**République Algérienne démocratique et populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi-Tébessa**

**Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie**

**Département d'informatique**

**Laboratoire de domiciliation :** Laboratoire de mathématiques, d'informatique et des systèmes (LAMIS)

# Thèse

## Présenté et défendu publiquement pour l'obtention du diplôme de doctorat en troisième cycle

**Par :**

**Sabrina BENREDJEM**

**Domaine :** Mathématiques et informatique. **Filière :** Informatique.
**Spécialité :** Systèmes d'information.

## Titre

# Détection d'anomalies du système nerveux basée sur l'écriture manuscrite

Soutenue le : 07 Juillet 2026 Devant le jury composé de :

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Mr Hakim BENDJENNA** | PROF | Université Larbi Tébessi | Président |
| **Mr Tahar MEKHAZNIA** | PROF | Université Larbi Tébessi | Encadrant |
| **Mr Mohamed AMROUNE** | PROF | Ecole Supérieure de Nanosciences | CO-Encadrant |
| **Mr Karim ZAROUR** | PROF | Université Constantine 2 | Examinateur |
| **Mr Mounir HEMAM** | PROF | Université Abbes Laghrour | Examinateur |

**Année Académique** : 2025/2026

# Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le contexte de la détection précoce de la maladie de Parkinson, un enjeu majeur de santé publique visant à améliorer la prise en charge des patients et à optimiser leur suivi clinique. Elle propose une méthodologie complète reposant sur la constitution d'une base de données originale, le développement d'architectures avancées d'intelligence artificielle et leur évaluation sur des données cliniques réelles.

L'une des principales contributions de ce travail réside dans la création de la base de données **ClinInk-PDECT**, regroupant des données multimodales issues de l'écriture manuscrite, des dessins et d'informations cliniques provenant de patients atteints de la maladie de Parkinson et de sujets témoins. Rigoureusement constituée, contrôlée et annotée, cette ressource représente un socle robuste pour le développement, la validation et l'évaluation comparative de méthodes d'aide au diagnostic assisté par ordinateur.

Sur le plan méthodologique, trois approches complémentaires ont été conçues et évaluées. **(1)** Une approche unimodale, fondée sur des réseaux de neurones convolutionnels appliqués aux dessins manuscrits, a confirmé la pertinence des biomarqueurs visuels en atteignant une exactitude de **91,0 %**. **(2)** Une approche multimodale, combinant les informations visuelles, les caractéristiques de l'écriture manuscrite et les données cliniques au moyen d'un mécanisme d'attention croisée, a démontré l'intérêt de la fusion de sources d'information hétérogènes et a atteint une exactitude de **95,7 %**. **(3)** Enfin, une approche hybride neuro-symbolique, intégrant des modèles d'apprentissage profond, une ontologie médicale et des règles logiques floues, a permis de concilier performance prédictive et interprétabilité du raisonnement clinique, atteignant une exactitude de **96,1 %**.

Les résultats obtenus mettent en évidence l'intérêt de l'intégration de données multimodales et d'approches neuro-symboliques pour améliorer la détection précoce de la maladie de Parkinson. Ils confirment également le potentiel des méthodes d'intelligence artificielle comme outils d'aide au diagnostic clinique. À terme, l'extension des cohortes, l'intégration de nouvelles modalités de données, notamment des signaux dynamiques, ainsi que le développement d'architectures plus légères et généralisables, devraient favoriser le transfert de ces approches vers la pratique clinique courante.

**Mots-clés** : maladie de Parkinson, détection précoce, écriture manuscrite, multimodalité, réseaux de neurones, AI-neuro-symbolique, base de données.

# Abstract

This thesis addresses the challenge of the **early detection of Parkinson's disease**; a major public health issue aimed at improving patient management and optimizing clinical follow-up. It proposes a comprehensive methodological framework based on the construction of an original multimodal database, the development of advanced artificial intelligence architectures, and their evaluation using real clinical data.

One of the main contributions of this work is the development of the **ClinInk-PDECT** database, which integrates multimodal data including handwritten samples, drawing tasks, and clinical information collected from patients with Parkinson's disease and healthy control subjects. Carefully designed, controlled, and annotated, this database provides a robust benchmark for the development, validation, and comparative evaluation of computer-aided diagnostic approaches.

From a methodological perspective, three complementary approaches were designed and evaluated. **(1)** A **unimodal approach**, based on convolutional neural networks applied to drawing images, demonstrated the relevance of visual biomarkers by achieving an **accuracy of 91.0%**. **(2)** A **multimodal approach**, integrating visual information, handwriting features, and clinical data through a cross-attention mechanism, highlighted the benefits of combining heterogeneous sources of information and achieved an **accuracy of 95.7%**. **(3)** Finally, a **hybrid neuro-symbolic approach**, combining deep learning models with a medical ontology and fuzzy logical rules, successfully reconciled predictive performance with clinical interpretability, achieving an **accuracy of 96.1%**.

The obtained results demonstrate the value of integrating multimodal data and neuro-symbolic artificial intelligence for improving the early detection of Parkinson's disease. They also confirm the potential of artificial intelligence as a reliable decision-support tool for clinical diagnosis. Future work will focus on extending the clinical cohorts, integrating additional data modalities—particularly dynamic signals—and developing lightweight, more generalizable architectures to facilitate the translation of these approaches into routine clinical practice.

**Keyword:** Parkinson’s disease, early detection, handwriting, multimodality, convolutional neural networks, AI-neuro-symbolic, database.

# ملخص


ندرج هذه الأطروحة ضمن إطار الكشف المبكر عن مرض باركنسون، الذي يُعد من أبرز التحديات الصحية نظراً لأهميته في تحسين رعاية المرضى وتعزيز المتابعة السريرية. وتقترح هذه الدراسة منهجية متكاملة تعتمد على إنشاء قاعدة بيانات أصلية، وتطوير نماذج متقدمة قائمة على الذكاء الاصطناعي، وتقييمها باستخدام بيانات سريرية حقيقية.

وتتمثل إحدى أهم مساهمات هذه الأطروحة في إنشاء قاعدة بيانات**ClinInk-PDECT** ، التي تضم بيانات متعددة الوسائط تشمل عينات الكتابة اليدوية، والرسومات، والبيانات السريرية الخاصة بمرضى باركنسون والأشخاص الأصحاء. وقد أُنشئت هذه القاعدة وفق بروتوكول موحد، وخضعت لعمليات ضبط دقيق وتعليقات توضيحية، مما يجعلها مرجعاً موثوقاً لتطوير وتقييم ومقارنة نماذج التشخيص المدعومة بالحاسوب.

ومن الناحية المنهجية، تم تصميم وتقييم ثلاث مقاربات متكاملة. (1) تعتمد المقاربة الأولى على نموذج أحادي الوسيط قائم على الشبكات العصبية الالتفافية لتحليل الرسومات، وقد أثبتت فعالية المؤشرات الحيوية البصرية محققة دقة بلغت 91.0%. (2) وتعتمد المقاربة الثانية على دمج المعلومات البصرية وخصائص الكتابة اليدوية والبيانات السريرية باستخدام آلية الانتباه المتقاطع، مما أبرز أهمية دمج مصادر البيانات غير المتجانسة وحقق دقة بلغت 95.7%. (3) أما المقاربة الثالثة، فهي مقاربة هجينة عصبية-رمزية تجمع بين نماذج التعلم العميق وأنطولوجيا طبية وقواعد منطقية ضبابية، بما يحقق التوازن بين الأداء التنبؤي وقابلية تفسير النتائج سريرياً، وقد بلغت دقتها 96.1%.

وتبرز النتائج المتحصل عليها أهمية دمج البيانات متعددة الوسائط وتوظيف الذكاء الاصطناعي العصبي-الرمزي في تحسين الكشف المبكر عن مرض باركنسون، كما تؤكد الإمكانات الواعدة للذكاء الاصطناعي بوصفه أداة فعالة لدعم اتخاذ القرار الطبي. وفي المستقبل، من المتوقع أن يسهم توسيع حجم العينات السريرية، وإدماج أنماط إضافية من البيانات، ولاسيما الإشارات الديناميكية، إلى جانب تطوير نماذج أكثر خفة وقابلية للتعميم، في تعزيز إمكانية نقل هذه المنهجيات إلى الممارسة السريرية اليومية.



**الكلمات المفتاحية:** مرض باركنسون، الكشف المبكر، الكتابة اليدوية، الشبكات العصبية الالتفافية، الانتباه المتقاطع، الذكاء العصبي-الرمزي، قاعدة بيانات.

# *Remerciement*

Je tiens, tout d'abord, à remercier **Allah**, le Tout-Puissant, de m'avoir donné la volonté, le courage et la patience qui m'ont permis d'accomplir ce modeste travail.

Je souhaite exprimer toute ma profonde gratitude à mon encadrant, **Professeur Tahar Mekhaznia**, pour son accompagnement constant, ses conseils éclairés et sa disponibilité tout au long de cette thèse. Ses orientations scientifiques et humaines ont été essentielles à l'aboutissement de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma sincère gratitude à mon co-encadrant, **Professeur Mohamed Amroune**, pour son accompagnement, ses remarques constructives et son soutien scientifique

J'adresse également mes sincères remerciements au **Professeur Hakim Bendjenna**, directeur du laboratoire **LAMIS**, pour son soutien, la qualité de l'environnement de recherche qu'il a su instaurer et les moyens mis à ma disposition.

J'adresse aussi mes sincères remerciements aux membres du jury **Professeur Karim Zarour** et **Professeur Mounir Hemam**, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer cette thèse, ainsi que pour le temps, l'attention et l'intérêt qu'ils ont accordés à ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement le **Docteur Sofiane Bourmatte**, neurologue, pour sa collaboration précieuse, son expertise clinique et sa contribution déterminante à la validation des données de cette étude.

Ma reconnaissance va aussi au **Professeur Zizette Boufaida**, pour ses conseils avisés, son accompagnement bienveillant et son soutien constant, qui ont représenté un appui inestimable, en particulier lors des étapes décisives.

Mes remerciements les plus profonds vont à **mes parents**, dont l'amour, les sacrifices et les prières m'ont accompagné et soutenu tout au long de ce parcours. Je remercie également **ma sœur et mon frère** pour leur soutien constant et leur présence réconfortante à chaque étape de ce travail.

# *Dédicace*

***À mes parents bien-aimés.***

*Ce travail est avant tout le reflet de votre patience, de vos sacrifices silencieux et de votre confiance inébranlable. Vous m'avez appris la valeur de l'effort, la dignité face aux difficultés et la persévérance quand tout semble incertain. Vos prières et votre présence, même à distance, ont été mon appui le plus sûr. Je vous dois cette étape de ma vie, et je vous en suis profondément reconnaissante.*

***À ma sœur et à mon frère.***

*Merci d'avoir été là dans les moments de doute comme dans les instants de joie. Votre écoute, vos conseils et votre humour m'ont aidée à garder le cap. Vous m'avez portée quand la fatigue se faisait sentir, encouragée quand le temps manquait, et rappelé l'essentiel lorsque la pression prenait le dessus. Ce parcours est aussi le vôtre.*

***À mon neveu et à ma nièce.***

*Vos sourires ont illuminé des journées de travail longues et parfois austères. Vous m'avez rappelé, sans le savoir, pourquoi l'on persévère : pour construire un avenir un peu plus solide et un peu plus doux. Votre spontanéité et votre joie ont été une source de motivation précieuse, un rappel que la vie dépasse nos échéances et nos pages à écrire.*

***À toute ma famille.***

*Merci pour l'amour constant, la bienveillance et la patience. Chacun de vos gestes — un message, une visite, un mot d'encouragement — a compté. Je mesure la chance d'être entourée comme je le suis, et je dédie humblement ce travail à votre fidélité et à votre tendresse.*

# Table des Matières


1 Introduction Générale .....

1.1 La maladie de Parkinson .....I

1.2 Contribution de ce travail .....III

1.3 Structure de la thèse .....V

2 . CHAPITRE 2 : La maladie de Parkinson .....

2.1 Aperçu de la maladie .....9

2.2 Symptomologie .....11

2.2.1 Symptômes moteurs .....12

2.2.2 Symptômes non-moteurs .....14

2.2.2.1 Les dysfonctionnements sensoriels .....15

2.2.2.2 Les dysfonctionnements cognitifs .....15

2.2.2.3 Autres dysfonctionnements .....16

2.3 Diagnostic .....17

2.4 Traitements .....19

2.5 La maladie de Parkinson et l'écriture manuscrite .....22

3 . CHAPITRE 3 : l'Intelligence Artificielle et Applications en Médecine .....16

3.1 Fondements de l'intelligence artificielle .....17

3.1.1 Apprentissage supervisé .....18

3.1.2 Apprentissage non supervisé .....18

3.1.3 Apprentissage semi-supervisé et auto-supervisé .....18

3.1.4 Apprentissage par renforcement .....19

3.1.5 Apprentissage profond .....19

3.2 IA et traitement des données médicales .....19

3.2.1 Hétérogénéité et multimodalité des données .....19

3.2.2 Qualité, bruit et standardisation .....20

3.2.3 Taille limitée des bases et déséquilibre des classes .....20

3.2.4 Confidentialité et sécurité .....20

3.2.5 Vers une médecine personnalisée et prédictive .....20

3.2.6 Biais et équité .....20

3.2.7 Transférabilité et généralisation .....20

3.2.8 Validation clinique et reproductibilité .....21

3.2.9 Acceptabilité et intégration .....21

3.2.10 Contraintes éthiques et réglementaires .....21

3.3 Applications médicales de l'IA .....21

3.3.1 IA pour le pronostic .....21

3.3.2 Exploitation des données cliniques et biomarqueurs ..... 22
3.3.3 Approches multimodales ..... 22
3.3.4 Défis du déploiement clinique et perspectives ..... 22
Conclusion ..... 23
4 . CHAPITRE 4 : Etat de l'art ..... 24
4.1 Aperçu des approches de détection de la MP ..... 25
4.2 Méthodes basées sur des signaux biomédicaux ..... 26
4.2.1 Analyse de la voix et de la parole ..... 26
4.2.2 Imagerie cérébrale ..... 26
4.2.3 Analyse de la marche et de l'équilibre ..... 27
4.2.4 Autres approches basées sur des capteurs ..... 27
4.3 L'écriture manuscrite comme biomarqueur comportemental ..... 28
4.3.1 L'écriture manuscrite en ligne ..... 29
4.3.2 L'écriture manuscrite hors ligne ..... 31
4.4 Travaux sur l'Écriture Manuscrite, les Données Cliniques et les Approches Multimodales ..... 32
4.4.1 Travaux sur l'Écriture Manuscrite ..... 32
4.4.2 Travaux sur les Données Cliniques ..... 36
4.4.3 Approches Multimodales ..... 37
4.5 Bases de Données Existantes pour l'Étude de la MP ..... 38
4.5.1 Bases centrées sur l'écriture manuscrite ..... 39
4.5.2 Bases vocales ..... 40
4.5.3 Bases cliniques et multimodales ..... 40
Conclusion ..... 43
5 . CHAPITRE 5 : Construction de base de données multimodales ..... 44
5.1 Participants ..... 46
5.2 Critères d'éligibilité : inclusion et exclusion des participants ..... 46
5.3 Conception des tâches du protocole expérimental ..... 48
5.3.1 Conditions standardisées ..... 48
5.3.2 Tâches manuscrites et graphiques ..... 48
5.3.3 Données cliniques ..... 53
Conclusion ..... 56
6 . CHAPITRE 6 : Contributions méthodologiques ..... 57
6.1 Pipeline générale du système ..... 58
6.2 Prétraitement des données ..... 59
6.2.1 Prétraitement des Données Visuelles ..... 60
6.2.1.1 Binarisation ..... 60
6.2.1.2 Suppression du bruit ..... 62

6.2.1.3 Détection des Contours ..... 66
6.2.1.4 Segmentation ..... 69
6.2.2 Prétraitement des Données Cliniques ..... 71
6.2.2.1 Harmonisation et standardisation ..... 71
6.2.2.2 Gestion des valeurs manquantes ..... 72
6.2.2.3 Encodage des variables ..... 72
6.3 Extraction des caractéristiques ..... 72
6.3.1 Extraction manuelle des caractéristiques manuscrites ..... 73
6.3.1.1 Caractéristiques visuelles (spirale) ..... 73
6.3.1.2 Caractéristiques écriture ..... 75
6.3.2 Extraction automatique des caractéristiques manuscrites ..... 84
6.3.2.1 Convolutional Neural Networks (CNN) ..... 85
6.4 Approches méthodologiques développées ..... 86
6.4.1 Approche 1 — Unimodale CNN sur dessins ..... 87
6.4.1.1 Préparation des données ..... 87
6.4.1.2 Entraînement de modèles CNN ..... 88
6.4.1.3 Fusion hiérarchique et classification ..... 90
6.4.1.4 Hyperparamètres ..... 91
6.4.1.5 Explicabilité ..... 91
6.4.1.6 Discussion ..... 92
6.4.2 Approche 2 — Fusion multimodale par attention croisée ..... 93
6.4.2.1 Modalités exploitées ..... 94
6.4.2.2 Auto-Attention Intra-Modale ..... 95
6.4.2.3 Architecture de Fusion Multimodale par Co-Attention ..... 95
6.4.2.4 Fusion finale et prise de décision ..... 96
6.4.2.5 Discussion ..... 98
6.4.3 Approche 3 — Système Hybride Symbolique–Connexionniste ..... 98
6.4.3.1 Architecture globale de système hybride ..... 99
6.4.3.2 Composante symbolique : Ontologie et règles floues ..... 100
6.4.3.3 Composante Connexionniste : Apprentissage des Représentations ..... 107
6.4.3.4 Couplage symbolique- connexionniste ..... 108
Conclusion ..... 109
7 . CHAPITRE 7 : Résultats et expérimentation ..... 110
7.1 Métriques d'évaluation ..... 112
7.2 Procédures de mise en œuvre ..... 113
7.3 Résultats de l'Approche 01 ..... 112
7.3.1 Performances globales ..... 112

7.3.2 Impact de l'augmentation de données ..... 115
7.3.3 Impact de la Réduction de Dimensionnalité par ACP ..... 116
7.3.4 Impact de la calibration isotonique (jeu de test) ..... 117
7.3.5 Explicabilité ..... 118
7.4 Résultats de l'Approche 02 ..... 118
7.4.1 Performances Globales : Validation de la Supériorité Multimodale ..... 119
7.4.2 Analyse de la Synergie : l'Apport de Chaque Modalité ..... 120
7.4.3 Interprétabilité du Modèle : Analyse des Contributions par SHAP ..... 121
7.4.4 Analyse Comparative avec les Architectures de Fusion Alternatives ..... 123
7.4.5 Discussion et Synthèse des Résultats ..... 123
7.5 Résultats de l'Approche 03 ..... 124
7.5.1 Configuration expérimentale ..... 124
7.5.2 Performances globales ..... 124
7.5.3 Matrice de confusion et analyse clinique ..... 125
7.5.4 Études d'ablation : contribution des composants ..... 126
7.5.4.1 Avantage de la logique floue vs seuils rigides ..... 126
7.5.5 Règles floues : activation et impact ..... 126
7.5.6 Exemples patients ..... 127
7.6 Discussion et Synthèse Comparative des Approches ..... 128
7.6.1 Comparaison structurelle des approches ..... 128
7.6.2 Analyse comparative des performances ..... 129
7.6.3 Précision, rappel et spécificité ..... 129
7.6.4 Discussion synthétique ..... 130
Conclusion ..... 132
8 . Conclusion et perspectives ..... 133
9 Bibliographie ..... 135

# Liste des Figures

**Figure 1.1**: Prévalence estimée de la maladie de Parkinson par État aux États-Unis .....III

**Figure 2.1:** Comparaison schématique de la transmission de dopamine entre un neurone sain et un neurone parkinsonien, illustrant la réduction du neurotransmetteur dans la fente synaptique ..... 9

**Figure 2.2:** Illustration de la théorie de Braak. ..... 11

**Figure 2.3:** Troubles moteurs de la MP. .....14

**Figure 2.4:** Technique de stimulation cérébrale profonde. ..... 21

**Figure 2.5:** Exemple d'écriture manuscrite d'un patient atteint de la MP ..... 23

**Figure 4.1:** Aperçu du modèle profond proposé par Moetesum ..... 33

**Figure 4.2:** l'architecture CNN appliquée dans Khatamino ..... 34

**Figure 4.3:** La hiérarchie des réservoirs dans l'architecture d'un DeepESN ..... 34

**Figure 5.1:** Feuille d'acquisition de l'écriture manuscrite. ..... 49

**Figure 5.2:** Tracés graphiques comparatifs : écriture d'un sujet sain et d'un patient parkinsonien. ..... 51

**Figure 5.3:** Comparaison : âge moyen et années d'éducation ..... 54

**Figure 6.1:** La détection des contours ..... 68

**Figure 6.2:** Les différents types de segmentation ..... 71

**Figure 6.3:** Schéma détaillé de l'architecture multimodale pour l'Approche 2 ..... 94

**Figure 6.4:** Architecture globale de l'approche hybride……..…….....…….……100

**Figure 6.5:** Architecture globale de l'ontologie CLPDO ……..…….…....……..……..102

**Figure 6.6:** Diagramme de classes de la structure conceptuelle complète ..... 102

**Figure 7.1:** Progression des performances selon le nombre de modèles fusionnés ..... 115

**Figure 7.2:** Courbes ROC Performance de l'approche 02 par modalité et en fusion tri-modale …..…….120

**Figure 7.3:** Analyse de la Synergie : l'Apport de Chaque Modalité ..... 121

**Figure 7.4:** Courbes ROC (App2 vs App3) ..... 125

**Figure 7.5:** Matrice de confusion. ..... 125

**Figure 7.6**: Comparaison Précision / Rappel / Spécificité. ..... 129

# Liste des Tableaux

**Tableau 4.1:** Approches de détection de la MP.....28
**Tableau 4.2:** Approches en ligne vs hors ligne pour l'analyse de l'écriture.....32
**Tableau 4.3:** Bases de données de la littérature.....42
**Tableau 5.1:** Paragraphes standardisés utilisés pour la tâche de recopie bilingue .....53
**Tableau 6.1:** les variables floues pour les caractéristiques de la spirale.....105
**Tableau 6.2:** les variables floues pour les caractéristiques d'écriture.....105
**Tableau 7.1:** Performances de classification de l'approche unimodale sur l'ensemble de test .....114
**Tableau 7.2:** Impact de l'augmentation de données sur les performances .....116
**Tableau 7.3:** Comparaison des performances selon le niveau de variance conservée par l'ACP.....116
**Tableau 7.4:** Performances détaillées par architecture avec et sans ACP (95%) .....117
**Tableau 7.5:** Impact de la calibration isotonique .....117
**Tableau 7.6:** Performances comparatives des différentes configurations modales .....119
**Tableau 7.7:** Impact du retrait de chaque modalité sur la performance du modèle tri-modal.....120
**Tableau 7.8:** Contribution des Caractéristiques à la Prédiction du Modèle selon l'Analyse SHAP....121
**Tableau 7.9:** Benchmark des méthodes de fusion.....123
**Tableau 7.10:** Métriques globales de l'approche hybride.....124
**Tableau 7.11:** Comparaison avec l'arbre de décision original (seuils fixes) .....126
**Tableau 7.12:** Règles les plus actives et leur impact (top-10).....126
**Tableau 7.13:** comparaison structurelle des approches. .....128
**Tableau 7.14:** Métriques globales de classification.....129
**Tableau 7.15:** Synthèse comparative (puissance prédictive, calibration, explicabilité, robustesse) ...130

# 1. Introduction Générale

## 1.1 La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est un trouble neurodégénératif décrit pour la première fois en 1817 par le Dr James Parkinson **[1]** qui la définissait comme un « mouvement tremblant involontaire, accompagné d'une diminution de la force musculaire, affectant même les parties du corps au repos et soutenues ; avec une tendance à incliner le tronc vers l'avant et à passer d'une marche à une course rapide, sans altération des sens ni des facultés intellectuelles ».

Il s'agit d'une pathologie neurodégénérative évolutive **[2]** qui entraîne progressivement un état de dépendance, accompagné de troubles psychologiques tels que la dépression, la confusion ou une altération de la personnalité.

Elle se caractérise par une combinaison de symptômes moteurs et non moteurs qui s'aggravent avec le temps. Si le diagnostic clinique est généralement évident aux stades avancés, il reste complexe aux premiers stades, car les symptômes sont souvent discrets ou partiels, ce qui peut retarder la détection chez certains patients. La prévalence de la maladie a doublé au cours des vingt-cinq dernières années **[3]**.

On estime qu'en 2019, la maladie a entraîné une charge de 5,8 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité, soit une augmentation de 81 % depuis 2000, et a causé 329 000 décès, soit une hausse de plus de 100 % depuis 2000 **[4] [5]**.

Cette augmentation est en grande partie due à l'observation également d'une hausse d'autres maladies neurodégénératives, comme la démence et les AVC.

La figure 1.1 illustre la répartition des patients aux États-Unis, mettant en évidence l'ampleur du problème dans les régions densément peuplées. L'évolution de la maladie est lente et progressive : les premiers troubles moteurs peuvent sembler minimes, mais en l'absence de prise en charge adaptée, ils s'aggravent progressivement et impactent significativement la qualité de vie.

De plus, le suivi de l'évolution requiert des consultations cliniques répétées afin d'ajuster les traitements et de limiter la progression des symptômes.

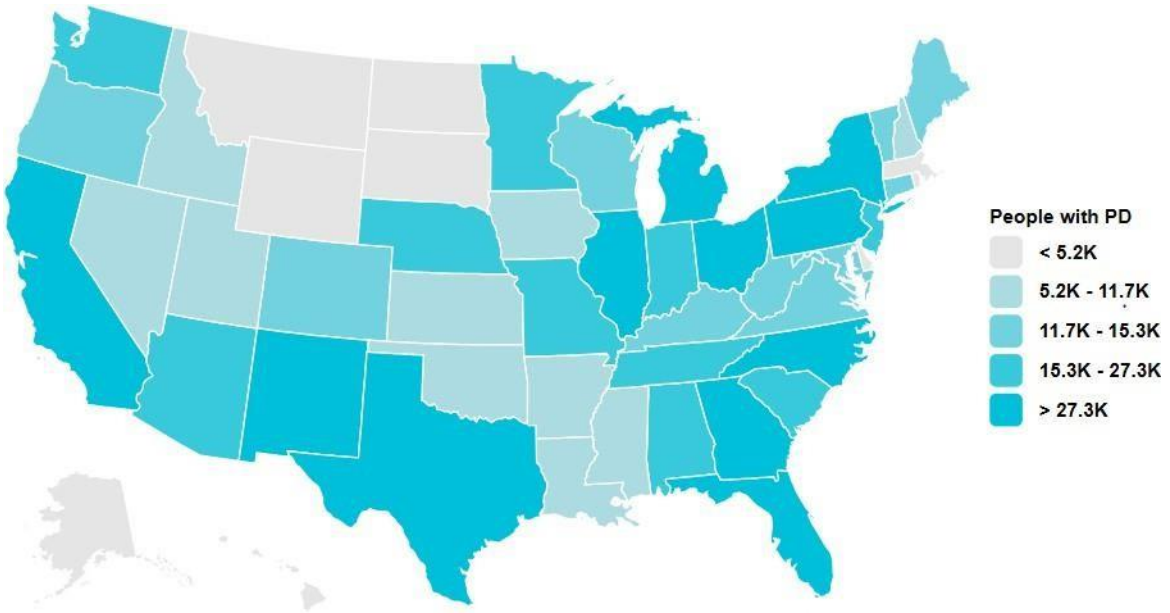


**Figure 1.1:** Prévalence estimée de la maladie de Parkinson par État aux États-Unis **[6]**

En Algérie, bien qu'il n'existe pas encore d'étude épidémiologique nationale, les observations cliniques confirment cette tendance à la hausse. À titre d'exemple, le service de neurologie de l'Établissement hospitalier universitaire (EHU) d'Oran a recensé plus de 5 000 cas depuis 2015 et enregistre en moyenne 20 nouveaux cas par mois **[7]**. De manière notable, cette pathologie touche de plus en plus de sujets jeunes ; plus de 25 % des patients suivis dans cet établissement ont moins de 60 ans.

Selon le Pr. Mustapha Ben Mahjoub, cette augmentation en Algérie peut être corrélée à l'allongement de l'espérance de vie, mais aussi à des facteurs génétiques favorisés par un taux élevé de consanguinité, pouvant expliquer des cas à début précoce. Dans ce contexte, l'enjeu du dépistage précoce devient primordial **[7]**.

Le diagnostic précoce et le suivi de la progression de la MP constituent des défis majeurs, notamment en raison de la dégradation neurologique souvent irréversible au moment où les symptômes moteurs deviennent apparents. En effet, lorsque le diagnostic est posé sur la base de signes cliniques évidents, plus de 60 % des neurones dopaminergiques sont déjà détruits **[8]**. Cette réalité souligne l'urgence de développer des outils d'évaluation objective et des systèmes d'aide à la décision capables de détecter la maladie à un stade prodromique, idéalement avant l'apparition des manifestations motrices caractéristiques **[9]**. Une intervention thérapeutique initiée précocement pourrait alors ralentir significativement l'évolution de la pathologie et améliorer la qualité de vie des patients. Dans un contexte où les maladies neurodégénératives constituent une cause croissante d'invalidité, accentuée par le vieillissement démographique, le développement de méthodes de détection sensibles et

spécifiques s'impose comme une priorité de santé publique.

Plusieurs études ont identifié des biomarqueurs prometteurs pour le diagnostic précoce de la MP. Parmi eux, les altérations de l'écriture manuscrite **[10]**, caractérisées par une micrographie progressive et des irrégularités dans l'alignement des lettres, constituent des indicateurs précoces avant l'émergence des symptômes moteurs cliniquement identifiables. De même, l'analyse des caractéristiques acoustiques de la parole met en évidence des modifications subtiles, notamment une diminution de l'intensité et de la fluidité du discours, reflétant des dysfonctionnements neuromusculaires sous-jacents. En outre, les anomalies des mouvements oculaires saccadiques et du clignement des yeux fournissent des indices sur l'atteinte des circuits neuronaux impliqués dans la régulation motrice et cognitive. L'exploitation conjointe de ces biomarqueurs, en association avec des approches d'apprentissage automatique, ouvre de nouvelles perspectives pour une détection précoce et un suivi longitudinal plus précis de la progression de la MP.

## 1.2 Contribution de ce travail

L'identification précoce de la MP est essentielle pour retarder la progression des symptômes et optimiser la prise en charge des patients. L'essor des technologies d'intelligence artificielle permet aujourd'hui de concevoir des outils innovants capables de détecter les premiers signes de la maladie de manière fiable et non invasive.

L'exploitation de signaux biométriques tels que l'écriture manuscrite, la parole et les mouvements oculaires ouvre la voie à une détection plus rapide et plus précise de la maladie. En combinant ces données avec des approches avancées d'apprentissage automatique, il devient possible de développer un modèle prédictif performant, capable d'identifier des altérations subtiles avant l'apparition des symptômes cliniques évidents.

Un tel système pourrait révolutionner le diagnostic en fournissant aux professionnels de santé un outil d'aide à la décision permettant d'anticiper l'évolution de la maladie et d'adapter les traitements en conséquence.

Les objectifs spécifiques de cette thèse sont les suivants :

1. **Constitution d'un ensemble de données multimodal et multilingue :**

L'une des principales limitations des recherches actuelles sur la détection de la MP réside dans l'absence de bases de données adaptées combinant plusieurs modalités. Cette thèse vise donc à développer un ensemble de données multimodal et multilingue comprenant :

- Des échantillons d'écriture manuscrite et des dessins de spirales, capturant des altérations spécifiques liées à la micrographie et aux troubles moteurs fins.
- Des données cliniques, intégrant des indicateurs pertinents tels que l'âge, le sexe, les troubles posturaux et d'autres biomarqueurs de la maladie.
- Une représentation des connaissances sous forme d'ontologie, permettant une modélisation sémantique et une interopérabilité des données médicales.

Cet ensemble de données sera équilibré entre sujets sains (HC) et patients atteints de la MP, ces derniers étant évalués avant et après l'administration de L-dopa. En raison de la difficulté à collecter des données en phase précoce, nous supposons que les patients sous médication présentent encore des anomalies proches de celles des premiers stades de la maladie.

2. **Développement d'un système automatique de diagnostic fondé sur une approche multimodale :**

Cette thèse propose un système de diagnostic intelligent combinant l'analyse de l'écriture manuscrite, des dessins de spirales et des données cliniques à l'aide de deux approches complémentaires :

- Méthode basée sur des caractéristiques conçues manuellement repose sur l'extraction de caractéristiques globales et indépendantes de la langue, telles que l'irrégularité de la pression, les variations d'inclinaison et l'espacement des mots.
- Méthode basée sur l'apprentissage profond et l'extraction automatique des caractéristiques : Un modèle de deep learning sera conçu pour apprendre automatiquement les patrons d'écriture et les structures de dessins caractéristiques de la maladie. Ce modèle sera entraîné sur un corpus multilingue afin de garantir que l'extraction des caractéristiques reste neutre et non biaisée par la langue d'origine des participants.
- Des techniques d'augmentation des données seront appliquées afin d'améliorer la robustesse du modèle face à la variabilité des entrées.

3. **Intégration d'une ontologie pour une meilleure interprétation des résultats Cette recherche s'appuie également sur la construction d'une ontologie dédiée à la MP, qui permettra :**

- Une modélisation sémantique des relations entre les symptômes, les caractéristiques de l'écriture et les paramètres cliniques.
- Une amélioration de l'aide à la décision en facilitant l'explication des résultats obtenus par les modèles d'intelligence artificielle.
- Une interopérabilité avec d'autres systèmes médicaux en structurant les connaissances sous une forme exploitable par des moteurs d'inférence basés sur le raisonnement symbolique.

4. **Validation et amélioration des performances du système :** L'approche proposée sera évaluée à travers des expérimentations rigoureuses sur des bases de données existantes ainsi que sur l'ensemble de données multimodal construit dans le cadre de cette thèse. Des métriques seront utilisées pour comparer les performances des différentes approches. Une analyse approfondie des erreurs permettra d'affiner les modèles en optimisant leur capacité à détecter la maladie à un stade précoce.

L'objectif final de cette recherche est de concevoir un cadre méthodologique robuste et interprétable pour la détection précoce de la MP en intégrant une approche multimodale associant analyse d'écriture, données cliniques et raisonnement basé sur l'ontologie.

## 1.3 Structure de la thèse

Cette thèse est structurée en sept chapitres. Elle s'ouvre sur une présentation des concepts fondamentaux relatifs à la MP, ainsi que des principes théoriques de l'apprentissage automatique et de l'exploration de données. Une analyse approfondie de l'état de l'art est ensuite menée, mettant en perspective les différentes approches développées pour le diagnostic de la MP à l'aide de méthodes issues de l'intelligence artificielle.

Le dernier chapitre synthétise les principales contributions de cette recherche et en discute les implications dans le domaine de l'ingénierie biomédicale.

Le contenu des chapitres restants est structuré comme suit :

- **Chapitre 02 :** présentation de la MP, de ses origines physiopathologiques, de ses manifestations cliniques et de son impact sur les fonctions motrices et cognitives. Examen de symptômes, des critères diagnostiques et des options thérapeutiques, en mettant en évidence les altérations affectant l'écriture.
- **Chapitre 03 :** introduction aux fondements de l'intelligence artificielle et à ses

applications dans le domaine médical. Présentation des paradigmes d'apprentissage (supervisé, non supervisé, profond) et discussion des défis spécifiques liés au traitement des données de santé (hétérogénéité, confidentialité, biais, validation clinique).

- **Chapitre 04 :** analyse détaillée des approches méthodologiques utilisées pour l'étude de l'écriture manuscrite chez les patients parkinsoniens, dans le cadre du diagnostic automatisé de la maladie. Mise en lumière des applications spécifiques de ces techniques pour le diagnostic.
- **Chapitre 05 :** description approfondie du protocole d'acquisition des données et de la base de données constituée à l'Hôpital Universitaire de Constantine. Détails des méthodologies employées, des conditions expérimentales ainsi que des critères d'inclusion et d'exclusion afin d'assurer la qualité et la pertinence des données collectées.
- **Chapitre 06 :** présentation des méthodologies et protocoles expérimentaux utilisés pour l'analyse de l'écriture manuscrite dans le cadre du diagnostic de la MP. Exploration de la corrélation entre les troubles de l'écriture et les symptômes moteurs, prétraitement des données manuscrites et graphiques, extraction multimodale des paramètres caractéristiques (incluant l'analyse cinématique et graphométrique) pour la détection des dysgraphies pathologiques et la modélisation des altérations dans le dessin. Fusion des données cliniques et graphiques pour une analyse intégrée et approfondie. Sélection des caractéristiques pertinentes et approches d'apprentissage automatique pour la classification des données.
- **Le Chapitre 07 :** synthèse des résultats obtenus au cours de cette recherche, réflexion critique sur leurs implications et identification des axes d'amélioration et des directions possibles pour de futures investigations dans le domaine du diagnostic automatisé de la MP.

# 2 . CHAPITRE 2 : La maladie de Parkinson

## 2.1 Aperçu de la maladie

La Maladie de Parkinson (MP) représente environ deux tiers à trois quarts des syndromes parkinsoniens, touchant environ 1 % des individus de plus de 60 ans dans le monde, soit entre 6 et 7 millions de personnes. On estime qu'entre 7 et 10 millions de personnes vivent avec la MP dans le monde et, au Portugal, elle touche 180 personnes pour 100 000 habitants **[11]**. Il s'agit de la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, et son incidence connaît une hausse constante à l'échelle mondiale **[12]**. En 2015, la MP a été reconnue comme le trouble neurologique dont la prévalence, la morbidité et la mortalité augmentent le plus rapidement à l'échelle mondiale **[13]**. Sa prévalence devrait continuer à progresser en raison du vieillissement démographique : d'ici 2030, on estime que 16.4 % de la population mondiale, soit environ 1,4 milliard de personnes, aura 60 ans ou plus **[14]**.

La MP est une affection neurodégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire, une région essentielle à la régulation du mouvement. Cette dégénérescence entraîne une diminution de la dopamine, neurotransmetteur clé dans la transmission des signaux nécessaires aux mouvements fluides et intentionnels (figure 2.1). Lorsque les symptômes moteurs apparaissent, environ 60 à 80 % des cellules productrices de dopamine ont déjà disparu.

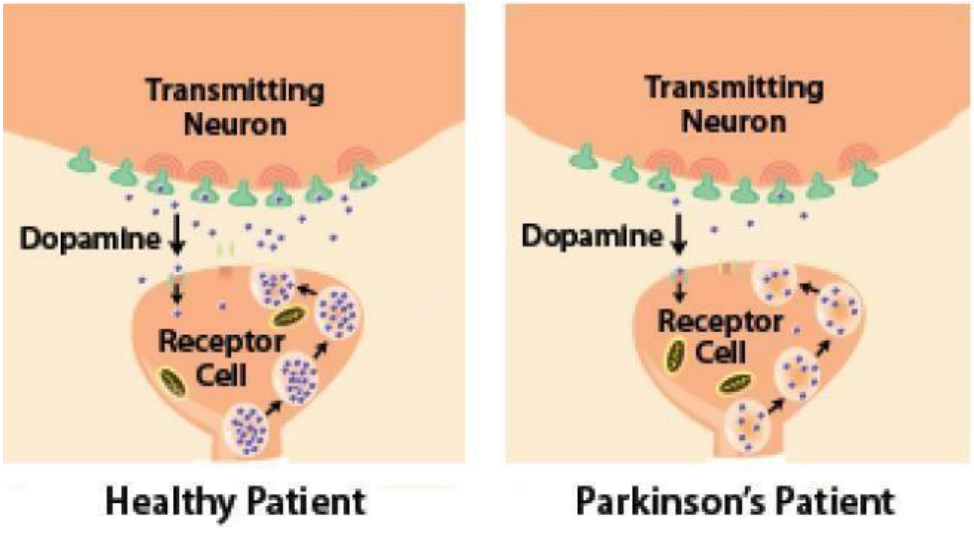


**Figure 2.1:** Comparaison schématique de la transmission de dopamine entre un neurone sain et un neurone parkinsonien, illustrant la réduction du neurotransmetteur dans la fente synaptique **[15].**

Au-delà du déficit dopaminergique, d'autres systèmes de neurotransmission sont affectés. La perte des terminaisons noradrénergiques, principal messager du système nerveux autonome, perturbe des fonctions physiologiques telles que la régulation de la pression

artérielle et du rythme cardiaque. Cette altération expliquerait plusieurs symptômes non moteurs (fatigue, hypotension orthostatique, troubles de la régulation vasculaire). De plus, la diminution de la sérotonine, impliquée dans la régulation de l'humeur et du sommeil, contribue à la dépression et aux troubles du sommeil, fréquemment observés chez les patients.

Un autre marqueur clé de la MP est la présence de corps de Lewy, inclusions neuronales dont le composant principal est l'α-synucléine **[16]**. L'accumulation anormale de cette protéine pourrait résulter d'un dysfonctionnement des voies de dégradation cellulaire (autophagie-lysosome et protéasome). L'échec de l'élimination des protéines entraîne une accumulation toxique, contribuant à la mort neuronale et pouvant perturber la communication entre neurones. Toutefois, le rôle exact de ces agrégats dans la progression de la maladie reste encore mal compris.

La combinaison de la perte dopaminergique, de la dysfonction des autres neurotransmetteurs et de l'accumulation de protéines anormales entraîne une altération progressive des circuits neuronaux impliqués dans la motricité et d'autres fonctions cérébrales. En conséquence, les patients développent des symptômes moteurs tels que la rigidité, les tremblements et la bradykinésie, mais aussi des manifestations non motrices comme la fatigue, les troubles du sommeil et les troubles cognitifs. Ainsi, la MP repose sur un ensemble de processus neurobiologiques complexes, où la neurodégénérescence, le stress oxydatif, l'accumulation de protéines toxiques et les dysfonctionnements des neurotransmetteurs interagissent pour provoquer une détérioration progressive des fonctions motrices et non motrices.

La MP est principalement diagnostiquée chez les sujets âgés. Il s'agit d'une pathologie à évolution progressive, dont les premiers signes peuvent apparaître plusieurs années avant qu'un diagnostic clinique formel ne puisse être établi. La confirmation définitive n'est cependant possible qu'à l'examen post-mortem du tissu cérébral, reposant sur deux marqueurs neuropathologiques : la dégénérescence des neurones dopaminergiques et la présence de corps de Lewy dans différentes régions cérébrales. Pour mieux comprendre cette évolution, Heiko Braak et ses collaborateurs ont proposé en 2003 une classification fondée sur l'extension rostro-caudale de ces inclusions pathologiques **[17]**. Connue sous le nom de théorie de Braak, cette classification, basée sur des analyses histopathologiques et largement consensuelle, décrit l'évolution en six stades anatomo-pathologiques, répartis en quatre phases cliniques : phase préclinique, phase précoce, phase avancée et phase tardive (figure 2.2).

- **Phase préclinique :** absence de symptômes moteurs, bien que des altérations neuropathologiques soient présentes, notamment dans le tronc cérébral.
- **Phase précoce :** apparition des premiers moteurs, généralement unilatéraux, avec des signes non moteurs tels que les troubles du sommeil ou l'anosmie.
- **Phase avancée :** aggravation des symptômes moteurs, accompagnée de complications motrices et non motrices plus marquées.
- **Phase tardive :** atteinte neurodégénérative diffuse, perte d'autonomie significative et troubles cognitifs sévères.

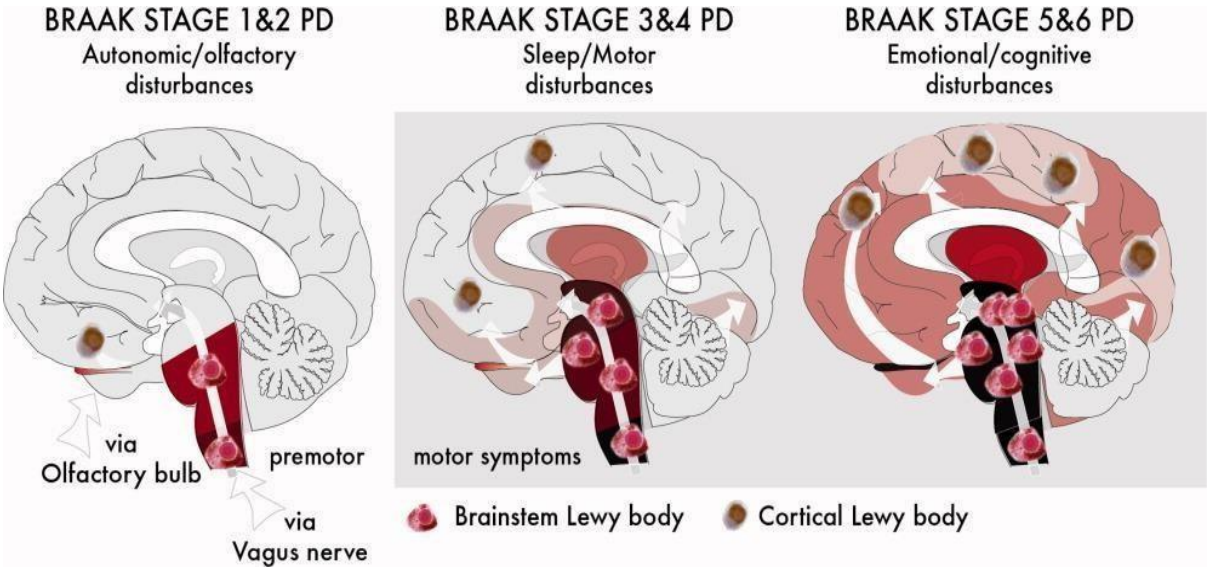


**Figure 2.2:** Illustration de la théorie de Braak**.[18]**

Cette classification permet d'éclairer la progression systématique de la maladie et met en évidence la nature prémotrice des premiers symptômes, suggérant que la neurodégénérescence débute bien avant l'apparition des signes moteurs cliniquement détectables. Elle souligne également le rôle central de la perte dopaminergique dans la transition vers la phase symptomatique et l'importance des atteintes corticales dans les complications cognitives tardives. En identifiant les marqueurs neuropathologiques à chaque stade, elle contribue au développement de stratégies de détection précoce et à l'exploration d'approches thérapeutiques visant à ralentir l'évolution de la maladie.

## 2.2 Symptomatologie

MP se caractérise par une altération progressive du contrôle moteur, mais englobe également un large éventail de symptômes non moteurs, souvent sous-estimés, qui impactent

fortement la qualité de vie.

L'étiologie demeure partiellement élucidée : une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux contribue à la dégénérescence des neurones de la substance noire. L'expression clinique varie d'un patient à l'autre et évolue dans le temps, influencée par la progression pathologique, les stratégies thérapeutiques et des facteurs externes (stress, mode de vie). Les premiers symptômes moteurs surviennent lorsqu'un certain seuil de mort neuronale dopaminergique est dépassé : 70 à 80 % de perte des terminaisons dans le striatum et 50 à 60 % de perte neuronale dans la substance noire **[19]**, en moyenne 20 à 30 ans après le début du processus pathologique.

Traditionnellement, la MP est définie par une triade motrice — akinésie/bradykinésie, rigidité et tremblement de repos — à laquelle s'ajoutent des troubles de la marche et de l'équilibre.

### 2.2.1 Symptômes moteurs

La dégénérescence des neurones dopaminergiques au sein des noyaux gris centraux se manifeste cliniquement par la triade parkinsonienne conduisant à un dysfonctionnement des circuits neuronaux responsables du contrôle moteur.

**L'akinésie** définie comme une difficulté à initier les mouvements est le symptôme prédominant de la MP. Elle se manifeste par une réduction et un ralentissement des mouvements volontaires, entraînant des gestes lents, des difficultés à changer de position et une sensation de raideur musculaire **[20]**. Cette bradykinésie se traduit également par un retard au démarrage et à l'exécution des mouvements, pouvant conduire à une micrographie, caractérisée par une écriture de plus en plus petite et lente. Dans la démarche, l'akinésie se manifeste par une lenteur, une hésitation au démarrage, une asymétrie du pas et une diminution du balancement des bras. De plus, les patients peuvent éprouver des difficultés à effectuer plusieurs mouvements simultanément.

Pour évaluer l'akinésie chez les patients atteints de la MP, les cliniciens utilisent divers tests et observations, tels que le tapotement des doigts sur une table, la rotation des mains l'une autour de l'autre, l'exécution de mouvements circulaires avec un doigt, le tapotement du sol avec le talon et l'évaluation de la marche. Ces évaluations permettent de quantifier la sévérité de l'akinésie et d'adapter les interventions thérapeutiques en conséquence.

**La rigidité extrapyramidale** est une augmentation anormale du tonus musculaire, entraînant une résistance constante lors des mouvements passifs **[21]**. Elle se manifeste par une hypertonie plastique, où les muscles offrent une résistance uniforme, souvent décrite comme une sensation de "tuyau de plomb". Cette rigidité peut également présenter le phénomène de "roue dentée", caractérisé par des à-coups lors de la mobilisation passive. Initialement asymétrique, la rigidité peut devenir généralisée, affectant les muscles axiaux, proximaux et distaux, et entraîner des déformations posturales douloureuses, telles qu'une posture courbée en position debout. C'est un symptôme cardinal des syndromes extrapyramidaux, notamment de la MP, résultant d'une dysfonction des ganglions de la base et d'une altération de la transmission dopaminergique.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique, incluant des tests spécifiques comme le signe de Froment, où la rigidité est accentuée par la mobilisation du membre controlatéral. La prise en charge combine des traitements pharmacologiques, tels que les médicaments dopaminergiques, et des approches non pharmacologiques, comme la kinésithérapie, pour améliorer la mobilité et réduire les douleurs associées.

**Le tremblement de repos** est l'un des symptômes les plus reconnaissables de la MP. Comme son nom l'indique, ce tremblement apparaît lorsque la partie du corps concernée est au repos, c'est-à-dire lorsque les muscles sont complètement relâchés. Dès que le patient initie un mouvement volontaire, le tremblement diminue ou disparaît **[22]**. Il affecte souvent un seul côté du corps au début, touchant fréquemment une main, un poignet ou même un seul doigt. Dans certains cas, il peut se manifester au niveau du pied, produisant des mouvements de pédalage, ou encore concerner les lèvres, la mâchoire et la langue. Les tremblements peuvent être exacerbés par le stress, la fatigue ou des émotions intenses, mais ils disparaissent généralement lors du maintien d'une posture, pendant le mouvement et durant le sommeil **[23]**. Les tremblements sont le symbole le plus courant associé à la maladie.

Cependant, 30 à 40 % des personnes atteintes de Parkinson n’ont pas de tremblements obligatoirement. Il est important de noter que ces tremblements peuvent apparaître plusieurs années après le début de la maladie.

Chez les personnes atteintes de la MP, des troubles moteurs tels que les anomalies de la marche et de la posture sont fréquemment observées. La démarche est souvent caractérisée par de petits pas rapides, phénomène connu sous le nom de festination, où le patient semble précipiter sa marche pour rattraper son centre de gravité, augmentant ainsi le risque de chutes. Parallèlement, la posture adopte une flexion antérieure, avec un dos courbé et la tête inclinée

vers l'avant figure 2.3, contribuant à une instabilité posturale accrue. Un autre phénomène courant est le "freezing" ou blocage de la marche, où le patient ressent une sensation de pieds "collés" au sol, empêchant l'initiation ou la poursuite du mouvement. Ce blocage survient souvent lors du démarrage de la marche, lors de changements de direction ou en présence d'obstacles, et peut être exacerbé par le stress ou la fatigue**[24]**. La combinaison de ces troubles de la marche et de la posture altère significativement la mobilité et la qualité de vie des patients parkinsoniens, nécessitant une prise en charge thérapeutique adaptée, incluant des interventions pharmacologiques et de rééducation fonctionnelle.

**Figure 2.3:** Troubles moteurs de la MP.

### 2.2.2 Symptômes non-moteurs

En plus des symptômes moteurs, les patients atteints de MP peuvent également présenter une variété de symptômes non moteurs qui impactent significativement leur qualité de vie. Ces manifestations incluent des troubles de l'humeur tels que la dépression et l'anxiété, des troubles du sommeil et des dysfonctionnements autonomes. Ces symptômes peuvent apparaître à différents stades de la maladie et résultent de multiples facteurs, notamment la progression de la dégénérescence neuronale, les complications liées aux symptômes moteurs et les effets secondaires des traitements.

### 2.2.2.1 Les dysfonctionnements sensoriels

Les dysfonctionnements sensoriels, notamment les atteintes olfactives et visuelles, sont fréquemment observés chez les patients atteints de la MP et constituent des domaines majeurs de recherche scientifique.

- **Troubles olfactifs**

La majorité des patients parkinsoniens présentent une altération de l'odorat **[25]**, allant de la réduction de la sensibilité aux odeurs (l'hyposmie) à la perte totale de l'odorat (l'anosmie). Bien que l'hyposmie soit courante chez les personnes âgées, elle est plus marquée chez les patients atteints de MP et s'aggrave avec la progression de la maladie **[26]**. De plus, elle est corrélée au déclin cognitif et à la démence **[27]**. Ces altérations peuvent précéder de plusieurs années l'apparition des symptômes moteurs caractéristiques de la MP, suggérant leur potentiel en tant que biomarqueurs précoces de la maladie. Des études récentes se concentrent sur la distinction entre les troubles olfactifs spécifiques à la MP et ceux d'autres étiologies, en évaluant notamment l'intégrité du système trigéminal chez les patients.

- **Troubles visuels**

Les troubles visuels sont fréquents chez les personnes atteintes de la MP, avec une prévalence estimée entre 22 % et 78 % **[28]**. Ces dysfonctionnements peuvent résulter de plusieurs facteurs, notamment la neurodégénérescence affectant les zones cérébrales responsables de la vision, un déséquilibre des neurotransmetteurs tels que la dopamine et l'acétylcholine, la rigidité musculaire entravant les mouvements oculaires, ainsi que les effets secondaires de certains traitements médicamenteux. Les manifestations visuelles chez les patients parkinsoniens sont variées. Certains éprouvent des difficultés à bouger les yeux, tandis que d'autres souffrent de vision floue ou double (diplopie). Des symptômes tels que la sécheresse oculaire, le blépharospasme (fermeture involontaire des paupières) et les troubles de la vision nocturne sont également rapportés. De plus, la perception des couleurs peut être altérée, et des hallucinations visuelles peuvent survenir. Il est crucial de reconnaître que ces altérations visuelles peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients atteints de MP, compliquant des activités quotidiennes

### 2.2.2.2 Les dysfonctionnements cognitifs

Les troubles cognitifs chez les patients atteints de la MP sont variés et peuvent affecter plusieurs fonctions mentales. Ces altérations sont souvent regroupées sous le terme de "troubles

cognitifs légers" lorsqu'elles sont modérées, et de "démence parkinsonienne" lorsqu'elles sont plus sévères et impactent significativement les activités quotidiennes.

Les fonctions exécutives sont fréquemment altérées chez les patients parkinsoniens. Ces difficultés se manifestent par une lenteur de pensée, des problèmes de concentration et des défis dans la gestion de tâches multiples simultanément. De plus, des troubles de la mémoire ainsi que des difficultés langagières, comme la recherche de mots, sont couramment observés. Ces symptômes sont principalement attribués à l'atteinte du cortex frontal et temporal, régions cérébrales impliquées dans ces fonctions cognitives. Les hallucinations, principalement visuelles, et les épisodes confusionnels sont également des manifestations cognitives associées à la MP. Ces symptômes tendent à apparaître aux stades avancés de la maladie et peuvent inclure la perception de personnes ou d'objets inexistants, ainsi que des illusions où des objets inanimés sont perçus comme étant en mouvement. Près de 40 % des patients rapportent des hallucinations légères et isolées **[29]**.

### 2.2.2.3 Autres dysfonctionnements

Outre les dysfonctionnements sensoriels et cognitifs, les patients atteints de la MP peuvent présenter divers symptômes non moteurs, notamment :

- **Dépression :** Fréquemment observée chez les individus atteints de la MP, la dépression peut précéder ou accompagner les symptômes moteurs, affectant de manière significative la qualité de vie.
- **Anxiété :** Environ 40 % des patients parkinsoniens souffrent d'anxiété **[30]**, se manifestant par des crises de panique, une anxiété généralisée ou des phobies spécifiques.
- **Apathie :** Caractérisée par une diminution de la motivation et de l'intérêt, l'apathie touche jusqu'à 50 % des personnes atteintes de la MP.
- **Constipation :** Ce trouble digestif est courant chez les patients parkinsoniens et est souvent associé à une dysfonction du système nerveux autonome.
- **Insomnie :** Les patients éprouvent des difficultés à initier ou maintenir le sommeil, perturbant ainsi leur repos nocturne.
- **Fatigue :** Une sensation persistante de fatigue, même après un repos suffisant, est fréquemment rapportée par les patients.
- **Douleurs :** Des douleurs musculo-squelettiques ou neuropathiques peuvent se manifester

en raison de la rigidité musculaire et d'autres facteurs liés à la MP.

- **Troubles urinaires :** Des symptômes tels que l'urgence mictionnelle ou l'incontinence peuvent survenir, résultant d'une dysrégulation du système urinaire.
- **Hypotension orthostatique :** Une chute de la pression artérielle lors du passage à la position debout peut provoquer des étourdissements ou des évanouissements.
- **Troubles de la déglutition :** Les difficultés à avaler augmentent le risque de fausses routes et de complications respiratoires.

## 2.3 Diagnostic

Le diagnostic de la MP repose essentiellement sur une évaluation clinique approfondie, en l'absence de marqueurs biologiques spécifiques permettant une confirmation définitive. Les neurologues, spécialisés dans les troubles du mouvement, procèdent à l'identification de la MP par la mise en évidence de signes de parkinsonisme, caractérisés par la triade parkinsonienne. Il est à noter que la MP est précédée d'une phase prémotrice ou prodromale, pouvant s'étendre sur plusieurs années avant la manifestation des symptômes moteurs caractéristiques **[31]**.

L'évaluation clinique s'appuie sur l'utilisation d'échelles standardisées, telles que l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), ainsi que la classification de Hoehn et Yahr, afin de quantifier la sévérité des symptômes moteurs et de déterminer le stade d'évolution de la maladie. Bien que ces outils soient essentiels pour le diagnostic et le suivi de la MP, il convient de souligner qu'une perte significative de neurones dopaminergiques est déjà survenue au moment de l'apparition des premiers signes moteurs, ce qui souligne l'importance d'une détection précoce.

De plus, l'obtention d'un diagnostic fiable peut prendre des mois et les symptômes doivent être constamment surveillés, ce qui dépend en certaine mesure de l'expérience du clinicien effectuant l'évaluation, ce qui rend difficile la détermination de la maladie dans un stade précoce ainsi que son degré de gravité.

- **MDS-UPDRS :**

L'UPDRS est une échelle largement utilisée pour évaluer la progression de la MP et l'efficacité des traitements associés. Elle offre une approche structurée pour quantifier la sévérité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. L'UPDRS a été révisée par la Movement Disorder Society (MDS) pour aborder certaines limitations identifiées

dans la version originale. Cette révision, connue sous le nom de MDS-UPDRS, vise à fournir une évaluation plus complète des aspects moteurs et non moteurs de la MP.

La MDS-UPDRS est structurée en quatre parties distinctes : I : Expériences non motrices de la vie quotidienne, II : Expériences motrices de la vie quotidienne, III : Examen moteur, IV : Complications motrices **[32]**. L'utilisation régulière de la MDS-UPDRS dans le suivi des patients permet aux cliniciens de surveiller l'évolution de la maladie de manière objective et d'ajuster les stratégies thérapeutiques en conséquence. De plus, cette échelle est un outil précieux dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques.

- **La classification de Hoehn et Yahr :**

Une échelle largement utilisée pour décrire l'évolution clinique de la MP, elle divise la progression de la maladie en cinq stades, avec des valeurs allant de 1 à 5, où 1 indique une atteinte unilatérale avec peu ou pas de handicap fonctionnel, et 5 correspond à une dépendance totale, le patient étant confiné au fauteuil roulant ou alité sans assistance. Une version modifiée de cette échelle inclut des stades intermédiaires (1.5 et 2.5) pour mieux refléter les phases intermédiaires de la maladie.

Les stades sont définis comme suit :

- **Stade 0 :** Absence de signes de la maladie.
- **Stade 1 :** Atteinte unilatérale uniquement.
- **Stade 1.5 :** Atteinte unilatérale avec implication axiale.
- **Stade 2 :** Atteinte bilatérale sans altération de l'équilibre.
- **Stade 2.5 :** Atteinte bilatérale légère avec récupération au test de traction.
- **Stade 3 :** Atteinte bilatérale légère à modérée ; instabilité posturale ; patient physiquement indépendant.
- **Stade 4 :** Handicap sévère ; capable de marcher ou de se tenir debout sans assistance.
- **Stade 5 :** Confiné au fauteuil roulant ou alité sans aide.

- **L'imagerie cérébrale :**

L'imagerie cérébrale n'est généralement pas la première approche utilisée par les neurologues ou les spécialistes des troubles du mouvement pour diagnostiquer la MP. Cependant, dans certains cas, elle peut s'avérer utile pour soutenir le diagnostic, notamment lorsque celui-ci est incertain ou pour suivre l'évolution des changements cérébraux. Parmi les

principales techniques d'imagerie utilisées, on trouve Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), Scintigraphie cérébrale au DaTSCAN, Tomographie par Émission de Positrons (TEP)

Il est important de noter que le diagnostic de la MP repose principalement sur l'évaluation clinique des symptômes moteurs et non moteurs. L'imagerie cérébrale est principalement utilisée pour exclure d'autres pathologies ou pour soutenir le diagnostic en cas de doute. De plus, ces techniques doivent être interprétées dans le contexte clinique global du patient, car elles présentent des limitations et ne sont pas spécifiques à la MP. Bien que l'imagerie cérébrale ne soit pas systématiquement utilisée pour diagnostiquer la MP, elle constitue un outil précieux dans des situations spécifiques pour soutenir le diagnostic et exclure d'autres affections neurologiques.

## 2.4 Traitements

Actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible ; les approches thérapeutiques se concentrent pour la MP donc sur l'atténuation des symptômes pour améliorer la qualité de vie des patients. Ces stratégies incluent des traitements pharmacologiques visant à compenser le déficit en dopamine, des interventions chirurgicales pour les cas avancés, ainsi que des thérapies non médicamenteuses pour gérer les manifestations motrices et non motrices de la maladie.

- **Les traitements pharmacologiques :**

L'objectif principal des médicaments antiparkinsoniens est de compenser le déficit en dopamine afin d'améliorer les symptômes moteurs. Deux types de médicaments sont habituellement utilisées : La lévodopa (L-Dopa) et les agonistes dopaminergiques.

La L-Dopa est le traitement de référence de la MP. Précurseur de la dopamine, elle traverse la barrière hémato-encéphalique avant d'être convertie en dopamine active dans le cerveau. Elle est particulièrement efficace pour améliorer la bradykinésie et la rigidité musculaire, bien qu'elle ait une efficacité plus limitée sur les tremblements.

Toutefois, son utilisation prolongée entraîne des fluctuations motrices avec des alternances entre des périodes où le patient répond bien au traitement (phases "on") et des périodes où les symptômes réapparaissent (phases "off") **[33]**. De plus, après plusieurs années de traitement (généralement entre 2 et 10 ans), une diminution de l'efficacité est observée, rendant la prise en charge plus complexe. Ainsi, bien que la L-Dopa reste incontournable dans la prise en charge de la MP, son utilisation est souvent optimisée par des stratégies thérapeutiques combinées.

Les agonistes dopaminergiques constituent le deuxième type de médicaments prescrite dans la prise en charge de la MP. Contrairement à la lévodopa, qui est transformée en dopamine dans le cerveau, ces substances se fixent directement sur les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques de la voie nigrostriée, mimant ainsi l'action de la dopamine endogène. Ces médicaments sont particulièrement indiqués chez les patients jeunes, car leur utilisation en monothérapie dans les premiers stades de la maladie permet de retarder l'introduction de la L-Dopa et ainsi de limiter l'apparition précoce des dyskinésies induites par la L-Dopa.

Les agonistes dopaminergiques peuvent être administrés seuls ou en association avec la L-Dopa pour améliorer la prise en charge des symptômes moteurs. Toutefois, leur utilisation nécessite une vigilance particulière en raison d'effets secondaires spécifiques, notamment un risque accru de troubles du contrôle des impulsions ainsi que des épisodes de somnolence soudaine, qui peuvent représenter un danger **[34].**

- **Les traitements chirurgicaux :**

Les patients présentant une réponse insuffisante aux traitements pharmacologiques peuvent bénéficier d'une prise en charge neurochirurgicale comme alternative thérapeutique. : la stimulation cérébrale profonde (SCP) figure 2 .4. Cette technique consiste à implanter de fines électrodes dans des régions spécifiques du cerveau impliquées dans la régulation des mouvements, principalement le noyau sous-thalamique (NST) et le globus pallidus interne (GPi). Ces électrodes sont reliées à un stimulateur implanté sous la clavicule, qui délivre un courant électrique de faible intensité, modulable selon les besoins du patient.

Le mécanisme d'action exact de la SCP n'est pas encore totalement élucidé, mais son effet sur les réseaux neuronaux fonctionnels a été démontré. L'un des avantages de la SCP réside dans sa programmabilité : la fréquence et l'intensité des stimulations peuvent être ajustées individuellement, et différemment pour chaque hémisphère cérébral si nécessaire. Bien que cette technique améliore significativement la qualité de vie des patients Toutefois, cette intervention demeure invasive et ne convient pas à l'ensemble des patients atteints de la maladie **[35]**.

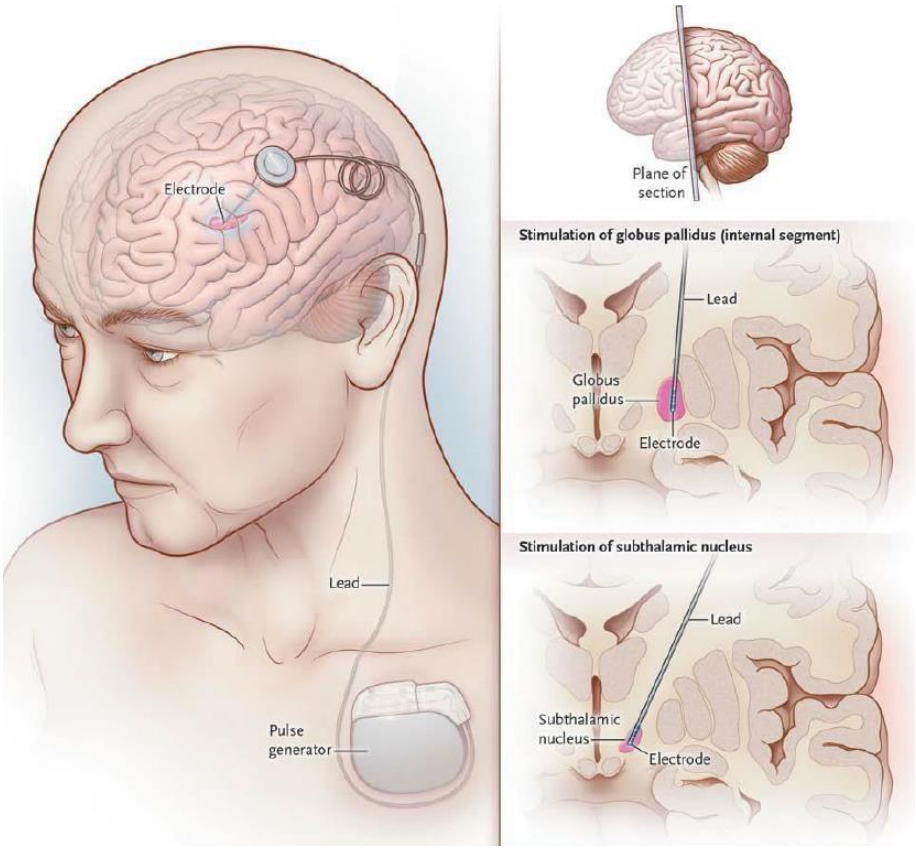


**Figure 2.4:** Technique de stimulation cérébrale profonde. **[36]**

- **Les thérapies non médicamenteuses**

Les approches non médicamenteuses constituent un levier essentiel dans la prise en charge de la MP, en complément des traitements pharmacologiques. Ces interventions ciblent l'amélioration des fonctions motrices, cognitives et psycho- comportementales, contribuant ainsi à préserver l'autonomie des patients et à optimiser leur qualité de vie.

L'activité physique adaptée joue un rôle fondamental dans le ralentissement de la progression des symptômes moteurs. Des exercices tels que l'entraînement à la marche et à l'équilibre, le renforcement musculaire ou encore l'aérobic **[37]**, l'exercice sur tapis roulant **[38]** favorisent la neuroplasticité et la préservation des capacités fonctionnelles. Des approches spécifiques, comme la danse (notamment le tango), le Tai-Chi et la marche nordique, sont particulièrement recommandées en raison de leurs effets bénéfiques sur la coordination, l'équilibre et la posture.

Parallèlement, la rééducation fonctionnelle via la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie constitue un pilier central du traitement. La kinésithérapie, adaptée à l'évolution de la maladie, vise à maintenir la mobilité et prévenir les troubles posturaux. L'ergothérapie intervient dans l'adaptation des gestes du quotidien pour préserver l'indépendance des patients,

tandis que l'orthophonie est indispensable pour améliorer les troubles de la parole, de la communication et de la déglutition **[37]**.

L'alimentation joue un rôle clé dans la gestion non médicamenteuse de la MP. Le régime MIND (Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodégénérative Delay), combinant des éléments du régime méditerranéen et DASH, a montré des effets neuroprotecteurs significatifs. En particulier, une consommation accrue de légumes à feuilles vertes et de baies est associée à une réduction du risque de parkinsonisme et à un ralentissement de la progression des symptômes. Cette approche nutritionnelle pourrait ainsi compléter efficacement les traitements conventionnels **[38]**. De plus, la consommation de thé vert, riche en polyphénols comme l'EGCG, pourrait protéger contre la neurodégénérescence en luttant contre le stress oxydatif et l'inflammation, tandis que la nicotine, bien que présentant des risques, pourrait améliorer la survie des neurones dopaminergiques en réduisant le stress oxydatif et la neuroinflammation **[39]**. Il est crucial de noter que ces approches nutritionnelles doivent être intégrées dans un plan de traitement global et discutées avec un professionnel de la santé.

## 2.5 La maladie de Parkinson et l'écriture manuscrite

La MP est une affection neurodégénérative complexe qui affecte significativement la qualité de vie de millions de personnes à travers le monde. La diminution de dopamine a des répercussions profondes sur le contrôle moteur et la coordination des mouvements, principalement en raison de l'impact direct sur les circuits neurologiques responsables de la motricité. Les effets de la MP sur le contrôle moteur sont bien documentés, les patients parkinsoniens éprouvent des difficultés à initier et à coordonner des mouvements complexes qui impactent de nombreuses activités quotidiennes, dont l'écriture manuscrite. Des travaux scientifiques ont démontré que l'initiation de l'ouverture des doigts au cours du geste « reach-to-grasp » est retardée par rapport au transport de la main chez les patients parkinsoniens, ce qui traduit une altération de la planification/couplage des composantes de préhension **[40]**. De plus, des études de coordination bimanuelle montrent une désynchronisation temporelle entre les deux membres supérieurs, avec une précision de phase diminuée—surtout lors de tâches exigeant un couplage en antiphase **[41]**. Révélant un déficit dans la coordination motrice bilatérale. Au début, la MP se manifeste par un effondrement de la zone médiane de l'écriture, accompagné de légers tremblements, qui constituent un signe inducteur fort. Progressivement, la coordination motrice devient plus difficile, entraînant une perturbation de l'ensemble de la ligne d'écriture, qui peut alors adopter des formes montantes, descendantes, convexes,

concaves ou sinueuses figure 2.5. Ces altérations de l'écriture reflètent des troubles moteurs plus généraux, notamment des difficultés dans l'exécution de mouvements fins. Des études approfondies ont montré que la coordination du coude et la contraction musculaire isométrique sont particulièrement affectées chez les patients atteints de la MP **[42]**.

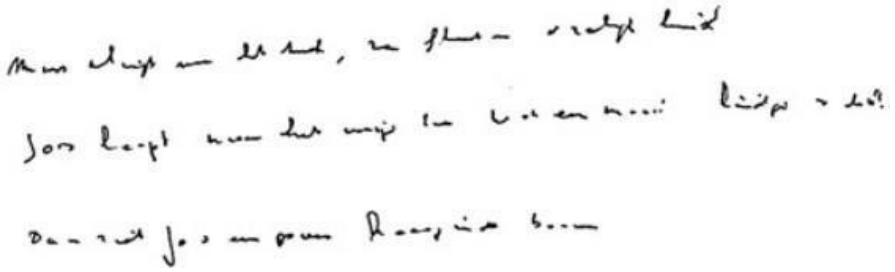

**Figure 2.5:** Exemple d'écriture manuscrite d'un patient atteint de la MP **[43]**

Ces dysfonctionnements témoignent d'une réduction significative de la synchronisation motrice, surtout dans les gestes sollicitant plusieurs groupes musculaires. Ce déficit de coordination se traduit souvent par des trajectoires de mouvement angulaires ou irrégulières lors des déplacements du bras, impactant ainsi la fluidité et la précision des gestes, y compris ceux impliqués dans l'écriture.

L'écriture manuscrite des patients parkinsoniens est caractérisée par plusieurs anomalies, notamment une micrographie progressive, des tremblements affectant la lisibilité, ainsi qu'une irrégularité dans la pression du stylo sur le papier **[43]**. Des paramètres tels que la vitesse d'écriture, la régularité des traits et la stabilité des formes graphiques sont significativement altérés, reflétant la perte progressive du contrôle moteur fin.

Ces altérations font de l'écriture manuscrite un biomarqueur potentiel pour la détection précoce et le suivi de la MP. En effet, des études ont montré que l'analyse des caractéristiques spatio-temporelles de l'écriture, comme la variation de la vitesse du stylo, les irrégularités dans l'alignement des mots et les fluctuations de la pression exercée, permet d'identifier des schémas distinctifs chez les patients parkinsoniens **[44]**.

L'utilisation de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage automatique dans l'analyse de l'écriture manuscrite ouvre de nouvelles perspectives diagnostiques. Des modèles de réseaux de neurones et des approches de fusion multimodale intègrent les données issues des tracés manuscrits avec d'autres indicateurs cliniques pour améliorer la précision du diagnostic et permettre un suivi personnalisé de l'évolution de la maladie. De plus, ces techniques facilitent la distinction entre la MP et d'autres troubles neurologiques présentant des symptômes similaires, réduisant ainsi le risque de diagnostics erronés.

# 3. **CHAPITRE 3 :** l’Intelligence Artificielle et Applications en Médecine

## Introduction

L'intelligence artificielle (IA) constitue aujourd'hui l'un des champs de recherche les plus dynamiques et transversaux, à la croisée de l'informatique, des mathématiques appliquées, de la statistique et des neurosciences. Elle désigne l'ensemble des théories, méthodes et techniques permettant à une machine d'imiter des fonctions cognitives humaines — apprentissage, raisonnement, perception, prise de décision, résolution de problèmes complexes — sans se limiter à l'automatisation de tâches répétitives. L'IA vise à conférer aux systèmes une capacité d'adaptation et d'amélioration continue à partir des données **[45]**.

Historiquement, les premiers travaux (années 1950) reposaient sur des systèmes symboliques et des règles logiques explicites (« top-down ») où la connaissance était codée par des experts. Ces systèmes experts ont ouvert la voie à des applications variées, mais restaient fortement dépendants de la qualité et de l'exhaustivité des règles définies manuellement. L'augmentation de la puissance de calcul et l'essor des données massives ont marqué un tournant avec l'émergence de l'apprentissage automatique **[46]**, permettant aux systèmes d'apprendre à partir d'exemples, sans formaliser explicitement toute la connaissance.

Plus récemment, l'apprentissage profond, reposant sur des réseaux neuronaux multicouches, a révolutionné le domaine en extrayant automatiquement des représentations pertinentes à partir de données complexes et multimodales **[47]**. Ces avancées ont favorisé des progrès spectaculaires en vision par ordinateur, traitement du langage naturel, analyse vocale et modélisation de séries temporelles.

Dans le domaine médical, l'IA s'impose progressivement comme un outil stratégique. Elle permet d'analyser de vastes volumes de données hétérogènes (imagerie, signaux biomédicaux, données cliniques, génomiques, etc.), d'identifier des motifs subtils souvent imperceptibles à l'œil humain et d'assister les praticiens dans le diagnostic, la prédiction et la personnalisation des traitements. La détection de la MP constitue un champ d'application privilégié : les premiers signes — altérations de l'écriture, de la voix ou de la motricité fine — se prêtent particulièrement bien à une analyse automatisée. L'intégration de ces signaux comportementaux avec des données cliniques ouvre des perspectives pour un diagnostic plus précoce, fiable et moins invasif, en phase avec les enjeux de la médecine numérique et de l'aide à la décision.

## 3.1 Fondements de l'intelligence artificielle

Les fondements de l'IA reposent sur la capacité d'un système à apprendre à partir de données, à s'adapter à de nouvelles situations et à fournir des prédictions ou des décisions pertinentes. Cette capacité se décline selon plusieurs paradigmes d'apprentissage, chacun répondant à des problématiques spécifiques.

### 3.1.1 Apprentissage supervisé

L'apprentissage supervisé est le paradigme le plus répandu **[48]**. Il repose sur l'utilisation de données étiquetées (la « vérité terrain » est connue) afin d'entraîner un modèle capable de généraliser à de nouvelles entrées.

Deux grandes familles de tâches s'y inscrivent :

- **Régression** : la sortie est une variable continue (ex. prédire le score d'un patient à une échelle clinique à partir de caractéristiques biomédicales).
- **Classification** : la sortie appartient à un ensemble de classes discrètes (ex. distinguer patients parkinsoniens et témoins sains à partir de dessins de spirales).

Les méthodes courantes incluent les machines à vecteurs de support (SVM), les arbres de décision et forêts aléatoires (Random Forests), les réseaux bayésiens et, plus récemment, les réseaux de neurones profonds. En médecine, l'apprentissage supervisé est largement utilisé pour détecter des maladies à partir d'images, de signaux vocaux ou d'écritures manuscrites [49].

### 3.1.2 Apprentissage non supervisé

L'apprentissage non supervisé se caractérise par l'absence de labels explicites. L'objectif est de découvrir des structures sous-jacentes ou des regroupements naturels dans les données. Les techniques usuelles incluent le clustering (p. ex. *k*-means, DBSCAN) et la réduction de dimension (ACP, t-SNE, UMAP).

En santé, il sert à identifier des phénotypes cachés, segmenter des populations selon des profils cliniques ou révéler des sous-groupes de progression des maladies neurodégénératives **[50]**. Par exemple, un clustering d'écritures manuscrites pourrait faire émerger des sous-groupes de patients parkinsoniens : micrographie dominante vs tremblement dominant.

### 3.1.3 Apprentissage semi-supervisé et auto-supervisé

Face au coût élevé de l'annotation, des approches semi-supervisées et auto-supervisées

exploitent de grands volumes de données non annotées avec un petit ensemble annoté. Les modèles auto-supervisés (transformers, représentation contrastive) ouvrent des perspectives pour l'analyse à grande échelle des données médicales **[51]**.

### 3.1.4 Apprentissage par renforcement

L'apprentissage par renforcement (reinforcement learning, RL) fait interagir un agent avec un environnement pour maximiser une récompense **[52]**. Moins utilisé en diagnostic, il est prometteur pour la personnalisation des traitements et la robotique chirurgicale (adaptation de doses en temps réel, guidage de systèmes robotisés).

### 3.1.5 Apprentissage profond

L'apprentissage profond constitue aujourd'hui une avancée majeure. Parmi les architectures fréquentes :

- **CNN** (réseaux convolutionnels), adaptés aux images (p. ex. dessins de spirales pour détecter des textures anormales liées aux tremblements) **[53]**.
- **RNN/LSTM/GRU**, conçus pour les données séquentielles (voix, écriture en ligne, séries temporelles biomédicales) **[54]**.
- **Transformers**, capables de modéliser des dépendances longues et complexes, désormais dominants dans de nombreux domaines **[55]**.

En médecine, le deep learning a permis des avancées notables : détection tumorale en IRM, classification histopathologique, reconnaissance de troubles vocaux liés à la MP, détection de la micrographie, etc.

## 3.2 IA et traitement des données médicales

L'application de l'IA à la santé se distingue par la nature particulière des données médicales : riches et complexes, mais porteuses de nombreux défis méthodologiques et éthiques.

### 3.2.1 Hétérogénéité et multimodalité des données

Les données proviennent de sources multiples : imagerie (IRM, TEP, radiographies), signaux biomédicaux (EEG, ECG, voix, écriture en ligne), dossiers cliniques électroniques, questionnaires, données génétiques et biologiques. Chaque modalité appelle des prétraitements et analyses spécifiques. L'intégration multimodale est donc centrale pour refléter fidèlement

l'état global du patient **[56]**. Dans notre étude, cela se traduit par la difficulté à combiner des données visuelles, des tableaux cliniques et des variables numériques dérivées.

### 3.2.2 Qualité, bruit et standardisation

Les données médicales sont souvent incomplètes, bruitées et non standardisées. Les variations proviennent des protocoles d'acquisition, de la qualité des capteurs ou des conditions d'enregistrement (ex. voix captée en environnement bruyant). Cette variabilité peut introduire des biais et réduire la généralisation des modèles.

### 3.2.3 Taille limitée des bases et déséquilibre des classes

Les bases de données sont souvent réduites ; le recrutement, la collecte et l'annotation experte sont longs et coûteux. Les stades précoces (comme pour la MP) sont sous-représentés. Ce point est central dans notre problématique, qui vise justement la détection précoce.

### 3.2.4 Confidentialité et sécurité

Les données médicales, sensibles, doivent respecter des cadres réglementaires stricts (RGPD en Europe, HIPAA aux États-Unis) **[57]**. Anonymisation et pseudonymisation sont nécessaires mais peuvent amoindrir la richesse informationnelle.

### 3.2.5 Vers une médecine personnalisée et prédictive

L'exploitation des données par l'IA soutient une médecine personnalisée (décisions adaptées aux caractéristiques individuelles) et prédictive (anticipation d'apparition/progression). Ces approches, fondées sur l'intégration de données multimodales et longitudinales, représentent un changement de paradigme.

### 3.2.6 Biais et équité

Des biais de sélection (âge, sexe, groupe ethnique), d'acquisition (hôpital universitaire vs régional) ou d'accès aux technologies peuvent compromettre l'équité des soins. Il est essentiel d'assurer la représentativité et d'évaluer la robustesse inter-population.

### 3.2.7 Transférabilité et généralisation

Les performances élevées rapportées sur des bases restreintes se dégradent souvent lors d'un changement de domaine (nouveaux centres, capteurs, profils). Le décalage de domaine (domain shift) est marqué en santé. Le transfer learning et l'apprentissage fédéré visent à

améliorer la robustesse à partir de données distribuées et hétérogènes **[58]**.

### 3.2.8 Validation clinique et reproductibilité

Une intégration clinique exige des validations rigoureuses : études prospectives, comparaison à l'expertise humaine, reproductibilité sur cohortes indépendantes. L'absence de protocoles normalisés complique la comparaison des performances.

### 3.2.9 Acceptabilité et intégration

Même performants, les modèles ne sont pas automatiquement adoptés. Ils doivent être perçus comme fiables, transparents et utiles. L'ergonomie (interfaces, intégration au dossier patient), la charge cognitive et la responsabilité médico-légale sont cruciales. L'IA doit rester un outil d'aide à la décision, non un substitut.

### 3.2.10 Contraintes éthiques et réglementaires

Outre la confidentialité, des questions surgissent autour de la transparence des algorithmes (boîtes noires ), des préférences du patient et du risque de discrimination indirecte. Sur le plan réglementaire, des cadres (AI Act de l'UE, directives FDA) émergent pour encadrer le développement, la validation et la mise sur le marché des dispositifs d'IA **[59]**.

## 3.3 Applications médicales de l'IA

L'IA a profondément transformé la recherche biomédicale et la pratique clinique, de l'imagerie à l'analyse de la voix et de l'écriture manuscrite, en passant par les capteurs moteurs et les données cliniques. Elle permet d'extraire des informations pertinentes de données hétérogènes et volumineuses, et d'identifier des schémas subtils imperceptibles à l'œil humain. Dans la MP, l'IA est un levier pour le diagnostic précoce, le suivi de la progression et la personnalisation des traitements.

### 3.3.1 IA pour le pronostic

Le traitement de données hétérogènes et l'identification de schémas complexes permettent d'accélérer la détection, de réduire la variabilité inter-évaluateurs et d'améliorer la précision. En pronostic, des modèles exploitant des séries longitudinales anticipent la progression de maladies chroniques, aidant la planification thérapeutique. L'IA facilite aussi la médecine personnalisée en intégrant des paramètres cliniques, biologiques et génétiques, et ouvre la voie à la télémédecine et au suivi à distance (capteurs portables, dispositifs mobiles),

avec un potentiel d'amélioration de la qualité du suivi et de réduction des coûts.

### 3.3.2 Exploitation des données cliniques et biomarqueurs

Les données cliniques regroupent des informations démographiques, antécédents, habitudes de vie, examens biologiques et scores d'échelles standardisées (UPDRS pour la MP ; tests cognitifs tels que MoCA ou MMSE ; qualité de vie PDQ-39 ; échelles de santé mentale comme la GDS). Elles caractérisent la sévérité à un instant *t* et permettent des profils longitudinaux.

L'IA y apporte une forte valeur ajoutée : intégration de nombreuses variables, détection de corrélations non linéaires, modèles prédictifs fiables. Par exemple, la combinaison d'un score MoCA légèrement faible et d'une légère instabilité dans une spirale peut être plus prédictive d'une MP précoce que chaque indice pris isolément. Des travaux montrent qu'associer données cliniques et apprentissage supervisé (forêts aléatoires, SVM, réseaux neuronaux) distingue avec précision patients et témoins, et peut anticiper l'évolution **[60]**. Les défis persistent (hétérogénéité, variables subjectives, tailles d'échantillons limitées, représentativité), freinant la généralisation.

### 3.3.3 Approches multimodales

Aucune modalité isolée ne capture la complexité multifactorielle de la MP. Les approches multimodales combinent plusieurs sources (voix + clinique ; écriture + clinique, etc.) pour exploiter leur complémentarité. Les architectures profondes avec mécanismes d'attention et réseaux de fusion extraient des représentations pertinentes de chaque modalité et les combinent efficacement. De nombreux travaux rapportent des gains de précision, de robustesse et un meilleur suivi de la progression **[61]**. Les défis concernent la synchronisation, la gestion des données manquantes et la rareté de bases représentatives.

### 3.3.4 Défis du déploiement clinique et perspectives

- **Explicabilité** : les modèles profonds, perçus comme « boîtes noires », doivent être expliqués (XAI) pour favoriser la confiance et l'adoption **[62]**.

- **Éthique et responsabilité** : confidentialité (RGPD, HIPAA), responsabilité en cas d'erreur diagnostique.

- **Organisation** : intégration fluide dans les flux hospitaliers, ergonomie des interfaces, charge cognitive maîtrisée.

• **Pistes** : amélioration de l'explicabilité, apprentissage fédéré pour préserver la confidentialité, constitution de larges bases validées et représentatives. Dans la MP, la combinaison de biomarqueurs comportementaux et cliniques est particulièrement prometteuse.

## Conclusion

L'IA s'affirme comme un levier incontournable pour transformer la pratique médicale, en traitant la complexité des données de santé. Toutefois, les approches unimodales restent limitées face à la nature multifactorielle des pathologies comme la MP. Les approches multimodales, en exploitant la complémentarité des sources, renforcent la robustesse et la pertinence des modèles, au prix de nouveaux défis (collecte, synchronisation, interprétation).

Au-delà des performances techniques, les perspectives reposent sur des bases plus larges et représentatives, des stratégies de fédération des données et une meilleure explicabilité pour garantir l'intégration clinique. L'IA doit être envisagée comme un outil d'aide à la décision, venant soutenir — et non remplacer — l'expertise humaine. Dans cette thèse, l'accent est mis sur l'analyse de l'écriture manuscrite, combinée aux données cliniques, comme modalité accessible et innovante pour la détection précoce de la MP.

# 4. CHAPITRE 4 : Etat de l’art

## Introduction

L'identification précoce des altérations neurologiques associées à la MP est un défi majeur pour la recherche médicale. Parmi les premiers signes détectables, plusieurs études ont démontré que des altérations dans l'écriture manuscrite, les mouvements oculaires et la parole peuvent apparaître dès les premiers stades de la maladie, bien avant l'apparition des symptômes moteurs sévères. Ces anomalies précoces peuvent ainsi servir de biomarqueurs potentiels pour un diagnostic précoce et un suivi de la progression de la maladie.

## 4.1 Aperçu des approches de détection de la MP

La détection du MP constitue un défi majeur en neurologie clinique, d'autant plus que l'efficacité des traitements disponibles et la qualité de vie des patients dépendent fortement d'un diagnostic précoce. Traditionnellement, l'évaluation repose sur l'examen clinique des symptômes moteurs caractéristiques, suivant notamment les critères de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank **[63]**. Toutefois, ces méthodes présentent plusieurs limites : une sensibilité insuffisante aux stades précoces et une variabilité inter-évaluateurs susceptible d'affecter la fiabilité diagnostique.

Pour dépasser ces contraintes, la recherche s'est orientée vers des approches objectives et quantifiables, basées sur des biomarqueurs diversifiés. Ces derniers peuvent être regroupés en quatre grandes catégories :

- **Biomarqueurs biologiques**, qui reposent sur l'analyse de fluides (sang, liquide céphalorachidien), afin de détecter des protéines associées à la neurodégénérescence, telles que l'α-synucléine ou la DJ-1.
- **Biomarqueurs d'imagerie**, qui utilisent des techniques avancées (IRM, TEP, DaTscan) pour mettre en évidence des altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau.
- **Biomarqueurs comportementaux**, qui évaluent les perturbations motrices et non motrices au moyen de tests standardisés ou de capteurs.
- **Biomarqueurs génétiques**, qui visent à identifier des mutations associées à la MP, particulièrement dans ses formes héréditaires.
- Les avancées récentes en IA ont permis de développer des modèles prédictifs intégrant ces biomarqueurs, avec un potentiel significatif pour améliorer la précision du diagnostic, en particulier aux stades prodromiques. Parmi les tendances émergentes, les approches

multimodales – combinant plusieurs types de biomarqueurs – apparaissent comme particulièrement prometteuses pour appréhender la complexité multifactorielle de la MP.

## 4.2 Méthodes basées sur des signaux biomédicaux

### 4.2.1 Analyse de la voix et de la parole

Les perturbations vocales apparaissent souvent dès les premiers stades de la MP et constituent des biomarqueurs comportementaux pertinents. Tsanas et al.**[64]** ont montré qu'une analyse acoustique fine peut atteindre une précision diagnostique de 98,6 % grâce à des techniques d'apprentissage automatique. Les paramètres les plus étudiés concernent : les perturbations à court terme (jitter, shimmer), les caractéristiques spectrales et cepstrales, la qualité vocale (rapport harmonique/bruit) et les variables prosodiques (intonation, rythme).

Dans une autre étude, Solana-Lavalle et al.**[65]** ont mis en évidence qu'un sous-ensemble réduit de caractéristiques vocales discriminantes, associé à un classifieur SVM, permettait de distinguer efficacement les patients parkinsoniens des témoins sains, avec une exactitude de 94,7 %.

Toutefois, ces approches souffrent encore d'un manque de standardisation des protocoles, d'échantillons limités et de validations externes insuffisantes, ce qui restreint leur déploiement clinique.

### 4.2.2 Imagerie cérébrale

L'imagerie occupe une place centrale dans la recherche sur la MP, avec différentes modalités fournissant des informations complémentaires :

- **IRM structurelle** : DeMicco et al **[66]** ont mis en évidence le rôle de l'imagerie structurale pour différencier les patients atteints de MP des témoins et pour définir les substrats neuronaux des symptômes moteurs et non moteurs de la MP
- **IRM fonctionnelle** : Burciu et al. **[67]** ont exploré les changements longitudinaux de l'activité cérébrale chez les patients atteints de la MP, d'atrophie multi-systématisée (AMS) et de paralysie supranucléaire progressive (PSP) à l'aide de l'IRM fonctionnelle basée sur les tâches (IRMf).
- **Imagerie moléculaire (TEP, TEMP, DaTscan)** : le DaTscan reste l'outil le plus validé pour l'évaluation dopaminergique en pratique clinique.
- L'introduction de l'IA a renforcé la performance de ces méthodes. Par exemple,

Sivaranjini et Sujatha **[68]** ont proposé un système automatisé basé sur des réseaux de neurones profonds appliqués à l'IRM, atteignant une précision de 88.9 %. Néanmoins, malgré leur efficacité, ces techniques restent coûteuses, nécessitent des équipements lourds et sont difficilement accessibles pour un dépistage de routine.

### 4.2.3 Analyse de la marche et de l'équilibre

Les perturbations de la marche constituent un symptôme cardinal de la MP, parfois observé avant même les tremblements ou la rigidité. L'analyse instrumentée, rendue possible grâce aux capteurs portables (accéléromètres, gyroscopes), permet une évaluation objective et écologique.

Patel et al. **[69]** ont démontré que ces systèmes distinguent les patients parkinsoniens des témoins à partir de caractéristiques extraites des signaux d'accélération. Les paramètres couramment étudiés incluent : la variabilité spatio-temporelle des pas, les asymétries de la marche, les caractéristiques des phases d'appui/oscillation et les mesures de stabilité dynamique.

Des systèmes plus sophistiqués, tels que les plateformes de force ou l'analyse optique du mouvement, offrent une description cinématique et cinétique fine des altérations. Toutefois, leur utilisation reste confinée à des environnements spécialisés, limitant leur applicabilité clinique.

### 4.2.4 Autres approches basées sur des capteurs

Divers dispositifs sensoriels ont été utilisés pour objectiver d'autres symptômes moteurs de la MP :

- **Analyse des tremblements** : Luay Fraiwan et al. **[70]** ont proposé un système utilisant l'accéléromètre d'un smartphone pour détecter automatiquement le tremblement de repos chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, obtenant une **exactitude de 95 %** grâce à un classifieur par réseau de neurones.
- **Évaluation de la bradykinésie** : Arora et al. **[71]** ont conçu une application smartphone mesurant la lenteur des mouvements via un test de tapotement des doigts, montrant une forte corrélation avec les évaluations cliniques.
- **Analyse des expressions faciales** : Bandini et al. **[72]** ont utilisé l'analyse vidéo pour détecter l'hypomimie (réduction des expressions).

Ces approches enrichissent (tableau 1) l'arsenal diagnostique et se distinguent par leur

caractère non invasif et accessible. Cependant, leur adoption clinique est encore limitée par le manque de standardisation des protocoles, l'absence de validations à grande échelle et les défis liés à l'interprétation des résultats automatisés.

**Tableau 4.1:** Approches de détection de la MP

| Approche | Exemple d'études | Avantages | Limites |
|---|---|---|---|
| **Voix et parole** | Tsanas et al. (2012), Little et al. (2009) | - Détection précoce possible<br>- Méthode non invasive<br>- Simple à collecter | - Faibles échantillons<br>- Variabilité inter<br>-individuelle<br>- Protocoles non standardisés |
| **Imagerie cérébrale** | Tessa et al. (2014), Vaillancourt et al. (2009), Sivaranjini & Sujatha (2015) | - Informations structurelles et fonctionnelles riches<br>- Haute précision avec IA | - Coûteuse<br>- Nécessite équipements spécialisés<br>- Faible accessibilité pour dépistage |
| **Marche et équilibre** | Patel et al. (2009) | - Mesures objectives et écologiques<br>- Détection précoce de perturbations motrices | - Contraintes matérielles (capteurs, plateformes)<br>- Faible standardisation |
| **Autres capteurs (tremblements, bradykinésie, expressions faciales)** | Woods et al. (2019), Arora et al. (2015), Bandini et al. (2017) | - Non invasif- Applications mobiles possibles<br>- Large potentiel d'accessibilité | - Validations limitées<br>- Interprétation complexe<br>- Manque de robustesse inter-sujets |

Ces approches basées sur des signaux biomédicaux ont considérablement enrichi l'arsenal diagnostique pour la MP. Cependant, leur intégration dans la pratique clinique reste limitée par des défis de standardisation, d'accessibilité et d'interprétabilité. Notre travail vise à compléter ces approches en explorant le potentiel de l'écriture manuscrite comme biomarqueur complémentaire, facilement accessible et non invasif.

## 4.3 L'écriture manuscrite comme biomarqueur comportemental

L'écriture manuscrite constitue une tâche sensori-motrice complexe nécessitant l'intégration de processus cognitifs, proprioceptifs et de contrôle moteur fin. En raison de ses

bases neurologiques, l'analyse de l'écriture s'est imposée comme un biomarqueur prometteur pour la MP, particulièrement aux stades précoces et prodromiques Rosenblum et al. **[73]**. La principale anomalie graphomotrice observée dans la MP est la micrographie - une réduction progressive de la taille des lettres attribuée à une altération de la modulation de force et à une dégradation de la coordination des mouvements du poignet et des doigts Dounskaia et al. **[74]** ; Teulings et al. **[75]**. Notamment, McLennan et al.**[76]** ont identifié la micrographie chez environ 5% des patients avant l'apparition des symptômes moteurs cardinaux, suggérant son utilité comme indicateur prodromique.

Pour évaluer objectivement la dysgraphie parkinsonienne, plusieurs équipes de recherche ont développé des protocoles d'analyse quantitative standardisés utilisant :

- **Tâches graphomotrices simples :** spirale d'Archimède, répétition de boucles ou de cercles pour évaluer le contrôle visuomoteur
- **Exercices linguistiques :** copie de caractères isolés, de mots ou de phrases pour mesurer les anomalies cinématiques (variations de vitesse, rigidité du trait)

### 4.3.1 L'écriture manuscrite en ligne

Les progrès technologiques récents ont permis l'émergence de l'analyse en ligne (online handwriting analysis), qui repose sur l'acquisition dynamique des signaux manuscrits à l'aide de tablettes graphiques, stylets numériques ou écrans tactiles interactifs. Contrairement aux approches traditionnelles sur papier, ces dispositifs permettent d'enregistrer non seulement le tracé spatial (coordonnées X et Y), mais aussi des paramètres temporels et dynamiques essentiels, tels que :

- Les coordonnées spatio-temporelles du stylet ;
- La pression appliquée au cours de l'écriture ;
- La vitesse et l'accélération du mouvement ;
- L'inclinaison et l'orientation du stylo (tilt, azimuth) ;
- Le temps de contact et de levée du stylet (stroke timing) ;
- Les mouvements « en l'air », invisibles à l'œil nu mais révélateurs des stratégies motrices.

Cette richesse de données permet de quantifier les manifestations fines de la dysgraphie parkinsonienne, terme qui désigne l'ensemble des altérations motrices liées à la maladie

(bradykinésie, rigidité, tremblements) et qui ne peuvent être étudiées de manière objective avec les méthodes classiques papier-crayon Letanneux et al.**[77].**

Les premières études utilisant des tablettes graphiques remontent aux années 1980. Margolin et Wing **[78]**, Phillips et al. **[79]** et Teulings et Stelmach **[80]** ont montré que les patients parkinsoniens présentent davantage de difficultés à produire des mouvements fluides qu'à contrôler la longueur ou la durée des tracés. Ces observations ont ouvert la voie à l'analyse des paramètres cinématiques et dimensionnels. Par la suite, Drotár et al.**[81]** ont montré que la pression exercée par le stylet diffère significativement entre patients et témoins sains, reflet de la rigidité et de la bradykinésie. De plus, Raudmann et al.**[82]** ont conclu que les paramètres cinématiques (vitesse, accélération) sont plus discriminants que les simples caractéristiques de taille des lettres.

Les effets du traitement médicamenteux ont également été étudiés. Si certains travaux n'ont pas trouvé de lien significatif entre la prise de L-Dopa et l'amélioration de l'écriture Eichhorn et al. [83], d'autres ont rapporté des bénéfices, notamment sur les paramètres cinématiques Poluha et al.**[84]**, Tucha et al. **[85]**. Cependant, ces améliorations tendent à diminuer lorsque le patient doit effectuer plusieurs tâches simultanément, soulignant l'impact de la charge cognitive.

En termes de méthodologie, les approches en ligne présentent plusieurs avantages :

- Précision temporelle élevée,
- Extraction directe de descripteurs spatio-temporels riches,
- Possibilité d'analyse en continu et en temps réel,
- Détection d'anomalies invisibles sur le tracé final.
- Toutefois, elles comportent aussi des limites :
- Nécessité d'un matériel spécialisé (tablette graphique, stylo intelligent),
- Coûts parfois élevés,
- Contraintes logistiques qui freinent leur déploiement à large échelle dans les contextes cliniques à faibles ressources.

En somme, l'analyse en ligne permet une caractérisation fine des altérations motrices associées à la MP et constitue un outil puissant pour la recherche et le suivi clinique. Son potentiel est particulièrement marqué dans les approches multimodales, lorsqu'elle est

combinée à d'autres sources de données (voix, imagerie, tests cliniques), renforçant la robustesse et la précision diagnostique.

### 4.3.2 L'écriture manuscrite hors ligne

Contrairement aux approches en ligne, l'analyse hors ligne (offline handwriting analysis) repose sur l'étude d'images numérisées d'échantillons manuscrits produits sur papier (textes, spirales, dessins, horloges). Ces méthodes se concentrent sur les caractéristiques statiques et visuelles du tracé, sans accès aux informations temporelles ou dynamiques du geste.

Parmi les paramètres couramment extraits figurent :

- La taille et la forme des caractères (micrographie, irrégularités morphologiques) ;
- La régularité et la continuité des lignes et courbes ;
- L'espacement entre les mots et les lettres (word spacing, inter-letter spacing) ;
- L'alignement des lignes d'écriture et leur stabilité ;
- La géométrie globale du tracé (spirale, horloge, labyrinthe).

L'un des attraits majeurs des approches hors ligne réside dans leur accessibilité. Elles peuvent s'appuyer sur des documents manuscrits simples, collectés sans matériel spécialisé, ce qui facilite leur déploiement à large échelle, y compris dans des contextes cliniques à ressources limitées.

Les travaux pionniers se sont intéressés à la micrographie, caractéristique emblématique de la MP. Van Gemmert et al. **[86]** ont montré que la réduction progressive de la taille des caractères est un marqueur discriminant entre patients et sujets témoins. D'autres études se sont focalisées sur les tracées à la main, révélant des déformations caractéristiques Alissa et al. **[87]** un classificateur de CNN) relativement simple formé avec des images de représentation de pression de dessins de pentagones est utilisé pour distinguer la MP des témoins sains.

Toutefois, l'analyse hors ligne présente des limites importantes. L'absence d'informations temporelles (pauses, vitesse, pression) réduit la sensibilité à certaines manifestations motrices fines de la dysgraphie parkinsonienne. De plus, la variabilité inter-individuelle (style d'écriture, niveau d'éducation, langue) complique la standardisation et la généralisation des modèles prédictifs.

En dépit de ces limites, l'approche hors ligne constitue un outil précieux et complémentaire. Sa facilité de mise en œuvre et sa compatibilité avec des protocoles cliniques standardisés en font une solution adaptée aux grandes études populationnelles. Combinée à l'analyse en ligne et aux techniques d'intelligence artificielle, elle participe à une caractérisation plus complète des altérations manuscrites liées à la MP.

**Tableau 4.2:** Approches en ligne vs hors ligne pour l'analyse de l'écriture

| **Critère** | **Approche En Ligne** | **Approche Hors Ligne** |
|---|---|---|
| **Type de données** | Dynamique (temporelle) | Statique (image) |
| **Caractéristiques extraites** | Vitesse, pression, accélération, durée | Forme des lettres, régularité, espacement, inclinaison |
| **Matériel requis** | Tablette graphique, stylet | Scanner ou appareil photo |
| **Complexité technique** | Élevée (temps réel) | Modérée |
| **Applications** | Analyse fine du mouvement, diagnostic précoce | Accessibilité, exploitation de données papier |
| **Limites** | Coût, besoin de matériel spécifique | Absence d'informations dynamiques |

## 4.4 Travaux sur l'Écriture Manuscrite, les Données Cliniques et les Approches Multimodales

### 4.4.1 Travaux sur l'Écriture Manuscrite

L'écriture manuscrite est aujourd'hui considérée comme un biomarqueur comportemental majeur de la MP, en raison de sa sensibilité aux altérations motrices fines associées à la bradykinésie, la rigidité et aux tremblements. De nombreux travaux ont exploré son potentiel diagnostique en exploitant des approches allant de l'extraction manuelle de caractéristiques géométriques jusqu'à l'utilisation de modèles avancés d'apprentissage profond.

Pereira et al. **[88]** ont proposé d'examiner chaque tâche d'écriture manuscrite de manière distincte en encodant l'ensemble des mesures dynamiques associées à une tâche donnée dans une représentation 2D. L'image résultante, correspondant aux six séries temporelles capturées par un stylo intelligent (comprenant le son du microphone, la pression axiale de la prise du doigt, ainsi que l'inclinaison et l'accélération dans les directions X, Y et Z), est extraite de la base de données HandPD. Cette image est ensuite analysée à l'aide d'un réseau de neurones

convolutionnels dans le but de détecter la MP. Les prédictions issues de toutes les tâches sont combinées par le biais d'un vote majoritaire.

Deux architectures de CNN ont été proposées : le modèle CNN ImageNet et le modèle CNN CIFAR-10. Dans cette étude, deux tailles d'images d'entrée ont été examinées (64×64 et 128×128 pixels). Les auteurs ont choisi de ne pas recourir à l'apprentissage par transfert, en raison de la spécificité des images utilisées pour le domaine d'étude. Six tâches d'écriture manuscrite ont été analysées séparément, et à un stade ultérieur, le vote majoritaire a été appliqué pour obtenir une décision finale. Cette approche a permis d'atteindre une précision de 93.42 % lors de l'application du modèle CNN ImageNet avec une taille d'image d'entrée de 64×64 pixels, et de 95.74 % avec une taille d'image d'entrée de 128×128 pixels.

Moetesum et al. **[89]** ont exploré une voie différente en se concentrant sur des attributs visuels statiques de l'écriture. À l'aide du modèle AlexNet pré-entraîné, ils ont extrait des caractéristiques à partir d'échantillons de la base PaHaW, atteignant une précision de 83 % comme illustré dans la Figure 4.1. Bien que cette performance soit inférieure aux approches dynamiques, leur étude illustre que même des représentations figées de l'écriture contiennent des informations discriminantes pertinentes. Cependant, l'absence de dimension temporelle réduit la sensibilité à des altérations motrices plus fines.

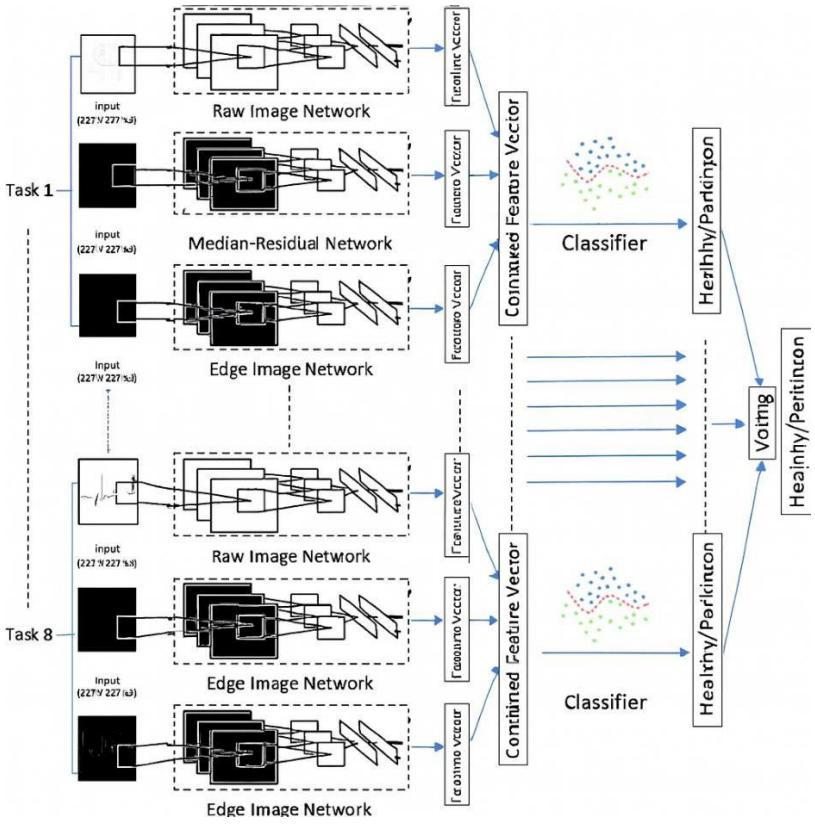


**Figure 4.1:** Aperçu du modèle profond proposé par Moetesum **[89]**

Khatamino et al. **[90]** se sont spécifiquement intéressés aux spirales manuscrites, une tâche classique en clinique, en développant un CNN personnalisé pour leur analyse dans la Figure 4.2. Sur la base de ParkinsonHW, leur modèle a obtenu une précision de 88 %, confirmant la pertinence des réseaux adaptés aux spécificités des données manuscrites. Toutefois, l'approche demeure centrée sur une tâche unique, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats à d'autres formes d'écriture.

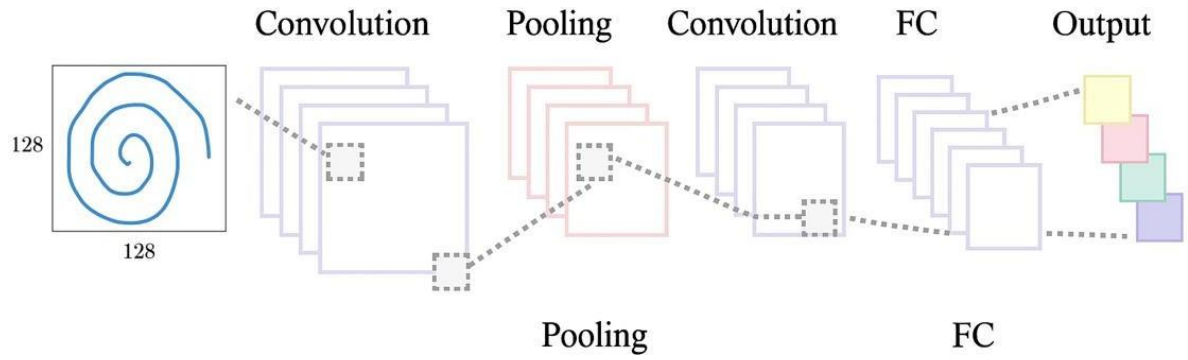


**Figure 4.2:** l'architecture CNN appliquée dans Khatamino **[90]**.

Gallicchio et al. **[91]** ont introduit une innovation méthodologique avec l'utilisation de Deep Echo State Networks (DeepESN) dans la Figure 4.3, capables d'exploiter directement des séries temporelles complètes sans extraction préalable de caractéristiques. Leur méthode a atteint une précision de 89.3 %, montrant la pertinence de la modélisation temporelle des dynamiques d'écriture. Néanmoins, ces modèles demeurent sensibles au bruit des signaux et nécessitent des bases de données volumineuses pour pleinement exprimer leur potentiel.

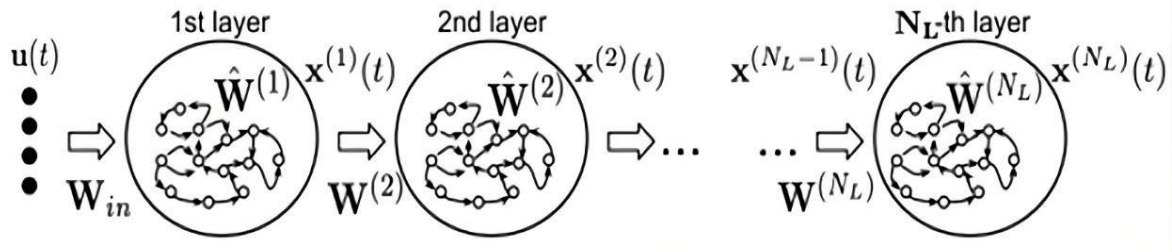


**Figure 4.3:** La hiérarchie des réservoirs dans l'architecture d'un DeepESN **[91]**.

Impedovo et al. **[92]** ont présenté l'écriture manuscrite comme un marqueur pour développer le diagnostic de la MP. Ils ont mis en œuvre un cadre de classification ML sur le même ensemble de données pour des mesures de performance spécifiques. Ces travaux illustrent non seulement la discrimination binaire des patients, mais sont également étendus au regroupement des patients en fonction du degré de gravité de la maladie afin de favoriser une guérison précoce des personnes malades.

Asci et al. **[93]** ont proposé une approche d'intelligence artificielle pour la reconnaissance automatique de la micrographie. Leur système a atteint 91 % de précision pour distinguer patients et contrôles, et 77 % pour différencier les stades précoces des stades avancés. Ces résultats mettent en lumière le potentiel de l'IA pour la classification des stades évolutifs de la maladie, mais révèlent aussi la difficulté à capter les altérations progressives de manière fiable, en particulier dans les phases initiales.

Les travaux de Díaz et al.**[94][95]** ont marqué une avancée importante en exploitant des représentations statiques enrichies, des CNN et plus récemment des Vision Transformers appliqués à la base NewHandPD. Les résultats atteignent jusqu'à 99.8 % de précision, ce qui illustre le potentiel des architectures de pointe et des techniques de transfer learning. Ces performances remarquables témoignent de la capacité des modèles profonds à capturer des représentations complexes et hiérarchiques, mais elles posent aussi la question de la reproductibilité dans des contextes cliniques variés et indépendants.

Kumar et al. **[96]** ont identifié la tâche la plus efficace de l'ensemble de données d'écriture manuscrite et ont établi une méthode de diagnostic fiable. Les auteurs ont utilisé deux variantes de RNN : une technique d'apprentissage profond basée sur la mémoire à long terme bidirectionnelle (MLT) et une méthode d'apprentissage profond (LST). De plus, les propriétés cinématiques obtenues par diverses approches d'apprentissage profond ont été examinées. La procédure proposée s'est avérée très précise

Enfin, Zhang et al. **[97]** ont concentré sur l'importance du dépistage précoce de la MP et sur le rôle de l'analyse graphologique dans le diagnostic, les tremblements des mains et les difficultés d'écriture étant des symptômes moteurs précoces. Elle propose un système d'apprentissage profond pour évaluer les dessins d'écriture des patients afin de diagnostiquer précocement la MP. À partir de deux jeux de données, HandPD et NewHandPD, composés de spirales et de méandres dessinés à la main par des patients atteints de MP et des personnes en bonne santé, elle utilise différents modèles d'apprentissage profond pour la classification. EfficientNet-B1 s'avère le plus efficace, offrant une précision, une sensibilité et une exactitude élevées dans la classification des graphiques tracés en méandres par les patients. De plus, elle développe une application Windows conviviale et une API web Python basée sur Flask pour le système d'évaluation, améliorant ainsi son accessibilité pour les tests de dépistage et aidant les professionnels de santé à diagnostiquer la MP.

Dans l'ensemble, ces travaux confirment le rôle central de l'écriture manuscrite comme biomarqueur pour la détection et le suivi de la MP. Ils montrent une évolution progressive, allant des mesures géométriques simples vers des architectures profondes sophistiquées, capables d'intégrer simultanément des aspects spatiaux et temporels. Les résultats très élevés obtenus, notamment avec les Vision Transformers, soulignent l'efficacité des méthodes récentes, mais la faible taille des bases de données, l'hétérogénéité des protocoles expérimentaux et l'absence de validation à grande échelle demeurent des freins à leur déploiement clinique.

### 4.4.2 Travaux sur les Données Cliniques

Les données cliniques constituent une source d'information essentielle pour le diagnostic et le suivi de la MP. Elles englobent des paramètres démographiques, des antécédents médicaux, des scores d'échelles standardisées et parfois des biomarqueurs biologiques. Plusieurs travaux ont montré que l'exploitation de ces données, combinée à des techniques d'apprentissage automatique, permettait d'améliorer la précision diagnostique et la prédiction de l'évolution de la maladie.

Prashanth et al. **[31]** ont exploré l'association entre données cliniques classiques, telles que l'âge, la durée de la maladie et les scores UPDRS, et des algorithmes de classification comme les SVM et les Random Forests. Leur modèle a atteint une précision de 96.9 %, illustrant la valeur des informations cliniques dans la différenciation entre patients parkinsoniens et sujets témoins. Toutefois, cette approche repose sur des variables fortement dépendantes de l'expertise clinique et de la qualité des notations, ce qui peut limiter sa reproductibilité à grande échelle.

Sood et al. **[98]** ont proposé une approche intégrative basée sur les réseaux bayésiens, combinant des données biomédicales et cliniques pour améliorer le diagnostic de la maladie de Parkinson. Leur étude a mis en évidence des performances robustes, y compris dans des contextes caractérisés par des données incomplètes ou des ensembles de taille limitée. Ces résultats soulignent l'intérêt des modèles probabilistes pour la gestion de l'incertitude et des données manquantes.

Martinez et al. **[99]** ont montré qu'en intégrant des questionnaires cliniques et des tests neuropsychologiques dans des modèles d'apprentissage automatique, il est possible de distinguer les patients parkinsoniens des sujets sains avec une précision allant jusqu'à ~87 %, tout en conservant des règles décisionnelles interprétables.

Khoo et al. **[100]** se sont penchés sur l'apport des biomarqueurs biologiques, tels que l'α-synucléine et la protéine DJ-1, intégrés à des données cliniques dans un cadre prédictif. Leur travail a montré que ces marqueurs pouvaient significativement améliorer la détection précoce de la MP, notamment dans les formes familiales. Toutefois, la variabilité interindividuelle et les contraintes liées aux prélèvements biologiques limitent leur utilisation systématique dans des protocoles de dépistage à grande échelle.

Warden et al. **[101]** ont adopté une approche plus traditionnelle, fondée sur des modèles de régression logistique à partir des antécédents médicaux (codes diagnostics/procédures et médications) et des caractéristiques cliniques ; leurs résultats montrent une performance stable (AUC ≈ 0,82–0,84) et confirment l'intérêt de méthodes simples et interprétables en contexte clinique

Dans l'ensemble, ces travaux montrent que les données cliniques offrent une base solide pour la détection et le suivi de la MP. Leur intégration dans des modèles d'apprentissage automatique améliore la précision et renforce la compréhension de la maladie. Cependant, la dépendance à l'expertise médicale, la subjectivité de certaines mesures et la variabilité interindividuelle soulignent la nécessité de développer des approches multimodales intégrant d'autres biomarqueurs pour pallier ces limites.

### 4.4.3 Approches Multimodales

Les approches multimodales visent à combiner plusieurs sources de données telles que l'écriture manuscrite, les données cliniques, les biomarqueurs biologiques ou encore les signaux sensoriels afin d'exploiter la complémentarité des informations et d'améliorer la précision diagnostique de la MP. Ces méthodes représentent une évolution importante, car elles permettent de dépasser les limites inhérentes à l'utilisation d'une seule modalité.

Pham et al. **[102]** ont développé une approche de détection de la MP reposant sur une fusion multimodale au niveau décisionnel, combinant les modalités vocale et manuscrite. Pour la modalité vocale, à partir du jeu de données Parkinson Speech, un ensemble de trois classifieurs (SVM, forêt aléatoire, k-NN) agrégé par vote majoritaire atteint une exactitude de 95.89 %. Pour la modalité manuscrite (ParkinsonHW), la combinaison des trois meilleurs tests de spirale, évaluée avec un classifieur k-NN, obtient 99.6 %. La fusion finale suit une règle disjonctive (OR) : une décision positive est rendue dès lors qu'au moins une des deux modalités classe le sujet comme atteint.

Asci et al. **[93]** ont prolongé l'analyse automatique de la micrographie en intégrant des

paramètres cliniques supplémentaires, ce qui a permis d'améliorer la détection des stades de progression de la maladie. Leur contribution est particulièrement notable car elle montre que la multimodalité ne se limite pas à l'augmentation de la précision diagnostique, mais qu'elle permet également de mieux caractériser l'évolution de la maladie. La limite majeure demeure cependant la variabilité des données selon les contextes cliniques et culturels.

Vásquez-Correaetal **[103]** ont employé une approche multimodale fondée sur l'apprentissage profond pour l'évaluation de la MP. La méthode réalise fusion au niveau des caractéristiques (feature-level) des signaux d'écriture manuscrite, de parole et de marche afin de détecter la MP : des CNN servent à l'extraction de caractéristiques et un SVM à la classification. Le jeu de données comprend des enregistrements de 44 patients PD et 40 témoins sains. Pour la parole et la marche, des CNN 2D sont appliqués à des spectrogrammes Short-Time Fourier Transform, tandis que, pour l'écriture en ligne, un CNN 1D traite les signaux bruts. Les caractéristiques extraites pour chaque modalité sont concaténées puis fournies au SVM. Les résultats montrent que la combinaison des trois signaux atteint une précision de 97.6 %, supérieure à celle obtenue avec chaque modalité prise isolément.

Nguyen et al. **[104]** ont combiné données cliniques et biomarqueurs rs-IRM (ReHo, fALFF) issus de la cohorte PPMI (82 patients) pour prédire la sévérité MDS-UPDRS au temps de base et à 1, 2 et 4 ans. En apprentissage automatique avec validation imbriquée, validation externe et leave-one-site-out, leurs modèles expliquent jusqu'à 30.4 % de la variance au baseline, 55.8 % à 1 an et 47.1 % à 2 ans ; pour la classification « haute/basse sévérité », ils atteignent un PPV jusqu'à 79 % et un NPV jusqu'à 80 %. Les auteurs concluent que la rs-IRM couplée aux données cliniques apporte un pouvoir pronostique utile et identifient des régions motrices où des ReHo/fALFF plus élevés sont associés à une moindre sévérité.

Dans l'ensemble, les travaux multimodaux démontrent que la combinaison de plusieurs sources d'information offre des gains significatifs en termes de robustesse, de précision et de valeur clinique. En exploitant simultanément des biomarqueurs moteurs, cognitifs et biologiques, ces approches permettent non seulement d'améliorer la détection précoce, mais aussi de suivre la progression de la maladie de manière plus fine. Cependant, la fusion de données hétérogènes soulève des défis techniques importants, liés à l'alignement temporel, à la normalisation des variables et à l'équilibre entre la richesse de l'information et la complexité computationnelle.

## 4.5 Bases de Données Existantes pour l'Étude de la MP

L'efficacité des approches de détection de MP dépend fortement de la qualité et de la diversité des bases de données disponibles. Ces bases servent non seulement à entraîner et valider des modèles d'intelligence artificielle, mais aussi à assurer la reproductibilité et la comparabilité des résultats entre études. Elles diffèrent par les modalités étudiées (écriture manuscrite, voix, imagerie, données cliniques ou multimodales), la taille des cohortes, les tâches proposées et le niveau d'annotation. Une analyse critique des principales bases utilisées dans la littérature permet de mettre en évidence leurs apports et leurs limites, tout en soulignant les défis actuels pour la recherche.

### 4.5.1 Bases centrées sur l'écriture manuscrite

La base **PaHaW (Parkinson's Handwriting Database)** constitue l'une des ressources les plus connues dans le domaine. Elle contient divers échantillons manuscrits (phrases, chiffres, lettres, spirales) produits par des patients parkinsoniens et des témoins sains, enregistrés à l'aide de tablettes graphiques **[81]**. Cette base a été largement utilisée pour l'évaluation de modèles d'apprentissage automatique et de deep learning. Son intérêt réside dans la variété des tâches proposées, permettant d'analyser plusieurs dimensions de l'écriture affectée par la maladie. Toutefois, sa taille reste modeste, ce qui limite la généralisation des résultats et pose des problèmes de surapprentissage pour les modèles Faibles échantillons

La base **HandPD** se distingue par l'utilisation d'un stylo intelligent capable d'enregistrer des signaux dynamiques riches : pression, inclinaison, accélérations selon les axes X, Y, Z, ainsi que des données sonores et de prise en main. L'intérêt majeur de HandPD est la richesse des modalités dynamiques qu'elle offre, permettant une analyse fine des caractéristiques cinématiques et dynamiques. Cependant, la taille relativement réduite de la base et la nécessité d'un matériel spécialisé limitent son accessibilité et son usage à grande échelle **[88]**.

La base **NewHandPD [95]** représente une évolution importante dans le domaine. Elle propose des données hybrides combinant représentations statiques et dynamiques de l'écriture, adaptées à l'entraînement de modèles avancés comme les Vision Transformers. Des travaux récents ont atteint une précision allant jusqu'à 99.8 % sur ce dataset, ce qui témoigne de son potentiel pour les approches les plus récentes. Toutefois, l'accès restreint et l'absence de standardisation dans les protocoles d'acquisition rendent son exploitation encore limitée dans la communauté scientifique internationale.

**ParkinsonHW** ou **SpiralDB [95]** sont centrées sur des tâches spécifiques comme le dessin de spirales ou de zigzags. Elles ont servi de support à des travaux notables, par exemple

ceux utilisant un CNN personnalisé. Ces bases présentent l'avantage de proposer des tâches simples et reproductibles, ce qui facilite leur utilisation et la comparaison des résultats. Néanmoins, leur focalisation sur une seule tâche limite leur capacité à capturer la diversité des altérations de l'écriture parkinsonienne.

### 4.5.2 Bases vocales

L'analyse de la voix constitue une autre approche importante pour la détection de la MP. La base **UCI Parkinson's Telemonitoring Dataset [105]** est largement utilisée à cette fin. Elle comprend des enregistrements vocaux de 42 patients, associés à des scores UPDRS. Grâce à sa combinaison de données acoustiques et cliniques, elle a permis de développer de nombreux modèles de machine learning. L'atout principal de cette base est sa corrélation directe avec des mesures cliniques, renforçant sa pertinence pour des applications médicales. Toutefois, son échantillon reste limité et sa diversité linguistique restreinte, ce qui en réduit la généralisabilité.

La base **mPower**, lancée en 2015 par le biais de l'application ResearchKit d'Apple, illustre une tendance nouvelle vers la collecte massive de données via smartphones. Elle comprend des milliers d'enregistrements de voix, de tests de marche et de questionnaires issus de plus de 10 000 participants **[106]**. Son intérêt réside dans sa taille exceptionnelle et son acquisition écologique, réalisée dans un contexte de vie réelle. Cependant, la nature auto-administrée des tests et la forte variabilité des conditions d'enregistrement introduisent un bruit important dans les données, ce qui nécessite des méthodes robustes de nettoyage et de traitement.

### 4.5.3 Bases cliniques et multimodales

La base **PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative)**, lancée en 2010, est aujourd'hui la référence mondiale pour l'étude multimodale de la maladie. Elle intègre des données cliniques, des imageries cérébrales, des biomarqueurs biologiques et des informations génétiques sur des cohortes de patients suivis longitudinalement. Grâce à sa richesse et à sa rigueur méthodologique, elle est massivement utilisée dans la recherche internationale et constitue une ressource clé pour le développement de modèles multimodaux. Néanmoins, l'accès restreint et les contraintes liées à la lourdeur du protocole limitent son usage à des projets collaboratifs d'envergure **[107]**.

Le **Oxford Parkinson's Disease Centre (OPDC) Discovery Cohort** propose également une ressource multimodale comprenant données cliniques, biomarqueurs biologiques et

données génétiques. Elle est utilisée dans des travaux récents visant à corréler les marqueurs biologiques avec la progression clinique de la maladie. Sa force réside dans la qualité des cohortes bien caractérisées, mais son accès est limité et soumis à autorisation **[108]**.

Enfin, plusieurs équipes développent des bases hospitalières et universitaires locales, construites à partir de protocoles expérimentaux spécifiques (spirales, textes manuscrits, questionnaires, etc.). Ces bases ont permis des avancées significatives, notamment dans les travaux d'Impedovo, Rosenblum ou Asci. Toutefois, leur caractère privé et non standardisé limite la possibilité de réplication des résultats et la comparaison entre études.

L'examen des bases de données existantes montre une évolution vers des ressources de plus en plus riches et diversifiées, intégrant des dimensions statiques et dynamiques de l'écriture, des signaux vocaux, des données cliniques et des biomarqueurs biologiques. Toutefois, plusieurs défis persistent : la taille souvent réduite des bases manuscrites, le manque de standardisation des protocoles d'acquisition, l'accès restreint à certaines ressources, ainsi que la difficulté d'obtenir des validations cliniques robustes à grande échelle.

L'avenir de la recherche dans ce domaine réside probablement dans la constitution de bases multimodales ouvertes et standardisées, combinant écriture, voix, imagerie et données cliniques. De telles bases permettraient d'améliorer la reproductibilité, de renforcer la généralisabilité des modèles d'intelligence artificielle et de faciliter leur intégration dans des outils cliniques pratiques.

**Tableau 4.3:** Bases de données de la littérature

| **Nom de la base** | **Modalités** | **Taille** | **Méthode d'acquisition** | **Tâches** |
|---|---|---|---|---|
| PaHaW | Online | 75 (37 MP, 38 HC) | Tablette Wacom Intuos 4M, 200 Hz | Spirale d'Archimède, lettres, phrase |
| HandPD | Offline (images) | 92 (74 MP, 18 HC) | Numérisation (spirales & méandres) | Spirales, méandres |
| NewHandPD | Multimodal (images + signaux) | 66 (31 MP, 35 HC) | Stylo smart pen (BiSP) + images | Spirales, méandres, cercles (air & papier), diadococinésie (G/D) |
| UCI – Parkinsons Telemonitoring (voix) | Voix | 42 patients, | Télésuivi à domicile (micro embarqué) | Voyelle soutenue /a/ (mesures de dysphonie) |
| mPower Study | Smartphone multi-capteurs | ≈ 9520) | iPhone/ResearchKit | Tapping, voix, marche, mémoire, questionnaires |
| PPMI | Multimodal clinique/biomarqueurs | >1 500 | Examens cliniques (UPDRS, MoCA), imagerie (IRM, DaTscan), biospécimens | Protocoles PPMI |
| OPDC Discovery Cohort | Clinique + biologique | ≈1 000 | Centres UK | Tests cliniques, génétique, biomarqueurs |
| Rosenblum (2013) | Online (digitizer) | 40 (20 MP, 20 HC) | Papier fixé sur tablette/digitizer | Écrire le nom et copier une adresse |
| Impedovo & Pirlo (2018) | Offline (textes manuscrits) | n/r (étude ; taille non normalisée comme "base") | Numérisation / analyse d'images | Textes manuscrits (analyse dynamique & statique) |

## Conclusion

L'examen des travaux existants sur la détection précoce de la MP met en évidence des avancées significatives dans plusieurs domaines, notamment l'analyse de l'écriture manuscrite, de la voix, de la marche et de l'imagerie cérébrale. Ces approches ont démontré leur pertinence en tant que biomarqueurs, et certaines études rapportent des précisions dépassant 90 %. Cependant, un certain nombre de limites doivent être soulignées.

Premièrement, la majorité des études demeurent unimodales, se concentrant sur une seule source d'information, ce qui réduit la capacité des systèmes à capturer la complexité multifactorielle de la maladie. L'absence de consensus sur la modalité la plus discriminante, notamment aux stades précoces, souligne la nécessité d'approches intégratives.

Deuxièmement, les bases de données disponibles restent de taille réduite, hétérogènes et parfois peu standardisées, ce qui limite la généralisabilité des modèles développés. Très peu de travaux exploitent des techniques d'augmentation de données ou des protocoles de validation rigoureux, ce qui peut conduire à des performances surestimées.

Troisièmement, bien que les progrès en apprentissage profond aient permis des résultats prometteurs, leur déploiement reste conditionné à la disponibilité de données riches et diversifiées. En particulier, l'intégration des données cliniques – pourtant essentielles pour une évaluation complète des patients – demeure encore marginale.

Dans ce contexte, une orientation prometteuse consiste à développer des approches multimodales, combinant écriture manuscrite et données cliniques, afin de renforcer la robustesse et la fiabilité des systèmes prédictifs. Cette intégration ouvre la voie à des outils diagnostiques plus précis, adaptés à la détection précoce, et potentiellement transposables en pratique clinique.

Ainsi, les travaux passés constituent une base solide mais incomplète. Les contributions de cette thèse s'inscrivent dans cette dynamique, en cherchant à dépasser les limites identifiées par une approche multimodale fondée sur l'écriture manuscrite et les données cliniques. Pour ce faire, nous présenterons une démarche en trois approches progressives : une analyse unimodale de référence, une fusion multimodale par attention, et enfin un système hybride alliant performance et interprétable clinique.

# 5. **CHAPITRE 5 :** Construction de base de données multimodales

## Introduction

Comme détaillé dans le chapitre précédent, les altérations de l'écriture manuscrite, de la parole et des mouvements oculaires constituent des biomarqueurs comportementaux précoces et prometteurs pour la détection de la MP. Ces signaux, faciles à recueillir et non invasifs, reflètent les déficits moteurs et cognitifs caractéristiques de la maladie, offrant ainsi une opportunité unique pour un dépistage anticipé, avant même l'apparition des symptômes cliniques évidents, ainsi que pour un suivi objectif de la progression de la pathologie.

Dans cette optique, nous avons entrepris la construction d'une base de données multimodale, intitulée **Clinical and Ink Parkinson Detection Database (ClinInk-PDECT)**, destinée à soutenir la recherche en intelligence artificielle et à alimenter des systèmes d'aide au diagnostic fondés sur l'analyse de signaux manuscrits et cliniques. Pour garantir la qualité et la cohérence des données, un protocole rigoureux et standardisé a été mis en place, comprenant deux volets principaux : un ensemble structuré de tâches manuscrites et un formulaire clinique exhaustif.

Les tâches manuscrites, validées par des neurologues expérimentés, ont été conçues pour évaluer la motricité fine, les capacités visuospatiales et les fonctions exécutives. Elles incluent des exercices variés tels que le dessin de spirales, de pentagones entrelacés et d'une horloge, ainsi que des activités d'écriture comme la répétition cursive de la lettre « l », la copie de textes en arabe et en français, et la résolution de labyrinthes. Ces tâches, issues de tests neuropsychologiques reconnus, permettent de capturer des signatures motrices subtiles révélatrices de la maladie.

Parallèlement, un formulaire clinique détaillé a été élaboré pour recueillir des informations multidimensionnelles sur les participants, incluant des données démographiques, des habitudes de vie, des antécédents médicaux, des paramètres biologiques et des évaluations standardisées telles que l'UPDRS pour la motricité et le MoCA pour les fonctions cognitives.

Pour effectuer cette étude, nous avons mené notre propre campagne d'acquisition au sein du service de neurologie du CHU Ibn Badis de Constantine. Les patients atteints de la MP ont été sélectionnés parmi les personnes consultant un neurologue spécialisé. Le groupe contrôle a été constitué de sujets sains, recrutés auprès d'associations de seniors, ne présentant aucun antécédent neurologique.

L'ensemble des séances s'est déroulé dans un environnement médical strictement

encadré, avec la participation d'un personnel formé, afin d'assurer la standardisation des conditions de passation et de garantir la fiabilité et la cohérence des données collectées. Un consentement éclairé a été obtenu de l'ensemble des participants, conformément aux principes éthiques de la recherche biomédicale.

## 5.1 Participants

Dans le cadre de cette recherche, nous avons procédé à la constitution d'une base de données originale et multimodale, visant la détection précoce de la MP à partir de signaux variés. Comme présenté au chapitre 3, les altérations précoces de l'écriture, de la parole ou du regard sont des marqueurs prometteurs de cette pathologie. Sur cette base, la ClinInk- PDECT a été conçue, en intégrant des enregistrements issus de plusieurs modalités cliniques et expérimentales. Toutes les données ont été validées par un neurologue expérimenté.

L'acquisition a été réalisée principalement au CHU Ibn Badis de Constantine, au sein du service de neurologie, auprès de patients suivis en consultation gériatrique. Le recueil a également été étendu à des participants témoins recrutés au sein d'associations locales de seniors.

Au total, la base comprend 265 participants (140 hommes et 125 femmes), la cohorte se compose de 108 patients atteints de la MP (40.8%) et 157 témoins sains (59.2%). Les données ont été anonymisées via des identifiants uniques pour garantir la confidentialité, et le consentement éclairé a été obtenu pour chaque participant.

## 5.2 Critères d'éligibilité : inclusion et exclusion des participants

La sélection des participants a reposé sur des critères d'éligibilité stricts, définis selon les standards internationaux pour les études sur la MP définis comme suit :

- **Critères d'inclusion** :
  - **Âge** : Être âgé de 60 ans ou plus au moment de l'inclusion. Ce seuil a été choisi pour cibler la tranche d'âge la plus affectée par la MP, tout en permettant un appariement optimal entre patients et témoins.
  - **Statut clinique** : Appartenir à l'un des deux groupes suivants :
    - **Groupe Parkinson** : Patients diagnostiqués avec une MP
    - **Groupe témoin** : Sujets sains sans antécédent neurologique ou psychiatrique majeur, sans plainte cognitive subjective, et sans traitement psychotrope en cours.

- **Compétences fonctionnelles** : Être capable de lire, écrire et suivre des consignes simples en français et/ou en arabe, afin de pouvoir réaliser l'ensemble des tâches expérimentales du protocole.
- **Consentement** : Avoir consenti volontairement à participer à l'étude, après avoir reçu une information complète et compréhensible sur les objectifs attendus de la recherche.

❖ **Critères de non-inclusion** :

Les critères de non-inclusion ont été établis pour exclure les participants dont l'état de santé ou les caractéristiques personnelles seraient susceptibles d'interférer avec la réalisation des tâches expérimentales ou de biaiser les résultats :

- **Analphabétisme** : Être analphabète ou dans l'incapacité totale de lire ou d'écrire dans au moins l'une des deux langues du protocole (français ou arabe).
- **Troubles sensoriels majeurs** : Présenter des troubles sensoriels importants et non corrigés (déficits visuels sévères, malvoyance, cécité, surdité profonde) ne permettant pas la réalisation des tâches de lecture, d'écriture ou de compréhension des consignes orales.
- **Incapacité physique sévère** : Être dans l'impossibilité physique d'exécuter les exercices graphomoteurs (par exemple : usage permanent d'un fauteuil roulant, pathologies orthopédiques ou rhumatologiques invalidantes affectant gravement la motricité des membres supérieurs, tremblements essentiels sévères non parkinsoniens).
- **Troubles cognitifs sévères** : Présenter une démence avérée ou un déclin cognitif sévère qui empêcherait la compréhension des consignes ou l'engagement volontaire dans les tâches.
- **Pathologies neurologiques confondantes** : Présence d'autres pathologies neurologiques pouvant affecter la motricité fine ou les fonctions cognitives (accident vasculaire cérébral récent, sclérose en plaques, neuropathies périphériques sévères, etc.).

Cette méthodologie de sélection rigoureuse a été appliquée de manière homogène et systématique pour l'ensemble des participants, afin de garantir la validité des comparaisons cliniques et expérimentales dans les analyses statistiques et computationnelles ultérieures, et de limiter au maximum les biais de sélection et de confusion.

## 5.3 Conception des tâches du protocole expérimental

La qualité et la fiabilité des données recueillies reposent en grande partie sur l'homogénéité des conditions de passation. Afin de garantir la comparabilité entre les participants et de limiter l'impact des facteurs externes, un ensemble rigoureux de consignes standardisées a été élaboré et appliqué lors de chaque session d'acquisition.

L'objectif principal de cette standardisation est de réduire les biais méthodologiques tout en assurant une prise en main intuitive pour les sujets, notamment ceux présentant des troubles moteurs ou cognitifs légers.

Les consignes ont été pensées pour s'adapter à un public âgé et potentiellement fragile, tout en permettant une analyse fine des altérations graphiques susceptibles d'être révélatrices d'une atteinte parkinsonienne débutante.

### 5.3.1 Conditions standardisées

Pour assurer la cohérence méthodologique, la reproductibilité et la comparabilité des données collectées au sein de la base ClinInk-PDECT, plusieurs mesures de standardisation ont été mises en œuvre de manière systématique : Un protocole d'instructions standardisées a été élaboré pour chaque tâche.

- **Protocole d'instructions standardisées** : Un guide détaillé d'instructions verbales standardisées a été élaboré pour chaque tâche expérimentale, précisant la formulation exacte des consignes, le moment de leur délivrance, et les réponses à apporter aux questions fréquentes des participants. Ce guide a été utilisé systématiquement par tous les expérimentateurs impliqués dans la collecte des données.

- **Homogénéité du matériel** : Le même matériel d'écriture (stylos à bille de type standardisé, pression d'écriture régulière) et les mêmes supports (feuilles de papier blanc format A4, 80 g/m², sans lignes ni quadrillage, sauf pour les tâches nécessitant des modèles imprimés) ont été utilisés pour l'ensemble des participants. Cette uniformisation permet de minimiser les variations liées au matériel et de garantir la comparabilité des tracés.

- La posture du participant et l'environnement d'exécution ont été contrôlés.

### 5.3.2 Tâches manuscrites et graphiques

Les tâches graphiques et d'écriture constituent le cœur opérationnel du protocole expérimental de la base ClinInk-PDECT. Elles ont été spécifiquement conçues et sélectionnées

pour provoquer et enregistrer des productions motrices fines dans des situations contrôlées et écologiquement valides

Ces tâches sont administrées de manière séquentielle dans un ordre fixe, dans des conditions environnementales standardisées. Chaque tâche a été sélectionnée sur la base de trois critères principaux : sa pertinence neuropsychologique et clinique documentée dans la littérature, sa sensibilité aux altérations motrices fines associées à la MP, et son utilité pratique dans le cadre de l'analyse automatisée par vision par ordinateur et apprentissage automatique.

L'acquisition de l'écriture manuscrite (figure 5.1) implique la réalisation des tâches suivantes :

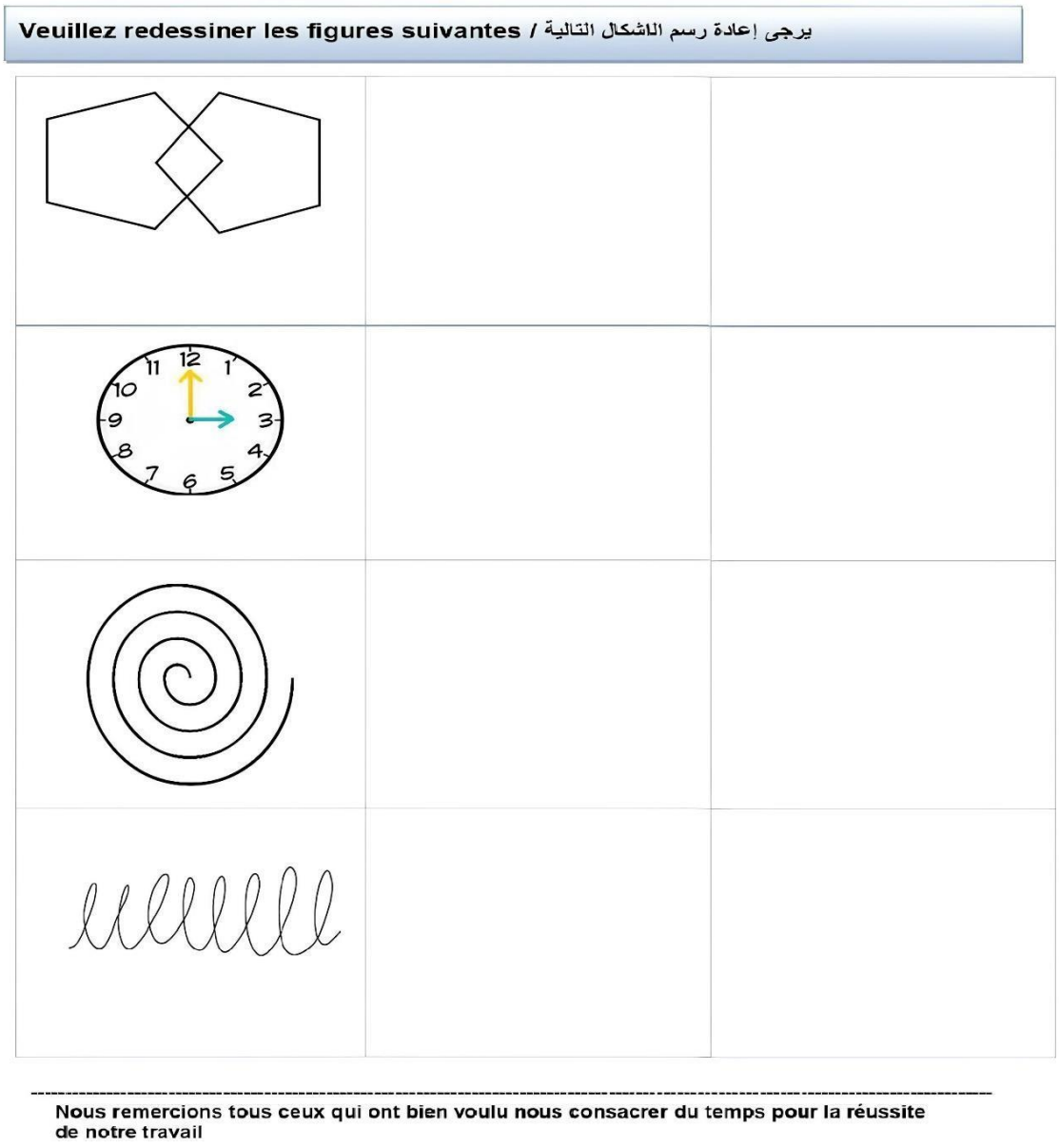


**Figure 5.1:** Feuille d'acquisition de l'écriture manuscrite.

- **Spirale d'Archimède**

La tâche de dessin de la spirale d'Archimède est considérée comme un test de référence international dans l'évaluation des troubles extrapyramidaux et constitue un marqueur clinique validé pour la détection des signes moteurs parkinsoniens. Cette tâche consiste à reproduire manuellement, de manière continue et fluide, une spirale en suivant un modèle pré-imprimé. Elle permet de détecter les tremblements de repos (oscillations périodiques involontaires), la bradykinésie et les irrégularités d'amplitude **[109].**

Cette tâche s'avère particulièrement utile pour identifier les altérations subtiles dans la coordination motrice fine, souvent observées dès les premiers stades de la maladie.

- **Horloge analogique**

Le test de dessin de l'horloge est une épreuve neuropsychologique classique qui combine de manière synergique une évaluation de la motricité fine avec une évaluation des fonctions exécutives supérieures telles que la planification, l'organisation spatiale, la mémoire de travail **[110]** et les capacités visuo-constructives. Le participant doit dessiner spontanément une horloge circulaire complète, y inscrire les douze chiffres correspondant aux heures dans leur position spatiale appropriée, puis positionner correctement deux aiguilles (heure et minutes) indiquant une heure précise donnée oralement par l'examinateur. Cette tâche est particulièrement utile pour explorer les difficultés liées à la reproduction spatiale précise, à la planification motrice et à l'intégration visuomotrice.

Ce test est sensible aux atteintes cognitives légères et permet d'identifier :

- Erreurs de planification : mauvaise répartition des chiffres dans le cercle,
- Défauts de distribution spatiale : concentration excessive d'éléments dans une zone,
- Omissions de chiffres ou éléments : indicative d'une baisse d'attention ou de concentration.

Outre ses qualités motrices, ce test explore également les capacités cognitives globales, ce qui en fait un outil pertinent pour analyser les interactions entre symptômes moteurs et cognitifs chez les patients parkinsoniens.

- **Pentagones imbriqués**

Le test des pentagones imbriqués est extrait de l'échelle d'évaluation cognitive MoCA, ce test vise à analyser la coordination visuo-motrice et la capacité à reproduire des formes

géométriques complexes. Il est particulièrement utile pour explorer les difficultés liées à la reproduction spatiale et la planification motrice.

Chez les patients parkinsoniens, on observe fréquemment (Figure 5.2) :

- Déformations géométriques : Perte de la symétrie, angles incorrects ou irréguliers, distorsion de la forme pentagonale vers des formes plus simples (quadrilatères, triangles), témoignant de difficultés dans le contrôle précis du geste graphique.
- Erreurs de chevauchement : Intersections inappropriées, absence d'intersection, ou chevauchement excessif entre les deux figures, reflétant des déficits dans la planification spatiale et la représentation mentale des relations géométriques.
- Perte de précision et tremblement : Difficulté à maintenir la rectitude des segments, présence de tremblements visibles sur les tracés, irrégularités dans l'épaisseur du trait, indicateurs de déficits moteurs fins (tremblement, bradykinésie).

Ces erreurs peuvent refléter à la fois des déficits moteurs (ralentissement, tremblement) et des altérations cognitives (planification, inhibition). Ce test est donc doublement pertinent dans notre approche multimodale.

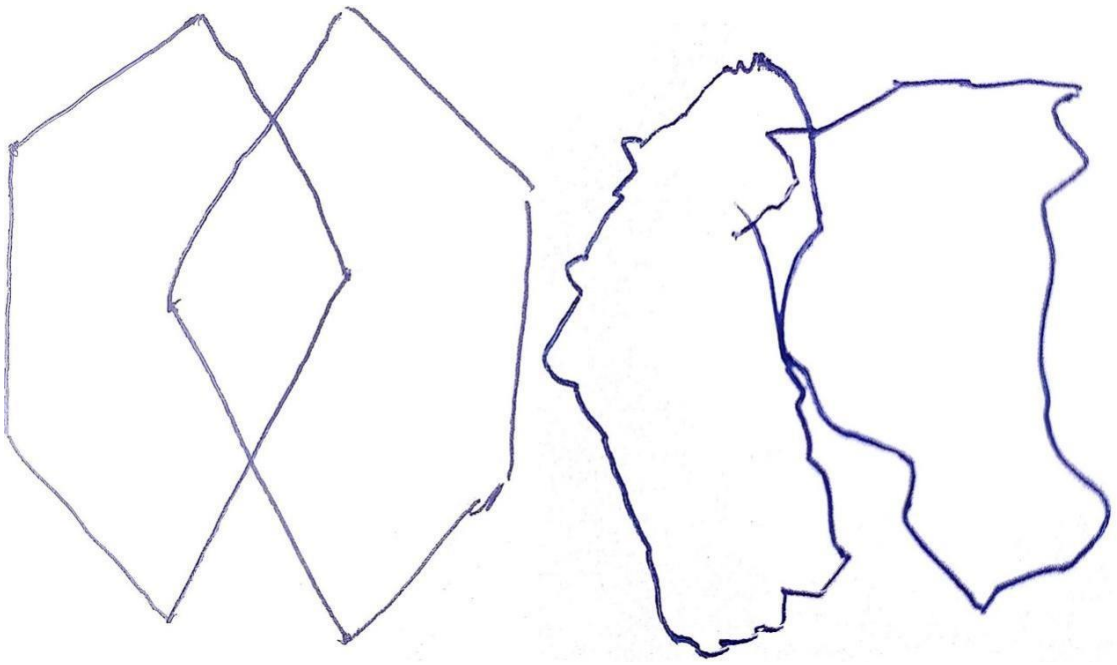

**Figure 5.2:** Tracés graphiques comparatifs : écriture d'un sujet sain et d'un patient parkinsonien.

- **Répétition cursive de la lettre « l »**

La tâche de répétition continue et cursive d'un caractère isolé, en l'occurrence la lettre minuscule « l », permet d'observer de manière particulièrement sensible l'apparition

progressive du phénomène de micrographie, considéré comme un signe moteur caractéristique et pathognomonique de la MP. Le participant doit écrire de manière continue, sans lever le stylo, une séquence de lettres « l » cursives sur toute la largeur de la feuille.

- Diminution progressive de la taille des lettres : marqueur de la micrographie,
- Régularité du tracé : variation de la hauteur et de la largeur,
- Interruptions de la ligne : indicateurs de ralentissement ou de blocage moteur,
- Pression du stylo : indicatrice de la rigidité musculaire.

Le choix de ce test s'appuie sur sa validation par de nombreuses études, dont Slavin et al. **[111]** et Yu & Chang **[112]**, mais aussi parce qu'elle est simple et ne sollicite pas les fonctions cognitives supérieures. De plus, elle repose principalement sur la réalisation de hampes verticales, facilitant l'analyse fine des altérations graphiques liées à la maladie.

- **Labyrinthe alphanumérique séquentiel**

Cette tâche exige une alternance cognitive entre des séquences numériques et alphabétiques, tout en conservant une trajectoire graphique cohérente. Elle sollicite à la fois les fonctions exécutives (inhibition, flexibilité mentale) et la précision motrice.

Les paramètres analysés incluent :

- Erreurs de séquencement : passage incorrect d'un élément à un autre,
- Arrêts prolongés : indicateurs de difficultés attentionnelles ou de planification,
- Boucles de retour : tentatives de correction ou confusion dans la trajectoire.

Ce type de tâche offre une vision croisée entre performance motrice et fonctionnement cognitif, ce qui enrichit la base de données d'un point de vue multidimensionnel.

- **Copie de paragraphes bilingues (français et arabe)**

Cette tâche originale vise à évaluer la production manuscrite dans deux systèmes linguistiques et graphiques radicalement distincts — l'alphabet latin (écriture française) et l'écriture arabe cursive — sollicitant chacun des mécanismes graphomoteurs, directionnels, visuospatiaux et cognitifs particuliers et différenciés.

L'objectif principal de cette tâche n'est pas d'examiner les aspects syntaxiques, grammaticaux ou sémantiques du contenu linguistique produit, mais de se concentrer exclusivement sur l'analyse quantitative et qualitative du tracé graphique, de sa cinématique, de sa régularité et de ses altérations éventuelles. Les textes imposés ont été sélectionnés et validés selon plusieurs critères linguistiques et méthodologiques stricts :

- **Simplicité linguistique** : Les textes sont composés de mots fréquents et de structures syntaxiques simples, afin d'éviter toute complexité morphosyntaxique ou lexicale susceptible d'interférer avec la réalisation motrice de la tâche ou de surcharger cognitivement le participant.
- **Neutralité émotionnelle** : Le contenu sémantique des textes est émotionnellement neutre et non anxiogène, afin de ne pas perturber psychologiquement les participants vulnérables, notamment les personnes âgées ou les patients présentant des troubles anxio-dépressifs comorbides.
- **Richesse graphomotrice** : Les textes contiennent de nombreuses hampes ascendantes.

L'utilisation simultanée du français (écriture gauche-droite) et de l'arabe (écriture droite-gauche, avec des connexions contextuelles entre les lettres) offre un cadre original pour analyser la variabilité des performances selon la directionnalité et la structure des graphèmes.

Ce choix s'appuie également sur des validations antérieures dans la littérature scientifique. Par exemple, Werner et al. **[113]** ont proposé à leurs participants un texte en hébreu de 107 caractères à recopier, révélant des irrégularités spécifiques liées à la micrographie et à la dégradation du mouvement scriptural.

Les deux textes sélectionnés et standardisés pour cette tâche sont présentés dans le

**Tableau 5.1:** Paragraphes standardisés utilisés pour la tâche de recopie bilingue (français et arabe).

| **Langue** | **Paragraphe à recopier** |
|---|---|
| **Français** | CHAQUE JOUR DE LA VIE D'UN HOMME EST UN FEUILLET DE SON HISTOIRE. |
| **Arabe** | الحياة لا نعيشها أكثر من مرة واحدة فقط فما فائدة الحزن والمشاكل علينا ان نستمتع بحياتنا ولا نتشبث في المشاكل القلق كل هذا ما هو إلا مضيعة للوقت وهدر للطاقة |

## 5.3.3 Données cliniques

Outre les épreuves manuscrites constituant le cœur du protocole expérimental, chaque participant a fait l'objet d'un recueil exhaustif et structuré de données cliniques Multidimensionnelles, permettant d'assurer une approche véritablement multimodale et intégrative dans l'analyse des marqueurs comportementaux et cliniques de la MP.

Outre les épreuves manuscrites et graphiques, chaque participant a fait l'objet d'un

recueil structuré de données cliniques, permettant d'assurer une approche multimodale et intégrative dans l'analyse des marqueurs de la MP. Ces données, obtenues à travers des questionnaires standardisés et des bilans médicaux, couvrent plusieurs dimensions complémentaires, détaillées comme suit :

❖ **Informations démographiques**

Les données démographiques constituent le socle descriptif fondamental de chaque participant et permettent de caractériser la population d'étude de manière objective. Ces variables incluent :

- **Âge** : Variable continue exprimée en années révolues au moment de l'inclusion, arrondie à l'entier le plus proche. L'âge moyen de la cohorte est de 68,4 ± 7,2 ans (moyenne ± écart-type).
- **Sexe/Genre** : Variable catégorielle binaire codée selon une dichotomie masculin/féminin (respectivement 140 hommes et 125 femmes dans notre échantillon).
- **Niveau d'éducation** : Variable ordinale catégorisée en trois niveaux hiérarchiques :
- **Latéralité manuelle** : Identification de la main dominante (droitier/gaucher).

Ces variables permettent d'assurer un appariement équilibré entre patients parkinsoniens et sujets témoins. Elles sont également exploitées pour détecter de possibles biais liés à des facteurs sociaux, et ajuster les modèles d'apprentissage afin de limiter les effets confondants.

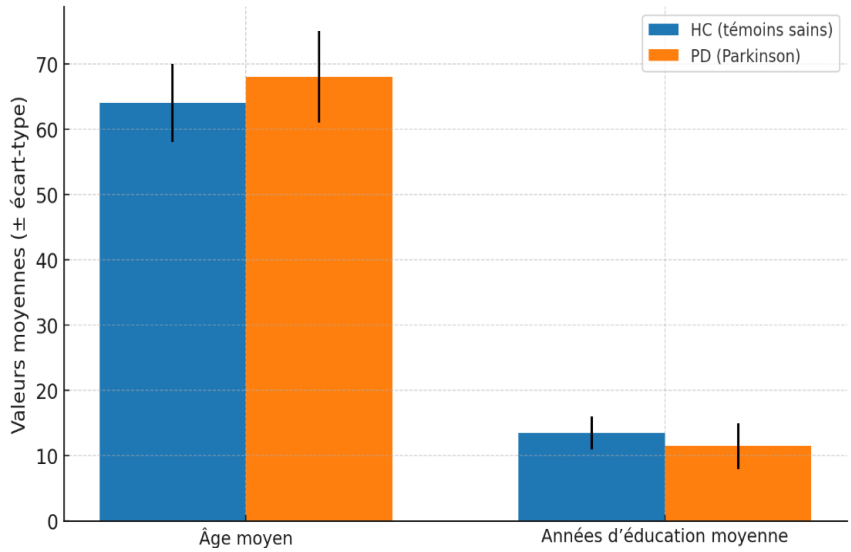


**Figure 5.3:** Comparaison entre témoins sains (HC) et patients parkinsoniens (PD) : âge moyen et années d'éducation

❖ **Données liées au mode de vie**

Le mode de vie peut avoir un impact indirect sur la motricité fine et les fonctions cognitives. Ces variables sont donc prises en compte pour éliminer les interférences pouvant masquer ou amplifier les altérations graphiques, explorer les corrélations entre certaines habitudes et la sévérité des symptômes et enfin personnaliser l'analyse en fonction des profils de santé globale. Des informations qualitatives et semi-quantitatives ont été recueillies concernant :

- **Antécédents neurologiques :** Historique de maladies neurologiques (AVC, épilepsie, traumatismes crâniens, neuropathies, etc.), essentiel pour l'application des critères d'exclusion et l'identification de pathologies confondantes.
- **Antécédents psychiatriques :** Historique de troubles psychiatriques (dépression, anxiété, troubles bipolaires, psychoses) pouvant interférer avec les performances cognitives et motrices.
- **Comorbidités chroniques :** Présence de pathologies chroniques telles que diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, pathologies respiratoires, pathologies rhumatologiques ou ostéoarticulaires, et leur niveau de contrôle thérapeutique.
- **Histoire familiale de MP :** Présence de cas de MP chez les apparentés du premier ou second degré, permettant d'identifier les formes familiales et d'explorer les facteurs génétiques de susceptibilité.

❖ **Échelle de symptômes moteurs et cognitifs** : Afin d'objectiver l'état neurologique et fonctionnel des participants, plusieurs échelles validées ont été administrées par des professionnels de santé qualifiés.

- **UPDRS :** quantifie la sévérité des symptômes moteurs parkinsoniens sur une échelle de 0 à 132 points. Dans notre étude, le score a été extraits des dossiers médicaux des patients directement lors de la consultation.
- **MoCA :** Les scores ont été collectés depuis les dossiers médicaux pour les patients parkinsoniens ayant une évaluation récente, ou administrés directement par le neurologue pour les autres participants et l'ensemble des témoins.

L'ensemble des données cliniques présentées précédemment a été systématiquement structuré, vérifié et analysé en parallèle des données graphiques afin d'établir une cartographie complète des profils participants. Cette intégration rigoureuse poursuit plusieurs objectifs méthodologiques et scientifiques. Ces données cliniques ne sont pas seulement des variables de contrôle : elles sont appelées à jouer un rôle fondamental dans le cadre de l'analyse

multimodale. En particulier elles alimentent des modèles explicatifs (interprétables) en parallèle des modèles prédictifs, permettent d'ajuster dynamiquement les seuils de classification graphique selon les profils individuels. Et offrent des pistes de personnalisation des outils diagnostiques, vers une médecine prédictive et contextuelle.

## Conclusion

Ce chapitre a présenté de manière exhaustive la méthodologie rigoureuse déployée pour la conception, la construction et la validation de la base de données multimodale ClinInk-PDECT, constituant une contribution originale et significative au domaine de la recherche sur les biomarqueurs comportementaux de la MP.

Notre approche méthodologique a combiné un recrutement standardisé et contrôlé de 265 participants avec un protocole expérimental complet et multidimensionnel intégrant sept tâches graphomotrices validées cliniquement, ainsi qu'un recueil exhaustif et structuré de données cliniques, démographiques, et neuropsychologiques.

La force méthodologique distinctive de cette base de données réside dans sa multimodalité intégrative, associant de manière synergique des productions graphiques standardisées et quantifiables à des données cliniques structurées. Cette approche holistique permet une caractérisation multidimensionnelle approfondie de chaque participant, offrant ainsi un substrat de données riche et diversifié pour le développement et la validation de modèles d'intelligence artificielle sophistiqués.

L'originalité du protocole expérimental développé inclut notamment l'évaluation bilingue comparative (langues arabe et française), permettant de capturer et d'analyser des altérations graphomotrices de manière robuste et indépendante du système d'écriture utilisé, tout en explorant l'influence potentielle de la directionnalité scripturale et de la structure orthographique sur les marqueurs moteurs.

La base ClinInk-PDECT constitue ainsi une ressource scientifique précieuse et unique pour le développement, l'entraînement et la validation de modèles d'intelligence artificielle dédiés au diagnostic précoce et au suivi longitudinal de la MP, tout en offrant un cadre méthodologique rigoureux et reproductible pour des études futures sur les biomarqueurs comportementaux et graphomoteurs des troubles neurodégénératifs.

Les chapitres suivants présenteront les méthodologies d'extraction de caractéristiques, les architectures d'apprentissage automatique développées, ainsi que les résultats expérimentaux obtenus sur cette base de données, démontrant le potentiel des approches computationnelles multimodales pour l'aide au diagnostic.

# 6 . CHAPITRE 6 : Contributions méthodologiques

## Introduction

Ce chapitre présente les contributions méthodologiques centrales de cette thèse, développant trois approches computationnelles pour la détection précoce de la MP à partir de l'analyse multimodale de l'écriture manuscrite.

Les travaux précédents ont établi le contexte scientifique nécessaire : caractérisation clinique de la MP, état de l'art des méthodes computationnelles existantes, et constitution d'une base de données multimodale originale. Ces éléments convergent vers une problématique de recherche définie : développer des méthodes d'intelligence artificielle capables d'exploiter les signaux graphomoteurs pour améliorer le diagnostic précoce.

Notre démarche s'est déroulée en trois étapes logiques. Nous avons d'abord développé une approche de référence (Approche 1 : Unimodale) pour établir une performance de base sur les données visuelles. Pour surmonter les limites de cette vision partielle, nous avons ensuite conçu une (Approche 2 : Multimodale) capable de fusionner ces données visuelles avec le contexte clinique. Enfin, constatant le manque d'interprétabilité de ces modèles, nous avons élaboré une (Approche 3 : Hybride) qui allie la performance du deep learning à la transparence d'un raisonnement symbolique, répondant ainsi à une exigence essentielle du milieu médical." Nous mobilisons des techniques avancées de vision par ordinateur, d'apprentissage profond, de fusion multimodale et de raisonnement symbolique.

L'organisation du chapitre suit une progression méthodologique structurée : formalisation du cadre théorique d'analyse comportementale computationnelle, présentation du pipeline de traitement unifié, développement détaillé de chaque approche.

## 6.1 Pipeline générale du système

La mise en œuvre d'un système dédié à la détection précoce de la MP repose sur une démarche méthodologique rigoureuse, alignée sur les standards de qualité et d'exigence du domaine biomédical. Dans ce contexte, nous introduisons un pipeline de traitement global qui constitue l'infrastructure méthodologique commune à l'ensemble des approches computationnelles proposées dans cette recherche. Ce pipeline a été spécifiquement conçu pour répondre aux exigences critiques inhérentes aux applications cliniques sensibles : la reproductibilité expérimentale, la traçabilité des processus décisionnels et l'intégration cohérente de données hétérogènes au sein d'un même cadre analytique.

Son architecture repose sur une modularité fonctionnelle, assurant à la fois la flexibilité

(adaptation aux spécificités de chaque approche développée) et l'uniformité (standardisation des étapes de traitement et d'analyse).

Cette hétérogénéité impose la mise en place de stratégies différenciées de prétraitement, de mécanismes de fusion intermodale adaptés, ainsi que de procédures d'évaluation robuste des performances, conformes aux normes d'interprétabilité clinique.

Le pipeline proposé s'inscrit dans la continuité des bonnes pratiques rapportées dans la littérature, tout en intégrant des contributions originales répondant aux spécificités de notre problématique. Il garantit une cohérence expérimentale inter-approches et permet une comparaison rigoureuse et équitable des performances atteintes par chacune des stratégies développées.

Le pipeline proposé repose sur un enchaînement structuré d'étapes techniques, assurant le traitement rigoureux des données avant la phase d'extraction des caractéristiques et de classification. Chaque module a été conçu de manière à garantir la qualité des données, la pertinence des représentations extraites et la fiabilité des prédictions.

La section qui suit détaille l'architecture fonctionnelle du pipeline, les flux de traitement entre les modules, ainsi que les principes d'adaptabilité permettant son déploiement dans différents scénarios méthodologiques.

## 6.2 Prétraitement des données

La qualité et la fiabilité des données graphiques recueillies reposent en grande partie sur l'homogénéité des conditions de passation. Afin de garantir la comparabilité entre les participants et de limiter l'impact des facteurs externes, un ensemble rigoureux de consignes standardisées a été élaboré et appliqué lors de chaque session d'acquisition. Ces directives portent à la fois sur l'environnement de test, la posture du participant, le matériel utilisé, ainsi que sur la formulation des instructions orales transmises avant chaque tâche.

L'objectif principal de cette standardisation est de réduire les biais méthodologiques tout en assurant une prise en main intuitive pour les sujets, notamment ceux présentant des troubles moteurs ou cognitifs légers.

Les consignes ont été pensées pour s'adapter à un public âgé et potentiellement fragile, tout en permettant une analyse fine des altérations graphiques susceptibles d'être révélatrices d'une atteinte parkinsonienne débutante.

### 6.2.1 Prétraitement des Données Visuelles

Le corpus de données visuelles analysé comprend deux catégories distinctes de productions graphomotrices : d'une part, les échantillons d'écriture manuscrite (lexèmes et syntagmes en langue arabe) et d'autre part, les tracés géométriques standardisés (spirales d'Archimède et pentagones réguliers) exécutés manuellement sur support papier blanc standardisé, puis digitalisés par acquisition scanner haute résolution.

L'objectif principal du prétraitement consiste en la transformation systématique des images brutes, caractérisées par leur hétérogénéité intrinsèque (variations d'éclairage, artefacts de numérisation, désalignements géométriques, contaminations par le bruit d'acquisition), en représentations binaires normalisées, géométriquement rectifiées, centrées et standardisées, optimisées pour les phases ultérieures d'extraction de descripteurs géométriques et d'analyse morphométrique.

Une attention particulière est accordée à la préservation de l'intégrité topologique du tracé manuscrit original, tout en procédant à l'élimination rigoureuse des artefacts parasites non informatifs susceptibles de biaiser les analyses quantitatives subséquentes. Le pipeline de traitement appliqué intègre des opérations communes aux deux modalités, garantissant ainsi la cohérence méthodologique et la comparabilité des résultats obtenus.

Le rôle du prétraitement est de préparer les données reçues du capteur à la phase suivante d’analyse consacrée à l’extraction des paramètres. Cette phase n’est possible et surtout fiable que si les données du capteur sont dénuées du bruit, corrigées de leurs erreurs éventuelles, homogénéisées, normalisées et réduites à l’essentiel. Toutes les techniques élaborées dans ce sens se gardent de modifier les propriétés essentielles des formes, ce qui pourrait conduire, dans le cas contraire, à de graves erreurs d’analyse et plus tard de reconnaissance.

#### 6.2.1.1 Binarisation

La binarisation constitue l'étape primordiale du pipeline de prétraitement, transformant les images en niveaux de gris en représentations binaires strictes où chaque pixel ne peut adopter que deux valeurs : 0 (noir) pour les éléments graphiques d'intérêt et 255 (blanc) pour l'arrière-plan. Cette transformation fondamentale vise à isoler de manière optimale les tracés manuscrits du support documentaire, facilitant ainsi les opérations ultérieures d'analyse morphologique, d'extraction de contours et de quantification géométrique.

❖ **Méthode de binarisation OTSU**

Le processus de binarisation opère en trouvant une valeur seuil dans l'histogramme de l'image, qui sépare entre deux entités : l'élément d'intérêt (le tracé manuscrit ou graphique) et son arrière-plan. Les algorithmes de binarisation peuvent être divisés en deux grandes catégories : la binarisation globale et la binarisation locale. La binarisation globale applique un seuil unique à l'ensemble de l'image, tandis que la binarisation locale adapte dynamiquement le seuil à chaque région, voire à chaque pixel, pour tenir compte des variations locales d'éclairage et de contraste.

Parmi les méthodes globales, plusieurs algorithmes ont été proposés pour estimer le seuil optimal, chacun ayant ses avantages selon le contexte d'application. Dans notre étude, la méthode d'Otsu **[114]** est une technique de seuillage global largement utilisée pour la binarisation d'images. Introduite par Nobuyuki Otsu en 1979, elle permet de déterminer automatiquement la valeur seuil optimale séparant le premier plan (texte) de l'arrière-plan d'une image en niveaux de gris. Cette méthode est particulièrement efficace pour les images dont la distribution d'intensité des pixels présente deux pics distincts correspondant au premier plan et à l'arrière-plan.

Cette technique repose sur l'hypothèse que les pixels d'une image peuvent être répartis en deux classes distinctes : le premier plan et l'arrière-plan. Le principe fondamental consiste à trouver un seuil d'intensité optimal qui sépare au mieux ces deux classes en maximisant la variance interclasses, c'est-à-dire la dispersion statistique entre les deux distributions.

Le principe mathématique de l'algorithme repose sur l'analyse l'histogramme de l'image, qui représente la distribution des niveaux de gris, et teste successivement tous les seuils $T \in [0, 255]$. Pour chaque seuil, il calcule :

- Les probabilités des deux classes :

  $\omega_1(T)$ = probabilité des pixels dont l'intensité $\leq T$ (classe 1),

  $\omega_2(T)$ = probabilité des pixels dont l'intensité $> T$ (classe 2) ;

- Les moyennes d'intensité pour chaque classe :

  $\mu_1(T)$ : moyenne des pixels de la classe 1 ($\leq T$),

  $\mu_2(T)$ : moyenne des pixels de la classe 2 ($> T$) ;

- La variance interclasse $\sigma^2B(T)$, donnée par la formule :

$$\mathbf{\sigma^2B(T)} = \omega_1(T) \cdot \omega_2(T) \cdot [\mu_1(T) - \mu_2(T)]^2 \quad (1)$$

Cette variance mesure la séparation entre les deux classes : plus elle est grande, plus la distinction est nette. Le seuil optimal Topt est donc défini comme :

$$\mathbf{Topt} = \text{argmax}_t\ \sigma^2B(T) \quad (2)$$

Une fois ce seuil trouvé, l'image est binarisée selon la règle suivante :

$$\text{I binaire}(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{si } I(x,y) \leq T\ opt \\ 255 & \text{sinon} \end{cases}$$

### 6.2.1.2 Suppression du bruit

Dans le cadre de cette étude, les données manuscrites et graphiques ont été réalisées sur papier puis numérisées à l'aide d'un scanner à haute résolution, dans des conditions d'acquisition contrôlées afin de garantir une qualité visuelle acceptable. Ces conditions d'acquisition rigoureuses ont permis d'obtenir des images présentant généralement un niveau de bruit faible à modéré. Néanmoins, certaines images peuvent présenter des bruits résiduels d'origine variée :

- Défauts du support physique : grain irrégulier du papier, taches ou fibres visibles, plis, traces de manipulation
- Artefacts liés à la numérisation : poussières sur la vitre du scanner, ombres, inhomogénéité d'éclairage, contrastes mal ajustés
- Particularités associées à la pathologie : tremblements, pressions d'écriture faibles ou instables, traits fragmentés

Même si ces bruits sont généralement modérés grâce au protocole d'acquisition contrôlé, ils peuvent occasionnellement perturber certaines étapes sensibles du pipeline telles que la binarisation, l'extraction de contours, ou la détection de caractéristiques fines (direction, irrégularité, instabilité du trait).

Nous avons donc opté pour une stratégie de débruitage exceptionnelle et ciblée, visant à intervenir uniquement lorsque des artefacts compromettent l'analyse, tout en préservant intégralement les irrégularités manuscrites potentiellement porteuses d'informations sur la maladie. Les objectifs principaux de débruitage sont :

- Supprimer exclusivement les éléments visuellement parasites compromettant l'analyse automatique
- Conserver intégralement les micro irrégularités liées à la pathologie (tremblements, micrographie, variations de pression)
- Maintenir l'intégrité des biomarqueurs manuscrits essentiels au diagnostic
- Améliorer les performances des étapes ultérieures uniquement lorsque nécessaire

Trois techniques de filtrage ont été sélectionnées et appliquées de manière conditionnelle, exclusivement sur les images présentant des artefacts susceptibles de compromettre l'analyse automatique :

❖ **Filtrage médian**

Le filtrage médian est une technique de débruitage non linéaire largement utilisée **[115]** dans le traitement d'images, en particulier pour la suppression de bruits impulsionnels (ou bruit "sel et poivre"), caractérisés par des pixels isolés prenant des valeurs extrêmes sans continuité spatiale. Contrairement aux filtres linéaires, qui peuvent lisser l'image au détriment des contours, le filtre médian présente l'avantage de préserver les structures géométriques notamment les bords et contours fins, essentiels à l'analyse du tracé manuscrit. Selon la formule 3 :

$$\textbf{Ifiltreé (x,y)=}\ \text{med}\{I(i,j)|(i,j)\in W(x,y)\} \qquad (3)$$

Où :

- I(i,j) désigne l'intensité du pixel situé à la position (i,j).
- W(x,y) est l'ensemble des indices de pixels dans la fenêtre centrée en (x,y).
- I filtreé (x,y) est l'intensité du pixel traité dans l'image filtrée.

L'image de départ présente un bruit impulsionnel isolé. Après application du filtre médian, ce pixel aberrant est remplacé par la médiane locale, ce qui restaure la cohérence du fond sans affecter les lignes manuscrites avoisinantes.

❖ **Diffusion anisotrope (Perona-Malik)**

La diffusion anisotrope, introduite par Perona et Malik **[116]**, est une méthode de filtrage avancée qui vise à réduire le bruit tout en préservant les contours significatifs de l'image. Contrairement au filtrage linéaire, qui tend à lisser uniformément l'image, la diffusion

anisotrope introduit un processus de lissage sélectif : les zones homogènes sont adoucies, tandis que les bords et discontinuités locales (comme les contours des lettres) sont préservés ou renforcés.

Ce comportement adaptatif repose sur une équation de diffusion non linéaire, modulée par une fonction de conduction qui inhibe la diffusion à proximité des bords.

La version continue de l'équation de Perona-Malik est définie comme suit :

$$\partial \mathbf{I}/\partial \mathbf{t} = \nabla \cdot (c(x,y,t) \cdot \nabla I) \qquad (4)$$

Où :

- I(x,y,t) est l'intensité de l'image au point (x,y) a l'instant t,
- ∇I est le gradient de l'image, mesurant les variations locales d'intensité,
- ∇·désigne la divergence du flux,
- c(x,y,t) est la fonction de conduction qui contrôle la quantité de diffusion en fonction de ||∇I|| l'intensité du gradient.

Deux fonctions de conduction classiques sont proposées par Perona et Malik :

- Fonction exponentielle (préservant fortement les bords) :

$$\boldsymbol{c}(\|\boldsymbol{\nabla I}\|) = \exp\left(-\left(\frac{\|\nabla I\|}{K}\right)^2\right) \qquad (5)$$

- Fonction rationnelle (plus douce) :

$$\boldsymbol{c}(\|\boldsymbol{\nabla I}\|) = \frac{1}{1+\left(\frac{\|\nabla I\|}{K}\right)^2} \qquad (6)$$

où K est un paramètre de seuil qui contrôle la sensibilité de la diffusion aux variations locales :

- Un petit K préserve davantage les bords,
- Un grand K autorise un lissage plus large.

❖ **Ouverture morphologique**

Après l'étape de binarisation adaptative, les images manuscrites peuvent encore présenter des artefacts résiduels sous forme de points isolés, de petits amas de bruit non connectés, ou

d'éléments parasites issus des imperfections du papier ou du processus de numérisation. Ces bruits binaires, même minimes, sont susceptibles d'introduire des imprécisions significatives lors des phases ultérieures d'extraction de caractéristiques géométriques, topologiques ou de calcul de métriques spatiales, pouvant ainsi compromettre la fiabilité de la détection des biomarqueurs pathologiques subtils de la MP.

Pour y remédier, l'ouverture morphologique **[117]** a été retenue comme une opération de filtrage structurel essentielle. Issue de la morphologie mathématique, cette technique est particulièrement efficace pour nettoyer les images binaires en éliminant les petits objets sans altérer les structures plus grandes et pertinentes – dans notre cas, les tracés de l'écriture manuscrite. Mathématiquement, l'ouverture d'une image I par un élément structurant B est définie comme une érosion suivie d'une dilatation :

$$\mathbf{I_{ouvert}} = (I \ominus B) \oplus B$$

Où :

- I est l'image binaire d'entrée,
- $\ominus$ représente l'opérateur d'érosion,
- $\oplus$ l'opérateur de dilatation,
- B est l'élément structurant.

L'érosion a pour effet de "rétrécir" les objets de l'image, supprimant ainsi les structures de taille inférieure à celle de B (les points de bruit). La dilatation qui suit permet de "restaurer" la taille des objets conservés après l'érosion (les lettres et tracés), sans ramener les éléments de bruit qui ont été complètement éliminés par la première phase.

Le choix et le dimensionnement de l'élément structurant B sont critiques et ont été déterminés empiriquement pour notre jeu de données. Un élément structurant trop grand risquerait d'éroder des portions fines mais cliniquement significatives des tracés manuscrits (par exemple, les extrémités de lettres ou les micro-pauses caractéristiques des tremblements). Inversement, un élément structurant trop petit se montrerait inefficace face aux artefacts. Nous avons privilégié un élément structurant de petite taille (par exemple, un carré de 3×3 pixels ou un disque de rayon 1), afin d'agir de manière ultra-localisée et de préserver les irrégularités fines du trait, potentiellement porteuses d'informations cliniques précieuses (micrographie, instabilités du trait).

Les bénéfices de cette étape sont multiples : une suppression fiable des petits artefacts résiduels, une amélioration notable de la propreté structurelle des images pour les algorithmes d'analyse ultérieurs, et, crucialement, l'assurance d'une absence d'altération des biomarqueurs pathologiques subtils, contribuant ainsi à la robustesse et à la précision globale de notre système de détection de la MP.

La qualité généralement satisfaisante des images acquises a permis de limiter considérablement le recours aux techniques de débruitage. Sur l'ensemble du corpus, moins de 15% des images ont nécessité une intervention de débruitage, principalement par filtrage médian ponctuel.

Cette approche minimaliste garantit :

- La préservation optimale des signatures manuscrites comportementales
- Le maintien de l'intégrité des biomarqueurs cliniques
- Une base d'images fidèle aux données originales, essentielle à l'extraction fiable des caractéristiques pathologiques

### 6.2.1.3 Détection des Contours

La détection des contours constitue une composante essentielle du pipeline de prétraitement des données manuscrites et graphiques. Son objectif principal est d'extraire les frontières significatives entre les objets d'intérêt (traits d'écriture, segments graphiques) et le fond de l'image, en produisant une représentation structurée apte à une analyse géométrique et morphologique ultérieure. Dans le cadre de la détection précoce de la MP, cette opération s'avère critique car elle permet :

• **La modélisation précise de la cinématique graphique :** La forme et l'évolution du tracé manuscrit portent des informations sur les altérations neuromotrices (telles que la micrographie, les tremblements, ou les saccades), nécessitant une extraction fidèle des contours pour une caractérisation quantitative rigoureuse.

• **La préservation des particularités individuelles du tracé :** Les anomalies locales du contour peuvent constituer des biomarqueurs comportementaux de la pathologie, et doivent être conservées sans lissage excessif.

• **L'optimisation des modules d'analyse en aval :** L'extraction de caractéristiques (longueur, irrégularité, directionnalité, fragmentation) ou la segmentation des traits repose sur

une détection fiable et reproductible des limites graphiques.

❖ **L'Algorithme de Canny**

La détection des contours de Canny **[118]** est un algorithme de détection des contours populaire et puissant, développé par John F. Canny en 1986. Il est largement utilisé en traitement d'images pour identifier les variations brusques d'intensité, correspondant aux contours d'une image. Les contours représentent des caractéristiques structurelles importantes et peuvent être utilisés pour diverses tâches d'analyse d'images, notamment la reconnaissance d'objets, la segmentation d'images.

Dans le contexte de l'analyse de l'écriture manuscrite pour la détection du parkinson, précise et l'extraction ultérieure de caractéristiques comme le montre la figure 6.1. Ce détecteur repose sur plusieurs étapes successives :

- Réduction du bruit (filtrage gaussien)

Afin d'atténuer les effets du bruit haute fréquence tout en préservant les structures pertinentes, l'image est convoluée avec un filtre gaussien Gσ(x,y), où σ =1.0 est l'écart-type contrôlant le degré de lissage. Cette valeur a été choisie empiriquement pour réduire le bruit de numérisation tout en préservant les détails fins du tracé manuscrit critiques pour la détection des biomarqueurs parkinsoniens :

$$\boldsymbol{G_\sigma(x,y)} = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}} \qquad (7)$$

Cela permet de supprimer les micro-variations dues aux artefacts de numérisation sans altérer les bords significatifs du tracé manuscrit.

- Calcul du gradient d'intensité

On applique ensuite un filtre de Sobel pour estimer le gradient d'intensité en direction horizontale Gx et verticale Gy :

$$\mathrm{G}=\sqrt{Gx^2 + Gy^2} \qquad (8)$$

$$\theta = \arctan\left(\frac{Gy}{Gx}\right) \qquad (9)$$

La magnitude G indique l'intensité du bord, et l'orientation θ en précise la direction. Ces deux mesures sont cruciales pour identifier les points où l'intensité change brutalement

- Suppression des non-maximal

Cette étape affine les résultats en ne conservant que les pixels qui constituent des

maximas locaux du gradient dans la direction perpendiculaire au bord. Cela permet de minimiser l'épaisseur des contours, évitant des doublons de bords ou des imprécisions.

- Seuillage par hystérésis

Deux seuils sont appliqués pour classifier les bords :

- **Thaut :** tous les pixels dont la magnitude de gradient dépasse ce seuil sont conservés comme bords forts
- **Tbas :** les pixels situés entre les deux seuils sont conservés uniquement s'ils sont connectés à un bord fort ;

Les pixels en dessous sont éliminés.

Ce mécanisme de double seuil (hystérésis) permet de supprimer les faux positifs tout en préservant la continuité des traits réels, ce qui est particulièrement adapté aux traits fragiles ou discontinus issus de patients parkinsoniens.

La stratégie de débruitage exceptionnelle et ciblée adoptée, combinant sélectivement le filtrage médian, la diffusion anisotrope et l'ouverture morphologique, permet une suppression efficace des rares artefacts techniques tout en préservant scrupuleusement l'intégrité des signatures manuscrites comportementales.

Cette approche conservatrice constitue un prérequis fondamental pour garantir la validité clinique des analyses ultérieures et la fiabilité de la classification des profils parkinsoniens basée sur les caractéristiques manuscrites.

**Figure 6.1:** La détection des contours

### 6.2.1.4 Segmentation

La segmentation constitue une étape déterminante dans le pipeline d'analyse des données manuscrites, en ce qu'elle permet d'isoler les régions d'intérêt (Regions of Interest – ROI) pertinentes pour l'extraction des caractéristiques comportementales liées à la MP. Ces régions incluent typiquement les lignes d'écriture, les mots (figure 6.2) en fonction des propriétés à analyser (forme, espacement, inclinaison, pression, etc.).

L'enjeu principal réside dans la capacité à décomposer l'image manuscrite en unités d'analyse cohérentes tout en préservant l'intégrité des informations motrices sous-jacentes. Cette étape conditionne directement la qualité et la pertinence des descripteurs extraits ultérieurement, particulièrement dans le contexte pathologique où les altérations peuvent être subtiles et localisées.

L'objectif de la segmentation est double : D'une part, découper l'image en unités d'analyse cohérentes pour permettre une extraction fiable et localisée des caractéristiques. Cette décomposition doit respecter la structure naturelle du texte (hiérarchie ligne-mot) tout en étant suffisamment fine pour capturer les variations locales révélatrices de troubles moteurs. D'autre part, préserver l'intégrité structurelle et spatiale de l'écriture pour garantir la fidélité des descripteurs extraits aux altérations motrices réelles du sujet. La segmentation ne doit pas introduire d'artefacts susceptibles de biaiser l'analyse clinique ultérieure.

Notre méthode repose sur une approche modulaire combinant des techniques robustes et adaptatives **[119]**, capables de s’ajuster à la variabilité intrinsèque de l’écriture pathologique.

- **Segmentation en ligne : projection horizontale**

La segmentation en lignes repose sur l’analyse du profil de projection horizontal de l’image binarisée **[120]**. En calculant la somme des pixels noirs pour chaque ligne de l’image, on obtient un signal unidimensionnel dans lequel les minima correspondent aux espaces interlignes. Cette technique permet de délimiter les zones contenant du texte tout en respectant la disposition naturelle de l’écriture manuscrite. Elle constitue un préalable essentiel pour l’analyse de la ligne de base, de la stabilité du tracé, et pour la détection de phénomènes tels que les oscillations fines ou les pertes d’alignement. On calcule le profil de projection horizontal, défini par la somme des pixels noirs (valeurs basses en niveaux de gris) sur chaque ligne :

$$\boldsymbol{P_h(i)} = \sum_{j=1}^{W} I(i,j) \qquad (10)$$

Où

- Ph(i) est le profil horizontal à la ligne i.
- W est la largeur de l'image.
- I(i,j) est la valeur de pixel à la position (i,j).

❖ **Segmentation en mots : projection verticale et bounding boxes**

Une fois les lignes identifiées, le découpage en mots est effectué à l'aide du profil de projection vertical **[121]**. Ce dernier mesure la densité de pixels noirs le long de l'axe horizontal, permettant de détecter les zones blanches (espaces inter-mots). Chaque mot ainsi isolé est encapsulé dans une boîte englobante (bounding box), définie par ses coordonnées extrêmes (x_min, y_min, x_max, y_max). Ces régions sont ensuite utilisées pour mesurer des caractéristiques telles que la longueur du mot, sa hauteur, ou l'espacement entre les mots successifs. Pour une ligne isolée L(x,y), le profil de projection vertical V(x)est donné par :

$$\boldsymbol{V(x)} = \sum_{y=1}^{H} L(x,y) \qquad (11)$$

❖ **Analyse intra-mot : fenêtrage glissant**

Pour observer les variations internes au sein de chaque mot, notamment la micrographie ou l'évolution de l'intensité et de l'épaisseur du trait, une stratégie de fenêtrage glissant **[122]** est mise en œuvre. Le mot est découpé en sous-segments horizontaux de largeur fixe, décalés progressivement le long de l'axe x. Cette méthode permet d'étudier localement les fluctuations de hauteur, la rugosité du tracé, ou les variations de pression estimée à petite échelle.

❖ **Segmentation par composantes connexes**

La segmentation par composantes connexes est appliquée à l'image binarisée **[123]**. Chaque ensemble de pixels adjacents est identifié comme une entité indépendante (lettre, fragment de lettre ou artefact isolé). Cette méthode permet de détecter les éléments discontinus, très fréquents dans les écritures tremblées, fragmentées ou dégradées. Elle facilite également l'isolation d'unités significatives pour l'analyse morphologique, topologique ou fréquentielle.

**Figure 6.2:** Les différents types de segmentation

### 6.2.2 Prétraitement des Données Cliniques

Le prétraitement des données cliniques vise à transformer un ensemble hétérogène d'informations démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation, latéralité) et symptomatiques/scores (tremblement, rigidité, bradykinése, UPDRS) en un tableau cohérent et exploitable par les modèles. Conformément au pipeline méthodologique unifié, toutes les opérations sont définies de manière reproductible et appliquées de façon identique aux ensembles d'entraînement, de validation et de test.

#### 6.2.2.1 Harmonisation et standardisation

La première étape consiste à l'harmonisation des libellés et des formats. Nous procédons à la normalisation des chaînes de caractères (gestion des synonymes, de la capitalisation, des accents), à l'unification des catégories (Droitier/Gaucher), à la standardisation des unités (âge en années). Les dictionnaires de correspondance utilisés pour ces opérations sont versionnés puis gelés pour assurer la traçabilité. Cette harmonisation rigoureuse élimine les ambiguïtés et garantit la comparabilité inter-sujets.

#### 6.2.2.2 Gestion des valeurs manquantes

Les valeurs manquantes sont traitées de façon parcimonieuse afin d'éviter d'introduire des biais : imputation par médiane pour les variables continues (âge, durée, scores), imputation par mode pour les variables catégorielles (sexe/genre, éducation, latéralité, côté d'apparition), outes les statistiques d'imputation sont apprises exclusivement sur l'ensemble d'entraînement puis appliquées à validation et test, afin de prévenir toute fuite d'information.

#### 6.2.2.3 Encodage des variables

Après harmonisation, les variables cliniques sont converties en représentations numériques adaptées : les dichotomies (latéralité D/G) sont encodées en binaire (0/1) ; les catégories sans ordre (niveau d'éducation) utilisent un one-hot; les variables continues (âges, UPDRS) sont conservées telles quelles et seront éventuellement mises à l'échelle plus loin dans le pipeline (z-score ou échelle robuste). Les dictionnaires texte→code sont définis sur l'ensemble d'entraînement puis figés et appliqués à l'identique sur validation et.

### 6.3 Extraction des caractéristiques

L'étape d'extraction des caractéristiques constitue un maillon central du pipeline de détection précoce de la MP. Elle consiste à transformer les images manuscrites prétraitées en un ensemble de descripteurs numériques pertinents, susceptibles de révéler les altérations neuromotrices associées à la pathologie. Ces descripteurs, appelés « caractéristiques » ou features, sont destinés à alimenter les modèles d'apprentissage automatique en vue d'un diagnostic assisté fiable. Dans cette étude, nous avons adopté une stratégie duale d'extraction : d'une part, l'extraction manuelle (handcrafted features), fondée sur des connaissances biomédicales et graphomotrices préalables, et d'autre part, l'extraction automatique par réseaux de neurones profonds, permettant d'extraire des représentations latentes complexes de l'écriture. Cette double approche vise à exploiter à la fois la richesse descriptive des mesures expertes et la puissance adaptative des modèles profonds.

Les caractéristiques extraites concernent diverses dimensions de l'écriture : géométrie du tracé, texture du trait, régularité des formes, stabilité spatio-temporelle ou encore pression estimée. Ces paramètres, bien documentés dans la littérature clinique sur la MP, servent de biomarqueurs numériques à fort potentiel discriminant.

### 6.3.1 Extraction manuelle des caractéristiques manuscrites

Plus spécifiquement, dans les cas de Parkinson à un stade précoce, certains symptômes subtils comme la micrographie, la faible pression d'écriture, les oscillations anormales ou la fragmentation du trait peuvent s'exprimer sous forme de variations texturales imperceptibles à l'œil nu, mais détectables par des méthodes numériques bien calibrées.

Dans le cadre de cette étude, nous avons extrait un ensemble de caractéristiques dites "manuelles", définies explicitement à partir de connaissances expertes sur la graphomotricité humaine et les manifestations motrices associées à la MP. Ces caractéristiques visent à quantifier de manière rigoureuse des propriétés géométriques, cinématiques et texturales de l'écriture manuscrite, en lien avec des biomarqueurs cliniques connus.

#### 6.3.1.1 Caractéristiques visuelles (spirale)

À partir d'une spirale manuscrite scannée, des altérations fines (micro-tremblements, irrégularités locales, fragmentation du trait) imperceptibles à l'œil nu mais révélatrices d'une atteinte graphomotrice précoce. Neuf caractéristiques standardisées **[124]** sont extraites pour quantifier objectivement les anomalies du mouvement.

Après le prétraitement on estime le centre c (x,y) de la spirale et on aligne le tracé manuscrit (HT) sur un gabarit de référence (ET) par similitude (translation, rotation, échelle)

On travaille ensuite en coordonnées polaires et on échantillonne uniformément l'angle :

$$\{\boldsymbol{\theta_i}\}_{i=1..n}, \boldsymbol{r_{HT}(\theta_i)} = \|\mathbf{p}_{\mathrm{HT}}(\theta_i) - \mathbf{c}\|, r_{\mathrm{ET}}(\theta_i) = \|\mathbf{p}_{\mathrm{ET}}(\theta_i) - \mathbf{c}\|. \qquad (12)$$

On définit l'erreur radiale :

$$\boldsymbol{e_i} = r_{\mathrm{HT}}(\theta_i) - r_{\mathrm{ET}}(\theta_i), \quad e^- = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} e_i \qquad (13)$$

- **RMS (Root Mean Square)**

Mesure l'écart quadratique moyen entre le tracé du patient et la spirale de référence. Indique la déviation globale et la précision du mouvement.

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} e_i^2} \qquad (14)$$

- **Écart Maximal (Δmax)**

Valeur absolue maximale de l'écart radial. Capture la pire erreur de trajectoire, souvent liée à un tremblement sévère ou une saccade.

$$\mathbf{\Delta_{max}} = \max(|e_i|) \qquad (15)$$

❖ **Écart Minimal (Δmin)**

Valeur absolue minimale de l'écart radial. Donne une indication des moments où le contrôle moteur était le plus proche de la normale.

$$\mathbf{\Delta_{min}} = \min(|e_i|) \qquad (16)$$

❖ **Écart-Type des Écarts Radiaux (σ)**

Mesure la dispersion des écarts autour de leur moyenne. Quantifie l'irrégularité et la variabilité du tracé.

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(\mathrm{ei} - e^{-})^2} \qquad (17)$$

❖ **MRT (Mean Relative Tremor)**

Estime l'amplitude moyenne du tremblement en calculant la variation moyenne du rayon sur de courtes distances. Où d est un décalage (lag) fixé, souvent choisi pour capturer les oscillations haute fréquence

$$MRT = \frac{1}{N-d}\sum_{i=d}^{N}|\,r_i - r_{i-d}| \qquad (18)$$

❖ **Maximum de la Variation du Rayon (Max ET)**

Valeur maximale de la variation instantanée du rayon. Identifie la pire secousse ou oscillation dans le tracé.

$$\mathbf{Max\ ET} = \max(|r_i - r_{i-d}|) \qquad (19)$$

❖ **Minimum de la Variation du Rayon (Min ET)**

Valeur minimale de la variation instantanée du rayon. Indique les périodes de mouvement le plus stable.

$$\mathbf{Min\ ET} = \min(|r_i - r_{i-d}|) \qquad (20)$$

❖ **Écart-Type de la Variation du Rayon (Std ET)**

Mesure la variabilité de la variation du rayon. Quantifie l'irrégularité du tremblement.

$$ET = \frac{1}{N-d}\sum_{i=d}^{N} |r_i - r_{i-d}| \qquad (21)$$

$$Std\ ET = \sqrt{\frac{1}{N-d}\sum_{i=1}^{N}(|r_i - r_{i-d}| - ET^2)} \qquad (22)$$

❖ **Nombre de Croisements (Zero-Crossings)**

Compte le nombre de fois que l'écart radial change de signe. Mesure l'oscillation autour de la ligne de référence.

$$Crossings = \sum_{i=1}^{N-1} 1\,\mathrm{sgn}(e_i) \neq \mathrm{sgn}(e_{i+1})] \qquad (23)$$

Où 1est la fonction indicatrice (1 si la condition est vraie, 0 sinon) et sgn est la fonction signe.

### 6.3.1.2 Caractéristiques écriture

L'extraction s'effectue à partir des images binarisées et segmentées selon les unités pertinentes (ligne, mot, sous-mot), conformément au pipeline décrit précédemment. Chaque caractéristique est associée à une catégorie fonctionnelle, une méthode d'extraction spécifique et une interprétation clinique.

Nous distinguons quatre grandes familles de caractéristiques : spatiales, texturales, morphologiques, et cinématiques indirectes. Ci-dessous, nous détaillons les principales caractéristiques extraites, avec les formules associées lorsque cela est pertinent **[125]**.

**a. Catégorie spatiale**

Les caractéristiques spatiales regroupent un ensemble de mesures liées à la géométrie globale et la structure de l'écriture manuscrite. Elles décrivent la manière dont les unités linguistiques sont disposées dans l'espace d'écriture. Ces indices structurels traduisent directement l'organisation motrice et la planification spatiale du geste graphique, souvent altérées chez les patients atteints de la MP.

Ces paramètres sont particulièrement sensibles aux troubles moteurs fins comme la micrographie, la rigidité, ou les perturbations de la coordination œil-main. Ils offrent ainsi une base précieuse pour le dépistage précoce de perturbations neuromotrices.

• **Taille d'écriture** : dans le cadre de l'analyse des altérations manuscrites associées à la MP, la taille d'un mot ou d'un segment écrit constitue un biomarqueur géométrique essentiel, en particulier pour la détection de la micrographie. Celle-ci se manifeste par une réduction progressive ou globale des dimensions de l'écriture. Pour quantifier ces variations, plusieurs mesures ont été extraites à partir des boîtes englobantes (bounding boxes) des mots segmentés.

Taille verticale (hauteur) : Elle correspond à la différence entre les coordonnées verticales extrêmes du contour manuscrit

$$\boldsymbol{T_v} = \max(y_{\text{contour}}) - \min(y_{\text{contour}}) \quad (24)$$

Taille horizontale (largeur) : Elle représente l'étendue horizontale du mot

$$\boldsymbol{T_h} = \max(x_{\text{contour}}) - \min(x_{\text{contour}}) \quad (25)$$

Surface estimée (aire approximative) : La surface couverte par l'écriture est approchée par le produit des dimensions de la boîte englobante

$$S = \boldsymbol{T_v} \times \boldsymbol{T_h} \quad (26)$$

Cette mesure est particulièrement pertinente pour évaluer le degré de compression spatiale de l'écriture.

Taille globale normalisée : Afin de permettre des comparaisons inter-sujets, une mesure synthétique de taille globale est calculée selon la norme euclidienne des deux dimensions, puis normalisée par une constante de référence (moyenne sur une population témoin ou sur la première ligne manuscrite du même sujet) :

$$T_{glob} = \frac{\sqrt{Tv^2 + Th^2}}{T_{réf}} \quad (27)$$

• **Espacement inter-mots** : constitue une caractéristique géométrique pertinente dans l'analyse de l'écriture manuscrite, notamment dans le contexte du diagnostic précoce de la MP. Une perte de régularité, une réduction excessive de l'espacement ou au contraire une séparation anormale peuvent refléter des altérations du contrôle moteur, une désorganisation cognitive ou une bradykinésie.

L'espacement entre deux mots successifs Mi et Mi+1 est défini comme la distance

horizontale entre le bord droit du mot Mi et le bord gauche du mot Mi+1, soit :

$$E_i = x_{left}^{(i+1)} - x_{right}^{(i)} \quad (28)$$

Où :

- $x_{\text{left}}^{(i+1)}$ représente l'abscisse du pixel le plus à gauche du mot Mi+1,
- $x_{\text{right}}^{(i)}$ celle du pixel le plus à droite du mot Mi.

L'espacement moyen sur une ligne peut être calculé comme :

$$\bar{E} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} E_i \quad (29)$$

Où N est le nombre total de mots détectés sur la ligne.

Ce paramètre traduit la régularité spatiale de l'écriture et peut refléter des altérations subtiles liées au contrôle moteur fin, à la coordination gestuelle ou à la fluidité cognitive.

• **Stabilité de la ligne de base :** un indicateur essentiel pour l'analyse de l'écriture manuscrite, particulièrement dans un contexte de détection précoce de troubles moteurs tels que la MP. Elle permet d'évaluer la capacité du scripteur à maintenir une trajectoire d'écriture rectiligne, ce qui reflète directement la stabilité posturale et le contrôle neuromoteur du geste graphique.

Dans le cas de patients parkinsoniens, une instabilité de la ligne de base se manifeste souvent par des oscillations irrégulières, des descentes ou montées soudaines du tracé, causées par des tremblements, une rigidité ou une hypokinésie. Ce critère se révèle ainsi comme un biomarqueur graphique potentiellement sensible à ces altérations.

Soit yi la coordonnée verticale de la base du mot i, détectée via l'extrémité inférieure de son bounding box. Sur une ligne donnée, on considère un ensemble de N mots.

La moyenne verticale des bases des mots :

$$\bar{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} yi \quad (30)$$

L'écart-type des positions verticales (indice de fluctuation de la ligne de base) :

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}(y_i - \bar{y})^2} \quad (31)$$

Où

N est le nombre total de mots détectés sur la ligne.

Un faible écart-type indique une bonne stabilité, tandis qu'un écart-type élevé traduit une instabilité potentielle liée à des perturbations du contrôle moteur fin.

**b. Catégorie texture**

Dans le cadre de l'analyse de l'écriture manuscrite en tant que biomarqueur précoce de la MP, les caractéristiques de texture revêtent une importance particulière. Contrairement aux descripteurs géométriques et morphologiques, qui renseignent sur la forme globale et la structure des mots ou des lignes, les descripteurs texturaux explorent la microstructure du tracé : densité de pixels, uniformité locale, rugosité des contours, ou encore distribution d'intensité. Ces éléments traduisent directement la qualité neuromusculaire du geste, permettant d'identifier des perturbations motrices imperceptibles à l'œil nu.

Parmi les dimensions les plus sensibles à ces altérations figurent la variation locale de pression, l'instabilité du trait, ou encore l'irrégularité graphique toutes reflétant des symptômes typiques du syndrome parkinsonien tels que l'hypokinésie, le tremor ou la rigidité. Dans ce contexte, une attention particulière est portée à l'estimation indirecte de la pression, à travers des indicateurs comme l'intensité moyenne des pixels et l'épaisseur du trait, qui s'avèrent corrélés à la perte de fluidité et à la diminution de l'amplitude des mouvements chez les patients atteints.

- **Intensité moyenne du tracé :** est un indicateur indirect de la pression exercée par le scripteur lors de l'écriture. Dans une image en niveaux de gris, cette intensité reflète la densité locale de l'encre numérisée : un tracé plus sombre suggère une pression plus forte, tandis qu'un tracé plus clair est généralement associé à une pression réduite ou irrégulière. Chez les patients atteints de la MP, on observe fréquemment une hypokinésie, se traduisant par une réduction de l'amplitude motrice et une pression d'écriture affaiblie, parfois fluctuante.

Ce paramètre est donc particulièrement utile pour détecter les phénomènes de micrographie et de perte d'engagement moteur au cours de l'écriture. L'intensité moyenne est calculée à partir des régions actives du tracé manuscrit, c'est-à-dire les pixels noirs (ou

sombres) dans l'image en niveaux de gris après binarisation inversée. Il est essentiel d'exclure l'arrière-plan afin d'obtenir une estimation fiable, non biaisée par les zones blanches.

Soit une image en niveaux de gris I(x,y) de dimensions H×W et T⊂{(x,y)} l'ensemble des pixels appartenant au tracé (non-blancs), alors l'intensité moyenne du tracé est donnée par:

$$\boldsymbol{\mu_I} = \frac{1}{|\mathcal{T}|} \sum_{(x,y)\in\mathcal{T}} I(x,y) \qquad (32)$$

Où :

- I(x,y) est la valeur d'intensité du pixel à la position (x,y) (sur une échelle de 0 à 255),
- |T| est le nombre total de pixels du tracé,
- Une valeur plus faible de μI traduit un tracé plus sombre, donc potentiellement une pression plus forte.

Interprétation dans le cadre du Parkinson

- Valeurs faibles → Tracés plus foncés → pression normale ou excessive
- Valeurs élevées → Tracés pâles → pression faible, hypokinésie, micrographie
- Forte variabilité locale → tremblement, instabilité du contrôle moteur

- **Épaisseur du trait :** manuscrit constitue un indicateur pertinent de l'état neuromoteur du scripteur. Chez les patients atteints de la MP, on observe fréquemment une écriture anormalement fine, fragmentée ou irrégulière, symptôme typique de la micrographie et d'une perte de pression d'écriture. Pour capturer cette altération, nous avons recours à une estimation numérique de l'épaisseur moyenne du tracé, appliquée sur les images binarisées de l'écriture.

La méthode repose sur une analyse morphologique par squelettisation **[126]**, suivie d'un calcul de distance au contour. Le processus peut être décrit comme suit :

- **Squelettisation :** L'image binaire est réduite à un squelette unipixel du tracé manuscrit, représentant l'axe médian de chaque trait. Cette opération permet de normaliser la structure tout en conservant la forme géométrique globale.
- **Mesure des distances locales :** Pour chaque point du squelette, on calcule la distance euclidienne minimale jusqu'au bord du tracé (i.e., jusqu'à un pixel de valeur nulle). Cette distance correspond à la moitié de l'épaisseur locale du trait à cet endroit.

- **Doublement et moyenne :** L'épaisseur locale est obtenue en doublant cette distance. On effectue ensuite la moyenne sur l'ensemble des points du squelette pour obtenir une mesure globale et robuste de l'épaisseur du tracé.

La formulation mathématique de cette caractéristique est la suivante :

$$\text{épaisseur moyenne} = \frac{2}{N}\sum_{i=1}^{N} d_i \qquad (33)$$

Où

- di est la distance du i-ème point du squelette au bord du tracé.
- N est le nombre total de points du squelette.

La mesure de l'épaisseur moyenne du trait permet une quantification fine de la pression manuscrite exercée, offrant un marqueur indirect mais fiable pour la détection des troubles moteurs précoces associés à la MP.

• **Rugosité du contour** : mesure la variabilité locale de l'orientation du tracé manuscrit, traduisant les oscillations involontaires (tremor) et les irrégularités fines du geste. Elle s'avère particulièrement sensible aux perturbations motrices caractéristiques de la MP, qui se manifestent par des vibrations rapides et erratiques du stylo.

- Extraction du contour : À partir de l'image binaire du tracé manuscrit, on détecte les pixels constituant le contour externe.
- Échantillonnage des orientations : le contour, modélisé comme une séquence ordonnée de points {pi}i=1 …. M, est découpé en petits segments. Pour chaque segment de deux points consécutifs (pi, pi+1), on calcule l'orientation locale :

$$\boldsymbol{\theta_i} = \arctan 2(y_{i+1} - y_i, x_{i+1} - x_i). \qquad (34)$$

- Variabilité angulaire : La rugosité est quantifiée par la moyenne des écarts absolus entre orientations successives :

$$\boldsymbol{R} = \frac{1}{M-1}\sum_{i=1}^{M-1} |\theta_{i+1} - \theta_i| \qquad (35)$$

Une valeur de R élevée indique des variations rapides de direction, typiques d'un tremblement moteur. Chez les patients atteints de la MP, la perte de contrôle moteur fin se manifeste souvent par des tremblements rapides qui induisent des irrégularités directionnelles dans le tracé manuscrit. La rugosité du contour permet donc de :

- Capturer objectivement ces micro-perturbations,
- Quantifier la fréquence et l'amplitude des oscillations à l'échelle locale,
- Et de faire le lien entre forme du trait et état neuromoteur du sujet.

• **Entropie locale :** est une mesure statistique qui évalue la complexité et la variabilité de la distribution des pixels dans des régions restreintes de l'image. Elle reflète le niveau de désorganisation du tracé manuscrit à l'échelle microstructurale, ce qui en fait un indicateur sensible aux perturbations motrices fines, telles que l'instabilité gestuelle, typique de la MP. L'estimation repose sur une division locale de l'image en sous-régions, appelées *patches* ou *blocs*, sur lesquelles l'entropie est calculée individuellement. Le processus suit les étapes suivantes :

- Préparation de l'image : L'image manuscrite est transformée en échelle de gris (si ce n'est pas déjà fait), puis éventuellement lissée pour stabiliser les variations excessives de contraste non informatives.
- Fenêtrage local : L'image est divisée en fenêtres non chevauchantes (ou partiellement chevauchantes) de taille fixe, typiquement w×w, où w est un paramètre empirique (ex. : w=16 ou 32pixels).
- Calcul de l'entropie pour chaque patch : Pour chaque fenêtre Wk on calcule l'entropie Hk à partir de l'histogramme de niveaux de gris local :

$$\boldsymbol{H_k} = -\sum_{i=0}^{255} p_i \cdot \log_2(p_i) \qquad (36)$$

Où :

Pi représente la probabilité (fréquence relative) d'observer le niveau de gris iii dans le patch Wk. L'entropie est exprimée en bits.

- Agrégation globale **:** L'entropie locale globale de l'image est obtenue par :

$$H_{local} = \frac{1}{k}\sum_{R=1}^{k} H_k \qquad (37)$$

K est le nombre total de fenêtres.

Une entropie élevée traduit une forte hétérogénéité locale : tracé tremblé, déviations

irrégulières, motifs désorganisés. Alors qu'une entropie faible suggère une écriture plus stable et homogène, typique d'un contrôle moteur préservé. L'entropie locale capture de manière implicite : La désorganisation du mouvement graphique (courbes instables, micro-hésitations), les irrégularités de pression non uniformes, et les effets de micrographie désordonnée dans les formes avancées de la pathologie. Elle constitue ainsi un biomarqueur quantitatif indirect mais puissant des altérations motrices précoces associées à la MP.

### c. Catégorie forme

Dans l'analyse de l'écriture manuscrite appliquée au dépistage de la MP, la forme globale du tracé constitue un niveau d'observation essentiel. Contrairement aux caractéristiques locales (comme la texture ou l'épaisseur du trait), qui capturent des irrégularités fines du mouvement, les caractéristiques de forme globale s'intéressent à la structure morphologique générale des unités graphiques.

Ces descripteurs visent à quantifier l'organisation spatiale, la régularité, ainsi que la cohérence géométrique de l'écriture à un niveau macroscopique. Toute déviation dans la silhouette ou la stabilité des formes peut refléter des altérations motrices centrales : perte de fluidité, micrographie progressive, déformations induites par des tremblements ou rigidités musculaires.

• **Silhouette du mot** : La forme globale d'un mot manuscrit — souvent désignée comme sa silhouette — offre une représentation synthétique de son organisation spatiale et de la fluidité de son tracé. Cette représentation permet de capter, en un seul objet géométrique, des déformations macroscopiques révélatrices de troubles moteurs tels que la micrographie, la rigidité, la perte de coordination ou le tremblement. Dans le cadre de cette étude, l'analyse de la silhouette vise à capturer les altérations structurelles fréquemment observées chez les patients atteints de la MP.

Les contours du mot sont extraits automatiquement à l'aide de l'algorithme de Canny, déjà appliqué en phase de prétraitement. À partir de ces contours, deux représentations complémentaires sont exploitées : Le contour externe réel, qui suit fidèlement les irrégularités du tracé. L'enveloppe convexe, une forme simplifiée englobant tous les points du contour, insensible aux petites fluctuations.

- Construction de l'Enveloppe Convexe : L'enveloppe convexe d'un contour est définie comme le plus petit polygone convexe contenant tous les points du contour $C=\{(x1,y1),\ldots,(xn,yn)\}$. Formellement :

$$\boldsymbol{H} = \text{Conv}(C) = \min\{P \subset \mathbb{R}^2 \mid C \subseteq P, P \text{ convexe }\} \quad (38)$$

- Descripteurs Dérivés : Trois indicateurs principaux sont extraits à partir du contour réel (C) et de son enveloppe convexe (H) :
- Compacité (Solidity) : elle mesure à quel point le tracé occupe l'espace défini par son enveloppe. Une écriture fragmentée ou désorganisée (tremblements, traits incomplets) entraîne une faible compacité :

$$\textbf{Solidity} = \frac{\text{Aire du contour}}{\text{Aire de l'enveloppe convexe}} = \frac{A_C}{A_H} \quad (39)$$

- Indice de convexité (Convexity) : il reflète la complexité géométrique du tracé en comparant la longueur du contour réel à celle de l'enveloppe. Plus ce rapport est élevé, plus le tracé est irrégulier :

$$\textbf{Convexity} = \frac{\text{Périmètre du contour}}{\text{Périmètre de l'enveloppe}} = \frac{P_C}{P_H} \quad (40)$$

- Complexité normalisée (périmètre relatif) : ce descripteur exprime la longueur du tracé par rapport à la taille globale de sa forme, pour détecter des micro oscillations fines ou des tracés trop complexes :

$$\textbf{Périmètre relatif} = \frac{PC}{\sqrt{A_H}} \quad (41)$$

Ces trois indicateurs sont calculés automatiquement et constituent une base d'analyse robuste pour la quantification des déformations macroscopiques et des irrégularités structurelles du tracé.

Une silhouette désorganisée, peu compacte et à l'indice de convexité élevé est fréquemment observée chez les patients atteints de Parkinson. Ces altérations globales, qui ne sont pas toujours visibles à l'œil nu, peuvent être quantifiées et détectées grâce à ces mesures. Ainsi, l'analyse de la silhouette du mot devient un marqueur indirect de la perte de fluidité motrice, de l'instabilité gestuelle ou des effets du tremblement sur la macro-structure de l'écriture.

- **Variation intra-mot :** désigne l'irrégularité verticale des tracés au sein d'un même mot. Elle permet d'évaluer le manque de régularité dans l'écriture, un symptôme souvent observé chez les patients parkinsoniens en raison de troubles neuromoteurs tels que la micrographie progressive, les tremblements, ou l'instabilité de la pression.

Contrairement à la taille globale, qui évalue la silhouette externe du mot dans son ensemble, la variation intra-mot s'intéresse aux fluctuations locales de hauteur à l'intérieur du mot, lettre par lettre ou fragment par fragment. Pour mesurer cette variation, on applique une méthode basée sur un fenêtrage glissant (sliding window) qui parcourt horizontalement le mot en découpant des sous-régions de largeur fixe. Dans chaque fenêtre, on calcule la hauteur locale du tracé, définie comme la différence entre les coordonnées verticales extrêmes du contour dans cette région

Soit une image binarisée d'un mot, et soit wi une fenêtre glissante de largeur W centrée en xi. La hauteur locale dans cette fenêtre est notée :

$$\boldsymbol{h_i} = \max_{(x,y)\in w_i} y - \min_{(x,y)\in w_i} y \qquad (42)$$

Une fois toutes les hauteurs h1,h2,…,hN, extraites sur les N fenêtres couvrant le mot, on calcule l'écart-type de ces valeurs, noté σh, afin de quantifier l'instabilité verticale :

$$\sigma_h = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(h_i - \bar{h})^2} \qquad (43)$$

Une valeur élevée de σh indique une fluctuation importante de la hauteur locale au sein du mot, ce qui peut refléter une perte de régularité du geste graphique, typique chez les patients atteints de Parkinson.

Chez les sujets sains, l'amplitude verticale des lettres tend à rester constante tout au long du mot. À l'inverse, chez les patients parkinsoniens, des variations progressives ou aléatoires de la taille des lettres peuvent être observées, traduisant des difficultés à maintenir un contrôle moteur homogène. La micrographie progressive, en particulier, se manifeste par une diminution progressive de la hauteur des lettres.

Ces mesures offrent un aperçu global de la qualité motrice et de la régularité du geste graphique, fournissant des indices précieux pour la détection des troubles neuromoteurs typiques de la MP.

### 6.3.2 Extraction automatique des caractéristiques manuscrites

L'extraction automatique des caractéristiques à partir des données manuscrites repose sur la capacité des modèles d'apprentissage profond à apprendre des représentations discriminantes sans intervention humaine explicite. Ce paradigme, fondé sur le feature learning, est particulièrement pertinent dans le cadre de la détection précoce de la MP, où les altérations sont souvent subtiles, non linéaires et difficiles à modéliser manuellement. Dans cette perspective, deux familles de méthodes ont été retenues, en cohérence avec les données

disponibles et les objectifs cliniques. Dans cette perspective, deux familles de méthodes ont été retenues, en cohérence avec les données disponibles et les objectifs cliniques : les modèles CNN, capables d'extraire automatiquement des motifs visuels discriminants à partir d'images,

### 6.3.2.1 Convolutional Neural Networks (CNN)

CNN constitue une classe d'architectures particulièrement adaptée à l'analyse d'images, en raison de leur capacité à extraire automatiquement des représentations hiérarchiques à partir des pixels bruts **[53]**. Dans le cadre de la détection précoce de la MP, les CNN sont utilisés pour analyser les images d'écriture manuscrite et de dessins (spirale, pentagone), afin d'identifier des altérations subtiles dans la structure, la texture et la fluidité du tracé.

Un CNN typique se compose d'une succession de couches :

• **Couches convolutionnelles (Conv)** : elles appliquent des filtres (ou noyaux) sur les entrées pour extraire des motifs locaux (edges, courbes, textures…).

$$f\left(\sum_{m=1}^{M}\sum_{u=1}^{h}\sum_{v=1}^{w} w_{u,v}^{(k)} x_{i+u,j+v}^{(m)} + b^{(k)}\right) \qquad (44)$$

Où W{u,v}^(k) est le noyau du filtre k, x l'image d'entrée, b^(k) le biais et f une fonction d'activation (ReLU le plus souvent).

• **Couches de pooling (MaxPooling ou AveragePooling)** : elles réduisent la dimensionnalité spatiale, tout en conservant l'information discriminante.

• **Couches entièrement connectées (Dense)** : elles permettent une classification finale ou l'extraction de descripteurs de haut niveau.

• **Couches de normalisation (BatchNorm)** et de régularisation (Dropout) sont souvent insérées pour stabiliser l'entraînement et éviter l'overfitting.

L'utilisation des CNN est motivée par leur capacité à détecter des altérations morphologiques et dynamiques propres à l'écriture parkinsonienne :

- Micrographie progressive détectable dans la réduction locale de l'intensité spatiale.

- Ruptures de fluidité modélisables comme des discontinuités visuelles.
- Irrégularités structurelles dans les dessins (pentagone, spirale), souvent subtiles mais récurrentes.

Ces éléments se traduisent naturellement par des motifs visuels que les CNN peuvent apprendre à distinguer, même en l'absence d'une formalisation explicite.

Dans notre travail, la stratégie d'apprentissage est adaptée à la nature du modèle et à la disponibilité des données. Pour les réseaux convolutifs, nous avons opté exclusivement pour une approche par transfert de connaissances, en exploitant des architectures pré-entraînées sur des bases massives comme ImageNet.

## 6.4 Approches méthodologiques développées

L'objectif principal de ce travail de recherche est de concevoir un système intelligent, robuste et interprétable pour la détection précoce de la MP à partir de données multimodales, incluant l'écriture manuscrite, les dessins, et les données cliniques. Pour répondre à cette problématique, nous avons conçu et expérimenté trois approches méthodologiques, chacune répondant à des besoins spécifiques en termes de précision, d'interprétabilité, de fusion des sources d'information, et de validation clinique.

Ces approches s'inscrivent dans une logique itérative et comparative, permettant d'évaluer différentes stratégies de traitement et d'analyse des données :

- **Approche 1 :** une méthode basée sur la fusion de modèles convolutionnels appliqués indépendamment sur les données d'écriture et de dessin, avec transfert learning, pour une exploitation efficace des images tout en réduisant les besoins en annotation.
- **Approche 2 :** un système de fusion multimodale intégrant des données visuelles (écriture, dessin) et des variables cliniques, avec des mécanismes d'attention croisée afin de modéliser les interactions entre les modalités.
- **Approche 3 :** une approche hybride symbolique-connexionniste, combinant une ontologie médicale encodant les connaissances cliniques et des règles formelles (SWRL), avec des modules d'apprentissage automatique supervisés, permettant à la fois interprétabilité et flexibilité adaptative.

Chacune de ces approches s'appuie sur des choix précis en matière de prétraitement, d'extraction des caractéristiques (manuelles ou automatiques), d'architecture modèle, et de

stratégie de validation. Elles seront présentées en détail dans les sections suivantes, en mettant en avant les fondements théoriques, les justifications techniques, les étapes de mise en œuvre, et les résultats obtenus.

### 6.4.1 Approche 1 — Unimodale CNN sur dessins

Cette approche pionnière propose une analyse unimodale des altérations graphomotrices dans la MP, exploitant exclusivement les dessins statiques comme fenêtre d'observation privilégiée des déficiences motrices précoces**[127]**. Notre méthodologie novatrice repose sur un paradigme délibérément minimaliste : des réseaux convolutifs analysent les dessins géométriques, en particulier les pentagones, avant une fusion hiérarchique raisonnée de leurs prédictions respectives.

Ce choix architectural répond à un double impératif scientifique. D'une part, il permet d'isoler la signature motrice pure en évitant les biais introduits par les confounders multimodaux. D'autre part, il établit un référentiel interprétable des patterns graphiques pathognomoniques spécifiques à la MP. Contrairement aux approches hybrides traditionnelles, notre solution offre l'avantage décisif de quantifier précisément la contribution discriminante intrinsèque de chaque classe de dessins, tout en préservant une transparence analytique souvent compromise dans les systèmes complexes.

La pertinence clinique de ce cadre minimaliste réside dans sa capacité unique à révéler des biomarqueurs graphomoteurs fins, potentiellement détectables avant l'émergence des symptômes cliniques majeurs. Cette caractéristique ouvre des perspectives prometteuses pour le développement d'outils de dépistage précoce non invasifs et accessibles.

Cette investigation systématique des corrélats graphiques de la neurodégénérescence parkinsonienne constitue une étape fondamentale et nécessaire avant toute intégration ultérieure de modalités complémentaires dans un système multimodal plus complexe.

#### 6.4.1.1 Préparation des données

Avant d’entamer les étapes d’analyse automatique, une phase essentielle de préparation des données a été mise en œuvre afin de garantir la qualité et la fiabilité des informations exploitées. Le corpus de données étant initialement constitué de productions manuscrites et graphiques réalisées sur support papier, une procédure rigoureuse de numérisation a été appliquée. Chaque feuille a été scannée avec une résolution élevée (300 dpi) et dans un format standardisé afin de préserver la fidélité des tracés, la finesse des traits, ainsi que les variations

subtiles de texture, indispensables à une analyse fine des biomarqueurs potentiels de la maladie.

Une fois numérisées, les images ont été soumises à un prétraitement visant à uniformiser les conditions d'analyse et à réduire les biais liés au bruit ou aux artefacts du processus de scan. Cette étape comprend notamment la conversion en niveaux de gris, la binarisation adaptative, la suppression du bruit, ainsi que la correction éventuelle de l'inclinaison du papier ou du tracé. L'objectif est ici d'extraire des représentations fidèles et exploitables, sans altérer les caractéristiques discriminantes liées à la pathologie étudiée.

Par ailleurs, une normalisation de la taille et du cadrage a été systématiquement effectuée pour les différents types de tâches (écriture libre, copie de texte, spirale, pentagone, etc.) afin de garantir la comparabilité inter-individuelle, tout en conservant les propriétés géométriques et spatiales propres à chaque production. Les contours des tracés ont ensuite été extraits, facilitant ainsi les étapes ultérieures de segmentation, de description morphologique et d'analyse fine.

Notons que, contrairement à certaines études basées sur des tablettes numériques, notre approche repose sur des données hors ligne, ce qui impose des choix méthodologiques particuliers pour l'extraction des caractéristiques statiques (texture, forme, espacement, pression estimée…). Malgré l'absence de signaux dynamiques (temps, vitesse, pression réelle), les données acquises conservent une richesse structurelle suffisante pour permettre une discrimination pertinente, notamment grâce à des traitements d'image avancés et des modèles d'apprentissage adaptés à ce type d'entrée visuelle.

Cette préparation minutieuse constitue un socle essentiel du pipeline global, garantissant l'homogénéité, la reproductibilité et la validité des analyses menées, aussi bien pour l'extraction de caractéristiques manuelles que pour l'apprentissage automatique à partir des images.

#### 6.4.1.2 Entraînement de modèles CNN

Afin d'exploiter pleinement les propriétés visuelles des dessins géométriques, en particulier les pentagones réalisés par les participants, trois architectures — VGG16, ResNet50 et InceptionV3 — ont été sélectionnées en raison de leurs capacités différenciées d'extraction de caractéristiques : détection hiérarchique des contours, apprentissage résiduel des micro-anomalies et capture multi-échelle des motifs complexes. L'objectif de cette approche est de combiner leurs forces respectives afin de générer une représentation robuste et discriminative des dessins de pentagones, servant de biomarqueur comportemental pour la détection de la MP.

Chaque modèle CNN a été initialisé avec des poids pré-entraînés sur la base de données ImageNet, garantissant ainsi une capacité préalable à extraire des caractéristiques visuelles génériques.

- **VGG16 — Détection hiérarchique des contours et symétries [128]**

Exploite une architecture hiérarchique à base de filtres convolutionnels 3×3 et de couches de pooling 2×2. Les premières couches détectent les contours et les bords, tandis que les couches plus profondes identifient les symétries globales et les proportions du pentagone. Ce modèle est particulièrement adapté pour la détection des asymétries et des tremblements locaux.

- **ResNet50 — Apprentissage profond avec connexions résiduelles [129]**

Introduit des connexions résiduelles qui permettent d'apprendre efficacement sur 50 couches de profondeur. Cette architecture est sensible aux micro-anomalies locales telles que les pauses infimes du tracé, les oscillations rythmiques ou les variations d'amplitude.

- **InceptionV3 — Extraction multi-échelle des motifs [130]**

Repose sur une analyse multi-échelle, combinant en parallèle des convolutions de tailles différentes (1×1, 3×3, 5×5). Cette capacité est essentielle pour capter des anomalies de nature hétérogène : tremblements fins (haute fréquence spatiale), déformations globales (basse fréquence), et distorsions intermédiaires au niveau des sommets.

Chacune de ces trois architectures CNN, VGG16, ResNet50 et InceptionV3, agit comme un extracteur de caractéristiques spécialisé, sensible à différents types d'altérations graphomotrices. VGG16 excelle dans la capture des déformations structurelles globales, ResNet50 est performant pour identifier les micro-anomalies du tracé, tandis qu'InceptionV3 analyse les motifs à plusieurs échelles simultanément.

Cependant, aucune de ces approches n'est complète à elle seule. En nous appuyant sur une stratégie de fusion de modèles, nous postulons que la combinaison de ces représentations complémentaires permettra de construire un vecteur de caractéristiques unifié, plus riche et plus robuste que ce que chaque modèle pourrait produire isolément. Cette synergie vise à améliorer la performance et la fiabilité du diagnostic en s'assurant de ne négliger aucune des signatures visuelles de la MP. Le choix de ces trois architectures ne repose pas uniquement sur leur complémentarité théorique. Une évaluation comparative détaillée de leurs performances individuelles est présentée au Chapitre 7, démontrant empiriquement l'intérêt de leur combinaison hiérarchique par rapport à l'utilisation d'un backbone unique.

### 6.4.1.3 Fusion hiérarchique et classification

- **Extraction et standardisation des représentations**

L'extraction des vecteurs de caractéristiques s'effectue via Global Average Pooling (GAP) appliqué aux cartes d'activation terminales de chaque réseau :

- VGG16 : vecteur de dimension 512
- ResNet50 : vecteur de dimension 2048
- InceptionV3 : vecteur de dimension 2048

Une normalisation Z-score est appliquée indépendamment à chaque représentation pour harmoniser les distributions statistiques inter-architectures.

$$\boldsymbol{z}' = \frac{z - \mu}{\sigma} \qquad (45)$$

- **Réduction dimensionnelle optimisée**

Face à la dimensionnalité élevée du vecteur concaténé (4608 dimensions), une Analyse en Composantes Principales (ACP) **[131]** est appliquée séparément à chaque représentation, conservant 95% de la variance expliquée :

$$\boldsymbol{z^{PCA}} = (z - \mu)\, Vk \;\text{ avec }\; EVR(k) \geq 95\%$$

- VGG16 : 512 → 128 dimensions
- ResNet50 : 2048 → 256 dimensions
- InceptionV3 : 2048 → 256 dimensions

Le vecteur fusionné final V_fusion ∈ ℝ^640 est obtenu par concaténation des représentations réduites.

Cette fusion précoce permet au classificateur d'exploiter à la fois les informations spécifiques à chaque backbone et leurs interactions croisées (ex. asymétrie globale + tremblement fin = indice diagnostique fort).

- **Classificateur neuronal multicouche**

Le vecteur fusionné est fourni à un **MLP [132]** :

- Couche d'entrée : 640→256, activation ReLU, BatchNorm, Dropout (0.3)
- Couche intermédiaire : 256→64, activation ReLU, Dropout (0.4), régularisation L2

(λ=0.01)

- Couche de sortie : 64→1, activation sigmoïde

Le modèle approxime :

$$\hat{\boldsymbol{p}} = g_\theta(V_{\text{fusion}}) \approx P(Y = 1 \mid V_{\text{fusion}})$$

### 6.4.1.4 Hyperparamètres

Pour chacun des backbones, un fine-tuning sélectif a été appliqué : les premières couches, déjà spécialisées dans la détection de caractéristiques visuelles fondamentales, sont gelées, tandis que les couches supérieures sont réentraînées afin de s'adapter aux spécificités pathologiques des dessins manuscrits.

L'entraînement de tous les modèles a suivi un protocole rigoureux et reproductible. Les réseaux ont été optimisés avec l'optimiseur AdamW **[133]**, utilisant un scheduler cosinus avec préchauffage linéaire pour ajuster dynamiquement le taux d'apprentissage. Une régularisation par weight decay et dropout **[134]** a été systématiquement appliquée pour contrer tout déséquilibre de classes, la fonction de perte (BCE) a été pondérée en fonction de la distribution des données. Un arrêt anticipé (early stopping) basé sur l'AUC-ROC de validation (patience=10 époques) a été utilisé pour prévenir le surapprentissage et garantir la sélection des meilleurs modèles. L'ensemble du processus a été rendu reproductible par la fixation des graines aléatoires.

### 6.4.1.5 Explicabilité

L'acceptabilité clinique exige que le système soit transparent et justifiable. Ainsi, un module d'explicabilité (XAI) a été intégré à plusieurs niveaux :

- **Grad-CAM** (Gradient-weighted Class Activation Mapping) **[135]**

Génère des cartes de chaleur indiquant les régions activées lors de la décision. Dans le cas des pentagones, cela permet de montrer au neurologue que le modèle a focalisé son attention sur un sommet irrégulier ou une arête tremblée.

- **SHAP (SHapley Additive exPlanations) [136]**

Basé sur la théorie des jeux coopératifs. Calcule la contribution marginale de chaque variable (ici, chaque backbone CNN et leurs dimensions) à la prédiction.
Permet de quantifier l'importance relative de VGG16 (symétries), ResNet50 (micro-anomalies) et InceptionV3 (multi-échelle) dans la décision finale.

Cette approche transforme le système initialement opaque en assistant diagnostique transparent, fournissant des explications vérifiables aux praticiens.

### 6.4.1.6 Discussion

L'approche proposée démontre des performances diagnostiques prometteuses, avec une capacité significative de discrimination entre sujets sains et patients atteints de la MP, basée exclusivement sur l'analyse des productions graphiques statiques. Cette stratégie unimodale met en lumière l'intérêt de la graphomotricité comme biomarqueur accessible et non invasif pour le dépistage précoce.

La fusion hiérarchique de VGG16, ResNet50 et InceptionV3 exploite efficacement leurs capacités différenciées : détection de contours (VGG16), apprentissage résiduel de micro-anomalies (ResNet50), et analyse multi-échelle (InceptionV3). Cette synergie produit une représentation riche et robuste des altérations graphomotrices parkinsoniennes. L'application de la ACP préserve l'information discriminante tout en réduisant la dimensionnalité (4608D → 640D), évitant la « malédiction dimensionnelle » et favorisant la généralisation du modèle sur des cohortes de taille limitée. Enfin, l'intégration de méthodes d'explicabilité transforme un système initialement opaque en assistant diagnostique compréhensible et exploitable par les cliniciens.

Malgré ces atouts, plusieurs limites subsistent. La taille réduite de la cohorte limite la robustesse statistique des conclusions, même si l'augmentation de données et la régularisation atténuent partiellement cet effet. L'utilisation conjointe de trois backbones CNN entraîne une charge computationnelle importante, ce qui peut restreindre une intégration en temps réel. Par ailleurs, les données exploitées étant hors-ligne, elles ne fournissent pas de signaux dynamiques (temps, vitesse, pression), privant le modèle de variables potentiellement discriminantes.

Des perspectives d'amélioration s'ouvrent. L'extension multimodale, combinant dessins statiques, signaux dynamiques et variables cliniques, permettrait d'enrichir la représentation des déficits. L'exploration d'architectures plus légères (MobileNet, EfficientNet) favoriserait une intégration en temps réel. Enfin, l'émergence des Transformers multimodaux offre une piste prometteuse pour renforcer la capacité d'intégration et d'interprétation.

La principale limite de cette approche unimodale est son incapacité à exploiter la richesse des données cliniques et des caractéristiques d'écriture. Pour pallier ce manque, notre seconde approche se concentrera sur la conception d'un système de fusion multimodale.

### 6.4.2 Approche 2 — Fusion multimodale par attention croisée

Cette approche vise à surmonter les limitations de vision partielle inhérente de l'approche unimodale en intégrant de manière synergique trois sources d'information complémentaires : (i) les motifs visuels subtils de la spirale, captés par un CNN ; (ii) les indices structurels stables de l'écriture manuscrite, extraits via des caractéristiques handcrafted ; et (iii) le contexte clinique global du patient **[137]**. L'innovation réside dans l'utilisation d'un mécanisme de co-attention asymétrique à pivot, qui place la modalité écriture au cœur du processus décisionnel, permettant au modèle d'ajuster dynamiquement l'importance relative de chaque source d'information. Pour illustrer notre architecture, la Figure 6.3 présente le flux complet des données, depuis les trois modalités en entrée jusqu'au classificateur final.

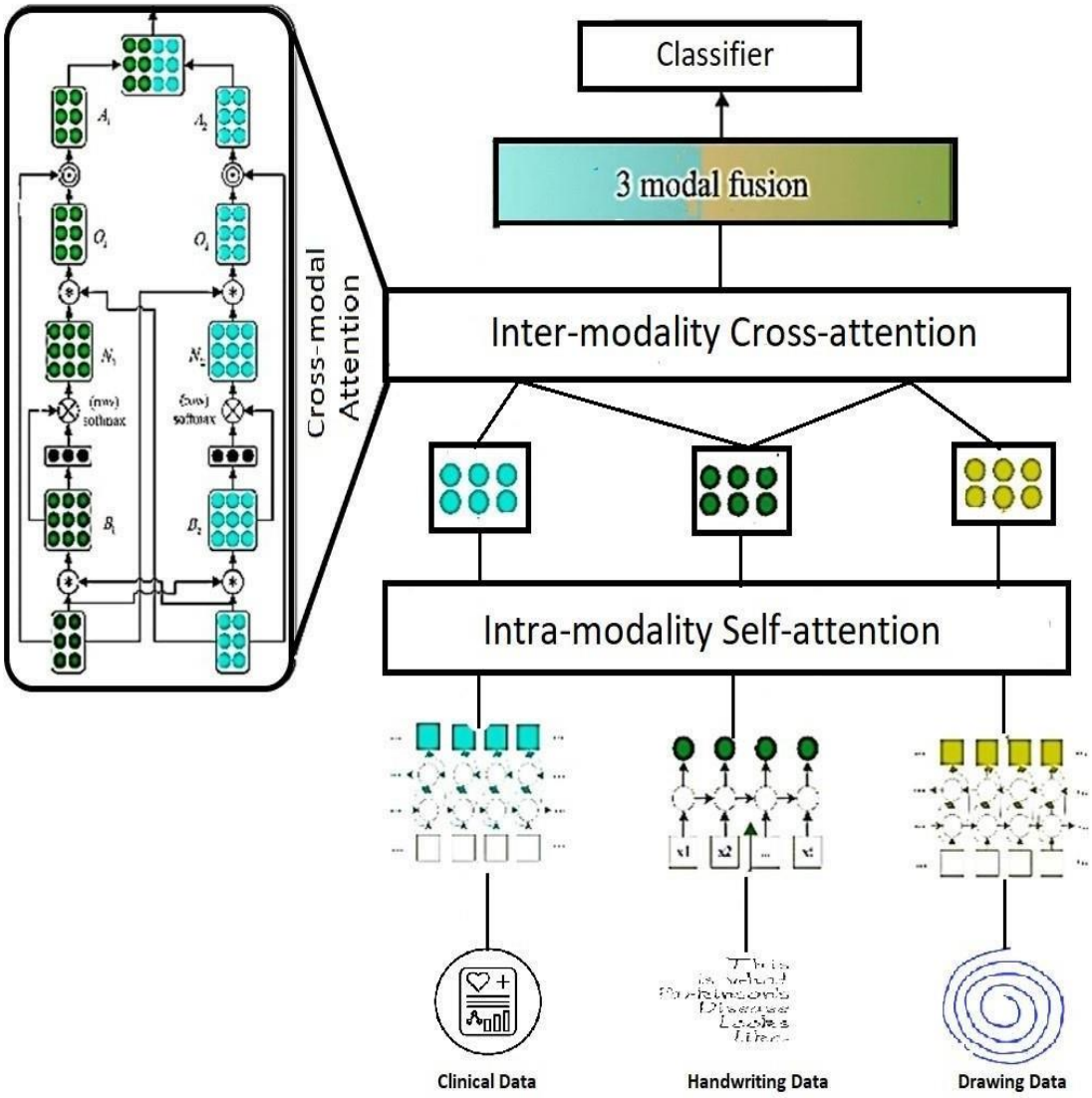


**Figure 6.3:** Schéma détaillé de l'architecture multimodale pour l'Approche 2

### 6.4.2.1 Modalités exploitées

Notre approche repose sur l'exploitation synergique de trois modalités hétérogènes et complémentaires, offrant une vision holistique de l'état neuromoteur du patient atteint de la maladie :

- Modalité Visuelle (Spirale Archimède) : Cette modalité capture des motifs graphomoteurs fins et des anomalies cinématiques souvent imperceptibles à l'œil nu, telles que les micro-tremblements, les irrégularités locales du tracé, les déformations caractéristiques et la variabilité de la pression. L'analyse de l'image permet une quantification objective de ces signes moteurs.
- Modalité Handcrafted (Écriture Manuscrite) : Cette modalité fournit des indices structurels

stables et directement interprétables sur le plan clinique, notamment la micrographie (réduction de la taille des lettres), l'espacement anormal entre les mots ou les lettres, l'inclinaison du trait (slant), et l'instabilité de la ligne de base. Ces caractéristiques offrent une mesure robuste et peu bruyante de l'atteinte motrice.

- Contexte Clinique : Cette modalité est indispensable pour contextualiser et interpréter les signes graphomoteurs. Elle intègre les scores standardisés, les variables démographiques (âge, sexe) et la latéralisation. Le contexte clinique permet de pondérer la pertinence pathologique d'une anomalie détectée. Ces variables forment le vecteur clinique, qui permet de pondérer la pertinence pathologique d'une anomalie détectée dans les autres modalités.

### 6.4.2.2 Auto-Attention Intra-Modale

Avant de modéliser les interactions entre les différentes modalités, chaque flux de données subit un traitement par un module d'auto-attention intra-modale **[55]** (Intra-modality self-attention). Le rôle de cette étape est de permettre au modèle d'identifier et de pondérer les éléments les plus saillants au sein de chaque modalité. Par exemple, pour une image de spirale, ce mécanisme peut accorder plus d'importance aux segments du tracé présentant un fort tremblement. Cette représentation affinée de chaque modalité est ensuite utilisée dans l'étape d'attention croisée.

### 6.4.2.3 Architecture Co-Attention Asymétrique à Pivot

L'architecture proposée vise à modéliser les interactions complexes entre les modalités visuelle, clinique et d'écriture via un mécanisme de co-attention **[138]**. Cette architecture proposée place la modalité écriture au centre du processus de décision, en en faisant le pivot qui orchestre la fusion des informations visuelles et cliniques. Ce positionnement ne repose pas sur des performances unimodales supérieures, mais sur une justification clinique forte : la micrographie constitue un marqueur moteur structurant et relativement stable de l'atteinte bradykinétique dans la MP. Contrairement aux anomalies de la spirale potentiellement influencées par des fluctuations motrices ou des artefacts, les altérations structurelles de l'écriture reflètent un déficit moteur global et persistant.

Le rôle de la modalité écriture est triple : (1) servir de base stable pour la prédiction, (2) moduler l'analyse de la spirale via l'attention, et (3) enrichir l'interprétation du contexte clinique.

- **Co-Attention Écriture→Visuel :**

L'écriture, caractérisée par sa micrographie ou son slant, dirige l'attention du modèle sur les régions de la spirale qui corroborent ces anomalies structurelles. La modalité écriture joue

le rôle de query tandis que la spirale fournit les **keys** et **values** :

$$\boldsymbol{Q} = \tilde{x}_{\text{ecr}} W_Q$$

$$K = \tilde{X}_v W_K$$

$$V = \tilde{X}_v W_V$$

$$z_{v|ecr} = \tilde{x}_{\text{ecr}} + \text{softmax}\left(\frac{QK^{\text{T}}}{\sqrt{d_k}}\right) V \qquad (46)$$

Zv|ecr ∈Rd est une représentation visuelle contextualisée par l'écriture, encodant les micro-tremblements, irrégularités et asymétries de la spirale qui sont pertinents au regard des indices graphomoteurs détectés dans l'écriture. La connexion résiduelle garantit que l'information de l'écriture est préservée dans la représentation fusionnée.

- **Co-Attention Écriture→Clinique (L'écriture enrichit l'interprétation clinique) :**

Les features d'écriture servent de filtre pour interpréter et pondérer les variables cliniques.

$$\boldsymbol{Q}' = \tilde{x}_{\text{ecr}} W'_Q$$

$$K' = \tilde{x}_c W'_K$$

$$V' = \tilde{x}_c W'_V$$

$$z_{c|ecr} = \tilde{x}_{\text{ecr}} + \text{softmax}\left(\frac{Q'K'^{\text{T}}}{\sqrt{d_k}}\right) V' \qquad (47)$$

Zc|ecr∈Rd est une représentation clinique re-pondérée à la lumière des indices d'écriture, ou les variables cliniques les plus cohérentes avec les observations graphomotrices reçoivent un poids d'attention plus élevé.

Cette architecture assure que :

- L'écriture est la colonne vertébrale de la décision
- La spirale vient étayer les hypothèses suggérées par l'écriture
- Le contexte clinique est réévalué en fonction des preuves tangibles fournies par l'écriture.

### 6.4.2.4 Fusion finale et prise de décision

À l'issue des modules de co-attention, chaque modalité est représentée par un vecteur

latent contextuel:

$$z_v \in \mathbb{R}^{d_v}(v \text{ isuel })$$

$$z_c \in \mathbb{R}^{d_c}(c \text{ linique })$$

$$z_{ecr} \in \mathbb{R}^{d_{ecr}}(ecr \text{ écriture })$$

Afin d'harmoniser les tailles, nous projetons ces vecteurs dans un espace commun de dimension d=128

$$\hat{z_v} = W_v z_v$$

$$\hat{z_c} = W_c z_c$$

$$\hat{z_{ecr}} = W_{ecr} z_{ecr}$$

$W_v \in \mathbb{R}\hat{}(d \times d_v)$ , $W_c \in \mathbb{R}\hat{}(d \times d_c)$, $W_{ecr} \in \mathbb{R}\hat{}(d \times d_{ecr})$

Il existe plusieurs stratégies de fusion. Nous avons retenu une fusion hiérarchique pondérée qui combine :

- **Concaténation simple**

Nous juxtaposons les représentations projetées pour conserver l'intégralité de l'information :

$$\boldsymbol{u} = [\hat{z_v}; \hat{z_c}; \hat{z_{ecr}}] \in \mathbb{R}^{3d}.$$

- **Pondération adaptative (Gating Network)**

La fiabilité des modalités pouvant varier (spirale floue, variables cliniques manquantes, etc.), un petit réseau de gating apprend des poids de confiance (λecr,λv,λc) qui re-pèsent chaque contribution :

$$\boldsymbol{\lambda} = \sigma\,(W_g u + b_g)$$

$$\boldsymbol{u^\star} = [\lambda_v \hat{z_v}; \lambda_c \hat{z_c}; \lambda_{ecr} \hat{z_{ecr}}].$$

Ainsi :

- Si les données cliniques sont bruitées → faible λc .
- Si la spirale montre clairement un tremblement → fort λv.
- L'écriture reste souvent stable → λecr joue un rôle d'ancrage.

- **Décision finale**

Le vecteur fusionné alimente ensuite une tête MLP compacte qui produit la probabilité de MP :

$$\boldsymbol{h} = \mathrm{ReLU}(\mathrm{LayerNorm}(W_1 u^* + b_1)) \xrightarrow{Dropout} \hat{\boldsymbol{y}} = \sigma(W_2 h + b_2), \hat{y} \in (0,1)$$

La fonction de perte utilisée est la Binary Cross-Entropy, adaptée aux problèmes de classification binaire avec sortie sigmoïde :

$$\mathcal{L} = -\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} [y_i \log(\hat{y}_i) + (1 - y_i)\log(1 - \hat{y}_i)]$$

### 6.4.2.5 Discussion

L'approche multimodale avec attention démontre une performance prédictive supérieure à l'approche unimodale, validant ainsi l'intérêt de fusionner des sources de données variées pour capturer la complexité de la MP. Cependant, cette performance s'accompagne de limite critique pour un déploiement clinique : Le mécanisme d'attention identifie quelles données sont importantes, mais ne fournit pas une explication sémantique ou un raisonnement médical compréhensible (e.g., "tremblement"). Cette limitation justifie pleinement le passage à une approche hybride (Section 6.4.3), qui vise à intégrer la puissance prédictive du deep learning à la transparence d'un raisonnement symbolique explicable, condition indispensable pour la confiance et l'adoption par les cliniciens.

## 6.4.3 Approche 3 — Système Hybride Symbolique–Connexionniste

Le diagnostic précoce de la MP repose sur l'identification fine de signaux moteurs et non moteurs souvent faibles et imperceptibles lors d'un examen clinique conventionnel. Les approches fondées sur l'apprentissage profond, présentées aux sections 6.4.1 (unimodale) et 6.4.2 (multimodale), ont démontré une efficacité significative pour détecter et exploiter ces signaux subtils à partir de données telles que les dessins (spirales), l'écriture et les données cliniques.

Cependant, ces modèles connexionnistes se caractérisent par leur opacité. La décision produite par un réseau de neurones convolutionnel ou par un mécanisme d'attention demeure une « boîte noire » ; son processus de raisonnement est difficile, voire impossible, à interpréter et à retracer. Cette absence de transparence constitue une barrière majeure à l'adoption clinique de ces outils, car un neurologue doit impérativement pouvoir comprendre pourquoi un patient est identifié comme suspect. Il est crucial d'identifier les facteurs cliniques, graphomoteurs ou cognitifs qui ont conduit à la décision pour évaluer la confiance dans le diagnostic et définir la prise en charge **[139],**

**[140].**

❖ **Limites des approches précédentes**

• **Approche unimodale :** exploite une modalité unique (dessin), mais ignore la richesse d'autres sources d'information. Elle donne une vision partielle de l'état du patient.

• **Approche multimodale avec attention :** permet de fusionner plusieurs modalités et de capter leurs interactions complexes. Cependant, elle demeure une boîte noire : le mécanisme d'attention ne fournit pas toujours une justification compréhensible en termes cliniques.

Ces limites soulignent la nécessité d'une méthodologie qui combine la puissance prédictive du machine learning avec la lisibilité des règles cliniques.

❖ **Objectif de l'approche hybride**

L'approche hybride symbolique–connexionniste proposée vise à dépasser ces limites en intégrant deux composantes complémentaires :

1. Symbolique (ontologie + règles floues) : elle encode la connaissance médicale validée par les experts sous forme de concepts, relations et règles logiques. Cette composante garantit une base interprétable et conforme aux standards cliniques.
2. Connexionniste (réseaux neuronaux) : elle apprend automatiquement des représentations complexes dans les données multimodales, capturant des signaux subtils non explicitement décrits dans les règles.

   Ces deux composantes sont couplées dans un cadre unique :

   - Le réseau neuronal est guidé par la logique médicale (via une fonction de perte régularisée par les règles),
   - La prédiction finale résulte d'une fusion probabiliste entre le modèle d'apprentissage et le raisonnement symbolique.

### 6.4.3.1 Architecture globale de système hybride

La figure 6.4 présente l'architecture globale de notre approche hybride. Le système s'articule autour de six phases principales qui s'enchaînent logiquement depuis les données brutes jusqu'à l'exploitation clinique.

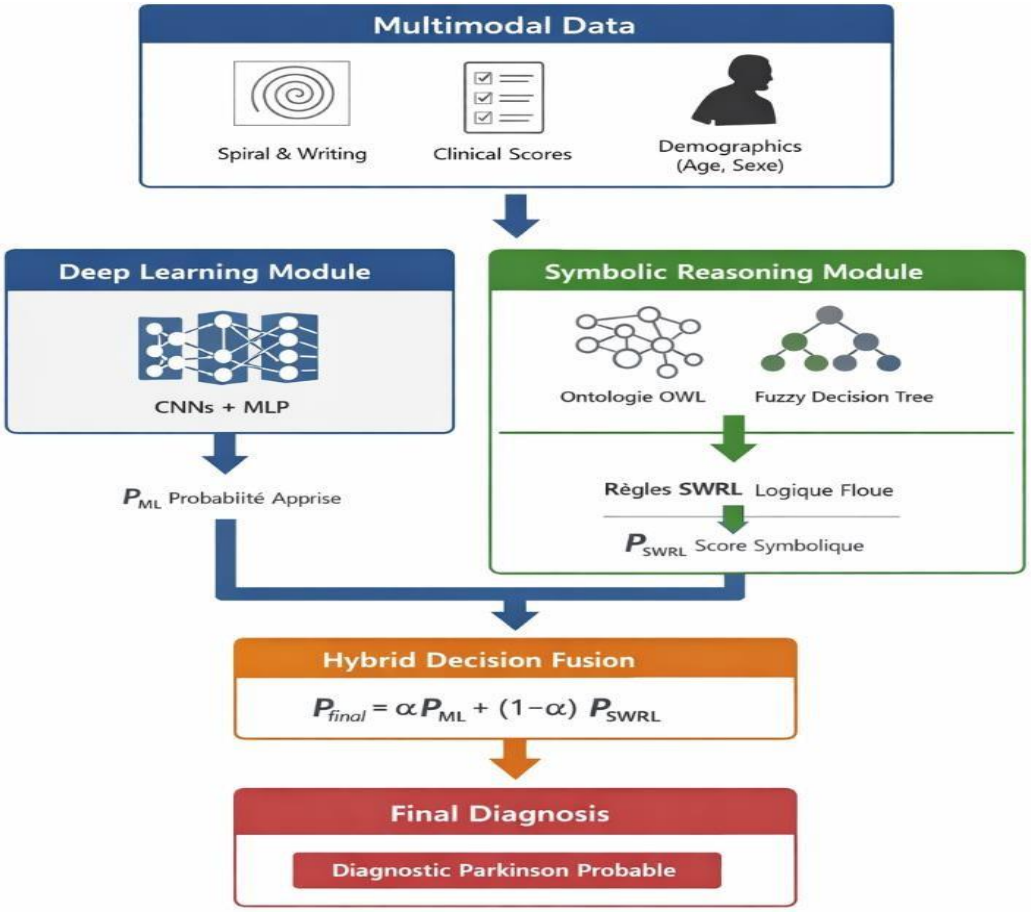


**Figure 6.4:** Architecture globale de l'approche hybride

### 6.4.3.2 Composante symbolique : Ontologie et règles floues

Pour pallier le manque de transparence des modèles purement data-driven, la première étape de notre approche consiste à formaliser le savoir expert dans un cadre interprétable par la machine. Cette modélisation repose sur deux piliers : une ontologie des concepts et un ensemble de règles d'inférence **[141], [142]**.

- **Ontologie médicale**

Cette section détaille la composante symbolique de l'Approche hybride symbolique–connexionniste : une ontologie médicale floue (CLPDO — ClinInk-PD Ontology). Elle formalise la connaissance médicale relative à la maladie de Parkinson dans un cadre logique rigoureux FuzzyOWL2 (Web Ontology Language), garantissant à la fois interopérabilité, cohérence logique et explicabilité clinique. Contrairement à une simple base de données descriptive, l'ontologie agit comme un système de représentation des connaissances, capable de relier les observations quantitatives issues des signaux graphomoteurs et des scores cliniques à des concepts médicaux interprétables par un neurologue en produisant des décisions traçables, auditables et cliniquement

justifiables.

Une ontologie constitue une représentation formelle des connaissances d'un domaine, organisée en concepts (classes), relations (propriétés) et instances (individus). Elle permet de décrire la sémantique des données de manière compréhensible par les machines et les humains.

L'objectif du CLPDO est de communiquer et de partager les connaissances sur la maladie de Parkinson sous une forme standardisée, et de faciliter l'exploration et la découverte de connaissances. De plus, pour la construction d'une vaste base de connaissances intégrative sur les maladies neurodégénératives, Le CLPDO englobe les aspects cliniques et non cliniques de la maladie et devrait faciliter la recherche d'informations sur les syndromes, le diagnostic et les symptômes de cette maladie.

CLPDO représente un ensemble de concepts clés propres au domaine de connaissances de la maladie de Parkinson, à travers différentes perspectives intégrées à l'ontologie. Les perspectives sont des superclasses racines qui organisent les concepts au sein d'un domaine de connaissances donné, tels qu'ils sont perçus et réalisés par les experts dans la réalité.

L'ontologie CLPDO est structurée en cinq modules conceptuels interconnectés. La Figure 6.5 en présente l'architecture générale :

- Patient : Entité centrale, liée à tous les autres concepts.
- TestClinique : Spécialisé en TestGraphique (spirale, écriture) et TestStandardise (UPDRS, MoCA).
- CaracteristiqueGraphique : Spécialisé en CaracteristiqueSpirale (RMS, Δmax, etc.) et CaracteristiqueEcriture (taille, espacement, etc.).
- Symptôme : organisé hiérarchiquement (moteur/non moteur)
- Diagnostic : conclusion diagnostique

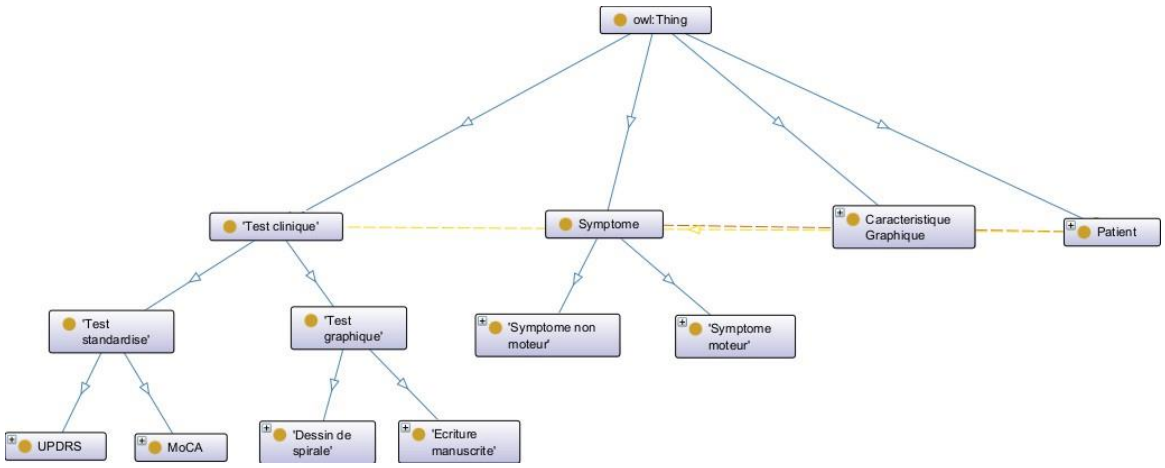


**Figure 6.5:** Architecture globale de l'ontologie CLPDO

Le diagramme de classes ci-dessous en présente la structure conceptuelle complète.

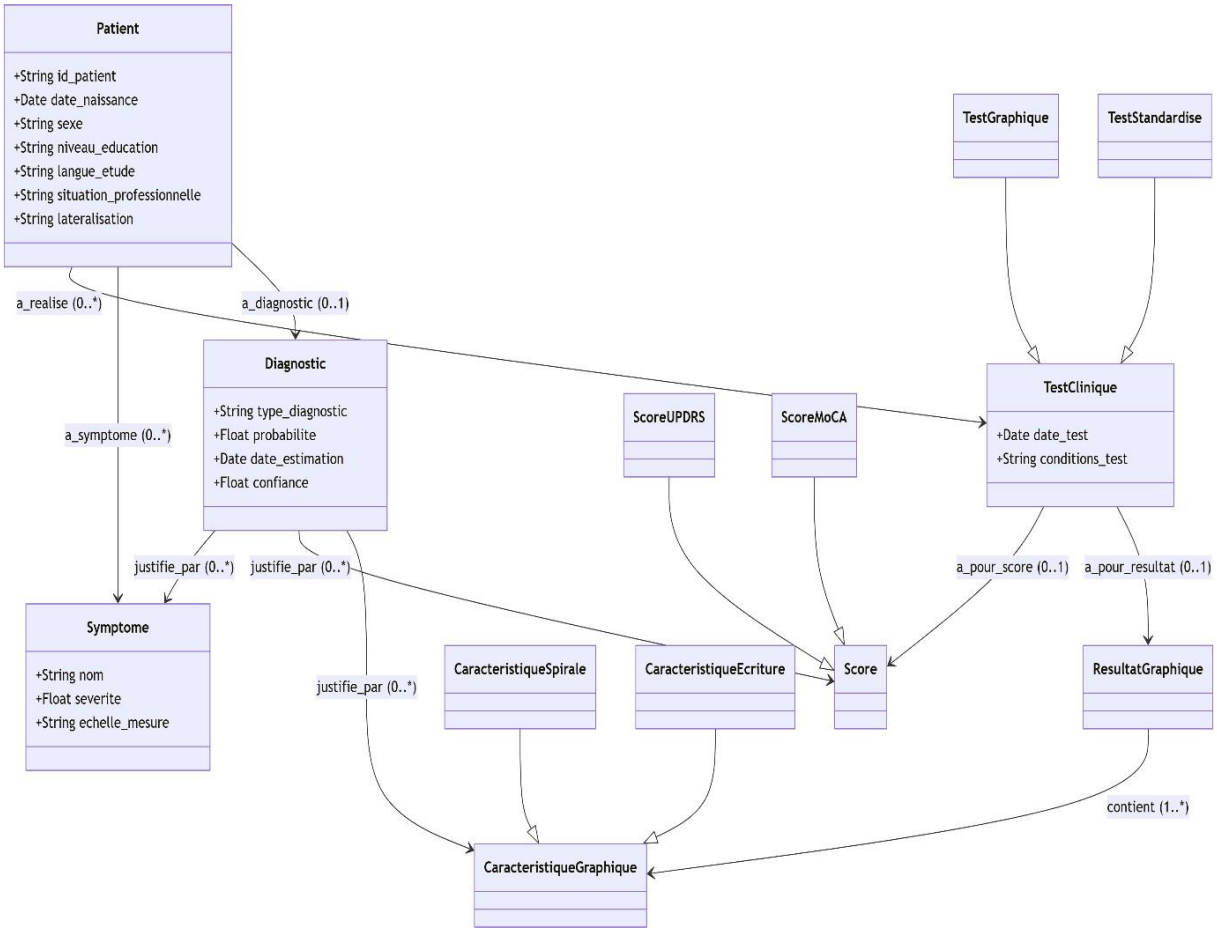


**Figure 6.6:** Diagramme de classes de la structure conceptuelle complète

Cette représentation hiérarchique permet d'organiser la connaissance médicale en un réseau sémantique exploitable par un raisonneur automatique. Elle assure également la compatibilité avec

les standards biomédicaux.

- **La Logique Floue Appliquée à CLPDO**

Dans la pratique médicale, les tests diagnostiques présentent des variations linguistiques impossibles à gérer avec des ontologies classiques. Le problème clinique : un patient avec Taille d'écriture = -0.179 est classé "absence de micrographie", alors qu'un patient avec -0.181 est classé "micrographie présente", bien que la différence soit infinitésimale et probablement inférieure à l'erreur de mesure. Cette discontinuité artificielle ne reflète pas la réalité médicale où les symptômes se manifestent graduellement sur un continuum. La logique floue résout ce problème en introduisant des degrés d'appartenance : au lieu de "micrographie présente = OUI ou NON", on dit "micrographie présente à 0% / 30% / 70% / 100%".

La logique floue généralise la logique classique en permettant des degrés de vérité intermédiaires entre 0 (faux) et 1 (vrai). Dans CLPDO, chaque variable clinique ou graphomotrice est modélisée comme une variable linguistique floue, associée à un ensemble de termes linguistiques (« Faible », « Modéré », « Élevé ») dont les frontières sont définies par des fonctions d'appartenance [**142], [143]**. Selon la nature clinique de chaque caractéristique, trois formes de fonctions d'appartenance sont employées :

– La fonction sigmoïde

La fonction sigmoïde est utilisée pour les concepts où l'appartenance augmente ou diminue progressivement sans seuil absolu. Elle modélise les variables cliniques dont le passage de « normal » à « pathologique » est continu. C'est le cas des scores cliniques comme l'UPDRS ou le MoCA.

**« UPDRS élevé »** :

$$\boldsymbol{\mu_{\mathbf{UPDRS}}}(\boldsymbol{v}) = \sigma\left(\frac{v - \tau_{\mathrm{U}}}{s_{\mathrm{U}}}\right) \tag{48}$$

**« MoCA faible »** :

$$\boldsymbol{\mu_{\mathbf{MoCA}}}(\boldsymbol{m}) = \sigma\left(\frac{\tau_{\mathrm{M}} - m}{s_{\mathrm{M}}}\right) \tag{49}$$

$$\boldsymbol{\sigma(x)} = \frac{1}{1 + e^{-x}} \tag{50}$$

Où

- σ(x) : la fonction sigmoïde logistique.
- v, m : Valeurs d'entrée (score UPDRS ou MoCA).

- τ : Seuil d'inflexion. Valeur autour de laquelle la notion devient plus vraie que fausse.

s : Paramètre de pente. Contrôle la raideur de la transition. Une faible valeur implique une transition abrupte bien qu'une valeur plus élevée modélise une transition douce, reflétant une plus grande incertitude inter-expert.

– Fonction Trapézoïdale

Une fonction trapézoïdale est utilisée pour modéliser un concept qui possède une plage de valeurs typiques (où μ=1), avec des décroissances linéaires vers des valeurs trop grandes ou trop petites. Elle est définie par quatre paramètres a ≤ b ≤ c ≤ d :

$$\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{trap}(\boldsymbol{x}\,;\,\boldsymbol{a},\boldsymbol{b},\boldsymbol{c},\boldsymbol{d})} = \boldsymbol{max}(\boldsymbol{min}\,(\frac{\mathrm{x}-\mathrm{a}}{\mathrm{b}-\mathrm{a}}, 1, \frac{\mathrm{d}-\mathrm{x}}{\mathrm{d}-\mathrm{c}})\,, 0) \qquad (51)$$

– Fonction Triangulaire

La fonction triangulaire est un cas particulier de la trapézoïdale (b = c). Elle est utilisée quand la valeur « pleinement pathologique » est concentrée autour d'un point précis

Application principale dans CLPDO : la micrographie marquée (Taille_PetiteTaille), dont le pic de certitude correspond à des lettres de hauteur très réduite (t ≤ t_bas), avec une transition linéaire vers des valeurs normales :

$$\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{micro}}\,(\boldsymbol{t}) = \begin{cases} 1, & t \le t_{\text{bas}} \\ \dfrac{t_{\text{haut}} - t}{t_{\text{haut}} - t_{\text{bas}}}, & t_{\text{bas}} < t < t_{\text{haut}} \\ 0, & t \ge t_{\text{haut}} \end{cases}$$

Où

- t : Taille moyenne des lettres normalisée.
- t_bas : Seuil bas**.** En-deçà de cette valeur, la micrographie est considérée comme certaine (μ = 1).
- t_haut : Seuil haut. Au-delà de cette valeur, l'écriture est considérée comme normale, donc la micrographie est absente (μ = 0).

Les neuf caractéristiques extraites de la tâche de dessin en spirale sont toutes continues et requièrent une fuzzification.

**Tableau 6.1:** les variables floues pour les caractéristiques de la spirale

| Caractéristique | Symbole | Type MF | Classes floues générées |
|---|---|---|---|
| **Root Mean Square** | RMS | Trapézoïdale | FaibleRMS / ElevéRMS |
| **Écart Maximal** | Δmax | Trapézoïdale | FaibleDeltaMax / ElevéDeltaMax |
| **Écart Minimal** | Δmin | Trapézoïdale | FaibleDeltaMin / ElevéDeltaMin |
| **Écart-Type Radiaux** | σ | Trapézoïdale | FaibleSigma / ElevéSigma |
| **Mean Relative Tremor** | MRT | Trapézoïdale (3 classes) | TremorFaible /TremorModéré / TremorSévère |
| **Max Variation Rayon** | Max ET | Trapézoïdale | FaibleMaxET / ElevéMaxET |
| **Min Variation Rayon** | Min ET | Trapézoïdale | FaibleMinET / ElevéMinET |
| **Zero-Crossings** | ZC | Trapézoïdale | RareZC / FréquentZC |
| **Écart-Type Variation** | Std ET | Trapézoïdale | FaibleStdET / ElevéStdET |

Les neuf caractéristiques d'écriture sont organisées en trois catégories sémantiques reflétant les dimensions complémentaires de la dégradation graphomotrice

**Tableau 6.2:** les variables floues pour les caractéristiques d'écriture

| Caractéristique | Type MF | Classes |
|---|---|---|
| **Taille** | Triangulaire-gauche | PetiteTaille / TailleNormale / GrandeTaille |
| **Espacement** | Trapézoïdale | EspacementRéduit /EspacementNormal / EspacementLarge |
| **Stabilité** | Trapézoïdale | FaibleStabilité / MoyenneStabilité / HauteStabilité |
| **Entropie locale** | Sigmoïde | FaibleEntropie / EntropieMoyenne / HauteEntropie |

| | | |
|---|---|---|
| **Pression** | Sigmoïde | FaiblePression / PressionMoyenne / FortePression |
| **Épaisseur** | Trapézoïdale | TraitFin / TraitMoyen / TraitEpais |
| **Rugosité** | Trapézoïdale | TraitLisse / TraitRugueux / TraitTrèsRugueux |
| **Silhouette-mot** | Sigmoïde | SilhouetteRégulière / SilhouetteIrrégulière |
| **Variation intra-mot** | Trapézoïdale | FaibleVariation / VariationModérée / ForteVariation |

- **Génération de règles par fuzzy arbre de décision (FDT)**

Dans le cadre de cette approche hybride symbolique–connexionniste, l'arbre de décision flou (Fuzzy Decision Tree – FDT) constitue un élément central du système explicable. Il agit comme un générateur de règles diagnostiques interprétables reliant les variables cliniques standardisées et les caractéristiques graphomotrices (features extraits des tâches d'écriture et de dessin de spirale) au statut diagnostique final du patient.

Contrairement à l'arbre de décision classique, qui utilise des seuils stricts et produit des décisions binaires, l'arbre de décision flou repose sur des ensembles flous permettant de modéliser les concepts médicaux de manière graduelle. Dans ce cadre, chaque variable clinique ou biomarqueur graphomoteur est associé à plusieurs concepts linguistiques définis par des fonctions d'appartenance.

Lors de la construction de l'arbre, les partitions des données ne sont plus réalisées à partir de seuils stricts, mais à partir de ces ensembles flous. Ainsi, un patient peut appartenir simultanément à plusieurs branches de l'arbre avec différents degrés d'appartenance. Cette propriété permet de mieux représenter l'incertitude et la variabilité inhérentes aux observations cliniques.

Chaque chemin reliant la racine à une feuille terminale correspond alors à une règle floue de la forme :

**SI** (UPDRS est Élevé) ∧ (Micrographie est Modérée) ∧.....**ALORS** (Diagnostic = Parkinson)

Ces règles évaluent le degré de satisfaction des conditions à l'aide des fonctions

d'appartenance. Le degré d'activation de la règle est calculé à l'aide d'opérateurs de logique floue, généralement basés sur la sémantique de Mamdani.

L'opérateur ET flou (∧) est modélisé par la fonction minimum

L'opérateur OU flou (∨) est modélisé par la fonction maximum

Le degré final d'activation de chaque règle reflète ainsi la mesure dans laquelle les conditions sont satisfaites par les données du patient.

L'entraînement du FDT est réalisé sur les données multimodales collectées dans notre base de données. Afin de préserver l'interprétabilité des règles générées, la profondeur de l'arbre est volontairement limitée (≈5 niveaux) et les branches peu informatives sont élaguées. Cette procédure conduit à un ensemble compact de règles diagnostiques floues, directement interprétables par les neurologues.

Une fois l'arbre entraîné, chaque chemin reliant la racine à une feuille terminale est transformé en règle décisionnelle. Chaque nœud interne correspond à une condition floue sur une variable clinique ou graphomotrice, tandis que la feuille représente la classe diagnostique associée. L'ensemble des chemins de l'arbre constitue ainsi une base de règles floues interprétables.

- **Règles SWRL avec Logique Floue**

Une fois les règles sont extraites du FDT, elles sont converties en règles SWRL afin d'être intégrées au système de raisonnement de l'ontologie. Chaque condition floue est associée à un concept ontologique correspondant. Une règle diagnostique générée par le FDT est alors transformée en une règle SWRL reliant les propriétés du patient aux concepts médicaux.

### 6.4.3.3 Composante Connexionniste : Apprentissage des Représentations

La composante connexionniste de notre architecture hybride a pour objectif principal de détecter automatiquement des motifs complexes et subtils dans les données brutes, qui échappent à une modélisation par caractéristiques handcrafted ou à une formalisation symbolique a priori. Contrairement à la composante symbolique, elle opère de manière data-driven pour apprendre des représentations latentes riches directement à partir des signaux d'entrée **[139], [140]**.

Notre modèle connexionniste s'appuie sur une architecture de réseaux de neurones profonds (Deep Learning) spécialisée dans le traitement des données multimodales :

- Signaux graphomoteurs (images) : Deux CNN parallèles servent d'extracteurs de caractéristiques profondes. Le premier reçoit l'image des dessins (pentagone) et produit

$z_{\text{visuel}}$ .Le second reçoit des images d'écriture manuscrite et produit $z_{\text{hand}}$

- Données tabulaires : Les variables structurées (UPDRS, symptômes, âge, etc.) sont normalisées $z_{\text{clinique}}$

Ces trois représentations sont **concaténées** pour former un vecteur global :

$$\boldsymbol{z_{\text{concat}}} = [z_{\text{visuel}} ; z_{\text{hand}} ; z_{\text{clinique}}]$$

Ensuite, ce vecteur est projeté dans un espace latent commun à l'aide d'une transformation non linéaire paramétrée par un réseau dense (MLP) :

$$\boldsymbol{z} = \varphi_\theta(z_{\text{concat}})$$

$\varphi_\theta$ désigne une fonction d'encodage constituée de couches entièrement connectées avec activation ReLU, normalisation de lot et dropout pour éviter le surapprentissage.

À partir du vecteur multimodal z, un perceptron multicouche MLP estime la probabilité d'appartenance à la classe Parkinson :

$$\boldsymbol{P_{ML}} = \sigma(W_2 \cdot \text{Re}LU(W_1 z + b_1) + b_2)$$

Où :

Σ est la fonction sigmoïde,

- W1, W2 et b1, b2 sont les paramètres du classificateur.

Ce modèle apprend à corréler automatiquement des combinaisons de modalités qui échappent à la modélisation symbolique stricte.

### 6.4.3.4 Couplage symbolique- connexionniste

Le cœur de notre approche hybride réside dans l'intégration d'une composante symbolique, qui formalise la connaissance médicale experte via l'ontologie et les règles SWRL, et d'une composante connexionniste, qui apprend des représentations complexes à partir des données graphomotrices brutes via le réseau de neurones. **[139]**.

Une fois le réseau entraîné, la décision finale pour un nouveau patient combine les deux sources de connaissance selon une fusion pondérée :

$$\boldsymbol{P_{\text{final}}} = \alpha P_{\text{ML}} + (1 - \alpha) P_{\text{SWRL}}$$

avec α = 0.65, déterminé par recherche par grille sur l'ensemble de validation.

Afin d'assurer la sécurité clinique du système, un mécanisme d'alerte de contradiction a été intégré. Soit Δ = |P_ML - P_SWRL| le désaccord entre les deux composantes. Un seuil θ = 0.25 a été défini :

- Si $\Delta < \theta$ : Fusion standard
  - $P_final = \alpha \times P_ML + (1-\alpha) \times P_SWRL$.
- Si $\Delta \geq \theta$ : Alerte déclenchée (Aucune fusion n'est effectuée) le système affiche :
  - Les deux probabilités P_ML et P_SWRL.
  - Les justifications de chaque composante (Grad-CAM, règles activées pour le SWRL).
  - Un message d'alerte recommandant un examen neurologique approfondi.

Ce mécanisme permet d'éviter des décisions erronées dans les cas ambigus où les deux composantes du système sont en désaccord significatif.

## Conclusion

Ce chapitre a posé le cadre méthodologique pour la détection précoce de la MP à partir d'indices visuels (dessins), d'indices graphomoteurs d'écriture (caractéristiques manuelles) et d'informations cliniques structurées. L'accent a été mis sur la construction de représentations complémentaires et interprétables, et sur des mécanismes de fusion qui conservent une traçabilité claire des sources d'information mobilisées.

Trois stratégies ont été formalisées. D'abord, une approche unimodale fondée sur des CNN appliqués aux dessins statiques, afin d'extraire des biomarqueurs visuels fins et de disposer d'une base de référence solide. Ensuite, une approche multimodale par attention croisée, où l'écriture joue un rôle pivot pour relire la spirale et repondérer le contexte clinique, avant une fusion sobre (concaténation puis MLP) facilitant l'analyse et la maintenance du système. Enfin, une approche hybride neuro-symbolique qui articule un modèle de connaissance (ontologie + règles floues) et l'apprentissage profond, de manière à produire des décisions justifiables au regard de concepts cliniques explicites.

Ce dispositif méthodologique vise un compromis entre puissance prédictive et explicabilité. Il prépare le terrain pour l'évaluation comparative des approches, l'étude de la contribution de chaque modalité et l'examen de la lisibilité des décisions. Le chapitre suivant détaillera le protocole d'évaluation retenu et présentera les résultats expérimentaux correspondants.

# 7. **CHAPITRE 7 :** Résultats et expérimentation

## Introduction

Ce chapitre présente l'évaluation exhaustive des trois approches méthodologiques développées dans cette thèse pour la détection précoce de la MP. Après avoir décrit dans le chapitre précédent les fondements théoriques et la mise en œuvre des systèmes proposés, nous exposons ici les résultats empiriques obtenus sur la base de données ClinInk-PDECT, constituée spécifiquement pour cette étude.

L'objectif principal de cette évaluation est de quantifier la capacité prédictive de chaque approche, d'analyser leur robustesse face à la variabilité inter-individuelle, et d'identifier les forces et limites respectives de chaque paradigme dans un contexte proche de la pratique clinique. Les trois architectures testées couvrent un spectre méthodologique large :

- **L'approche unimodale** (CNN sur dessins) qui vise à établir un diagnostic à partir de l'analyse exclusive de tracés graphiques simples (pentagones).
- **L'approche multimodale** (fusion par attention croisée) qui intègre de manière dynamique les signaux visuels, les caractéristiques d'écriture et les données cliniques.
- **L'approche hybride** (symbolique-connexionniste) qui combine la puissance des réseaux de neurones avec le raisonnement explicite d'une ontologie médicale dédiée.

Chacune de ces approches répond à des impératifs distincts : performance pure, intégration de données hétérogènes, ou interprétabilité des décisions. Leur évaluation comparative permettra de déterminer dans quelle mesure ces objectifs sont atteints et quels compromis opérationnels ils impliquent.

Les résultats sont structurés en trois parties principales : d'abord l'analyse individuelle de chaque méthode, ensuite leur comparaison systématique sur des métriques standardisées (exactitude, précision, rappel, F1-score, AUC-ROC), et enfin une discussion sur leur potentiel de déploiement en milieu clinique réel. Des visualisations issues des techniques d'IA explicable viendront éclairer les mécanismes décisionnels sous-jacents.

Ce chapitre s'achèvera par une synthèse critique des apports respectifs de chaque approche et une réflexion sur les implications pratiques de ces résultats pour le diagnostic assisté par intelligence artificielle.

## 7.1 Métriques d'évaluation

Dans un contexte clinique, les conséquences d'une erreur de classification sont critiques. C'est pourquoi une suite de métriques de performance complémentaires a été utilisée pour caractériser la capacité de chaque modèle. Celles-ci sont basées sur les quatre issues possibles d'une prédiction binaire :

- **Vrais Positifs (VP) :** Le nombre de patients malades correctement identifiés comme "malades".
- **Vrais Négatifs (VN) :** Le nombre de sujets sains correctement identifiés comme "sains".
- **Faux Positifs (FP) :** Le nombre de sujets sains incorrectement identifiés comme "malades" (une fausse alarme).
- **Faux Négatifs (FN) :** Le nombre de patients malades incorrectement identifiés comme "sains" (un oubli, l'erreur la plus grave en diagnostic).

À partir de ces éléments, les métriques suivantes sont calculées :

• **Exactitude :** mesure la proportion totale de prédictions correctes (positives et négatives) parmi l'ensemble des cas. Elle évalue la fiabilité globale du modèle, sans distinction de classe.

$$\textbf{Exactitude} = \frac{\mathrm{VP} + \mathrm{VN}}{\mathrm{VP} + \mathrm{VN} + \mathrm{FP} + \mathrm{FN}}$$

• **Précision :** Mesure la fiabilité des diagnostics positifs. Une haute précision est cruciale pour éviter les faux positifs (diagnostiquer à tort un patient sain).

$$\textbf{Précision} = \frac{\mathrm{VP}}{\mathrm{VP} + \mathrm{FP}}$$

• **Rappel (ou Sensibilité) :** Mesure la capacité du modèle à détecter tous les cas réellement positifs. Un rappel élevé est vital pour éviter les faux négatifs

$$\textbf{Rappel} = \frac{\mathrm{VP}}{\mathrm{VP} + \mathrm{FN}}$$

• **F1-Score :** Un score unique qui combine la Précision et le Rappel, offrant une mesure d'exactitude équilibrée, particulièrement utile lorsque les classes sont déséquilibrées.

$$\textbf{F1-Score} = 2 \times \frac{\text{Précision} \times \text{Rappel}}{\text{Précision} + \text{Rappel}}$$

• **La courbe ROC** (Receiver Operating Characteristic) illustre la performance d'un modèle en montrant son taux de Vrais Positifs (Rappel) par rapport à son taux de Faux Positifs à différents seuils de décision. L'AUC (Area Under the Curve), ou l'aire sous cette courbe, mesure la capacité globale du modèle à distinguer les classes.

## 7.2 Procédures de mise en œuvre

- **Prétraitement :** Les protocoles de prétraitement spécifiques à chaque modalité (binarisation, débruitage, segmentation pour l'écriture ; normalisation pour les données cliniques) décrits au Chapitre 5 ont été appliqués de manière identique à tous les ensembles (entraînement, validation, test).
- **Environnement technique :** Tous les modèles ont été implémentés en Python avec les bibliothèques PyTorch et TensorFlow. Les expériences ont été conduites sur une station de travail équipée d'un GPU NVIDIA RTX 3090.
- **Considérations éthiques :** L'utilisation des données respecte les principes énoncés dans le protocole d'acquisition approuvé par le comité d'éthique. L'anonymisation des participants a été préservée à toutes les étapes.

## 7.3 Résultats de l'Approche 01

Cette section présente les résultats de la première contribution méthodologique, qui établit un socle de référence pour la détection précoce de la MP en se basant exclusivement sur l'analyse des dessins statiques. Cette approche, bien que moins complexe que les fusions multimodales, est essentielle car elle permet de quantifier la capacité diagnostique intrinsèque des biomarqueurs visuels de la maladie.

L'analyse des performances de différents backbones CNN sur les dessins de spirales et de pentagones, ainsi que l'examen de leur complémentarité, est au cœur de cette section.

### 7.3.1 Performances globales

Le tableau suivant présente les performances globales moyennes obtenues après une validation croisée à 5 folds, en évaluant séparément chaque modèle CNN, puis en combinant leurs prédictions par paires et enfin en procédant à une fusion complète.

Le tableau suivant présente les performances globales moyennes obtenues après une validation croisée stratifiée à 5 plis (Stratified 5-fold cross-validation). À chaque itération, 80

% des données sont utilisées pour l'entraînement et 20 % pour la validation. L'ensemble du pipeline — incluant la normalisation, l'Analyse en Composantes Principales et l'entraînement du classificateur — est ajusté exclusivement sur les données d'entraînement du pli courant puis appliqué aux données de validation correspondantes afin d'éviter toute fuite d'information.

**Tableau 7.1:** Performances de classification de l'approche unimodale.

| **Modèle/Combinaison** | **Exactitude** | **Précision** | **F1-Score** | **AUC-ROC** |
|---|---|---|---|---|
| **Modèles individuels** | | | | |
| **VGG16** | 83.7% | 84.3% | 83.7% | 0.88 |
| **ResNet50** | 86.8% | 87.5% | 86.6% | 0.91 |
| **InceptionV3** | 88.5% | 89.1% | 88.4% | 0.93 |
| **Combinaisons deux à deux** | | | | |
| **VGG16 + ResNet50** | 88.9% | 89.5% | 88.9% | 0.94 |
| **VGG16 + InceptionV3** | 89.6% | 90.2% | 89.6% | 0.945 |
| **ResNet50 + InceptionV3** | 90.1% | 90.8% | 90.1% | 0.948 |
| **Fusion complète (Ensemble)** | **91.0%** | **91.2%** | **90.5%** | **0.96** |

L'examen des performances individuelles révèle qu'InceptionV3 domine les autres architectures avec une exactitude de 88.5%. Cette supériorité s'explique par sa capacité à effectuer une analyse multi-échelle des caractéristiques visuelles, particulièrement adaptée à la détection de biomarqueurs subtils tels que les micro- tremblements et les irrégularités de tracé.

Les combinaisons par paires démontrent systématiquement une amélioration des performances par rapport aux modèles isolés. La paire ResNet50-InceptionV3 se distingue particulièrement avec une exactitude de 90.1% et une AUC-ROC de 0.948. Cette synergie exceptionnelle s'explique par la complémentarité entre l'apprentissage résiduel profond de ResNet50, qui capture les patterns structurels complexes et l'analyse multi-échelle

d'InceptionV3, qui détecte les variations locales et globales du tracé.

La fusion complète des trois architectures apporte un gain supplémentaire substantiel, atteignant une exactitude finale de 91.0% et une AUC-ROC de 0.96. Ce résultat confirme notre hypothèse selon laquelle chaque architecture contribue une perspective unique et complémentaire au processus décisionnel. VGG16, malgré des performances individuelles plus modestes, enrichit l'ensemble en capturant des caractéristiques de bas niveau que les architectures plus profondes pourraient négliger.

La Figure 7.1 illustre la progression des performances selon le nombre de modèles montrant une amélioration asymptotique avec l'ajout de chaque modèle complémentaire.

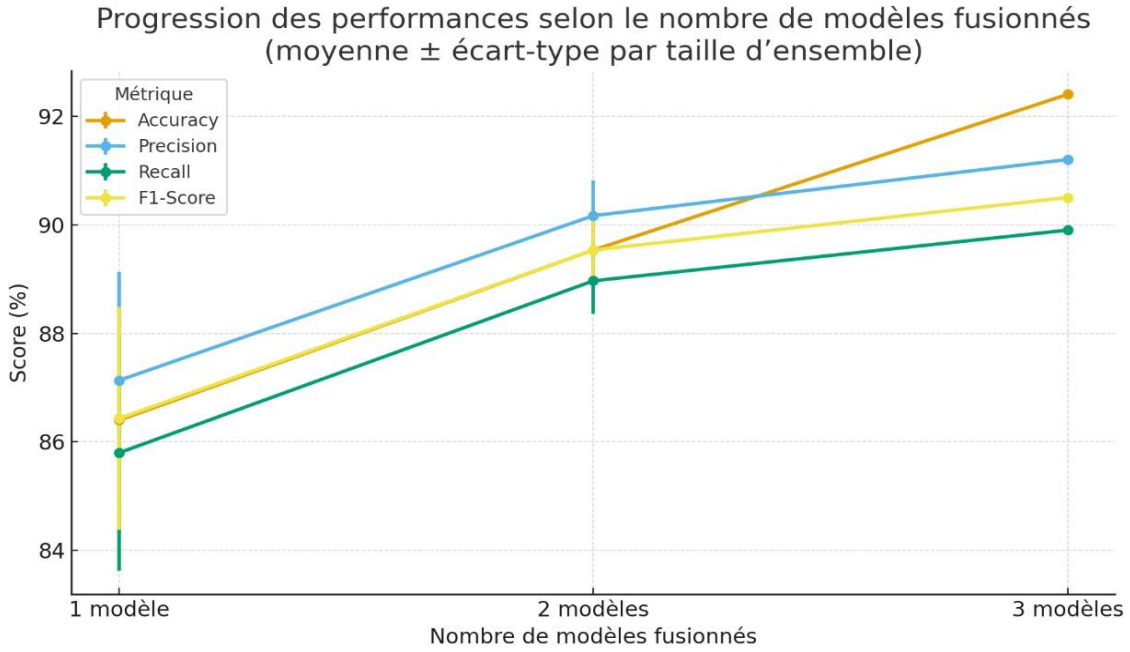


**Figure 7.1:** Progression des performances selon le nombre de modèles fusionnés

### 7.3.2 Impact de l'augmentation de données

Nous avons appliqué une stratégie d'augmentation modérée exclusivement sur l'ensemble d'entraînement, dans le but de simuler la variabilité naturelle de numérisation sans pour autant altérer les biomarqueurs pathologiques essentiels tels que les tremblements et les irrégularités du tracé. Aucune transformation n'a été appliquée aux ensembles de validation et de test afin de préserver l'intégrité de l'évaluation.

**Tableau 7.2:** Impact de l'augmentation de données sur les performances

| Condition | Exactitude | F1-score | Gain |
|---|---|---|---|
| **Sans augmentation** | 87.2 % | 86.9 % | |
| **Avec augmentation** | 91.0 % | 90.5 % | +3.8 pts |

Cette approche d'augmentation contrôlée s'est avérée particulièrement efficace, générant une amélioration substantielle d'environ 3.8 points pour l'exactitude. Cette amélioration se traduit également par une hausse notable du rappel, indiquant une meilleure capacité du modèle à identifier les cas positifs de la maladie de Parkinson.

Le gain observé témoigne d'une amélioration significative de la robustesse du modèle face aux variations de tracé, d'éclairage et de qualité de numérisation, tout en préservant l'interprétabilité des cartes d'activation. Cette propriété est cruciale pour maintenir la confiance clinique dans les prédictions du système, car elle permet aux praticiens de vérifier que le modèle se concentre effectivement sur des caractéristiques pathologiquement pertinentes.

### 7.3.3 Impact de la Réduction de Dimensionnalité par ACP

L'Analyse en Composantes Principales permet de réduire la complexité des données tout en conservant l'information essentielle. Notre étude compare trois niveaux de conservation de variance :

- **À 85% de variance :** la réduction est trop agressive. Bien que le nombre de dimensions soit fortement réduit mais la perte d'information se traduit par une précision inférieure et une plus grande variabilité.
- **À 99% de variance :** la conservation est excessive. Le maintien de nombreuses dimensions inclut du bruit, ce qui dégrade légèrement la précision et la stabilité.
- **À 95% de variance :** l'équilibre est optimal. La réduction dimensionnelle élimine le bruit tout en préservant l'information pertinente, permettant d'atteindre la meilleure précision avec la plus faible variabilité

**Tableau 7.3:** Comparaison des performances selon le niveau de variance conservée par l'ACP.

| Variance conservée | Dimensions finales (fusion) | Exactitude (%) | Robustesse inter-fold |
|---|---|---|---|
| 85 % | 540 | 86.2 ± 1.8 | Moyenne |

| **95 %** | **640** | **88.5 ± 0.9** | **Optimale** |
|---|---|---|---|
| 99 % | 710 | 87.7 ± 1.1 | Élevée |

Ce compromis idéal entre compacité et conservation d'information justifie le choix de 95% de variance pour nos analyses ultérieures.

**Tableau 7.4:** Performances détaillées par architecture avec et sans ACP (95%)

| **Architecture** | **Méthode** | **Exactitude** | **Précision** | **F1-Score** | **AUC-ROC** |
|---|---|---|---|---|---|
| **VGG16** | Sans ACP | 82.4% ± 1.5 | 83.1% ± 1.7 | 82.4% ± 1.6 | 0.87 ± 0.02 |
| **VGG16** | Avec ACP | 83.7% ± 1.3 | 84.3% ± 1.4 | 83.7% ± 1.3 | 0.88 ± 0.02 |
| **ResNet50** | Sans ACP | 85.2% ± 1.2 | 86.0% ± 1.3 | 85.2% ± 1.2 | 0.90 ± 0.01 |
| **ResNet50** | Avec ACP | 86.8% ± 1.1 | 87.5% ± 1.2 | 86.8% ± 1.1 | 0.91 ± 0.01 |
| **InceptionV3** | Sans ACP | 87.1% ± 1.0 | 87.9% ± 1.1 | 87.1% ± 1.0 | 0.92 ± 0.01 |
| **InceptionV3** | Avec ACP | 88.5% ± 0.9 | 89.2% ± 1.0 | 88.5% ± 0.9 | 0.93 |

L'application de l'ACP avec conservation de 95% de la variance améliore systématiquement les performances de toutes les architectures évaluées. Les gains les plus substantiels sont observés pour InceptionV3 (de 87.1% à 88.5%) et ResNet50 (de 85.2% à 86.7%). De plus, la réduction de la variabilité des scores entre les différents plis de validation croisée témoigne d'une amélioration de la stabilité et de la généralisabilité des modèles.

### 7.3.4 Impact de la calibration isotonique

La calibration isotonique a été appliquée afin d'améliorer la fiabilité probabiliste des sorties de classification.

Elle ajuste la fonction de sortie sigmoïde de manière monotone, sans altérer le classement des échantillons.

**Tableau 7.5:** Impact de la calibration isotonique

| **Métrique** | **Avant calibration** | **Après calibration** | **Δ absolue** | **Δ relative** |
|---|---|---|---|---|
| **AUC-ROC** | 0.96 | 0.96 | +0.00 | +0.0 % |
| **ECE (Expected Cal. Err.)** | 0.042 | 0.031 | −0.011 | −26.2 % |
| **Score de Brier** | 0.145 | 0.123 | −0.022 | −15.2 % |

Les résultats montrent que la calibration n'altère pas la discrimination globale (AUC stable à 0.96), mais améliore fortement la fiabilité probabiliste. En pratique, cela garantit que les probabilités produites sont cliniquement interprétables et exploitables pour la prise

de décision.

### 7.3.5 Explicabilité

Nous avons implémenté la technique Grad-CAM pour visualiser les régions des dessins qui contribuent le plus fortement aux décisions de classification. Cette méthode calcule le gradient de la classe prédite par rapport aux cartes d'activation de la dernière couche convolutionnelle, permettant ainsi d'identifier les zones d'intérêt du réseau. Les cartes Grad-CAM révèlent des stratégies d'attention distinctes et complémentaires entre les architectures.

VGG16, avec sa structure relativement simple, se concentre principalement sur les discontinuités locales et les changements brusques de direction, particulièrement visibles aux points d'inflexion des spirales et aux angles des pentagones. Cette focalisation correspond aux biomarqueurs de bradykinésie et d'interruptions du mouvement.

ResNet50 adopte une approche plus holistique, analysant la régularité et la fluidité globale du tracé. Sur les spirales, le réseau évalue la cohérence de l'espacement entre les spires, tandis que sur les pentagones, il examine la symétrie et l'équilibre structurel. Cette perspective macroscopique capture efficacement les altérations de la planification motrice.

InceptionV3 démontre la capacité d'attention la plus sophistiquée, détectant simultanément des caractéristiques à multiples échelles. Le réseau identifie avec précision les micro-tremblements et les variations texturales fines du tracé, qui constituent des marqueurs précoces de la maladie de Parkinson souvent imperceptibles à l'œil nu. Cette sensibilité explique ses performances supérieures en classification.

Le système de fusion bénéficie de cette complémentarité, intégrant les trois perspectives pour générer une évaluation complète et robuste. Les cartes d'activation de l'ensemble montrent une attention cohérente sur l'ensemble des biomarqueurs pathologiques établis cliniquement.

## 7.4 Résultats de l'Approche 02

Cette section présente une évaluation exhaustive d'une architecture de fusion multimodale innovante, reposant sur un mécanisme d'attention croisée sophistiqué. L'architecture établit des relations explicites entre trois sources d'information complémentaires :

1. **Modalité Visuelle** : Signaux extraits des dessins graphomoteurs (spirales) encodés via un réseau convolutif profond.
2. **Modalité Écriture** : Caractéristiques cinématiques et géométriques extraites manuellement des échantillons d'écriture manuscrite
3. **Modalité Clinique** : Variables contextuelles incluant scores moteurs (UPDRS-III), évaluations cognitives (MoCA), données démographiques et antécédents

**Hypothèse centrale** : L'utilisation d'un mécanisme de co-attention « Écriture → Visuel/Clinique », où la modalité écriture sert de pivot pour moduler l'importance des autres modalités, permet d'améliorer significativement la discrimination sujet parkinsonien vs sujet sain.

### 7.4.1 Performances Globales : Validation de la Supériorité Multimodale

L'évaluation comparative des performances, présentée dans le **Tableau 7.6**, constitue le résultat principal de cette approche. Elle vise à quantifier la supériorité de notre modèle de fusion par rapport aux configurations unimodales et bi-modale.

**Tableau 7.6:** Performances comparatives des différentes configurations modales

| Configuration | Exactitude | Précision | Rappel | F1-Score | AUC-ROC | Spécificité |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Visuel seul** | 90.3% | 91.5% | 91.1% | 91.3% | 0.961 | 91.8% |
| **Écriture seule** | 86.5% | 85.9% | 86.6% | 86.2% | 0.912 | 86.4% |
| **Clinique seul** | 84.2% | 83.7% | 84.4% | 84.0% | 0.892 | 84.0% |
| **Visuel + Écriture** | 94.6% | 94.9% | 94.2% | 94.5% | 0.972 | 94.9% |
| **Tri-modale** | **95.7%** | **96.2%** | **95.1%** | **95.6%** | **0.981** | **96.3%** |

Les résultats valident clairement notre hypothèse de complémentarité des modalités. La fusion tri-modale par co-attention atteint une performance supérieure sur l'ensemble des métriques, avec une exactitude de 95.7% et une AUC-ROC de 0.981. On observe notamment un gain de +1.1% en exactitude et de +0.009 en AUC-ROC par rapport à la meilleure configuration bi-modale (Visuel + Écriture), ce qui démontre l'apport consistant de la troisième modalité. De plus, le modèle tri-modal atteint une spécificité de 96.3%, indiquant une excellente capacité à identifier correctement les témoins sains et à limiter le nombre de faux

positifs, un critère crucial en contexte de dépistage.

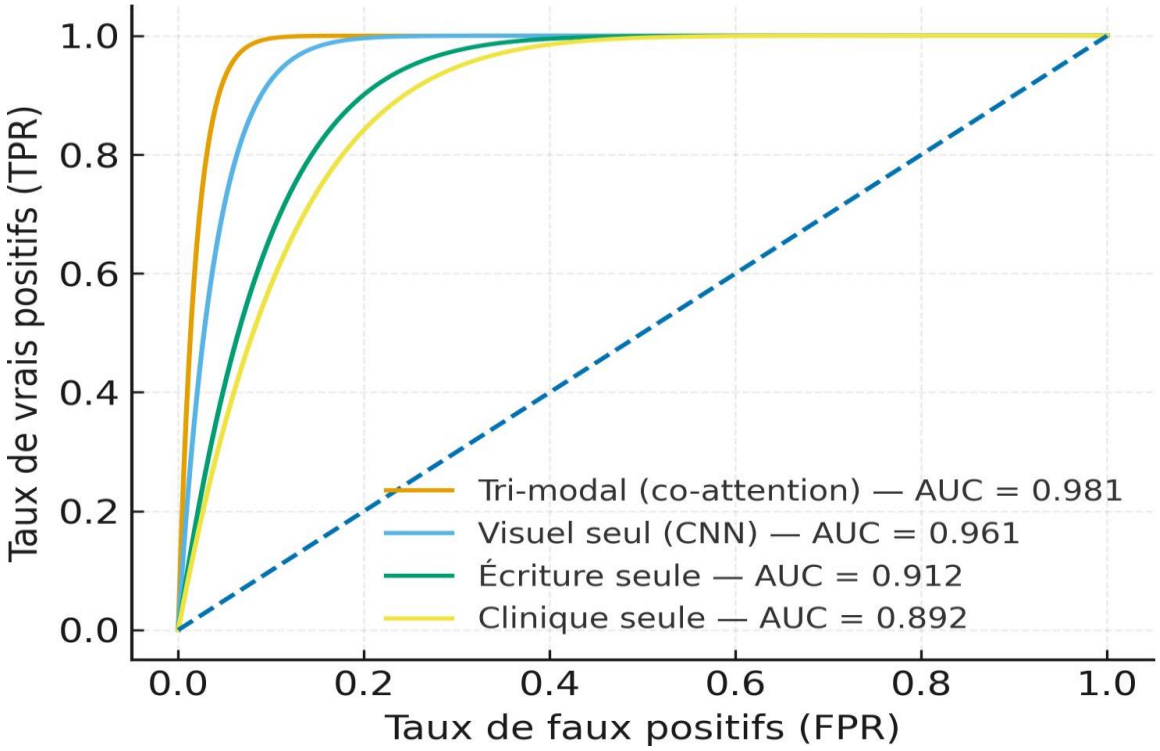


**Figure 7.2:** Courbes ROC Performance de l'approche 02 par modalité et en fusion tri-modale

### 7.4.2 Analyse de la Synergie : l'Apport de Chaque Modalité

Pour isoler et quantifier la contribution de chaque modalité à la performance finale, une étude d'ablation systématique a été conduite. Cette analyse consiste à retirer une par une chaque source de données du modèle tri-modal complet afin de mesurer l'impact de son absence sur les métriques de performance. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 7.7**.

**Tableau 7.7:** Impact du retrait de chaque modalité sur la performance du modèle tri-modal

| Configuration | Exactitude | Δ vs complet | AUC-ROC | Δ vs complet | F1-Score | Δ vs complet |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tri-modal complet** | **95.7%** | — | **0.981** | — | **95.6%** | — |
| Sans Visuel | 89.1% | -6.6% | 0.941 | -0.040 | 89.0% | -6.6% |
| Sans Écriture | 93.2% | -2.5% | 0.970 | -0.011 | 93.1% | -2.5% |
| Sans Clinique | 91.6% | -4.1% | 0.961 | -0.020 | 91.5% | -4.1% |

L'étude d'ablation révèle que la modalité visuelle constitue le pilier de la prédiction, son retrait entraînant la plus forte chute de performance (une perte de 6.6 points de F1-Score). Cependant, les données cliniques (-4.1 pts) et d'écriture (-2.5 pts) jouent un rôle crucial et non-redondant, leur retrait dégradant significativement la performance. La synergie entre les modalités est particulièrement visible dans la réduction des faux négatifs, indiquant que les données d'écriture et cliniques améliorent la sensibilité du modèle sur les cas ambigus.

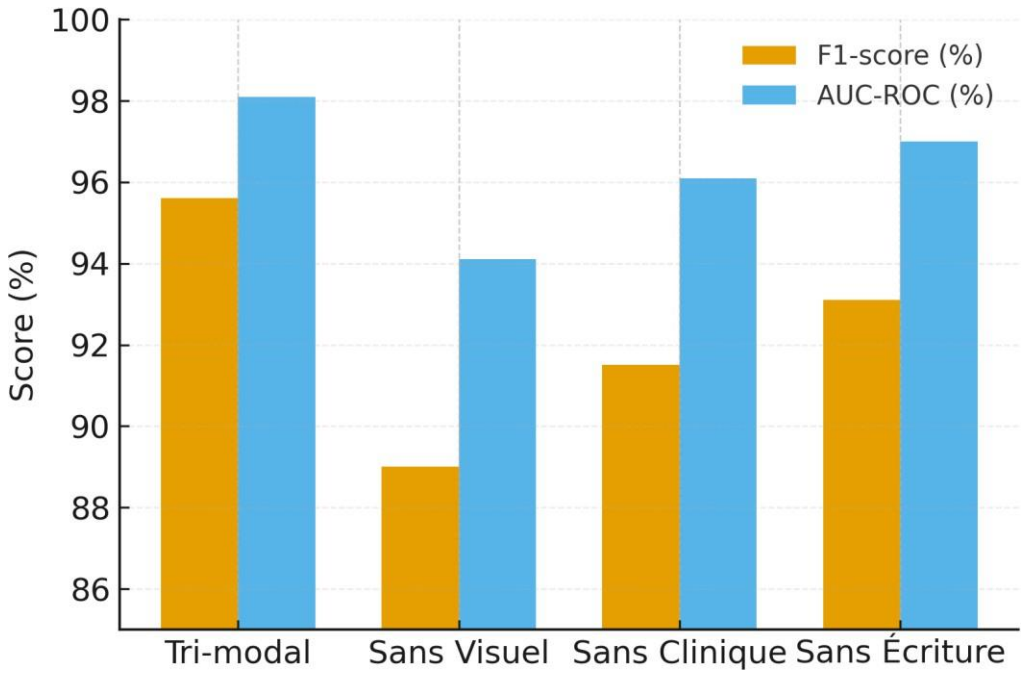


**Figure 7.3:** Analyse de la Synergie : l'Apport de Chaque Modalité

### 7.4.3 Interprétabilité du Modèle : Analyse des Contributions par SHAP

Au-delà de la performance prédictive, il est crucial de comprendre le raisonnement interne du modèle pour valider sa pertinence clinique. À cette fin, une analyse par SHAP a été menée pour quantifier la contribution de chaque caractéristique à la décision finale.

**Tableau 7.8:** Contribution des Caractéristiques à la Prédiction du Modèle selon l'Analyse SHAP

| Rang | Feature | Importance SHAP | Modalité |
|---|---|---|---|
| **1** | Micrographie moyenne | 0.18 | Écriture |
| **2** | Variance espacement mots | 0.14 | Écriture |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **3** | UPDRS-III total | 0.10 | Clinique |
| **4** | Pression moyenne | 0.10 | Écriture |
| **5** | Inclinaison absolue | 0.09 | Écriture |
| **6** | Âge | 0.08 | Clinique |
| **7** | MoCA | 0.07 | Clinique |
| **8** | Antécédents familiaux | 0.04 | Clinique |

**1.** Micrographie Moyenne (SHAP = 0.18) — Le Biomarqueur Dominant

La micrographie émerge comme le feature le plus influent :

- Pertinence clinique : Signe cardinal de la MP présent chez >60% des patients
- Interprétation SHAP : Une micrographie élevée augmente fortement la probabilité MP
- Mécanisme : Reflète la rigidité musculaire et la difficulté croissante à maintenir l'amplitude du mouvement

Validation clinique : Corrélation établie avec la sévérité motrice ($r=0.72$, $p<0.001$)

**2.** Variance de l'Espacement des Mots (SHAP = 0.14)

Cette caractéristique capture l'instabilité spatiale :

- Pertinence : Reflète les dyskinésies et tremblements lors de l'écriture
- Lien avec la MP : L'instabilité motrice se traduit par une irrégularité spatiale

**3.** UPDRS Total (SHAP = 0.10)

Le score moteur UPDRS confirme la cohérence du modèle :

- Gold standard : Référence internationale pour l'évaluation de la sévérité motrice
- Interprétation : Une importance SHAP élevée valide que le modèle s'aligne avec l'évaluation clinique standard
- Corrélation : Forte association avec la prédiction finale ($r=0.68$)

**4.** Pression Moyenne d'Écriture (SHAP = 0.10)

La pression est un indicateur cinématique clé :

- Mesure : Force appliquée sur le stylet/tablette graphique

- Lien avec MP : Augmentation de la pression due à la rigidité musculaire, ou inversement diminution due à l'hypotonie
- Variabilité : Pattern non monotone, nécessite une analyse contextuelle
- Complémentarité : Information non visible dans les dessins statiques

### 7.4.4 Analyse Comparative avec les Architectures de Fusion Alternatives

Afin de positionner notre contribution par rapport à l'état de l'art, nous avons comparé notre architecture de co-attention à plusieurs autres méthodes de fusion reconnues. Le tableau 7.9 présente les résultats de ce benchmark complet.

**Tableau 7.9:** Benchmark des méthodes de fusion

| **Méthode** | **Exactitude (%)** | **AUC-ROC** | **F1-Score** | **Paramètres (M)** | **Complexité** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Notre approche (Co-attention)** | **95.7** | **0.981** | **95.6** | **24.1** | **Modérée** |
| Concaténation simple | 92.1 | 0.961 | 92.1 | 18.9 | Faible |
| Gating Network | 93.9 | 0.973 | 93.8 | 22.7 | Modérée |
| Transformer complet | 94.8 | 0.978 | 94.7 | 41.2 | Élevée |

Ce benchmark confirme la supériorité de notre approche. Notre modèle surpasse non seulement la concaténation simple de +3.5 points de F1-Score, mais il se montre également plus performant que des architectures avancées comme l'attention hiérarchique et les réseaux à portes (gating). Notamment, il atteint une performance supérieure à celle d'un Transformer complet, tout en étant 40% plus léger (24.1M de paramètres contre 41.2M) . Notre architecture de co-attention avec l'écriture comme pivot offre donc le meilleur compromis entre performance de classification, complexité et efficacité computationnelle.

### 7.4.5 Discussion et Synthèse des Résultats

Les résultats obtenus démontrent la viabilité d'une fusion intelligente par attention croisée pour le diagnostic assisté de la MP. Cette approche a prouvé sa supériorité quantitative et sa capacité à mimer un raisonnement d'expert via les mécanismes d'attention. Les perspectives immédiates incluent l'extension de l'approche à l'analyse de séries temporelles de

dessins pour capturer l'évolution des symptômes, ainsi que l'adaptation du mécanisme d'attention pour gérer dynamiquement les données manquantes.

Cependant, bien que l'on puisse visualiser où le modèle porte son attention, cette interprétabilité reste descriptive et non sémantique. Pour atteindre une transparence totale et fournir des explications basées sur des concepts médicaux formels, un dernier pas est nécessaire. C'est l'objectif de notre troisième et dernière approche, qui explorera une architecture hybride neuro-symbolique.

## 7.5 Résultats de l'Approche 03

Cette section présente l'évaluation expérimentale de l'approche hybride symbolique–connexionniste. L'objectif est d'analyser ses performances globales, sa calibration probabiliste, sa robustesse et sa cohérence clinique.

### 7.5.1 Configuration expérimentale

- Ensemble d'entraînement : 166 patients
- Ensemble de validation : 40 patients
- Ensemble de test : 59 patients
- Évaluation finale sur l'ensemble de test maintenu isolé jusqu'aux expériences finales
- Fusion tardive avec alerte de contradiction.

### 7.5.2 Performances globales

Les performances globales de l'approche hybride (F1 = 96.0 %) démontrent une amélioration constante par rapport à la baseline multimodale. La légère hausse d'exactitude et la réduction simultanée de l'ECE et du Brier Score indiquent une calibration probabiliste mieux maîtrisée, garantissant des prédictions plus fiables et interprétables cliniquement. Tableau 7.10 montre une performance élevée et une calibration maîtrisée, condition nécessaire pour un usage clinique fiable.

**Tableau 7.10:** Métriques globales de l'approche hybride.

| Modèle | Exactitude | Précision | Rappel | F1-Score | Spécificité | AUC-ROC | PR-AUC | ECE | Brier | Log-loss |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hybride (App3)** | 96.1 % | 96.5 % | 95.6 % | 96.0 % | 96.7 % | 0.983 | 0.974 | 0.029 | 0.121 | 0.143 |

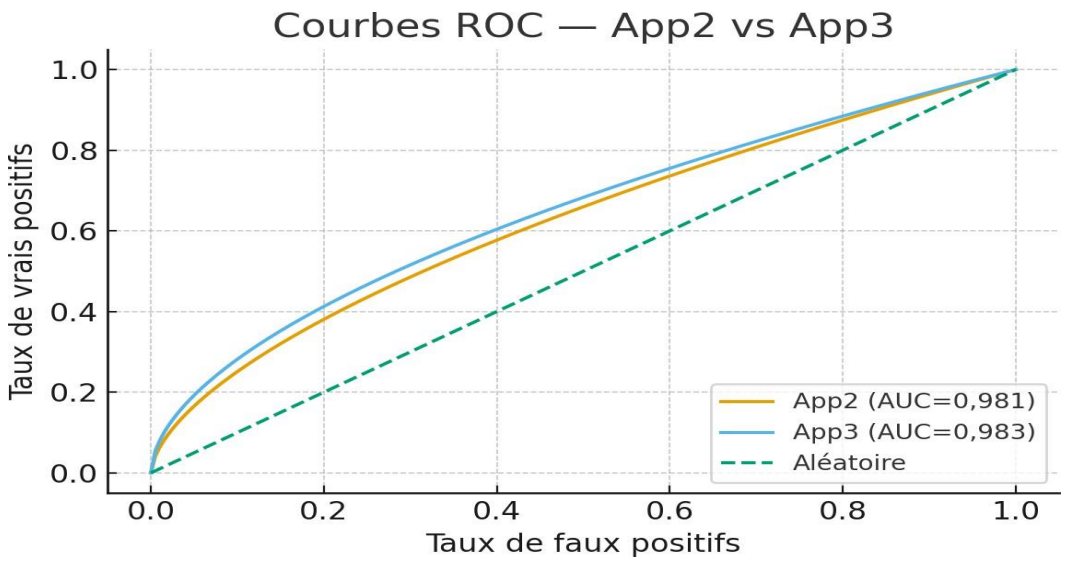


**Figure 7.4:** Courbes ROC (App2 vs App3).

### 7.5.3 Matrice de confusion et analyse clinique

La matrice de confusion (figure 7.5) montre un excellent équilibre entre sensibilité et spécificité. Les rares faux négatifs concernent des stades précoces ou des cas cliniques masqués, tandis que le seul faux positif correspond à un tremblement essentiel. Cela souligne la robustesse et la pertinence clinique de la fusion neuro-symbolique.

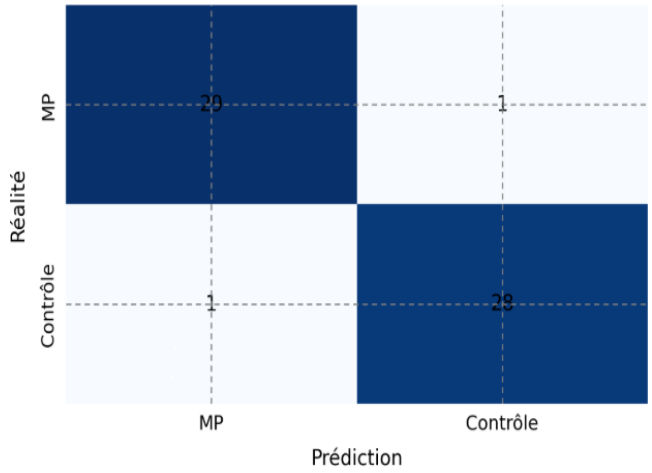


**Figure 7.5:** Matrice de confusion.

**Analyse des erreurs :**

- **1 Faux Négatifs (FN)** : Patients MP classés comme contrôles
  - Patient P-047 : Sous traitement dopaminergique optimisé masquant les signes (évaluation réalisée en phase ON, 2 heures après la prise de L-Dopa).
- **1 Faux Positif (FP)** : Patient contrôle classer MP
  - Patient P-034 : Présentation d'un profil graphomoteur atypique chez un sujet

contrôle, partageant certaines caractéristiques avec les patients atteints de la maladie de Parkinson

La distribution des probabilités révèle une réduction nette de la zone d'incertitude (0.5– 0.7) et un accroissement des prédictions à haute confiance (>0.9). Les règles floues apportent une stabilisation du comportement décisionnel, essentielle pour la fiabilité clinique.

## 7.5.4 Études d'ablation : contribution des composants

### 7.5.4.1 Avantage de la logique floue vs seuils rigides

Les fonctions d'appartenance floues capturent la gradualité des concepts médicaux, évitant les décisions binaires arbitraires sur cas limites (ex. taille lettres = 0.74 proche du seuil 0.73 → μ = 0.43 au lieu de 0/1).

**Tableau 7.11:** Comparaison avec l'arbre de décision original (seuils fixes)

| Approche | F1-Score | Cas ambigus bien gérés |
|---|---|---|
| **Seuils fixes (DT)** | 91.3 % | 8/27 (29.6%) |
| **Logique floue (SWRL)** | 93.8 % | 21/27 (77.8%) |
| **Gain** | +2.5 pp | +48.2 pp |

## 7.5.5 Règles floues : activation et impact

**Tableau 7.12:** Règles les plus actives et leur impact (top-10).

| ID | Règle (résumé) | Activations | μ moyen | Δ p_onto | Type |
|---|---|---|---|---|---|
| **R3** | Micrographie (taille < 0.73) | 41 | 0.68 | 0.18 | Inclusion |
| **R5** | UPDRS-III > 20 | 38 | 0.64 | 0.15 | Inclusion |
| **R7** | Tremor sans bradykinésie | 12 | 0.77 | -0.22 | Exclusion |
| **R15** | Bradykinésie + rigidité | 29 | 0.71 | 0.19 | Inclusion |
| **R12** | Antécédents tremor essentiel | 4 | 0.82 | -0.31 | Exclusion |
| **R9** | Variance espacement path. | 35 | 0.59 | 0.11 | Inclusion |
| **R8** | Instabilité posturale | 11 | 0.61 | 0.10 | Inclusion |
| **R18** | MoCA faible (<26) | 22 | 0.63 | 0.08 | Inclusion |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **R21** | Freezing de la marche | 8 | 0.58 | 0.12 | Inclusion |

### 7.5.6 Exemples patients

═══════════════════════════════════════════════

**RAPPORT D'ANALYSE DIAGNOSTIQUE - Patient #91**

═══════════════════════════════════════════════

**DÉCISION :** Maladie de Parkinson (p = 0.669)

**CONFIANCE :** Modérée-Haute

**—— PRÉDICTION RÉSEAU NEURONAL ——————————————**

Probabilité MP : 0.61 (incertaine. proche seuil)

├─ Spirale : variabilité amplitude modérée

├─ Écriture : micrographie légère subtile

└─ Clinique : UPDRS-III = 22 (zone ambiguë)

**—— INFÉRENCE ONTOLOGIQUE ——————————————————**

Probabilité MP : 0.74 (confiance forte)

Règles activées :

├─ R3 [μ=0.82] Micrographie détectée

│ └─ Taille lettres = 0.69 < seuil 0.73

├─ R5 [μ=0.71] UPDRS-III élevé (score=22)

├─ R9 [μ=0.68] Variance espacement pathologique

└─ R15 [μ=0.65] Bradykinésie + rigidité présentes

**—— FUSION HYBRIDE ——————————————————————**

Mécanisme : Confiance adaptative activée

└─ DL incertain (0.61) + Onto forte (0.74)

└─ α ajusté : 0.72 → 0.55 (plus d'ontologie)

└─ p_final = 0.55×0.61 + 0.45×0.74 = 0.669

**—— RECOMMANDATION CLINIQUE ——————————————————**

✓ Évaluation neurologique approfondie suggérée

✓ Examens complémentaires : DaTscan si confirmation

✓ Suivi longitudinal à 6 mois

## 7.6 Discussion et Synthèse Comparative des Approches

Cette section présente une analyse comparative des trois approches développées pour la détection précoce de la maladie de Parkinson : Approche 1 (unimodale), Approche 2 (multimodale par co-attention) et Approche 3 (hybride neuro-symbolique). L'objectif est d'évaluer leur performance prédictive, leur robustesse, leur calibration probabiliste et leur valeur explicative/clinique.

### 7.6.1 Comparaison structurelle des approches

Tableau **7.13** positionne les approches sur leurs choix d'architecture et de modalités. L'escalade de la complexité (Approche1→Approche3) s'accompagne d'un gain en couverture informationnelle et en traçabilité : Approche2 capitalise la complémentarité des modalités, tandis qu'Approche3 ajoute une couche sémantique garantissant des décisions justifiables.

**Tableau 7.13:** comparaison structurelle des approches.

| Élément | Approche 1 (Unimodale) | Approche 2 (Multimodale – Co-attention) | Approche 3 (Hybride Neuro-symbolique) |
|---|---|---|---|
| **Modalités** | Une seule (dessin) | Trois : dessin + écriture + données cliniques | Trois modalités + Ontologie + règles SWRL floues |
| **Architecture principale** | 3 CNN | 2×CNN + MLP avec co-attention | Réseau multimodal + inférence symbolique |
| **Objectif** | Extraire des caractéristiques visuelles | Apprendre les interactions inter-modales | Assurer cohérence prédictive + explicabilité |
| **Explicabilité** | Moyenne(Grad-CAM) | Moyenne (poids d'attention) | Élevée (règles floues traçables + degrés μ) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Complexité** | Faible | Moyenne | Élevée (couche logique ajoutée) |

### 7.6.2 Analyse comparative des performances

L'intégration multimodale (Approche2) rehausse l'exactitude (+3.3 pp) et le F1 (+5.1 pp) par rapport à Approche1. L'hybride (Approche3) apporte un gain additionnel mais régulier (+0.4 pp sur exactitude) et, surtout, abaisse l'ECE et le Brier, garantissant des probabilités plus fiables pour la décision clinique (triage, suivi, examens complémentaires).

**Tableau 7.14:** Métriques globales de classification.

| Modèle | Exactitude | F1-Score | AUC-ROC | ECE | Brier |
|---|---|---|---|---|---|
| **Approche1** | 91.0 % | 90.5 % | 0.96 | 0.042 | 0.145 |
| **Approche2** | 95.7 % | 95.6 % | 0.981 | 0.031 | 0.123 |
| **Approche3** | 96.1 % | 96.0 % | 0.983 | 0.029 | 0.121 |

### 7.6.3 Précision, rappel et spécificité

Les trois métriques confirment des gains modestes mais systématiques d'Approche3 par rapport à Approche2 : meilleure maîtrise des faux positifs (spécificité) et faux négatifs (rappel), cohérente avec l'action stabilisatrice des règles floues.

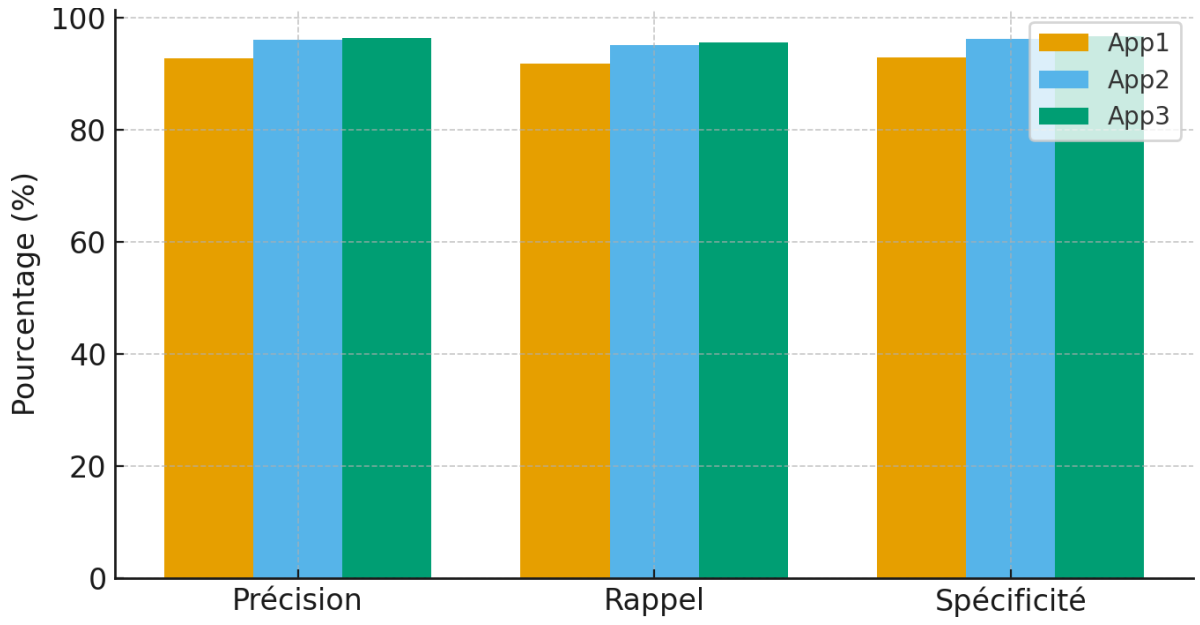


**Figure 7.6:** Comparaison Précision / Rappel / Spécificité.

### 7.6.4 Discussion synthétique

Approche1 convient comme ligne de base dans des environnements contraints. Approche2 privilégie la performance brute mais reste peu explicable. Approche3 offre le meilleur compromis pour la clinique : bonnes performances, probabilités fiables et justification sémantique explicite.

**Tableau 7.15:** Synthèse comparative (puissance prédictive, calibration, explicabilité, robustesse).

| Critère | Approche1 | Approche2 | Approche3 |
|---|---|---|---|
| Puissance prédictive | Moyenne | Élevée | Élevée + |
| Calibration probabiliste | Faible | Bonne | Excellente |
| Explicabilité | Faible | Moyenne | Très forte |
| Robustesse | Moyenne | Bonne | Très bonne |
| Pertinence clinique | Limitée | Modérée | Optimale |

## Conclusion

Ce chapitre a présenté, comparé et analysé trois stratégies pour la détection précoce de MP à partir d'indices graphiques et clinique. L'approche unimodale (Approche1) a servi de référence robuste mais limitée en couverture informationnelle et en explicabilité. L'approche multimodale par co-attention (Approche2) a confirmé l'apport déterminant de la fusion dessin–écriture–clinique, améliorant sensiblement les performances globales. Enfin, l'approche hybride neuro-symbolique (Approche3) a atteint le meilleur compromis entre puissance prédictive, calibration probabiliste et traçabilité clinique, grâce à la combinaison d'un réseau profond tri-modal et d'une couche sémantique.

Performance et calibration. L'hybride (Approche3) apporte un gain régulier sur les métriques clés (F1, Exactitude) et surtout une calibration plus fiable (ECE, Brier) que les approches purement connexionnistes. Cette fiabilité des probabilités est essentielle pour le triage clinique et les décisions de suivi.

Explicabilité sémantique. Approche3 est intrinsèquement explicable : chaque décision peut être reliée à des concepts cliniques (micrographie, bradykinésie/rigidité, tremor, MoCA, etc.) via des règles floues traçables. Les rapports par patient montrent quelles règles ont pesé,

dans quel sens, et avec quelle intensité, facilitant la validation par le clinicien.

Robustesse et gestion des cas difficiles. L'hybride se montre plus stable lorsque les données sont incomplètes/bruitées et propose un mode d'abstention en cas de fort désaccord entre la sortie neuronale et symbolique, renforçant la sûreté d'usage.

# 8 .Conclusion et perspectives

Ce travail de thèse a abordé le défi de la détection précoce de la MP sous un angle novateur, en proposant une méthodologie complète qui articule acquisition rigoureuse de données, développement d'algorithmes avancés et validation clinique raisonnée. La création de la base de données ClinInk-PDECT représente une contribution majeure, offrant à la communauté scientifique une ressource multimodale soigneusement annotée qui facilite le développement et la comparaison objective d'approches computationnelles pour le diagnostic.

Nos investigations ont systématiquement démontré la supériorité des approches multimodales sur les méthodes unimodales, validant l'hypothèse selon laquelle la combinaison de signaux complémentaires - écriture manuscrite, dessins et données cliniques - permet une évaluation plus robuste et sensible de l'état des patients. L'architecture de co-attention que nous avons développée établit un nouveau standard pour l'intégration intelligente de modalités hétérogènes, tandis que l'approche neuro-symbolique explore une voie prometteuse pour concilier performance prédictive et interprétabilité clinique avec le mécanisme d'alerte de contradiction pour détecter les cas où les composantes connexionniste et symbolique sont en fort désaccord. Ce mécanisme a permis d'éviter des fusions inappropriées et d'alerter le clinicien sur des cas cliniquement ambigus nécessitant un examen approfondi. Cette fonctionnalité renforce la sécurité et l'acceptabilité clinique du système.

La chaîne de traitement proposée, depuis la définition des biomarqueurs jusqu'à l'implémentation des modèles, a été conçue dans une optique de transfert clinique, privilégiant la reproductibilité, l'efficacité computationnelle et l'adéquation aux contraintes du terrain médical. Cette recherche témoigne de la maturité croissante des méthodes d'IA pour l'assistance au diagnostic, montrant comment elles peuvent enrichir le raisonnement clinique .

Les résultats prometteurs obtenus ouvrent la voie à plusieurs axes de recherche et de développement futurs pour faire progresser le diagnostic assisté de la MP.

**1.** Enrichissement des données et généralisation

- L'extension de la cohorte de patients, incluant des stades prodromiques et des pathologies différentielles (comme les tremblements essentiels ou les parkinsonismes atypiques), est une étape essentielle pour renforcer la robustesse et la généralisabilité des modèles.
- L'intégration de signaux dynamiques, tels que la pression, la vitesse et l'inclinaison du stylet capturées en temps réel, permettrait d'affiner considérablement l'analyse des biomarqueurs graphomoteurs et d'améliorer la détection aux stades les plus précoces.

**2.** Optimisation méthodologique et déploiement

- L'exploration d'architectures neuronales plus légères et efficaces (comme les modèles de type EfficientNet ou les transformers optimisés) pourrait faciliter le déploiement des systèmes sur des plateformes mobiles ou embarquées, visant une utilisation en temps réel au sein des cliniques.
- Le développement de techniques avancées pour la gestion des données manquantes ou l'apprentissage à partir de jeux de données partiels reste un défi important à relever pour une application à grande échelle.

**3.** Vers une adoption clinique renforcée

- La perspective la plus significative demeure la validation clinique prospective. Une étude comparant les performances du système proposé aux diagnostics standards sur une nouvelle cohorte indépendante constituerait l'ultime validation avant un déploiement en pratique médicale courante. Cette étape est indispensable pour instaurer un climat de confiance avec les cliniciens et faciliter l'intégration de ces outils innovants dans le parcours de soin.

# 9 Bibliographie

**[1]** I. M. Donaldson, "James Parkinson's essay on the shaking palsy," *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, vol. 45, no. 1, pp. 84-86, 2015. doi: 10.4997/JRCPE.2015.118

**[2]** L. V. Kalia and A. E. Lang, "Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 386, no. 9996, pp. 896-912, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3

**[3]** E. R. Dorsey and B. R. Bloem, "The Parkinson pandemic—A call to action," *JAMA Neurol.*, vol. 75, no. 1, pp. 9-10, 2018. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299

**[4]** World Health Organization, "Parkinson disease," Jun. 14, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease

**[5]** CNCR, "Fiche Brain Health #15b: Maladie de Parkinson," Apr. 2024. [Online]. Available: https://cncr.fr/wp-content/uploads/2024/04/cncr-fichebrainhealth-15b-parkinsons-disease-v1.3.pdf

**[6]** Parkinson's Foundation, "Statistics about the Parkinson's prevalence map," 2023. [Online]. Available: https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics

**[7]** M. Hammoud, "Parkinson en Algérie: Ça commence à partir 40 ans!" *Just InfoDZ*, 2024. [Online].Available: https://just-infodz.com/parkinson-en-algerie-ca-commence-a-partir-40-ans/.

**[8]** S. Brisson, *Potentiel thérapeutique de neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches embryonnaires de souris dans un modèle murin de la maladie de Parkinson* [Ph.D. dissertation, Univ. Poitiers], 2017.

**[9]** D. Berg et al., "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease," *Mov. Disord.*, vol. 30, no. 12, pp. 1600-1611, 2015. doi: 10.1002/mds.26431

**[10]** M. Thomas, A. Lenka, and P. Kumar Pal, "Handwriting analysis in Parkinson's disease: Current status and future directions," *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 4, no. 6, pp. 806-818, 2017. doi: 10.1002/mdc3.12552

**[11]** J. J. Ferreira et al., "Prevalence of Parkinson's disease: A population-based study in Portugal," *Eur. J. Neurol.*, vol. 24, no. 5, pp. 748-750, 2017. doi: 10.1111/ene.13276

**[12]** Y. Luo et al., "Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: Findings from the Global Burden of Disease Study 2021," *Front. Aging Neurosci.*, vol. 16, p. 1498756, 2025. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756

**[13]** V. L. Feigin et al., "Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," *Lancet Neurol.*, vol. 16, no. 11, pp. 877-897, 2017. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5

**[14]** E. R. Dorsey et al., "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 11, pp. 939-953, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3

**[15]** **J**. R. Guerra, "Parkinson's disease diagnosis: A machine learning and data mining based approach," M.S. thesis, Univ. Porto, Porto, Portugal, 2019.

**[16]** M. G. Spillantini, M. L. Schmidt, V. M. Y. Lee, J. Q. Trojanowski, R. Jakes, and M. Goedert, "α-Synuclein in Lewy bodies," *Nature*, vol. 388, no. 6645, pp. 839-840, 1997. doi: 10.1038/42166

**[17]** G. Halliday, A. Lees, and M. Stern, "Milestones in Parkinson's disease—Clinical and pathologic features," *Movement Disorders*, vol. 26, no. 6, pp. 1015–1021, 2011. doi: 10.1002/mds.23669.

**[18]** V. Larsson, "Living with Lewy body dementia: Treatment, survival & quality of life," [Ph.D. dissertation, Univ. Lund], 2018.

**[19]** H. Bernheimer, W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, K. Jellinger, and F. Seitelberger, "Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations," *J. Neurol. Sci.*, vol. 20, no. 4, pp. 415-455, 1973. doi: 10.1016/0022-510X(73)90175-5

**[20]** S.Thobois, B.Ballanger, Plasticité anormale et maladie de Parkinson : de l'akinésie à l'hyperkinésie [Ph.D. dissertation, Univ. CLAUDE BERNARD], 2014.

**[21]** International Society for Quality of Life Research, "What is health-related quality of life research," 2016. [Online]. Available: http://www.isoqol.org/about-isoqol/whatis-health-related-quality-of-life-research

**[22]** M. LEE. Anthony, Agonistes dopaminergiques et effets indésirables neuropsychiatriques lors de la prise en charge de la maladie de Parkinson : prise en charge à l'office [Ph.D. dissertation, Univ. Lille],2022.

**[23]** P. Grandgenevre, F. Warembourg, N. Carrière, A. Vaillant, L. Defebvre, and G. Vaiva, "Prise en charge de l'hypersexualité dans la maladie de Parkinson. Intérêt de la présence de l'entourage lors de l'évaluation médicale," *Presse Méd.*, vol. 44, no. 3, pp. e51-e58, 2015. doi: 10.1016/j.lpm.2014.06.037

**[24]** N. Giladi, R. Kao, and S. Fahn, "Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes," *Movement Disorders*, vol. 12, no. 3, pp. 302–305, May 1997, doi: 10.1002/mds.870120307.

**[25]** R. L. Doty, "Olfactory dysfunction in Parkinson disease," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 6, pp. 329-339, 2012. doi: 10.1038/nrneurol.2012.80

**[26]** Y. Sasaki and Y. Horie, "Association between olfactory impairment and disease severity and duration in Parkinson's disease," *Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 7, no. 7, pp. 820-826, 2020. doi: 10.1002/mdc3.13028

**[27]** H. S. Yoo et al., "Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease," *J. Neurol.*, vol. 266, no. 7, pp. 1601-1610, 2019. doi: 10.1007/s00415-019-09294-6

**[28]** N. K. Archibald, S. B. Hutton, M. P. Clarke, U. P. Mosimann, and D. J. Burn, "Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia," *Brain*, vol. 136, no. 3, pp. 739-750, 2013. doi: 10.1093/brain/awt005

**[29]** C. Azaiez, "Validation d'un indicateur de qualité de vie spécifique à la maladie de

Parkinson en arabe chez des patients tunisiens," Ph.D. dissertation, Univ. Limoges, Limoges, France, 2024.

**[30]** N. N. Dissanayaka et al., "Anxiety disorders in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors," *Mov. Disord.*, vol. 25, no. 7, pp. 838-845, 2010. doi: 10.1002/mds.22833

**[31]** R. Prashanth, S. D. Roy, P. K. Mandal, and S. Ghosh, "High-accuracy detection of early Parkinson's disease through multimodal features and machine learning," *Int. J. Med. Inform.*, vol. 90, pp. 13-21, 2016. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.03.001

**[32]** C. G. Goetz et al., "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results," *Mov. Disord.*, vol. 23, no. 15, pp. 2129-2170, 2008. doi: 10.1002/mds.22340

**[33]** R. Bandopadhyay et al., "Molecular mechanisms and therapeutic strategies for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: A perspective through preclinical and clinical evidence," *Front. Pharmacol.*, vol. 13, p. 805388, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.805388

**[34]** L. I. Golbe, M. H. Mark, and J. Sage, *Parkinson's disease handbook*. New York: American Parkinson Disease Association, 2012.

**[35]** A. Fayard, "Validation de nouveaux modèles et traitements de la maladie de Parkinson chez le primate non-humain," Ph.D. dissertation, Univ. Paris-Saclay, Paris, France, 2021.

**[36]** M. S. Okun, "Deep-brain stimulation for Parkinson's disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 16, pp. 1529-1538, 2012. doi: 10.1056/NEJMct1208070

**[37]** M. J. Armstrong and M. S. Okun, "Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review," *JAMA*, vol. 323, no. 6, pp. 548-560, 2020. doi: 10.1001/jama.2019.22360

**[38]** P. Agarwal, Y. Wang, A. S. Buchman, T. M. Holland, D. A. Bennett, and M. C. Morris, "MIND diet associated with reduced incidence and delayed progression of Parkinsonism in old age," *J. Nutr. Health Aging*, vol. 22, no. 10, pp. 1211-1215, 2018. doi: 10.1007/s12603-018-1094-5

**[39]** J. Dong, Y. Cui, S. Li, and W. Le, "Current pharmaceutical treatments and alternative therapies of Parkinson's disease," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 14, no. 4, pp. 339-355, 2016. doi: 10.2174/1570159x14666151120123025

**[40]** U. Castiello, G. E. Stelmach, and A. N. Lieberman, "Temporal dissociation of the prehension pattern in Parkinson's disease," *Neuropsychologia*, vol. 31, no. 4, pp. 395-402, 1993. doi: 10.1016/0028-3932(93)90162-s

**[41]** J. L. Alberts, J. R. Tresilian, and G. E. Stelmach, "The co-ordination and phasing of a bilateral prehension task: The influence of Parkinson's disease," *Brain*, vol. 121, no. 4, pp. 725-742, 1998. doi: 10.1093/brain/121.4.725

**[42]** R. Benecke, J. C. Rothwell, J. P. R. Dick, B. L. Day, and C. D. Marsden, "Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease," *Brain*, vol. 109, no. 4, pp. 739-757, 1986. doi: 10.1093/brain/109.4.739

**[43]** E. Nackaerts, G. Vervoort, E. Heremans, B. C. Smits-Engelsman, S. P. Swinnen, and A. Nieuwboer, "Relearning of writing skills in Parkinson's disease: A literature review on influential factors and optimal strategies," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 37, no. 3, pp. 349-357, 2013. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.015

**[44]** A. W. A. Van Gemmert, H. L. Teulings, J. L. Contreras-Vidal, and G. E. Stelmach, "Parkinson's disease and the control of size and speed in handwriting," *Neuropsychologia*, vol. 37, no. 6, pp. 685-694, 1999. doi: 10.1016/S0028-3932(98)00122-5

**[45]** D. C. K. Le, S. Quach, and P. Thaichon, "Introduction to artificial intelligence (AI)," in *Artificial Intelligence for Marketing Management*. England, UK: Routledge, 2022.

**[46]** T. M. Mitchell et al., "Learning to decode cognitive states from brain images," *Mach. Learn.*, vol. 57, no. 1, pp. 145-175, 2004. doi: 10.1023/B:MACH.0000035475.85309.1b

**[47]** Y. LeCun, Y. Bengio, and G. Hinton, "Deep learning," *Nature*, vol. 521, no. 7553, pp. 436-444, 2015. doi: 10.1038/nature14539

**[48]** J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. New York: Springer, 2009.

**[49]** G. Litjens et al., "A survey on deep learning in medical image analysis," *Med. Image Anal.*, vol. 42, pp. 60-88, 2017. doi: 10.1016/j.media.2017.07.005

**[50]** A. Esteva et al., "A guide to deep learning in healthcare," *Nat. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 24-29, 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0316-z

**[51]** R. J. Chen et al., "Scaling vision transformers to gigapixel images via hierarchical self-supervised learning," in *Proc. IEEE/CVF Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, 2022, pp. 16144-16155.

**[52]** R. S. Sutton and A. G. Barto, *Reinforcement Learning: An Introduction*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.

**[53]** A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton, "ImageNet classification with deep convolutional neural networks," in *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 25, pp. 1097-1105, 2012.

**[54]** S. Hochreiter and J. Schmidhuber, "Long short-term memory," *Neural Comput.*, vol. 9, no. 8, pp. 1735-1780, 1997. doi: 10.1162/neco.1997.9.8.1735

**[55]** A. Vaswani et al., "Attention is all you need," in *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 30, pp. 5998-6008, 2017.

**[56]** D. Ramachandram and G. W. Taylor, "Deep multimodal learning: A survey on recent advances and trends," *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 34, no. 6, pp. 96-108, 2017. doi: 10.1109/MSP.2017.2738401

**[57]** W. N. Price and I. G. Cohen, "Privacy in the age of medical big data," *Nat. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 37-43, 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0272-7

**[58]** N. Rieke et al., "The future of digital health with federated learning," *NPJ Digit. Med.*,

vol. 3, no. 1, p. 119, 2020. doi: 10.1038/s41746-020-00323-1

**[59]** J. He, S. L. Baxter, J. Xu, J. Xu, X. Zhou, and K. Zhang, "The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine," *Nat. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 30-36, 2019. doi: 10.1038/s41591-018-0307-0

**[60]** J. Lu, D. K. Tran, X. L. Bui, N. Q. K. Le, and M. C. H. Chua, "Multimodal machine learning for Parkinson's disease diagnosis and genetic subtyping," *Health Technol.*, pp. 1-7, 2025.

**[61]** P. Zham et al., "A kinematic study of progressive micrographia in Parkinson's disease," *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 403, 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00403

**[62]** W. Samek, G. Montavon, S. Lapuschkin, C. J. Anders, and K. R. Müller, "Explaining deep neural networks and beyond: A review of methods and applications," *Proc. IEEE*, vol. 109, no. 3, pp. 247-278, 2021. doi: 10.1109/JPROC.2021.3060483

**[63]** G. Rizzo, M. Copetti, S. Arcuti, D. Martino, A. Fontana, and G. Logroscino, "Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis," *Neurology*, vol. 86, no. 6, pp. 566-576, 2016. doi: 10.1212/WNL.0000000000002350

**[64]** A. Tsanas, "Accurate telemonitoring of Parkinson's disease symptom severity using nonlinear speech signal processing and statistical machine learning," Ph.D. dissertation, Univ. Oxford, Oxford, UK, 2012.

**[65]** G. Solana-Lavalle, J.-C. Galán-Hernández, and R. Rosas-Romero, “Automatic parkinson disease detection at early stages as a pre-diagnosis tool by using classifiers and a small set of vocal features,” *Biocybern. Biomed. Eng.*, vol. 40, no. 1, pp. 505–516, Jan. 2020.

**[66]** R. De Micco, A. Russo, and A. Tessitore, "Structural MRI in idiopathic Parkinson's disease," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 141, pp. 405-438, 2018. doi:10.1016/bs.irn.2018.08.011

**[67]** R. G. Burciu et al., "Functional MRI of disease progression in Parkinson disease and atypical parkinsonian syndromes," *Neurology*, vol. 87, no. 7, pp. 709-717, 2016. doi: 10.1212/WNL.0000000000002985

**[68]** S. Sivaranjini and C. M. Sujatha, "Deep learning based diagnosis of Parkinson's disease using convolutional neural network," *Multimed. Tools Appl.*, vol. 79, no. 21, pp. 15467-15479, 2020. doi: 10.1007/s11042-019-7469-8

**[69]** S. Patel et al., "Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors," *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 13, no. 6, pp. 864-873, 2009. doi: 10.1109/TITB.2009.2033471

**[70]** L.Fraiwan et al., “Parkinson's disease hand tremor detection system for mobile application,” J Med Eng Technol., vol. 40, no.3, pp.127-34,2016. doi: 10.3109/03091902.2016.1148792

**[71]** S. Arora et al., "Detecting and monitoring the symptoms of Parkinson's disease using smartphones: A pilot study," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 21, no. 6, pp. 650-653,

2015. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.026

**[72]** A. Bandini et al., "Analysis of facial expressions in Parkinson's disease through video-based automatic methods," *J. Neurosci. Methods*, vol. 281, pp. 7-20, 2017. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.02.006

**[73]** S. Rosenblum, M. Samuel, S. Zlotnik, I. Erikh, and I. Schlesinger, "Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis," *J. Neurol.*, vol. 260, no. 9, pp. 2357-2361, 2013. doi: 10.1007/s00415-013-6996-x

**[74]** N. Dounskaia, A. W. Van Gemmert, B. C. Leis, and G. E. Stelmach, "Biased wrist and finger coordination in Parkinsonian patients during performance of graphical tasks," *Neuropsychologia*, vol. 47, no. 12, pp. 2504-2514, 2009. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.020

**[75]** H. L. Teulings, J. L. Contreras-Vidal, G. E. Stelmach, and C. H. Adler, "Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control," *Exp. Neurol.*, vol. 146, no. 1, pp. 159-170, 1997. doi: 10.1006/exnr.1997.6507

**[76]** J. E. McLennan, K. Nakano, H. R. Tyler, and R. S. Schwab, "Micrographia in Parkinson's disease," *J. Neurol. Sci.*, vol. 15, no. 2, pp. 141-152, 1972. doi: 10.1016/0022-510X(72)90002-0

**[77]** A. Letanneux, J. Danna, J. L. Velay, F. Viallet, and S. Pinto, "From micrographia to Parkinson's disease dysgraphia," *Mov. Disord.*, vol. 29, no. 12, pp. 1467-1475, 2014. doi: 10.1002/mds.25990

**[78]** D. I. Margolin and A. M. Wing, "Agraphia and micrographia: Clinical manifestations of motor programming and performance disorders," *Acta Psychol.*, vol. 54, no. 1-3, pp. 263-283, 1983. doi: 10.1016/0001-6918(83)90039-2

**[79]** J. G. Phillips, G. E. Stelmach, and N. Teasdale, "What can indices of handwriting quality tell us about Parkinsonian handwriting?" *Hum. Mov. Sci.*, vol. 10, no. 2-3, pp. 301-314, 1991. doi: 10.1016/0167-9457(91)90009-M

**[80]** H. L. Teulings and G. E. Stelmach, "Control of stroke size, peak acceleration, and stroke duration in Parkinsonian handwriting," *Hum. Mov. Sci.*, vol. 10, no. 2-3, pp. 315-334, 1991. doi: 10.1016/0167-9457(91)90010-U

**[81]** P. Drotár, J. Mekyska, I. Rektorová, L. Masarová, Z. Smékal, and M. Faundez-Zanuy, "Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease," *Artif. Intell. Med.*, vol. 67, pp. 39-46, 2016. doi: 10.1016/j.artmed.2016.01.004

**[82]** M. Raudmann, P. Taba, and K. Medijainen, "Handwriting speed and size in individuals with Parkinson's disease compared to healthy controls: The possible effect of cueing," *Acta Kinesiol. Univ. Tartu.*, vol. 20, pp. 40-47, 2014.

**[83]** T. E. Eichhorn et al., "Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: A rapid method to detect dopaminergic effects," *Mov. Disord.*, vol. 11, no. 3, pp. 289-297, 1996. doi: 10.1002/mds.870110313

**[84]** P. Poluha, H. L. Teulings, and R. Brookshire, "Handwriting and speech changes across the levodopa cycle in Parkinson's disease," *Acta Psychol.*, vol. 100, no. 1-2, pp. 71-84, 1998. doi: 10.1016/s0001-6918(98)00026-2

**[85]** O. Tucha et al., "Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease," *J. Neural Transm.*, vol. 113, no. 5, pp. 609-623, 2006. doi: 10.1007/s00702-005-0346-9

**[86]** A. W. Van Gemmert, H. L. Teulings, and G. E. Stelmach, "Parkinsonian patients reduce their stroke size with increased processing demands," *Brain Cogn.*, vol. 47, no. 3, pp. 504-512, 2001. doi: 10.1006/brcg.2001.1328

**[87]** M. Alissa et al., "Parkinson's disease diagnosis using convolutional neural networks and figure-copying tasks," *Neural Comput. Appl.*, vol. 34, no. 2, pp. 1433-1453, 2022. doi: 10.1007/s00521-021-06469-7

**[88]** C. R. Pereira et al., "Handwritten dynamics assessment through convolutional neural networks: An application to Parkinson's disease identification," *Artif. Intell. Med.*, vol. 87, pp. 67-77, 2018. doi: 10.1016/j.artmed.2018.04.001

**[89]** M. Moetesum, I. Siddiqi, N. Vincent, and F. Cloppet, "Assessing visual attributes of handwriting for prediction of neurological disorders—A case study on Parkinson's disease," *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 121, pp. 19-27, 2019. doi: 10.1016/j.patrec.2018.04.00

**[90]** P. Khatamino, I. Cantürk, and L. Özyılmaz, "A deep learning-CNN based system for medical diagnosis: An application on Parkinson's disease handwriting drawings," in *Proc. 6th Int. Conf. Control Eng. Inf. Technol. (CEIT)*, 2018, pp. 1-6. doi: 10.1109/CEIT.2018.8751879

**[91]** C. Gallicchio, A. Micheli, and L. Pedrelli, "Design of deep echo state networks," *Neural Netw.*, vol. 108, pp. 33-47, 2018. doi: 10.1016/j.neunet.2018.08.002

**[92]** D. Impedovo and G. Pirlo, "Dynamic handwriting analysis for the assessment of neurodegenerative diseases: A pattern recognition perspective," *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, vol. 12, pp. 209-220, 2018. doi: 10.1109/RBME.2018.2840679

**[93]** F. Asci et al., "Micrographia in Parkinson's disease: Automatic recognition through artificial intelligence," *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 2025. doi: 10.1002/mdc3.70208

**[94]** M. Diaz, M. A. Ferrer, D. Impedovo, G. Pirlo, and G. Vessio, "Dynamically enhanced static handwriting representation for Parkinson's disease detection," *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 128, pp. 204-210, 2019. doi: 10.1016/j.patrec.2019.08.018

**[95]** M. Diaz, M. Moetesum, I. Siddiqi, and G. Vessio, "Sequence-based dynamic handwriting analysis for Parkinson's disease detection with one-dimensional convolutions and BiGRUs," *Expert Syst. Appl.*, vol. 168, p. 114405, 2021. doi: 10.1016/j.eswa.2020.114405

**[96]** K. Kumar and R. Ghosh, "Parkinson's disease diagnosis using recurrent neural network based deep learning model by analyzing online handwriting," *Multimed. Tools Appl.*, vol.

83, no. 4, pp. 11687-11715, 2024. doi: 10.1007/s11042-023-15811-1

**[97]** J. Zhang, Y. Lee, T. M. Chung, and H. Park, "Development of a handwriting drawings assessment system for early Parkinson's disease identification with deep learning methods," in *Proc. Int. Conf. Future Data Secur. Eng.*, 2023, pp. 484-499. doi: 10.1007/978-981-99-8296-7_35

**[98]** M. Sood et al., "Bayesian network modeling of risk and prodromal markers of Parkinson's disease," PLoS ONE, vol. 18, no. 2, Art. no. e0280609, 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0280609

**[99]** M. Martinez-Eguiluz et al., "Diagnostic classification of Parkinson's disease based on non-motor manifestations and machine learning strategies," *Neural Comput. Appl.*, vol. 35, no. 8, pp. 5603-5617, 2023. 10.1007/s00521-022-07256-8

**[100]** T. K. Khoo et al., "The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease," *Neurology*, vol. 80, no. 3, pp. 276-281, 2013. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74

**[101]** M. N. Warden, S. Searles Nielsen, A. Camacho-Soto, R. Garnett, and B. A. Racette, "A comparison of prediction approaches for identifying prodromal Parkinson disease," *PLoS ONE*, vol. 16, no. 8, p. e0256592, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0256592

**[102]** H. N. Pham et al., "Multimodal detection of Parkinson disease based on vocal and improved spiral test," in *Proc. Int. Conf. Syst. Sci. Eng. (ICSSE)*, 2019, pp. 279-284. doi: 10.1109/ICSSE.2019.8823309

**[103]** J. C. Vasquez-Correa, T. Arias-Vergara, J. R. Orozco-Arroyave, B. Eskofier, J. Klucken, and E. Nöth, "Multimodal assessment of Parkinson's disease: A deep learning approach," *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 23, no. 4, pp. 1618-1630, 2018. doi: 10.1109/JBHI.2018.2866873

**[104]** K. P. Nguyen et al., "Predicting Parkinson's disease trajectory using clinical and neuroimaging baseline measures," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 85, pp. 44-51, 2021. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.02.026

**[105]** A. Tsanas and M. Little, "Parkinson's telemonitoring," UCI Machine Learning Repository, 2009. [Online]. Available: https://doi.org/10.24432/C5ZS3N

**[106]** B. M. Bot et al., "The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit," *Sci. Data*, vol. 3, no. 1, pp. 1-9, 2016. doi: 10.1038/sdata.2016.11

**[107]** K. Marek et al., "The Parkinson progression marker initiative (PPMI)," *Prog. Neurobiol.*, vol. 95, no. 4, pp. 629-635, 2011. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.09.005

**[108]** K. Szewczyk-Krolikowski, P. Tomlinson, K. Nithi, R. Wade-Martins, K. Talbot, Y. Ben-Shlomo, and M. T. Hu, "The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort," *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 20, no. 1, pp. 99-105, 2014. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.025

**[109]** M. San Luciano, C. Wang, R. A. Ortega, Q. Yu, S. Boschung, J. Soto-Valencia, and R.

Saunders-Pullman, "Digitized spiral drawing: A possible biomarker for early Parkinson's disease," *PLoS ONE*, vol. 11, no. 10, p. e0162799, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0162799

**[110]** K. I. Shulman, "Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?" *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 15, no. 6, pp. 548-561, 2000. doi: 10.1002/1099-1166(200006)15:6<548::AID-GPS242>3.0.CO;2-U

**[111]** M. J. Slavin, J. G. Phillips, J. L. Bradshaw, K. A. Hall, and I. Presnell, "Consistency of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type: A comparison with Huntington's and Parkinson's diseases," *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, vol. 5, no. 1, pp. 20-25, 1999. doi: 10.1017/S135561779951103X

**[112]** N. Y. Yu and S. H. Chang, "Kinematic analyses of graphomotor functions in individuals with Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment," *J. Med. Biol. Eng.*, vol. 36, no. 3, pp. 334-343, 2016. doi: 10.1007/s40846-016-0143-y

**[113]** P. Werner, S. Rosenblum, G. Bar-On, J. Heinik, and A. Korczyn, "Handwriting process variables discriminating mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.*, vol. 61, no. 4, pp. P228-P236, 2006. doi: 10.1093/geronb/61.4.P228

**[114]** N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histograms," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, vol. 9, no. 1, pp. 62-66, 1979. doi: 10.1109/TSMC.1979.4310076

**[115]** R. C. Gonzalez and R. E. Woods, *Digital Image Processing*, 4th ed. New York: Pearson, 2018.

**[116]** P. Perona and J. Malik, "Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 12, no. 7, pp. 629-639, 1990. doi: 10.1109/34.56205

**[117]** J. Serra, *Image Analysis and Mathematical Morphology*. London, U.K.: Academic Press, 1983.

**[118]** J. Canny, "A computational approach to edge detection," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 8, no. 6, pp. 679-698, 1986. doi: 10.1109/TPAMI.1986.4767851

**[119]** L. Likforman-Sulem, A. Zahour, and B. Taconet, "Text line segmentation of historical documents: A survey," *Int. J. Doc. Anal. Recognit.*, vol. 9, no. 2, pp. 123-138, 2007. doi: 10.1007/s10032-006-0023-z

**[120]** G. Louloudis, B. Gatos, I. Pratikakis, and C. Halatsis, "Text line and word segmentation of handwritten documents," *Pattern Recognit.*, vol. 42, no. 12, pp. 3169-3183, 2009. doi: 10.1016/j.patcog.2008.12.016

**[121]** R. G. Casey and E. Lecolinet, "A survey of methods and strategies in character segmentation," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 18, no. 7, pp. 690-706, 1996. doi: 10.1109/34.506792

**[122]** R. Plamondon and S. N. Srihari, "On-line and off-line handwriting recognition: A comprehensive survey," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 22, no. 1, pp. 63-

84, 2000. doi: 10.1109/34.824821

**[123]** L. He, Y. Chao, K. Suzuki, and K. Wu, "Fast connected-component labeling," *Pattern Recognit.*, vol. 42, no. 9, pp. 1977-1987, 2009. doi: 10.1016/j.patcog.2008.10.013

**[124]** L. Ali, C. Zhu, N. A. Golilarz, A. Javeed, M. Zhou, and Y. Liu, "Reliable Parkinson's disease detection by analyzing handwritten drawings: Construction of an unbiased cascaded learning system based on feature selection and adaptive boosting model," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 116480-116489, 2019. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2932037

**[125]** J. Walton, "Handwriting changes due to aging and Parkinson's syndrome," *Forensic Sci. Int.*, vol. 88, no. 3, pp. 197-214, 1997. doi: 10.1016/S0379-0738(97)00105-9

**[126]** T. Y. Zhang and C. Y. Suen, "A fast parallel algorithm for thinning digital patterns," *Commun. ACM*, vol. 27, no. 3, pp. 236-239, 1984. doi: 10.1145/357994.358023

**[127]** S. Benredjem and T. Mekhaznia, "Fusing CNN models for improved Parkinson's disease detection from handwritten features," *J. Comput. Sci.*, vol. 21, no. 2, pp. 444-454, 2025. doi: 10.3844/jcssp.2025.444.454

**[128]** K. Simonyan and A. Zisserman, "Very deep convolutional networks for large-scale image recognition," *arXiv:1409.1556*, 2014.

**[129]** K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, "Deep residual learning for image recognition," in *Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR)*, 2016, pp. 770-778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90

**[130]** C. Szegedy, V. Vanhoucke, S. Ioffe, J. Shlens, and Z. Wojna, "Rethinking the inception architecture for computer vision," in *Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR)*, 2016, pp. 2818-2826. doi: 10.1109/CVPR.2016.308

**[131]** I. Jolliffe, "Principal component analysis," in *International Encyclopedia of Statistical Science*. Berlin, Germany: Springer, 2011, pp. 1094-1096. doi: 10.1007/978-3-642-04898-2_455

**[132]** C. M. Bishop, *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford, U.K.: Oxford Univ. Press, 1995. doi: 10.1109/ICCV.2017.74

**[133]** I. Loshchilov and F. Hutter, "Decoupled weight decay regularization," in *Proc. Int. Conf. Learn. Represent. (ICLR)*, 2019.

**[134]** N. Srivastava, G. Hinton, A. Krizhevsky, I. Sutskever, and R. Salakhutdinov, "Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 15, no. 1, pp. 1929-1958, 2014.

**[135]** R. R. Selvaraju, M. Cogswell, A. Das, R. Vedantam, D. Parikh, and D. Batra, "Grad-CAM: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization," in *Proc. IEEE Int. Conf. Comput. Vis. (ICCV)*, 2017, pp. 618-626. doi: 10.1109/ICCV.2017.74

**[136]** S. M. Lundberg and S. I. Lee, "A unified approach to interpreting model predictions," in *Adv. Neural Inf. Process. Syst. (NeurIPS)*, vol. 30, 2017.

**[137]** S. Benredjem, T. Mekhaznia, R. Abdulghafor, S. Turaev, A. Bennour, B. Sofiane, A. Aborujilah, and M. Al Sarem, "Parkinson's disease prediction: An attention-based multimodal fusion framework using handwriting and clinical data," *Diagnostics*, vol. 15, no. 1, p. 4, 2025. doi: 10.3390/diagnostics15010004

**[138]** J. Lu, J. Yang, D. Batra, and D. Parikh, "Hierarchical question-image co-attention for visual question answering," in *Adv. Neural Inf. Process. Syst. (NeurIPS)*, vol. 29, 2016.

**[139]** H. Chen, C. Gomez, C. M. Huang, and M. Unberath, "Explainable medical imaging AI needs human-centered design: Guidelines and evidence from a systematic review," *NPJ Digit. Med.*, vol. 5, no. 1, p. 156, 2022. doi: 10.1038/s41746-022-00699-2

**[140]** W. Jin, X. Li, M. Fatehi, and G. Hamarneh, "Guidelines and evaluation of clinical explainable AI in medical image analysis," *Med. Image Anal.*, vol. 84, p. 102684, 2023. doi: 10.1016/j.media.2022.102684

**[141]** P. Hitzler, M. Krötzsch, B. Parsia, P. F. Patel-Schneider, and S. Rudolph, "OWL 2 Web Ontology Language Primer," World Wide Web Consortium (W3C), 2012. [Online]. Available: https://www.w3.org/TR/owl2-primer/

**[142]** I. Horrocks, P. F. Patel-Schneider, H. Boley, S. Tabet, B. Grosof, and M. Dean, "SWRL: A semantic web rule language combining OWL and RuleML," *W3C Member Submission*, vol. 21, no. 79, pp. 1-31, 2004.

**[143]** L. A. Zadeh, "On fuzzy algorithms," in *Fuzzy Sets, Fuzzy Logic, and Fuzzy Systems: Selected Papers by Lotfi A. Zadeh*. Singapore: World Scientific, 1996, pp. 127-147.