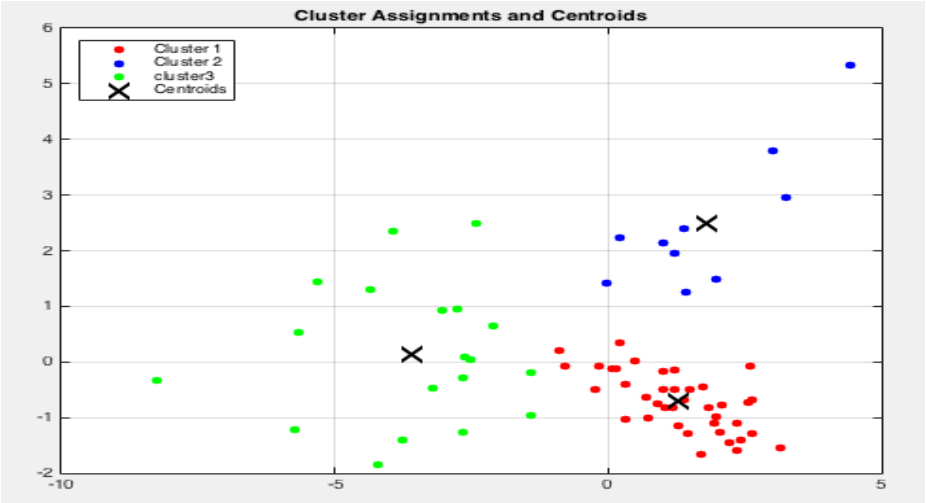


Figure 30. Projection ACP des trois clusters générés selon l'âge et le niveau d'étude par K-Means sur les deux premières composantes principales (axe1 et 2).

Après avoir utilisé l'algorithme de classification (K-Means), et grâce à l'analyse unidirectionnelle de la variance, nous avons pu dégager 3 clusters distincts (figure 30) :

Cluster rouge composé des SC. Ils ont une vitesse, une accélération et un jerk très élevées. Leur pression est moyenne. L'analyse qualitative de ce cluster montre un niveau d'études moyen et une fréquence d'écriture manuscrite élevée chez ces participants contrôlés.

Cluster bleu composé uniquement de MP. Ils se caractérisent par une vitesse, une accélération et un jerk moyens. Leur pression est moyenne. Ses participants ont un niveau d'étude et une fréquence d'écriture élevés.

Cluster vert où les MP se concentrent, à un stade avancé de leur maladie. Ils ont également un faible niveau d'étude et une faible fréquence d'écriture. Ces participants montrent une vitesse, une accélération, un jerk et une pression très bas. Ils passent également beaucoup de temps en l'air (Pen-Up) lors de l'écriture.

5.3.4. Paramètres cinématiques discriminants

Sur les 236 paramètres qu'il était possible d'étudier, nous avons étudié 6 paramètres (vitesse, accélération, Jerk, pression, temps sur papier, temps en air) qui étaient les paramètres les plus étudiés en littérature. Le tableau 8 représente les 6 paramètres descriptifs des mesures cinématiques que nous avons choisies dans les deux groupes (MP et SC) pour la tâche d'écriture en arabe. En observant les résultats obtenus, nous constatons des différences entre les deux groupes étudiés.

Le groupe MP a des accélérations et un Jerk (variation de l'accélération) plus bas par rapport aux SC. Le temps passé sur papier et en 'air' est significativement plus important pour les MP.

La mesure indépendante de la vitesse et de la pression ne sont pas significativement discriminantes.

Tableau 8. Moyennes et écarts-types des mesures cinématiques chez les participants : MP vs SC (*p < 0.05)

	Malades Parkinson MP (n=28)	Sujet Contrôles SC(n=28)	Statistical test Mann-Whithney U-test U(p-value)
Velocity (vitesse)	10.69	11.84	336.0 (0.18)
Acceleration	7.22	12.93	182.0 (0.0003)*
Jerk	0.18	0.36	173.0 (0.00017)*
Pressure (pression)	493.77	509.19	359.0 (0.3)
On surface time (temps sur papier)	14059.54	8868.59	226.0 (0.0033)*
In air time (temps en air)	12777.00	6932.23	190.0 (0.00048)*

La Figure 31 et 32 représente la vitesse en fonction de l'accélération. Nous remarquons que les SC (points bleus) présentent une vitesse et une accélération plus élevées que les MP (point orange).

En effet, pour une accélération inférieure à 4 et/ou 5mm/s^2, nous retrouvons tous les MP ayant un niveau d'étude bas et un stade avancé de la maladie. Pour une accélération supérieure à 4 et/ou 5mm/s^2 nous retrouvons tous les SC et les MP ayant un niveau d'étude supérieur avec une stbilisation de la maladie.

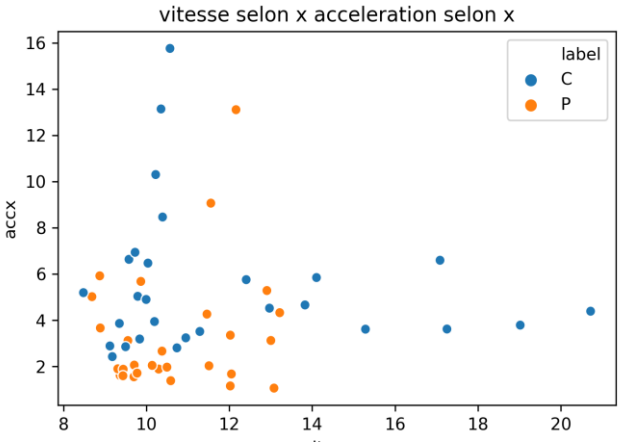


Figure 32. Classification de la vitesse en fonction de l'accélération des 28 SC et 28 MP (points bleu: SC, points orange: MP) selon x (figure de gauche) et selon y (figure de droite)

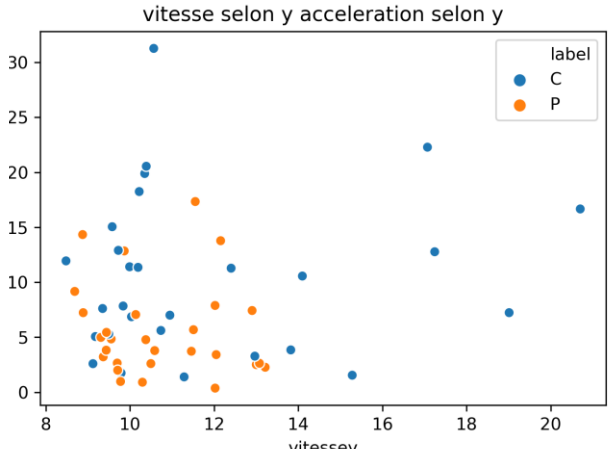


Figure 31. Classification de la vitesse en fonction de l'accélération des 28 SC et 28 MP (points bleu: SC, points orange: MP) selon x (figure de gauche) et selon y (figure de droite)

L'analyse de la variation de l'accélération (Jerk) montre une accélération plus élevée chez les SC par rapport aux MP (figure 33). En recopiant le texte, les SC accélèrent de plus en plus tandis que les MP montrent une fatigue qui s'installe au fur et à mesure qu'ils écrivent.

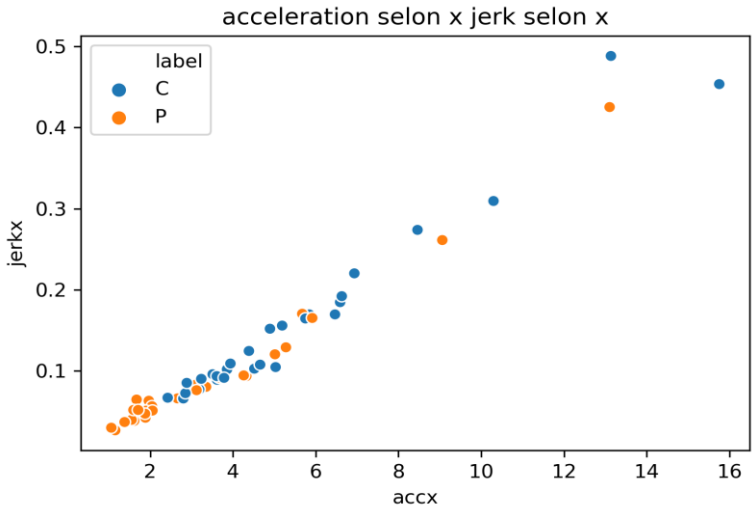


Figure 33. Classification de l'accélération en fonction du jerk des 28 SC et 28 MP

5.4. Discussion

L'écriture manuscrite, qui est une combinaison de capacités motrices et cognitives de haut niveau est également affectée dans la maladie de Parkinson. En effet, lorsque les symptômes moteurs affectent la main dominante, les patients peuvent signaler une aggravation de l'écriture, ce qui peut être un des symptômes initiaux de la MP (57). En étudiant l'écriture manuscrite en langue arabe chez des patients parkinsoniens marocains, nous avons essayé d'abord de vérifier que les anomalies décrites dans la littérature sont également vérifiées pour nos patients.

L'analyse des clusters a permis de séparer les patients parkinsoniens des sujets contrôles et les patients parkinsoniens entre eux en fonction de la sévérité de l'atteinte. Ceci laisse supposer que ce système serait capable d'analyser une nouvelle acquisition d'un sujet, et de le positionner dans un des clusters déjà identifiés avec un risque d'erreurs minime (58).

Par ailleurs, les principaux paramètres cinématiques étaient altérés chez les MP de notre étude. En effet, contrairement au SC, les MP montrent une altération significative de l'accélération, du jerk (variation de l'accélération), du temps « en air » et du temps « sur papier ».

Plusieurs études ont démontré une altération chez les MP des caractéristiques cinématiques de l'écriture manuscrite en se basant uniquement sur l'analyse les lettres et des phrases isolées, ou encore le dessin comme la spirale d'Archimede (71). D'autres études ont montré des modifications de l'écriture manuscrite chez des patients MP en se basant uniquement sur la taille des lettres (60). Leur étude montrait la présence d'une micrographie importante et observable lors de la signature d'une série de chèques.

En nous basant sur l'analyse d'un texte complet (texte imposé de « Joha », Annexe 15), nous avons pu dégager, en plus de la micrographie observable à l'œil nu, des altérations cinématiques du mouvement associé à l'écriture cursive en arabe. Ensuite, nous avons calculé le temps entre la levée du stylet pour l'attachement les lettres, des voyelles et la vocalisation qui caractérisent la langue arabe. De ce fait, les traits extraits sur la trajectoire numérisée nous ont permis de décrire plus précisément la cinématique du geste grapho-moteur du prescripteur en langue arabe, au moment même où il écrit sur la tablette.

Drotar et al. (45)(61) ont étudié les mouvements en l'air et la pression, comme caractéristiques cinématiques permettant de différencier les MP des SC. Ils ont demandé aux participants d'écrire une phrase en langue tchèque, et ont montré que les MP auraient une pression moindre et un temps plus élevé que les SC. De plus, le temps « en air » était significativement plus élevé chez les MP que leur temps sur papier. Nous avons également relevé ceci lors de notre étude. Les mesures « temps en air » et « temps sur papier » étaient significatives. Elles ont montré une augmentation du « temps en air » et du « temps sur papier » chez les patients parkinsoniens. Ceci nous a permis de différencier nos SC des MP. Par ailleurs, l'analyse de la pression ne montrait pas de résultats significatifs dans notre étude, et ne permettait pas de séparer les SC des MP.

Nous pouvons affirmer que, aussi bien l'écriture manuscrite en langue arabe qu'en langue tchèque sont discriminantes pour différencier entre SC et MP pour les caractéristiques cinématiques (accélération) et spatiales (temps en air). Ceci n'est pas vérifié pour les caractéristiques dynamiques (pression) où l'écriture en langue arabe ne semble pas discriminante.

Rosenblum et al. (40) ont démontré une différence significative entre leurs groupes MP et SC sur des paramètres spatio-temporels et de pression. Grâce à une tablette graphique, les participants avaient recopié leur noms et adresses en hébreux. Leur étude a montré des lettres plus petites (micrographie), une pression basse et un temps d'écriture plus élevé chez le groupe MP en comparaison au groupe SC. Ils ont également inclus la composante 'temps en-air' qui a été un paramètre important dans leur classification des données. Cette mesure était également significative dans notre étude en langue arabe. Ceci peut être expliqué par les similitudes entre les deux langues arabes et hébraïques (notamment au niveau des vocalisations et de l'orientation de la langue, de droite à gauche). Une langue où il y a beaucoup plus de décrochage du stylet (temps en air) du fait des ponctuations, des diacritiques ou des vocalisations comme l'arabe et l'hébreux, serait plus discriminante dans des situations pathologiques comme la maladie de Parkinson.

Swinnen et al. (38) ont étudié l'impact de la fréquence d'écriture sur les paramètres spatio-temporels de l'écriture manuscrite, chez les patients MP et SC. Ils ont démontré que les patients MP pouvaient améliorer leur performance motrice en écrivant plus souvent. Ceci dit, les SC avaient toujours des performances supérieures par rapport aux MP. Nous avons également trouvé que les SC qui avaient une fréquence d'écriture assez élevée se démarquaient largement des MP et formaient un cluster unique (figure 30). Cependant, les MP avec un haut

niveau intellectuel et une fréquence d'écriture supérieure formait un cluster mélangé avec les SC ayant une faible fréquence d'écriture. Les MP ayant une très faible fréquence d'écriture quant à eux, formaient un cluster unique avec les mesures cinématiques très basses (vitesse et accélération basses). Nous pouvons relier cela à la fluidité du geste graphique que les MP acquièrent en faisant une pratique graphomotrice quotidienne. Ceci peut également être proposé comme une mesure de réhabilitation des défaillances motrices et graphomotrices pouvant affecter les membres supérieurs (mains, doigts) dans la MP.

Letanneux et al. (62) ont quant à eux proposé le terme 'dysgraphie' après avoir montré que les anomalies de l'écriture manuscrite en français, comprenaient plusieurs modifications des caractéristiques cinématiques comme la vitesse et la fluidité, et que ces anomalies ne se limitaient pas uniquement à la micrographie observée chez les MP. Le terme « dysgraphie » englobe toutes les caractéristiques propres à l'altération de l'écriture manuscrite chez les MP. Lors de notre étude, la vitesse n'était pas une mesure significative chez les MP. Cependant, la micrographie n'était pas le seul changement perçu chez notre population de MP. Nous avons dégagé d'autres caractéristiques cinématiques et spatiales qui nous ont permis de différencier notre groupe témoin (SC) des patients MP. Ceci peut être lié aux caractéristiques propres à la langue arabe et qui d'un point de vue linguistique, se différencie du latin. En effet, dans le cadre du même projet (ENEMAR), et puisque les MP et les SC étaient bilingues, et qu'ils avaient pendant l'acquisition, copié 2 textes, l'un en arabe et l'autre en français ; une autre étude comparative entre les 2 langues a été menée (59).

Il a été démontré que, grâce à des techniques de segmentation spécifique permettant la classification des SC et des MP, nous avons obtenu une meilleure précision de détection dans le manuscrit en langue arabe (96,77%) contre une précision de détection de 90,32% sur le manuscrit en français. Ceci laisse supposer que l'analyse de l'écriture en langue arabe porte plus d'informations et permet de mieux détecter les altérations des paramètres en situations pathologiques.

Bien que la langue arabe soit une langue opaque consonantique, elle est composée de 28 consonnes alors que le français comporte 26 lettres dont 20 consonnes et 6 voyelles. Elle comporte également des signes graphiques utilisés pour vocaliser le texte écrit (diacritiques) afin de déterminer la phonétique et le sens des mots. Toutes ces caractéristiques linguistiques sont très importantes et peuvent expliquer les différences retrouvées dans notre étude et les études utilisant d'autres langues. En effet, nous avons dégagé 4 caractéristiques principales discriminantes (l'accélération, le jerk, le temps en air et le temps sur papier), alors que, pour la

langue française Letanneux et al. (62) n'ont relevé que 2 caractéristiques discriminantes (la fluidité et la vitesse) (11).

Yu et al. (63) ont quant à eux rapporté des différences significatives entre les MP et les patients ayant un tremblement essentiel (TE). Leur étude portait sur l'analyse des boucles 'l' cursives. Ils ont montré une diminution significative de la taille verticale de ces boucles 'l'. Lors de notre étude, nous n'avons pas pu contrôler la taille des lettres écrites. Ceci pourrait être une continuité de l'étude afin de différencier la MP des autres maladies telles que le TE ou encore la paralysie supranucléaire progressive (PSP). En effet, Ling et al. (64) ont démontré grâce à leur étude que la micrographie était fréquente à 75% chez les patients atteints de PSP que chez des patients atteints de MP idiopathique (15%). Il semble intéressant d'élargir la base de données aux autres maladies neurodégénératives pour pouvoir étudier les caractéristiques de chacune en la comparant aux sujets contrôles, et en comparant ces maladies entre elles dans un but de diagnostic différentiel.

5.5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu sur la base de 236 caractéristiques calculées, dégager les caractéristiques cinématiques les plus discriminantes en langue arabe. Ceci nous a permis de classifier les MP et les SC selon 3 clusters correspondant chacun à des caractéristiques d'écriture différentes. Ensuite, nous avons proposé une technique d'apprentissage non supervisé pour caractériser l'écriture manuscrite en ligne de 28 MP et 28 SC selon des caractéristiques quantitatives et qualitatives. En effet, les altérations de l'écriture manuscrite chez les patients atteints de la maladie de parkinson se traduisent par une détérioration considérable de la taille des lettres appelée micrographie, mais également des aspects cinématiques et spatio-temporels. Dans notre étude, l'accélération, le Jerk, le temps en air et le temps sur papier étaient les caractéristiques les plus significativement discriminantes.

Ces résultats nous permettent de conclure que l'analyse de l'écriture manuscrite sur tablette graphique peut constituer un biomarqueur de la MP, permettant ainsi de différencier les MP des SC et des autre maladies neurodégénératives (MA, PSP, etc.) au cours des premiers stades de la maladie. Nous pouvons également dire que l'étude et l'analyse informatisée de l'écriture manuscrite à l'aide d'un outil simple (tablette graphique) peu coûteux, peuvent contribuer au diagnostic et au suivi des patients souffrants de maladies neurodégénératives affectant les capacités motrices ou cognitives de haut niveau.

Nous sommes conscients que notre recherche peut avoir certaines limites telles que la taille relativement réduite de notre série de patients parkinsoniens, et de notre base de données de sujets normaux. Pour cela, l'acquisition des données est toujours réalisée au sein du service de neurologie afin d'élargir notre base de données actuelle.

Chapitre 6 : État actuel de la base de données recueillie

6.1. Introduction

Les maladies neurodégénératives s'installent insidieusement pendant plusieurs années. Elles entrainent des troubles neurologiques et cognitifs d'installation progressive tel que les troubles mnésiques, langagiers et instrumentaux (micrographie, dysgraphie). La sémiologie propre à chacune de ces maladies est le reflet d'une atteinte lésionnelle d'un réseau de neurone qui peut entrainer une atrophie cérébrale (65). La nature et la chronologie de ces maladies n'est pas toujours définie par les techniques de neuro-imagerie utilisées (IRM, Pet Scan, etc.) et/ou les bilans complémentaires (bilan biologique, neuropsychologique, etc.).

Les avancées dans le domaine des recherches cliniques et technologiques permettent très nettement de ralentir l'évolution de la maladie grâce au diagnostic précoce. Ceci permet de démarrer assez tôt les traitements pharmacologiques et les prises en charge complémentaires (rééducation, remédiation, etc.). Pour ceci, nous avons proposé lors de notre étude une technique basée sur l'intelligence artificielle permettant ainsi de détecter les troubles cognitifs liés à la détérioration de l'écriture manuscrite chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP), à l'aide d'une tablette graphique (voir chapitre 3).

Nous allons présenter lors de ce chapitre la situation actuelle de notre base de données, recueillie depuis 2017.

6.2. Base de données finale

Nous avons pu acquérir, à ce jour, une base de données de 205 personnes. On relève parmi les participants : 137 sujets contrôles, 42 patients Parkinsoniens, 23 patients Alzheimer (figure 34, tableau 9). Ils ont été répartis selon leur profil cognitif et neurologique, l'âge, le sexe et la latéralité.

La distribution de la base de données selon le profil neurologique cognitif de chaque participant est représentée dans la figure 34.

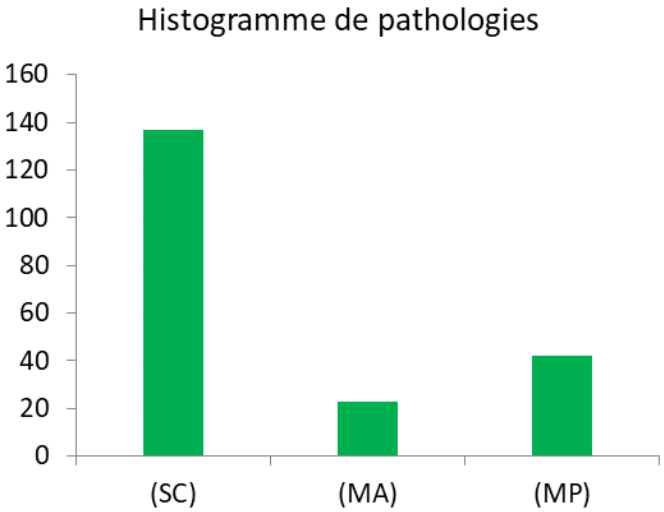


Figure 34. Histogramme du nombre de participants en fonction du profil neurologique et cognitif

Tableau 9. Nombre exact des participants selon leurs profils cognitifs

Profil cognitif	Nombre de participants
Sujets contrôles (SC)	137
Patients Alzheimer (MA)	23
Patients parkinsoniens (MP)	42

Dans la figure 35, nous représentons le pourcentage selon le sexe (femme, homme). Leur latéralité est de 95% pour les droitiers et 5% pour les gauchers.

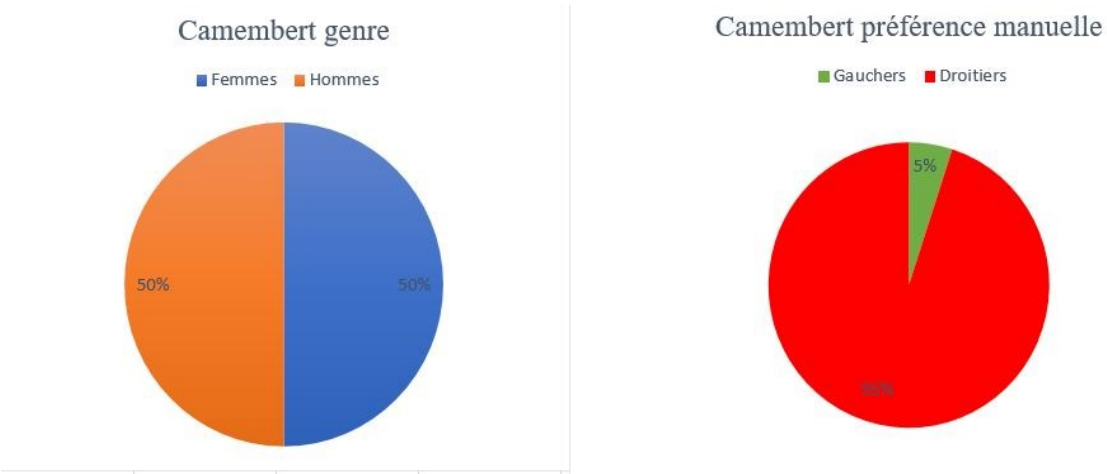


Figure 35. Camembert représentant le genre et la latéralité manuelle des participants

Nous présentons sur la figure 36 la répartition des participants selon leur tranche d'âge et leurs profils cognitifs.

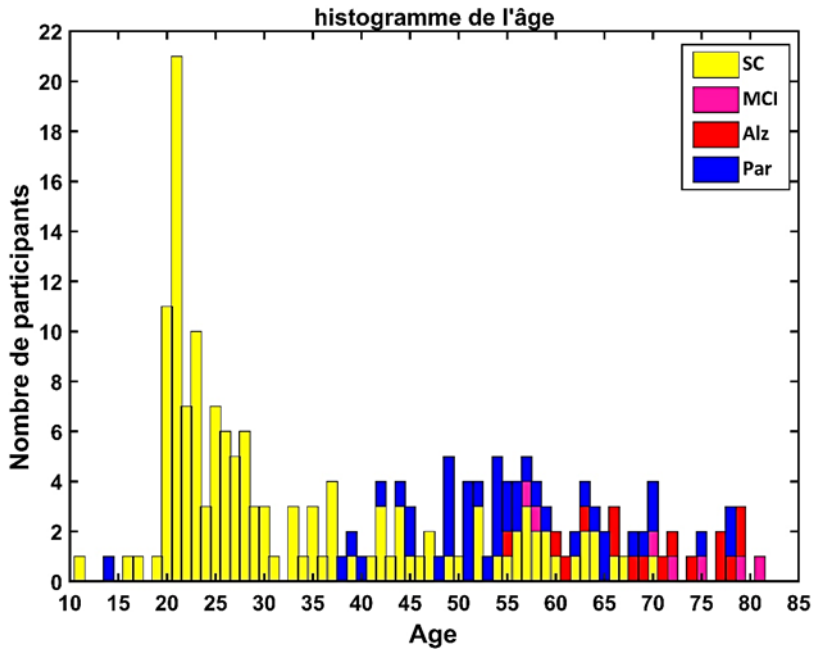


Figure 36. Distribution de l'âge des participants selon le profil cognitif

6.3. Synthèse

Les résultats finaux obtenus lors de ce travail de thèse ont été menés en se basant sur les travaux en littérature les plus récents. En effet nous avons pu présenter un système intelligent d'aide au diagnostic précoce pour l'instant pour 2 maladies neurodégénératives (MA et MP) basé sur l'analyse des caractéristiques dynamiques de l'écriture manuscrite arabe. Nous nous sommes d'abord basés sur plusieurs facteurs socio-démographiques tels que l'âge, le niveau intellectuel et la fréquence d'écriture. Nous avons ensuite fait un clustering afin de dégager les caractéristiques propres à chaque participant (que ce soit une personne saine ou malade). Nous avons dans un dernier temps essayé de générer des modèles de prédiction incluant les paramètres qualitatifs et quantitatifs. Ceci dans le but de proposer une caractérisation de l'écriture manuscrite afin de comprendre les différentes situations où ces paramètres vont être discriminants et capables de différencier ou non une personne saine d'une personne malade.

Nos résultats ont été classés selon deux approches principales (clustering et analyses statistiques des différents paramètre). De ce fait nous sommes arrivés aux conclusions suivantes:

1. Chez les SC, nous avons pu recueillir des paramètres propres aux personnes saines ce qui nous a permis de différencier ce groupe de participants du groupe de la population atteinte de MN.
2. Chez les patients MA, les caractéristiques cinématiques sont les plus discriminantes et ont permis de classifier les MA seuls et les SC seuls.
3. Les MP ont pu être classés en cluster en se basant sur les caractéristiques qualitatives et ont pu être différenciées des SC. En utilisant la démarche de classification, ce même groupe MP a pu être différencié des SC sur la base de composantes cinématiques propres, ce qui nous a permis de discriminer les deux groupes de participants.

6.4. Conclusion

Ce chapitre a exposé l'ensemble de notre base de données en détaillant les caractéristiques qualitatives de la population étudiée. Nous avons résumé les principaux résultats de notre travail sur les trois groupes étudiés (SC, MA, MP) et qui nous a permis de les différencier sur la base des caractéristiques l'écriture manuscrite propre à chaque population.

Chapitre 7 : Conclusion et perspectives

Nous avons pu évaluer, lors de cette thèse, les caractéristiques de l'écriture manuscrite propre à chaque population étudiée (MA vs SC, MP vs SC), ceci afin de mettre l'accent sur l'importance du diagnostic précoce dans les maladies neurodégénératives. En effet, à l'aide d'une tâche simple et quotidienne (telle que la copie de texte), nous avons pu extraire plusieurs paramètres cinématiques et dynamiques impliqués dans l'écriture manuscrite, qui est une fonction supérieure, et qui nécessite la combinaison de plusieurs modalités cognitives (telles que la mémoire, l'attention, les praxies) et motrices.

Au cours des dernières années, la recherche scientifique et clinique dans le domaine des MN s'est focalisée davantage sur le diagnostic précoce en particulier en phase pré-clinique. En effet, une évaluation et une gestion précoces des MN pourraient améliorer les capacités fonctionnelles et les soins apportés aux personnes âgées souffrantes de ses maladies. Ceci pourrait retarder la dégradation des fonctions cognitives et ainsi améliorer la qualité de vie de ses personnes.

Malgré l'avancée des techniques de détection précoce, il existe toujours un retard considérable entre la phase prodromique (c'est à dire la phase où les signes avant-coureurs de la maladie commencent à bas bruit) et le déclenchement des premiers symptômes cliniques qui précédent le moment du diagnostic. Plusieurs études ont attribué ce retard à un diagnostic plutôt tardif par les médecins ne prenant pas en charge précocement les premiers symptômes cliniques (66)(67)(68). D'autres ont plutôt soulevé le retard des patients et leur proches à consulter, ne faisant pas la part entre les troubles cognitifs dûs à un vieillissement normal et ceux propres aux MN (69)(70).

Ceci nous a poussé à rechercher des techniques simples qui se basent sur des tâches fonctionnelles, que la personne peut faire au quotidien, afin de permettre aux cliniciens et pourquoi pas à long terme aux aidants, de faire la part entre un déclin cognitif ou une altération motrice dû à l'âge et ceux dûs à une installation d'une probable MN. Ce qui permettrait aux malades de consulter précocement

Les données recueillies lors de notre étude, ont permis de différencier des personnes atteintes de MN (MA, MP) des participants sains (SC). Grâce à une tablette graphique, nous avons pu extraire plusieurs paramètres de l'écriture manuscrite propre à chaque population. En nous basant sur les travaux de la littérature, nous avons pu, via l'analyse automatique en ligne, dégager les caractéristiques permettant de différencier nos deux populations.

Concernant notre groupe de patients Alzheimer :

1. Nous avons pu dégager 4 mesures cinématiques qui nous ont permis de les différencier de notre groupe de SC. Les patients MA avaient une accélération et une vitesse faibles ainsi qu'un « temps en air » et un « temps sur tablette » plus élevés comparativement au groupe témoin (SC).
2. Nous avons également grâce à l'analyse visuelle des écrits, pu constater à l'œil nu, une différence marquée sur les 4 mesures dégagées entre un patient MA et un SC (par ex. les MA passaient beaucoup de temps en air en faisant plusieurs aller-retours qu'un SC). Ceci permet au clinicien d'identifier facilement un pattern pathologique.

En ce qui concerne le groupe MP :

1. Nous avons fait un clustering qui nous a permis de séparer les SC des MP, et les MP entre eux-mêmes en fonction de la sévérité de leur maladie, le niveau intellectuel et la fréquence d'écriture.
2. Nous avons relevé en plus de la micrographie, 4 principales mesures permettant de différencier les MP des SC (accélération, jerk, « temps en air », « temps sur tablette »).
3. Ensuite, nous pouvons dire que l'écriture arabe chez les MP avait un pouvoir prédictif de 96% contre 90,32% pour le français. L'écriture manuscrite en langue arabe est plus discriminante que l'écriture en français.

Globalement, Nous avons démontré que les composantes cinématiques et spatiales de l'écriture sont les paramètres qui nous ont permis de différencier le mieux nos trois groupes (MA vs SC et MP vs SC). De plus, les caractéristiques propres de la langue arabe, ont permis d'identifier des paramètres encore plus discriminants que les autres langues que sont les paramètres cinématiques et spatiaux.

Sur la base de nos résultats, nous pouvons supposer qu'à l'aide d'un système intelligent comme une tablette graphique, un clinicien pourrait être capable de récolter des informations lui permettant de positionner un sujet dans un des clusters déjà identifiés avec un risque d'erreurs minime. Ceci lui permettrait d'avoir d'avantage d'éléments pour l'aider dans son diagnostic clinique.

Limites

L'étude présente tout de même certaines limites : l'échantillon faible de nos participants nous a limités par rapport à d'autres analyses statistiques à effectuer. Aussi nous n'avons pas pu faire un suivi longitudinal de notre groupe de patients pour plusieurs raisons telles que l'indisponibilité des patients pour un suivi sur une longue période. Enfin nous n'avons étudié que deux MN avec un objectif initial de nous ouvrir sur plusieurs autres types de maladies MN et neuropsychiatriques.

Perspectives

Nous sommes toujours dans une démarche d'enrichissement de notre base de données actuelle. Nous avons également élargi notre population recrutée aux personnes atteintes de maladies psychiatriques telles que la schizophrénie ou encore chez les enfants afin de permettre la détection des troubles des apprentissages (dyspraxie, dysgraphie, etc.).

Nous voudrions constituer une base de données nationale permettant aux chercheurs dans ce domaine ou dans d'autres domaines de pouvoir l'utiliser à des fins scientifiques.

Nous envisageons de faire une étude longitudinale de notre groupe MA et MP afin d'apprécier l'évolution de la maladie et extraire les paramètres qui se détériorent rapidement dans le temps.

Lors de notre projet, nous avons passé tout le protocole d'acquisition aux volontaires. Nous n'avons pu analyser et effectuer le travail que sur la première tâche nécessitant de recopier le texte arabe (ou arabe vs français). Nous souhaitons faire une analyse plus poussée de toutes les tâches passées et combiner celles qui ont le meilleur taux de prédiction afin d'optimiser l'efficacité des paramètres discriminants relevés.

Nous avons pu recruter, en début d'année, les données d'écriture auprès de patients MP stimulés à l'aide de la technique de stimulation cérébrale profonde des noyaux gris centraux. Nous avons pour objectif d'étudier les caractéristiques propres de ces patients dans leurs différents états thérapeutiques (OFF stimulation OFF medication, ON stimulation OFF medication, OFF stimulation ON medication, ON stimulation ON medication), pour identifier l'effet de chaque profil thérapeutique et sur quel paramètre.

Nous n’avons pu étudier que la corrélation entre les patients MA et le test du MMS. Nous voudrions faire une corrélation plus approfondie des tests neuropsychologiques passés afin de pouvoir relever le meilleur taux de prédiction en combinant un test cognitif avec un exercice numérique.

L’objectif final de notre étude est de développer une tablette numérique incluant les caractéristiques discriminantes relevées afin d’aider le clinicien à affiner son diagnostic clinique, et à le détecter à un stade bien précoce de la maladie.

Notre étude s’inscrit dans un projet bien plus large regroupant aussi l’analyse de la marche et de la voix au sein même du service de neurologie du CHU de Fès. Notre but est de combiner plusieurs techniques permettant le diagnostic, l’aide et le suivi des patients.

Bibliographie

[1] Croisile, B. (1999). Agraphia in Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 10, 226-230

[2] Claudio De Stefano, F. Fontanella, D. Impedovo, G. Pirlo, and A. Scotto di Freca, « Handwrithing analysis to support neurodegenerative diseases diagnosis: A review », Pattern Recognit. Lett., Vol. 121, pp. 37-45, 2019

[3] Garre-Olmo, J., Faundez-Zanuy, M., Lopez-de-Ipina, K., Calvo-Perxas, L., Turro-Garriga, M. (2017). Kinematic and Pressure Features of Handwriting and drawing : Preliminary Results Between patients with Mild cognitive Impairment, Alzheimer Disease and Healthy Controls. Current Alzheimer Research, 14 (9), 960-968

[4] Alzheimer's Association, 2015. Alzheimer's disease facts and figures: Alzheimers Dement 11(3): 332-84, 2015

[5] Loh,H.W.;Hong,W.;Ooi, C.P.; Chakraborty, S.; Barua, P.D.; Deo, R.C.; Soar, J.; Palmer, E.E.; Acharya, U.R. Application of Deep Learning Models for Automated Identification of Parkinson's Disease: A Review (2011–2021). Sensors 2021, 21, 7034.

[6] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368–376.

[7] Richard Lévy, Bernard Pillon . Troubles cognitifs non démentiels de la maladie de Parkinson. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement. 2006 ; 4(1): 25-34.

[8] Werner, P., Rosenblum, S., Bar-On, G., Heinik, J. & Korczyn, A. (2006). Handwriting process variables discriminating mild Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment, 61B, 228-236.

[9] Schroter, A., Mergi, R., Burger, K., hampel, H., Moller, H. J., & Hegerl, U. (2003). Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 15, 132-142.

[10] Liv Cadola, Raymond Marquis & Christophe Champod (2019) Le processus d'écriture et la maladie d'Alzheimer: Un état de l'art, Canadian Society of Forensic Science Journal, 52:2, 53-77,

[11] Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and Treatment of Alzheimer Disease and Related Disorders: Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA. 1997;278(16):1363–1371.

[12] Péruchon, Marion (2012). « La maladie d'Alzheimer Perspectives », Le Journal des psychologues, vol. 297, no. 4, pp. 28-32.

[13] Démonet, JF. (2013). Diagnostic de la maladie d'Alzheimer. In: Traité sur la maladie d'Alzheimer. Springer, Paris, pp. 3-27.

[14] Bomboy, A. (2019). Maladies neurodégénératives : Quand le cerveau perd la tête. Inserm le magazine.

[15] Le Figaro (en ligne). France. http://santé.lefigaro.fr/

[16] Alaoui F. (2021). Association Maroc Alzheimer – Site internet. http://www.marocalzheimer.ma/news_article.cfm?art_id=2

[17] Croisile, B. (1999). Agraphia in Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 10, 226-230.

[18] Platel, H. , Jany Lambert, Francis Eustache, Bernard Cadet, Martine Dary, Fausto Viader, Bernard Lechevalier (1993). Characteristics and evolution of writing impairmant in Alzheimer's disease, Neuropsychologia, Vol. 31, Issue 11, pp. 1147-1158

[19] Reisman, J. E. (1993). Development and reliability of the research version of the Minnesota Handwriting Test. Physical and Occupational Therapy in Pediatrics, 13, 41_55.

[20] Tseng, M. H., Cermark, S. H. Cermak (1993). The influence of ergonomic factors and perceptual-motor abilities on handwriting performance. American Journal of Occupational Therapy, 47, 919-926.

[21] Wong, S. L., Gilmour, H. L., & Ramage-Morin, P. L. (2014). La maladie de Parkinson : prévalence, diagnostic et conséquences. Statistique Canada.

[22] Dujardin K., Defebvre L. (2007). Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés, Elsevier Masson, 2e édition

[23] Hoehn MM et al. Parkinsonism : onset progression and mortality. Neurology 1967 ; 17 : 427-442

[24] Hughes AJ et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1992 ; 55 : 181-184

[25] Pirozzolo, Francis J., HANSCH, Edward C., MORTIMER, James A., et al. Dementia in Parkinson disease: a neuropsychological analysis. Brain and cognition, 1982, vol. 1, no 1, p. 71-83.

[26] Alexander et al .(Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci 1986 ; 9 :357-381)

[27] Pereira, D.R. Pereira, F.A. da Silva, C. Hook, S.A.T. Weber, L.A.M. Pereira, J.P. Papa, A step towards the automated diagnosis of Parkinson's disease : analyzing habdwriting movements, in: 28th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, CBMS 2015, Sao Carlos, Brazil, June 22-25, 2015, 2015, pp. 171-176.

[28] Croisile, B. (2005). Écriture, vieillissement, Alzheimer : synthesis. Psychologie Neuropsychiatrie Vieillissement, 3, 183-197.

[29] Morin, P. Viader, F. Eustache, F. Lambert, J. Les agraphies. Rapport de Neurologie. Paris : Masson, 1990.

[30] Morton, J. Patterson, K. A new attempt at an interpretation, or an attempt at a new interpretation. In : Colthearth, M. Patterson, K. Marshall, J. C. eds. Deep dyslexia. Londres : Routledge and Kegan Paul, 1980 : 91-118.

[31] Croisile, B. (1995). Langage écrit et maladie d'Alzheimer. Thèse de Doctorat d'Etat en sciences, mention Neuropsychologie. Université Claude Bernard, Lyon I.

[32] Slavin, M. J., Phillips, J. G., Bradshaw, J. L., Hall, K. A., & Presnell, I. Consistency of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type : A comparison with Huntington and Parkinson's diseases. Journal of the International Neuropsychological Society, 5, 1999, 20-25.

[33] Rosenblum, S. Weiss, P. L. Parush, S. Product ans process evaluation of handwriting difficulties: A review. Educatonal Psychology Review, 15, 2003, 41-81.

[34] Van Galen, G. P. & Teulings, H.L. The independent monitoring of form and scale factors in handwriting. Acta Psychologica, 54, 1983, 9_22.

[35] Van Galen, G. P. & Morasso, P. G. Neuromotor control in handwriting and drawing: Introduction and overview. Acta Psychologica, 100, 1998, 1-7.

[36] Schroter, A., Mergi, R., Burger, K., hampel, H., Moller, H. J., & Hegerl, U. (2003). Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 15, 132-142.

[37] Luzzatti, C. Laiacona, M. Agazzi, D. Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution. Neuropsychologia, 2003, 41, 47-227.

[38] Swinnen, S. P. Steyvers, M. Van Den Bergh, L. Stelmach, G.E. Motor lerning and Parkinson's disease: Refinement of within-Limb and between-limb coordination as a result of practice, Behav. Brain Res. 2000, 111, 45-59.

[39] Smits, E.J. Tolonen, A.J. Cluitmans, L. Van Gils, M. Conway, B.A. Zietsma, R.C. Mauritz, N.M. "Standardized handwriting to assess bradykinesia, micrographia and tremor in Parkinson's disease". Plos One, 9(5), 2014, e97614.

[40] Rosenblum, S. Samuel, M. Zlotnik, S. Erikh, S. Schlesinger, I. "Handwriting as an objective tool for Parkinnson's disease diagnosis". Journal of Neurology, 260(9), 2013, pp. 2357-2361.

[41] LaBarge, E., Smith, D. S., Dick, L., & Storandt, M. Agraphia in dementia of the Alzheimer type. Archives of Neurology, 49, 1992, 1151-1156.

[42] Folstein, M. F., Robins, L. N., Helzer, J. E. The mini-mental state examination. Arch. Ger. Psychiatry, 40 (7), 1983, 812-812.

[43] El Alaoui F. M., Benabdljlil M., Boutazout, M., Mouji, F., Agoulmame, M., Rahmani, M. & al. Adaptation and validation of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Arabic. Revue de Neurologie, 53, 2003, 146-159.

[44] P. Drotár, J. Mekyska, I. Rektorová, L. Masarová, Z. Smékal and M. Faundez-Zanuy, "A new modality for quantitative evaluation of Parkinson's disease: In-air movement," *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, 2013, pp. 1-4

[45] P. Drotár, J. Mekyska, I. Rektorová, L. et al. Analysis of in-air movement in handwriting: A novel marker for Parkinson's disease. Computer methods and programs in biomedicine, 2014, vol. 117, no 3, p. 405-411.

[46] P. Drotár, J. Mekyska, I. Rektorová, L. et al. Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease. Artificial intelligence in Medicine, 2016, vol. 67, p. 39-46.

[47] KIM, Hae-Young. Analysis of variance (ANOVA) comparing means of more than two groups. Restorative dentistry & endodontics, 2014, vol. 39, no 1, p. 74-77.

[48] MCKNIGHT, Patrick E. et NAJAB, Julius. Mann-Whitney U Test. The Corsini encyclopedia of psychology, 2010, p. 1-1.

[49] Derouesné, C. (2006). La maladie d'Alzheimer. Données épidémiologiques, neuropathologiques et cliniques. In Belin, C., Ergis, A. M., Moreaud, O. : Actualités sur la démences : aspects cliniques et neuropsychologiques. Solal, 25-34.

[50] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association (2013).

[51] E.Nackaerts, G. Vervoort, E. Heremans, B.C.Smits-Engelsman, S.P. Swinnen, A. Nieuwboer, Relearning ofwriting skills in Parkinson's disease: a literature review oninfluential factors and optimal strategies, Neurosci.Biobehav. Rev. 37 (3) (2013) 349–357

[52] M. Broderick, A. Van Gemmert, H. Shill, G. Stelmach,Hypometria and bradykinesia during drawing movements inindividuals with Parkinson's disease, Exp. Brain Res. 197 (3)(2009) 223–233

[53] T. Eichhorn, T. Gasser, N. Mai, C. Marquardt, G. Arnold, J.Schwarz, W. Oertel, Computational analysis of open loophandwriting movements in Parkinson's disease: a rapidmethod to detect dopamimetic effects, Mov. Disord. 11 (3)(1996) 289–297

[54] O. Tucha, L. Mecklinger, J. Thome, A. Reiter, G.L. Alders, H.Sartor, M. Naumann, K.W. Lange, Kinematic analysis ofdopaminergic effects on skilled handwriting movements inParkinson's disease, J. Neural Transm. 113 (5) (2006) 609–623.

[55] K.E. Forbes, M.F. Shanks, A. Venneri, The evolution ofdysgraphia in Alzheimer's disease, Brain Res. Bull. 63 (1)(2004) 19–24,

[56] I.-H. Shen, T.-Y. Lee, C.-L. Chen, Handwriting performanceand underlying factors in children with attention deficithyperactivity disorder, Res. Dev. Disabil. 33 (4) (2012)1301–1309.

[57] Thomas, M., Lenka, A., & Kumar Pal, P. Handwriting analysis in Parkinson's disease: current status and future directions. Movement disorders clinical practice, 4(6), 2017, 806-818.

[58] Aouraghe, I., Alae, A., Ghizlane, K., Mrabti, M., Aboulem, G., & Faouzi, B. A novel approach combining temporal and spectral features of Arabic online handwriting for Parkinson's disease prediction. Journal of Neuroscience Methods, 2020, vol. 339, 108727.

[59] Ammour, A., Aouraghe, I., Khaissidi, G., Mrabti, M., Aboulem, G., & Belahsen, F. Online arabic and french handwriting of parkinson's disease: the impact of segmentation techniques on the classification results. Biomedical Signal Processing and Control, 2021, vol. 66, 102429.

[60] McLennan JE, Nakano K, Tyler HR, Schwab RS. Micrographia in Parkinson's disease. J Neurol Sci 1972;15:141–152.

[61] Drotar P, Mekyska J, Rektorova I, Masarova L, Smekal Z, Faundez- Zanuy M. Decision support framework for Parkinson's disease based on novel handwriting markers. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2015; 23:508–516.

[62] LETANNEUX, Alban, DANNA, Jeremy, VELAY, Jean-Luc, et al.From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia. Movement Disorders, 2014, vol. 29, no 12, p. 1467-1475.

[63] Yu NY, Van Gemmert AWA, Chang SH. Characterization of grapho- motor functions in individuals with Parkinson's disease and essential tremor. Behav Res Methods 2016;35:795–806.

[64] Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. Brain 2012;135:1141–1153.

[65] GUICHART-GOMEZ, Élodie et HAHN, Valérie. Guide de diagnostic neuropsychologique: Troubles neurocognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives. De Boeck Supérieur, 2016.

[66] Callahan, C. M., Hendrie, H. C., & Tierney, W. M. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. Annals of internal medicine, 122(6), 1995, 422-429.

[67] EEFSTING, J. A., BOERSMA, F., VAN DEN BRINK, W., et al.Differences in prevalence of dementia based on community survey and general practitioner recognition. Psychological Medicine, 1996, vol. 26, no 6, p. 1223-1230.

[68] O'CONNOR, D. W., POLLITT, P. A., HYDE, J. B., et al. Do general practitioners miss dementia in elderly patients?. British Medical Journal, 1988, vol. 297, no 6656, p. 1107-1110.

[69] KNOPMAN, D. DONOHUE, Jane A., et GUTTERMAN, Elane M. Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. Journal of the American Geriatrics Society, 2000, vol. 48, no 3, p. 300-304.

[70] WERNER, P. Factors influencing intentions to seek a cognitive status examination: a study based on the Health Belief Model. International journal of geriatric psychiatry, 2003, vol. 18, no 9, p. 787-794.

[71] San Luciano, M., Wang, C., Ortega, R. A., Yu, Q., Boschung, S., Soto-Valencia, J. & Saunders-Pullman, R. Digitized spiral drawing: A possible biomarker for early Parkinson's disease. PloS one, 2016, vol. 11(10), e0162799.

Annexe 1

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES
LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Fès, le 10/07/2015

A

Monsieur le Professeur BELAHSEN MED Faouzi et Madame le Professeur KHAISSIDI Ghizlane
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès/ ENSA
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois de **Juillet 2015**

D'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: **"Etude de l'écriture manuscrite en ligne pour la détection des pathologies neurologiques dans une population marocaine : ENEMAR",** classé sous le N°**03/15.**

Dont le promoteur est : Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès.
Adresse : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès/ ENSA.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance :

-Protocole de recherche	✓
-Formulaire de consentement éclaire des patients, en français et en arabe	✓
-Fiche d'information en arabe et en français	✓
-Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude	✓
-Questionnaires de l'étude	✓

Partie III : Investigateurs impliqués dans l'essai

-**Pr. BELAHSENMED Faouzi :** Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès.

-**Pr. KHAISSIDI Ghizlane:** ENSA, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

Partie IV : Délibération

Le comité a, par la suite, délibéré le **10/07/2015**

Ont participé à la délibération :

▪ Nom : HIDA	Prénom : Mostapha	Titre : Pédiatre
▪ Nom : BANANI	Prénom : Abdelaziz	Titre : Gynécologue
▪ Nom : CHAOUI EL FAIZ	Prénom : Mohamed	Titre : Neurochirurgien
▪ Nom : EL RHAZI	Prénom : Karima	Titre : Epidémiologiste

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

Avis Favorable.

Partie V : Référence du comité

Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf : 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.

Le Président du Comité d'Ethique
Pr. HIDA Moustapha

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

Annexe 2

C HASSAN II
NEUROLOGIE

بسم الله الرحمان الرحيم

المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني
مصلحة أمراض الجهاز العصبي

شهادة قبول المشاركة في البحث العلمي

أنا الموقع

أسفله،.....

أشهد أنني اقبل المشاركة في البحث المسمى..... من اجل

☐ **البحوث العلمية**

☐ **تكوين الطلبة المتمرنين بالقسم**

☐ **تكوين طلبة كلية الطب بفاس**

☐ **المؤتمرات الوطنية**

☐ **المؤتمرات الدولية**

☐ **النشر في المواقع الالكترونية العامة**

تحت إشراف الأستاذ فوزي بلحسن، مساهمة مني في تطوير مناهج التعليم ببلادنا. كما أشهد أنني أخبرت بمقاصد هذا العمل وغاياته.

رقم البطاقة الوطنية:.....

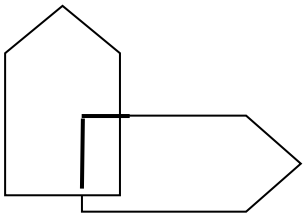
الإمضاء:

Annexe 3

الفحص الذهني المختصر **MINIMENTAL STATE**

إسم الفاحص: **إسم المريض:** **تاريخ الفحص** **المستوى الثقافي:**

تعليمات الفحص و الترقيم	الفحص
التوجه - لا تقبل إلا الإجابة الصحيحة بالنسبة لكم الأسئلة الآتية و مع ذلك نسمح للمريض بتصحيح الجواب الخاص بفصول السنة أو الطابق قائلين : "واش انت مأكد" - إذا أجري الفحص في العيادة نطلب إسم الطبيب [وذلك بالنسبة للسؤال السادس]. - نمنح نقطة واحدة لكل جواب صحيح. إذا لم يجب المريض أو كان الجواب خاطئا نعطي صفر نقطة. - نمنح 10 ثوان للإجابة عن كل سؤال.	**التوجه** * غادي نطرح عليك بعض الأسئلة باش تختابر الذاكرة دياالك ، بعض الأسئلة سهلة و بعضها صعيبة شوية، حاول تجاوب عليها مزيان . تقدر تقول لي التاريخ ديال اليوم ؟ إذا كان الجواب خاطئا أو غير تام نطرح الأسئلة الآتية : 1 – شمن عام احنا ؟ ☐ 2 - شمن فصل ؟ ☐ 3 – شمن شهر ؟ ☐ 4 - شحال اليوم ف الشهر ؟ ☐ 5 - سمية اليوم ؟ ☐ *دابا غادي نطرح عليك شي أسئلة عندها علاقة بالبلاصة اللي احنا فيها . 6 – سمية الصبيطار اللي احنا فيه ؟ ☐ 7 – فينا مدينة كاين ؟ ☐ 8 - أشمن طبقة ؟ ☐ 9 – أسمية الزنقة (الشارع) فين كتسكن ؟ ☐ 10 - اسمية الحـي ؟ ☐
التعلم - نذكر الكلمات الثلاث بوضوح: كل كلمة في ثانية . - نمنح 20 ثانية للإجابة. - نحتسب نقطة واحدة لكل كلمة أعيدت صحيحة في المحاولة الأولى. - إذا لم يستطيع المريض إعادة جميع الكلمات في المحاولة الأولى نستمر في تكرار المحاولة حتى يتمكن من ذلك. لا نستطيع تقييم التذكر إذا لم يوفق المريض في إعادة جميع الكلمات. - نتوقف بعد 6 محاولات. - نستعمل المجموعة الأولى من الكلمات في أول اختبار يخضع له المريض ونحتفظ بالمجموعة الثانية و الثالثة عند إعادة الاختبار مرة أخرى.	**التعلم** * غادي نقول ليك 3 ديال الكلمات ، عاودهم مورايا و حاول تعقل عليهم لأنني غادي نطلب منك تقولهم لي من بعد. المجموعة 1 ☐ **11- شجرة** ☐ **12- باب** ☐ **13- خاتم** المجموعة 2 ☐ **كرة** ☐ **فاس** ☐ **عنب** المجموعة 3 ☐ **كرسي** ☐ **وردة** ☐ **قط** * استطاع أن يعيد الكلمات الثلاث في المحاولة
الانتباه و الحساب - يمكن أن نساعد المريض قائلين" 100-7 شحال كتساوي..."كمل" - نتوقف بعد 5 عمليات طرح ونمنح نقطة واحدة لكل عملية صحيحة أي كلما طرح المريض 7 من العدد السابق كيفما كان وأعطى الجواب الصحيح مثلا: 100-7=92 نمنح 0 نقطة، 92-7=85 نمنح نقطة واحدة. - إذا سأل المريض خلال الاختبار كم يجب أن يطرح، لا يسمح بإعادة العليمة بقول فقط: "كمل بحال اللي درتي من قبل". - إذا لم يتمكن المريض من إنجاز الخمس عمليات، يجب أن نطلب منه أن يتهجى كلمة مفتاح بالمقلوب. " تقدر تقول لي بالمقلوب الحروف اللي كتكون كلمة مفتاح، بد بالحرف الأخير". [إذا تعرض المريض لصعوبات كبيرة في الانتباه والحساب،" يجب أن تطلب منه أن يتهجى كلمة مفتاح مبتدئا بأول حرف قبل أن نطلب منه أن يتهجاها بالمقلوب حتى يكون واثقا أكثر". بالنسبة لهذا الاختبار نحسب عدد الحروف التي تهجاها المريض في الترتيب : ح ا ت ف م = 2 نقط ولا تأخذ بعين الاعتبار في الحاصل النهائي.	**الانتباه و الحساب** * غادي تبدا تحسب من 100 و تنقص 7 ف كل مرة ، استمر حتى نقول لك احبس . **14- 93** ☐ **15- 86** ☐ **16- 79** ☐ **17- 72** ☐ **18- 65** ☐

تعليمات الفحص والترقيم	الفحص
التذكر - نمنح 10 ثوان للإجابة. - نمنح نقطة واحدة لكل جواب صحيح. - لا نسمح بأي تساهل لأنه من المفروض أن يكون المريض قد تعرف جيدا على الكلمات خلال اختبار التعلم.	**التذكر** تقدر تقول لي هادوك الكلمات اللي طلبت منك تعقل عليهم ؟ المجموعة 1: **19- شجرة** ☐ / **20- باب** ☐ / **21- خاتم** ☐ المجموعة 2: **كرة** ☐ / **فاس** ☐ / **عنب** ☐ المجموعة 3: **كرسي** ☐ / **وردة** ☐ / **قط** ☐
اللغة - نحتسب نقطة واحدة لكل جواب صحيح ونمنح 10 ثوان لكل إجابة. * يجب أن نقل قلم رصاص و ساعة. الأجوبة المطلوبة هي : قلم- ساعة. * يجب أن نقول الجملة بصوت مرتفع وبوضوح أمام المريض؛ ولا نحتسب نقطة واحدة إلا إذا كانت الإعادة سليمة و كاملة. * نحتسب نقطة واحدة لكل جواب صحيح. إذا توقف المريض وسأل ماذا يجب أن يفعل، لا نعيد التعليمة بل نقول :" دير داك الشي اللي طلبت منك". * نمنح نقطة واحدة إذا أغمض المريض عينيه. * نحتسب نقطة واحدة إذا كانت الجملة مفيدة ولا نأخذ أخطاء الإملاء والتعبير بعين الاعتبار. نمنح 30 ثانية للإجابة.	**اللغة** 22– نقدم قلما قائلين : " أسمية هادا " ☐ 23 – نقدم ساعة قائلين : " أسمية هادي " ☐ 24 – اسمع مزيان و عاود مورايا : " ما فيها لا إلا و لا حتى " ☐ 25 – " اسمع مزيان و دير اللي غادي نطلب منك " " خد الورقة بيدك اليمنية " ☐ 26 – " اطوها على جوج " ☐ 27 - " و ارمها على الأرض " ☐ 28 – نقدم للمريض ورقة كتبت عليها بأحرف بارزة : " أغمض عينيك " و نقول : " دير داك الشي اللي مكتوب ف الورقة " . 29 – نقدم للمريض ورقة و قلما قائلين:" اكتب جملة مفيدة " ☐
النسخ  - نمنح نقطة واحدة إذا كانت كل الزوايا واضحة وتقاطع الشكلان على جهتين مختلفتين. نسمح للمريض بعدة محاولات ونمنحه دقيقة واحدة.	**النسخ** - نقدم للمريض الورقة التي تحتوي على الرسم : " حاول ترسم بحال هاد الرسم " ☐
	الحاصل النهائي ...../30

Annexe 4

CHU Hassane II – Fès
Service de Neurologie (F1)

Fiche de collecte des données personnelles et médicales

DATE D'ACQUISITION :|___|___| |___|___| |___|___|___|___|

NOM : **Prénom :**

Date de naissance |___|___| |___|___| |___|___|___|___| **Age** : |___|___| ans

Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Langue maternelle : ☐ française

☐ autre (préciser) :
Age d'acquisition de la langue française

Droitier : ☐ **Gaucher :** ☐ **Gaucher contrarié :** ☐

Niveau Socio-éducatif :

- ☐ **NC 1** : illettré.
- ☐ **NC 2 :** sait lire, écrire et compter.
- ☐ **NC 3 :** niveau de fin d'études primaires.
- ☐ **NC 4 :** niveau de brevet d'études de premier cycle (au total, à partir du cours préparatoire, 9 années de scolarisation), ou pour les métiers manuels niveau CAP sans spécialisation.
- ☐ **NC 5 :** niveau classe terminale (fin du deuxième cycle secondaire, 11 ou 12 années de scolarisation), ou pour les métiers manuels, niveau ouvrier ou artisan avec responsabilités techniques ou de gestion.

☐ **NC 6 :** niveau baccalauréat ou métiers manuels hautement qualifiés avec cursus prolongés

☐ **NC 7 :** niveau diplôme universitaire.

Profession principale :

Dernière profession exercée :

Activité professionnelle en cours : ☐ oui ☐ non Age de la retraite :

Etat civil : ☐ Marié(e) ☐ Veuf (ve) ☐ Divorcé(e)

☐ Célibataire

☐ Enfants :

ÉVALUATION SOCIALE

Mode de vie : vit à domicile ☐ Oui ☐ Non

Sort régulièrement du domicile ☐ Oui : ☐ Seul ☐ toujours accompagné ☐ Non
Utilisation d'aides techniques à la marche ☐ Oui ☐ Non
Si oui, préciser l'usage : ☐ à domicile ☐ à l'extérieur
☐ Canne ☐ Déambulateur ☐ Fauteuil roulant

DONNEES MEDICALES

Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ☐ Oui ☐ Non
Si oui, préciser : ☐ Grands- parents ☐ Cousins ☐ Parents ☐ Oncle/tante ☐ Frère/sœur

Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaires ☐ Oui ☐ Non
Si oui, préciser : ☐ Homme < 55 ans ☐ Femmes < 65 ans

Antécédents personnels cardio-vasculaires

1. Infarctus du myocarde : ☐ Oui ☐ Non
2. Pontage coronarien : ☐ Oui ☐ Non
3. Angioplastie coronarienne : ☐ Oui ☐ Non
4. Artériopathie membres inférieurs (claudication ou pontage ou angioplastie): ☐ Oui ☐ Non
5. Insuffisance cardiaque : ☐ Oui ☐ Non
6. Fibrillation atriale (paroxystique ou permanente) ☐ Oui ☐ Non
7. AVC: ☐ Oui ☐ Non Si oui, type d'AVC : O Ischémique O Hémorragique O Ne sait pas

Autres co-morbidités

Antécédent de traitement pour dépression : ☐ Oui ☐ Non

Dénutrition : ☐ Oui ☐ Non

Insuffisance respiratoire : ☐ Oui ☐ Non

Insuffisance rénale chronique **:** ☐ Oui ☐ Non

Dosage antérieur créatinine : ☐ Oui ☐ Non, **si oui** : date et résultat (mmol/l) :……...

Antécédents de cancer : ☐ Oui ☐ Non Si oui, préciser :……..

Troubles de la marche : ☐ Oui ☐ Non

Chute (≥ 2 chutes dans l'année précédente) ☐ Oui ☐ Non

Appréhension des chutes : ☐ Oui ☐ Non

Facteurs de risque vasculaires et mode de vie

Hypertension artérielle : ☐ Oui ☐ Non

Diabète : ☐ Oui ☐ Non

Hyperlipidémie **:** ☐ Oui ☐ Non

Tabac : ☐ N'a jamais fumé ☐ actif (≥ 1 cig/j) ☐ Arrêté

Si actif ou arrêté, préciser nombre paquets-années : ……

Alcool : ☐ N' a jamais bu ☐ actif, nombre d'unités*/semaine : …….☐ arrêté

Autres antécédents (préciser) ☐ Oui ☐ Non

TRAITEMENTS EN COURS **FAIRE PHOTOCOPIE ORDONNANCES**

EN CAS DE TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR, PRECISER LA POSOLOGIE ET SI ASSOCIATION, LE DOSAGE DE CHAQUE MOLECULE

Nom du traitement	Indication	Posologie	Depuis (mm/aa)
			⌊_⌋⌊_⌋/⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋
			⌊_⌋⌊_⌋/⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋
			⌊_⌋⌊_⌋/⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋
			⌊_⌋⌊_⌋/⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋

A. Données à saisir à partir de l'entretien avec le participant à M0

Antécédents :

Neurologiques :

Epilepsie ☐ Oui ☐ Non

Trauma cranien ☐ Oui ☐ Non

Tumeur cérébrale ☐ Oui ☐ Non

AVC ☐ Oui ☐ Non

Parkinson (ou Sd Parkinsonien) ☐ Oui ☐ Non

Hémiplégie ☐ Oui ☐ Non
Aphasie (impossibilité partiel ou totale pour communiquer verbalement, même si rétabli actuellement) ☐ Oui ☐ Non

Autre (lequel ?) _____

Psychiatriques :
Hospitalisation en centre psychiatrique ☐ Oui Nb____ ☐ Non

Dernière fois (date) __
indication ? _____

Utilisation de psychotropes (cocaïne, cannabis, …) : ☐ oui ☐ non dernière prise_____

Traitement avec antidépresseurs, neuroleptiques, ☐ oui ☐ non dernière prise_____

Rhumatologiques et orthopédiques

Arthrose ☐ Oui ☐ Non

Arthrites ☐ Oui ☐ Non

Autre ☐ Oui ☐ Non
Si Oui lesquels ?

Chirurgie des membres inférieurs____ ou supérieurs_____ ?

Douleur de membres inférieurs _____ ou supérieurs____ ?

Canne pour marcher ☐ Oui ☐ Non

La fréquence d'utilisation de l'écriture manuscrite (utiliser l'échelle actuelle) :

Annexe 5

Fiche d'exploitation données neuropsychologiques

EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

MMSE = /30 (Rappel = / 3) Date du MMSE :

Orientation /10
Apprentissage /3
Attention ou calcul /5
Rappel /3
Langage /8
Praxies constructives /1

MOCA (optionnel) : /30

Date du dernier bilan (< 6 mois) de la date de l'inclusion à l'étude : _____

Grober et Buschke version de base

Mémoire épisodique	**SCORES**
Rappel immédiat	/16
Rappel libre 1 : Rappel total 1 :	
Rappel libre 2 : Rappel total 2 :	
Rappel libre 3 : Rappel total 3 :	
Reconnaissance	
Sensibilité à l'indiçage	**%**
Rappel libre différé : Rappel total différé :	
RLT (RL1+RL2+RL3)	**/48**
RTT (RT1+RT2+RT3)	**/48**

Figure de Rey	Copie 33/36 Type II Temps 5'16''
GESTES	
Symboliques	/5
Mime d'action	/10
Abstraits	/8

LANGAGE	**SCORE**
Fluences	Type (1ou 2 min) : P : Animaux :

TESTS EXECUTIFS	**SCORES BRUTS**
BREF	**/18**
TMT A (temps en sec et Nb d'erreurs)	sec erreurs
TMT B (temps en sec et Nb d'erreurs)	sec erreurs
EMPAN ENDROIT	
EMPAN ENVERS	

PRAXIES	**SCORES BRUTS**
Horloge	/3
Cube	Echoué ou réussi (0-1)

DIAGNOSTIC COGNITIF **:DATE** : |___|___| |___|___| |___|___|___|___|

☐ **Absence de plainte cognitive et fonctionnement cognitif normal**

☐ **Plainte cognitive avec fonctionnement cognitif normal (SCI)**

☐ **Troubles cognitifs légers (MCI) :**

- ☐ M.C.I amnésique (hippocampique)
- ☐ M.C.I (dys)exécutif / (non amnésique)

- ☐ domaine unique
- ☐ domaine multiple / multi-domaines

☐ **Syndrome démentiel**

- ☐ MA
- ☐ Démence mixte
- ☐ Démence vasculaire
- ☐ DCL (corps de lewy)
- ☐ DFT (démence fronto-temporale)
- ☐ PSP (paralysie supranucléaire progressive)
- ☐ DCB (dégénérence cortico-basale)
- ☐ APP (aphasie primaire progressive)
- ☐ DS (démence sémantique)
- ☐ autre (préciser) **:**

☐ **Troubles psycho-affectifs :**

❒ anxiété ❒ dépression ❒ autre (préciser) :

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version parallèle

Nom : Prénom : Age : Date :

			Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
Catégorie	**Item**	**RIM**	**RL1**	**RI1**	**RL2**	**RI2**	**RL3**	**RI3**	**RLD**	**RID**
poisson	sardine									
vêtement	bonnet									
jeu	puzzle									
fleur	muguet									
profession	plombier									
fruit	abricot									
métal	aluminium									
inst.mus.	clarinette									
oiseau	corbeau									
arbre	platane									
sport	équitation									
légume	épinard									
danse	tango									
maladie	angine									
meuble	divan									
science	mathématiques									
	Rép. correctes									
	Score total (RL + RI)									
	Faux									
	Doubles									

Annexe 6

Annexe 7

11. Mémoire des Chiffres (Subtest optionnel)



RÈGLE D'ARRET :
Après échec aux 2 essais d'un même item. Pour Mémoire des Chiffres en Ordre direct et Mémoire des Chiffres en Ordre inverse, administrer les 2 essais de chaque item, même si le premier essai a été réussi.



ENREGISTREMENT DES RÉPONSES :
Reporter toutes les réponses du sujet.



RÈGLE DE COTATION :
0 ou 1 point pour chaque essai.

Ordre direct

Item/Essai		Réponse	Note (0 ou 1)
1.	Essai 1	1 – 7	
	Essai 2	6 – 3	
2.	Essai 1	5 – 8 – 2	
	Essai 2	6 – 9 – 4	
3.	Essai 1	6 – 4 – 3 – 9	
	Essai 2	7 – 2 – 8 – 6	
4.	Essai 1	4 – 2 – 7 – 3 – 1	
	Essai 2	7 – 5 – 8 – 3 – 6	
5.	Essai 1	6 – 1 – 9 – 4 – 7 – 3	
	Essai 2	3 – 9 – 2 – 4 – 8 – 7	
6.	Essai 1	5 – 9 – 1 – 7 – 4 – 2 – 8	
	Essai 2	4 – 1 – 7 – 9 – 3 – 8 – 6	
7.	Essai 1	5 – 8 – 1 – 9 – 2 – 6 – 4 – 7	
	Essai 2	3 – 8 – 2 – 9 – 5 – 1 – 7 – 4	
8.	Essai 1	2 – 7 – 5 – 8 – 6 – 2 – 5 – 8 – 4	
	Essai 2	7 – 1 – 3 – 9 – 4 – 2 – 5 – 6 – 8	

Note totale Ordre direct (Max = 16) ☐

Ordre inverse

Item/Essai		(Bonne Réponse)/Réponse	Note (0 ou 1)
1.	Essai 1	2 – 4 (4 – 2)	
	Essai 2	5 – 7 (7 – 5)	
2.	Essai 1	6 – 2 – 9 (9 – 2 – 6)	
	Essai 2	4 – 1 – 5 (5 – 1 – 4)	
3.	Essai 1	3 – 2 – 7 – 9 (9 – 7 – 2 – 3)	
	Essai 2	4 – 9 – 6 – 8 (8 – 6 – 9 – 4)	
4.	Essai 1	1 – 5 – 2 – 8 – 6 (6 – 8 – 2 – 5 – 1)	
	Essai 2	6 – 1 – 8 – 4 – 3 (3 – 4 – 8 – 1 – 6)	
5.	Essai 1	5 – 3 – 9 – 4 – 1 – 8 (8 – 1 – 4 – 9 – 3 – 5)	
	Essai 2	7 – 2 – 4 – 8 – 5 – 6 (6 – 5 – 8 – 4 – 2 – 7)	
6.	Essai 1	8 – 1 – 2 – 9 – 3 – 6 – 5 (5 – 6 – 3 – 9 – 2 – 1 – 8)	
	Essai 2	4 – 7 – 3 – 9 – 1 – 2 – 8 (8 – 2 – 1 – 9 – 3 – 7 – 4)	
7.	Essai 1	9 – 4 – 3 – 7 – 6 – 2 – 5 – 8 (8 – 5 – 2 – 6 – 7 – 3 – 4 – 9)	
	Essai 2	7 – 2 – 8 – 1 – 9 – 6 – 5 – 3 (3 – 5 – 6 – 9 – 1 – 8 – 2 – 7)	

Note totale Ordre inverse (Max = 14) ☐

Note totale (Max = 30) ☐

(Additionner Ordre direct et Ordre inverse)

Annexe 8

BREF : BATTERIE RAPIDE D'EFFICIENCE FRONTALE

Scores patho : **< 15** si études < 12 ans - **< 16** si études ≥ 12 ans

Similitudes

Dites en quoi se ressemblent :

- Une banane et une orange (aider le patient en cas d'échec total = « Elles ne se ressemblent pas. » ou partiel = « Elles ont toutes les deux une peau. », en disant : une orange et une banane sont toutes les deux des... ; ne pas aider le patient pour les items suivants).
- Une table et une chaise.
- Une tulipe, une rose et une marguerite.

Seules les réponses catégorielles (fruits, meubles, fleurs) sont considérées comme correctes.
3 : 3 réponses correctes - **2** : 2 réponses correctes - **1** : 1 réponse correcte. **0** : 0 réponse correcte.

Évocation lexicale

Nommez le plus possible de mots différents, par exemple des animaux, des plantes, des objets, mais ni prénoms, ni noms propres, commençant par la lettre S (si le patient ne donne aucune réponse pendant les 5 premières secondes, lui dire : « par exemple, Serpent » ; si le patient fait des pauses de plus de 10 secondes, le stimuler après chaque pause en lui disant : « n'importe quel mot commençant par la lettre S. »).

Temps de passation de 60'' - Les répétitions de mots, les variations sur un même mot (ex : sifflet, sifflement), les prénoms et noms propres ne sont pas comptés comme des réponses correctes.
3 : plus de 10 mots - **2** : de 6 à 10 mots - **1** : de 3 à 5 mots - **0** : moins de 3 mots.

Comportement de préhension

(L'examinateur est assis en face du patient dont les mains reposent sur les genoux, paumes ouvertes vers le haut. L'examinateur approche doucement les mains et touche celles du patient, pour voir s'il va les saisir spontanément. Si le patient les prend, lui demander : « Maintenant, ne prenez plus mes mains. »)

3 : le patient ne prend pas les mains de l'examinateur - **2** : le patient hésite ou demande ce qu'il doit faire - **1** : le patient prend les mains sans hésitation - **0** : le patient prend les mains de l'examinateur, après que celui-ci lui a demandé de ne pas le faire.

Séquence motrice

Regardez attentivement ce que je fais. (L'examinateur assis en face du patient exécute seul, trois fois avec sa main gauche, la séquence de Luria tranche-poing-paume). Maintenant, vous allez exécuter avec votre main droite cette séquence, d'abord en même temps que moi, puis seul. (L'examinateur effectue alors trois fois, la séquence avec sa main gauche en même temps que le patient, puis lui dit : « Continuez. »).

3 : le patient exécute seul 6 séquences consécutives correctes - **2** : le patient exécute seul au moins 3 séquences consécutives correctes - **1** : le patient échoue seul, mais exécute 3 séquences consécutives correctes en même temps que l'examinateur - **0** : le patient ne peut exécuter 3 séquences consécutives correctes, même avec l'examinateur.

Consignes conflictuelles

Lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois. (Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de 3 essais : 1-1-1). Lorsque je tape deux fois, vous devez taper une fois. (Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de 3 essais : 2-2-2).
La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

3 : aucune erreur - **2** : 1 ou 2 erreurs - **1** : plus de 2 erreurs - **0** : le patient tape le même nombre de coups que l'examinateur au moins 4 fois consécutives.

Go-no Go

Lorsque je tape une fois, vous devez taper une fois. (Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de 3 essais : 1-1-1). Lorsque je tape deux fois, vous ne devez pas taper. (Pour s'assurer que le patient a bien compris la consigne, l'examinateur lui fait réaliser une séquence de 3 essais : 2-2-2).
La séquence proposée est la suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

3 : aucune erreur - **2** : 1 ou 2 erreurs - **1** : plus de 2 erreurs - **0** : le patient tape le même nombre de coups que l'examinateur au moins 4 fois consécutives.

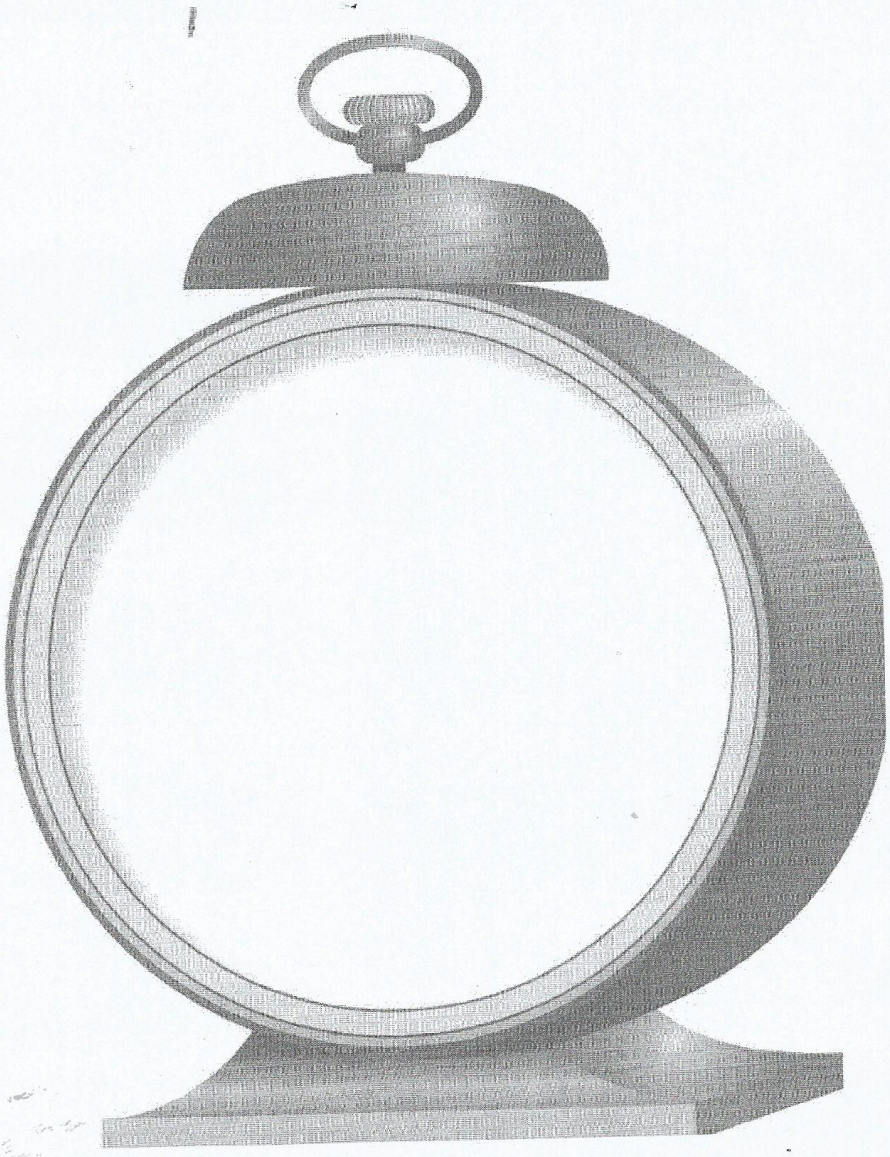
Annexe 9

Nom : .....Prénom : .....

Date de naissance : .....

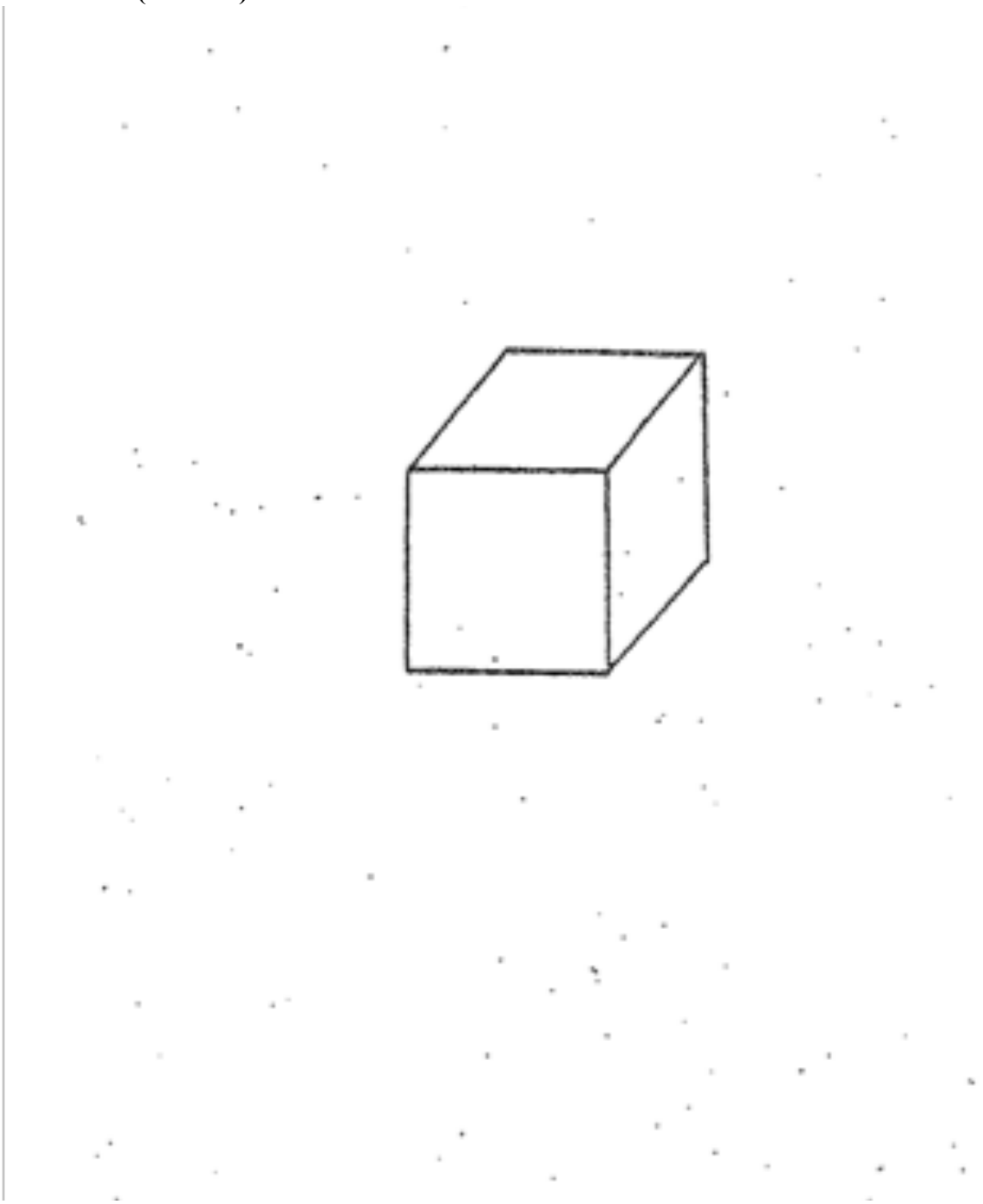
Date du test :.....

Résultat : .....



Annexe 10

Test du Cube (BEC-96)



Annexe 11

FLUENCE VERBALE CATÉGORIELLE ET LEXICALE
ANIMAUX, FRUITS, MEUBLES
LETTRE P, R, V
(Cardebat D, *et al 1990*)

MOTS CLÉS :
Test de langage, Test des fonctions exécutives, Fluence verbale

FAMILLE :
Test d'évaluation de plusieurs fonctions cognitives : le langage/ Fluence verbale/ mémoire de travail / mémoire sémantique

PRINCIPES:

La fluence verbale est un test simple de production de langage. Il est bien sûr très lié au NSC.

CONSIGNES:

L'ordre de passation est aléatoire, trois critères sémantiques ont été retenus : « Animaux » considéré comme riche en items, « Meubles » considéré comme pauvre en items et « Fruits » considéré comme intermédiaire. Une fluence lexicale et une fluence catégorielle suffisent en clinique courante pour se faire une idée.

Pour la fluence Lexicale, dire au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de mots français possibles, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et ceci en deux minutes. Ne dites pas des mots de la même famille, des noms propres et ne vous répétez pas…. Par exemple avec la lettre L, vous pouvez dire Lune, Laver, Laborieuse, …Avez-vous bien compris ? ……».

Pour la fluence Sémantique ou catégorielle, dire au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de noms que vous connaissez, dans la catégorie que je vais vous donner et ceci en deux minutes ; sans noms de la même famille, et sans répétitions…. Par exemple pour la catégorie des Fleurs, vous pouvez me dire Rose, Dahlia, Violette …Avez-vous bien compris?

Déclencher le chronomètre et noter les réponses à la 1ère et à la 2ème minute(ambigu… « noter les réponses correspondant à la 1ère minute et à la 2ème minute » (. A des fins de recherche, il est proposé de noter par un tiré le passage de toutes les 15 secondes)

1. **Noter le total de mots produits.**
2. **Noter le nombre de répétitions.**

   Une répétition (ou persévération) est un même mot reproduit une ou plusieurs fois, par exemple un mot produit trois fois donne deux répétitions).
3. **Noter le nombre d'erreurs.**

   L'erreur est représentée par le non-respect de la consigne ci-dessus (mot commençant par une autre lettre que celle donnée ou ne correspondant pas à la catégorie), les logatomes, les noms propres ou mots étrangers.

Annexe 12

Évaluation des praxies gestuelles

Praxies gestuelles symboliques

"Comment faites-vous avec la main (le doigt) pour..."

Le geste est considéré comme "bon" s'il est globalement reconnaissable par un observateur extérieur. Score normal : ≥ 4

■ Faire un salut militaire (français) : bon / mauvais	0/1
■ Demander le silence : Chut ! : bon / mauvais	0/1
■ Montrer que ça sent mauvais (ça pue) : bon / mauvais	0/1
■ Dire que quelqu'un est fou : bon / mauvais	0/1
■ Envoyer un baiser : bon / mauvais	0/1
Score : ——— /5	

Praxies gestuelles mimes d'action

"Voilà (faire semblant de donner l'objet), montrez-moi le geste que vous faites pour..."
"Imaginez que vous tenez dans la main..., montrez-moi le geste que vous faites pour..."
Éventuellement rappeler la consigne initiale ; si assimilation du corps à l'objet (ACO).
Éventuellement si erreur : "montrez-moi comment vous tenez le... ?".

Le geste est considéré comme "bon", s'il est globalement reconnaissable par un observateur extérieur, les mains laissant la place pour l'objet imaginaire, **score unitaire de 2.**
En cas d'assimilation du corps à l'objet pour une seule main, ou de geste imparfait mais reconnaissable, **score de 1.**
Si le geste n'est pas reconnaissable ou qu'il y a assimilation bimanuelle, **score unitaire de 0.** Score normal : ≥ 8

■ Planter un clou avec un marteau	2/1/0
■ Déchirer en deux une feuille de papier	2/1/0
■ Allumer une allumette	2/1/0
■ Vous peigner les cheveux avec un peigne	2/1/0
■ Boire un verre	2/1/0
Score : ——— /10	

Gestes abstraits

"Je vais vous demander de faire exactement le même geste que moi, avec la même main, c'est-à-dire avec votre main droite si je le fais de la main droite, et avec votre main gauche, si je le fais de la main gauche". On peut montrer les mains droite et gauche du patient.

Le geste doit être maintenu jusqu'à ce que le patient l'ait reproduit, ou qu'il soit évident qu'il ne peut y arriver. En cas d'erreur "en miroir", demander : "Êtes-vous bien sûr ?, Est-ce la même main que moi ?". **Les mains doivent revenir sur la table entre chaque geste.** Éventuellement (papillon, double anneau), montrer la dynamique du geste.
Le geste est "bon" si le patient finit par le faire, **même après rappel de la consigne.**
Score normal > 7/8 en dessous de 65 ans, 6/8 au-dessus.

■ Paume droite sur la joue ipsi droite	0/1
■ Dos main droite sur joue contro-latérale gauche	0/1
■ Paume gauche sur la joue ispi gauche	0/1
■ Dos main gauche sur joue contro-latérale droite	0/1
■ Corne II - V main G sur la table, l'autre à plat	0/1
■ Papillon	0/1
■ Losange II - III (mains inversées, en l'air, bras horizontaux, losange perpendiculaire à la table et pas à plat)	0/1
■ Double anneau	0/1
Score : ——— /8	

Annexe 13

UPDRS moteur



UPDRS moteur

Démarche	
Normale	0
Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles	1
Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
Bradykinésie corporelle et hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4
Posture	
Normalement droite	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4
Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit-être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examinateur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4

Mouvements des mains **(le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)**	
Normal	
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	
Peut à peine effectuer la tâche	
Mouvements alternatifs rapides **(mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)**	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
Agilité de la jambe **(le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)**	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
Se lever d'une chaise **(le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)**	
Normal	0
Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Pousse sur les bras du siège	2
Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Incapable de se lever sans aide	4
Rigidité **(évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)**	
Absente	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1
Légère ou modérée	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4

Parole	
Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3
Incompréhensible	4
Expression faciale	
Normale	0
Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
Tremblement de repos	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4
Tremblement d'action ou tremblement postural des mains	
Absent	0
Léger, présent lors de l'action	1
Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Peut à peine effectuer le mouvement	4

Annexe 14

Stade de Hoehn et Yahr

Stade 0 : pas de signe de la maladie.

Stade 1 : maladie unilatérale.

Stade 1,5 : maladie unilatérale, plus atteinte axiale.

Stade 2 : maladie bilatérale sans trouble de l'équilibre.

Stade 2,5 : maladie bilatérale légère avec rétablissement lors du test de la poussée.

Stade 3 : maladie bilatérale légère à modérée : une certaine instabilité posturale, physiquement autonome.

Stade 4 : handicap sévère : toujours capable de marcher ou de se tenir debout sans aide.

Stade 5 : malade en chaise roulante ou alité sauf s'il est aidé.

Annexe 15

Texte imposé de « Joha »

مَشَى جُحَا فِي الطّرِيقِ، فَدَخَلَتْ فِي رِجْلِهِ شَوْكَةَ فَآلَمَتْهُ

فَلَمَا ذَهَبَ إِلَى بَيْتِهِ أَخْرَجَهَا، وَقَالَ الْحَمْدُ لله .

فقالت زوجته عل أي شيء تحمد الله؟ قال أحمده على

أنني لم أكن لابسا حذائي الجديد و إلا خرقته الشوكة