



HAL
open science

Caractérisation graphique du parkinsonisme sur l'écriture non instrumentée

Victoria Tchaikovski

► **To cite this version:**

Victoria Tchaikovski. Caractérisation graphique du parkinsonisme sur l'écriture non instrumentée. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01662168

HAL Id: dumas-01662168

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01662168v1>

Submitted on 12 Dec 2017

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

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 72

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Médecine physique et réadaptation

Caractérisation graphique du parkinsonisme
sur l'écriture non instrumentée

Présentée et soutenue publiquement
le 8 juin 2016

Par

Victoria TCHAIKOVSKI

Née le 13 juillet 1987 à Tchernivtsi (Ukraine)

Dirigée par M. Le Professeur Jean-Michel Gracies, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Stéphane Palfi, PU-PH Président

M. Le Professeur Philippe Rémy, PU-PH

Mme Le Docteur Marjolaine Baude, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Gracies, merci pour votre encadrement et votre soutien, vos judicieux conseils, votre sympathie, merci de la confiance que vous me témoignez. J'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble.

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui ont participé à nos différents travaux.

Je remercie également ma famille, merci de votre soutien sans faille et pour toutes vos attentions. Je remercie mes amis, pour leur bonne humeur et leur humour, leur présence et leurs encouragements. Et enfin Karim, merci pour ta présence, ton aide et tes encouragements.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
LA MALADIE DE PARKINSON	6
PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE L'ECRITURE	8
HISTORIQUE DES TROUBLES DE L'ECRITURE	10
ECRITURE ET PARKINSON - ETAT DE LA QUESTION	11
INTRODUCTION DE L'ETUDE	12
PREMIERE PARTIE : OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES DE JUGEMENT	13
CHAPITRE 1 : OBJECTIFS DE L'ETUDE	13
1.1) OBJECTIF PRINCIPAL	13
1.2) OBJECTIFS SECONDAIRES	13
CHAPITRE 2 : CRITERES DE JUGEMENT	14
2.1) CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX	14
2.1) CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	14
DEUXIEME PARTIE : PATIENTS ET METHODES	15
CHAPITRE 1 : POPULATION	15
1.1) PATIENTS	15
1.2) SUJETS SAINS	15
CHAPITRE 2 : METHODES	16
2.1) LES PARAMETRES DE L'ECRITURE (FIGURE 1)	16
2.2) LES PARAMETRES DE LA MARCHE	16
2.3) CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES	17
2.4) L'ANALYSE STATISTIQUE	17
2.5) DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE	18
TROISIEME PARTIE : RESULTATS	21
CHAPITRE 1 : LES COMPARAISONS INTRA-GROUPE	21
1.1) SUJETS SAINS : DONNEES ET COMPARAISON INTRA-GROUPE (FIGURE 2)	21
1.2) PATIENTS PARKINSONIENS : DONNEES ET COMPARAISON INTRA-GROUPE (FIGURE 3)	23
CHAPITRE 2 : COMPARAISON ENTRE LES DEUX GROUPE (FIGURE 4 ET 5)	25
CHAPITRE 3 : CORRELATIONS (FIGURE 6)	32
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	36
CHAPITRE 1 : CONNAISSANCES ACTUELLES DES TROUBLES GRAPHIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE	36
CHAPITRE 2 : CORRELATIONS PARAMETRES D'ECRITURE – AUTRES PARAMETRES	37
CHAPITRE 3 : AUTRES PERSPECTIVES DE L'ETUDE	38
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXES	47

ANNEXE 1 : SYMPTOMES DE MPI ET LEUR EVOLUTION DANS LE TEMPS	47
ANNEXE 2 : CLASSIFICATION HOEHN & YAHR	48
ANNEXE 3 : SCORE UPDRS III	48
ANNEXE 4: ANALYSE STATISTIQUE	52
ANNEXE 5 : SCHEMA PHYSIOLOGIE DU TROUBLE DE L'ECRITURE	55

ABREVIATIONS

MPI : maladie de Parkinson idiopathique

SS : sujets sains

VPP : valeur prédictive positive

VitPh1 : vitesse d'écriture à la 1^{ère} phrase

VitPh3 : vitesse d'écriture à la 3^{ème} phrase

LPh1 : longueur de la 1^{ère} phrase

LPh3 : longueur de la 3^{ème} phrase

HP1Ph1 : hauteur du 1^{er} *p* de début de mot à la 1^{ère} phrase

HP1Ph3 : hauteur du 1^{er} *p* de début de mot à la 3^{ème} phrase

HP2Ph1 : hauteur du dernier *p* de début de mot à la 1^{ère} phrase

HP2Ph3 : hauteur du dernier *p* de début de mot à la 3^{ème} phrase

IIMPh1 : intervalle inter-mots moyen à la 1^{ère} phrase

IIMPh3 : intervalle inter-mots moyen à la 3^{ème} phrase

IIM/LPh1 : intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase à la 1^{ère} phrase

IIM/LPh3 : intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase à la 3^{ème} phrase

ΔLP : coefficient d'augmentation de la longueur de pas entre la vitesse confortable et la vitesse rapide

CSL : coefficient de contribution de la longueur de pas à la vitesse de marche

CAVM : coefficient d'accélération de la vitesse de marche

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer (1). Son incidence moyenne dans les pays occidentaux est de 10-15/10000 personne-années (plus élevée chez les hommes), soit une prévalence d'environ 2% de la population âgée de plus de 65 ans et 4% après 80 ans (1,2).

La MPI est un désordre moteur progressif qui est dû à la dégénérescence accélérée de certaines populations neuronales (locus niger, locus coeruleus, noyau basal de Meynert, noyau dorsal moteur du vague, cortex, moelle épinière, système nerveux périphérique, etc.)

Les causes et facteurs de risque de cette maladie sont mal connus, des mutations de certains gènes ont été décrites et 15 % des personnes ayant la maladie de Parkinson ont un proche atteint (3). L'exposition à certaines toxines environnementales pourrait augmenter le risque de survenue d'une MPI (MPTP, certains pesticides, métaux). Les traumatismes crâniens ont également été mis en cause.

Le tremblement de repos et la festination sont les signes les plus caractéristiques de la maladie de Parkinson. Parmi les critères cliniques, seul le tremblement de repos a une valeur prédictive positive réellement utile (VPP= 91%), (4). Ce tremblement de repos est distal et unilatéral au début et concerne d'abord les longs fléchisseurs des doigts. Les premières manifestations sont imperceptibles, le patient peut ne pas en rapporter un souvenir bien précis.

Dans la description historique de J. Parkinson, avant l'ère des traitements médicamenteux modernes (27), les premiers symptômes décrits sont une fatigue et une sensation de faiblesse, une propension à trembler, une irritabilité, des sensations erratiques, une micrographie ainsi qu'une détérioration de l'état général. Une année plus tard, le tremblement est souvent remarqué et se bilatéralise, il y a un changement dans la démarche, une posture qui se voûte et une modification d'expression du visage. Trois ans plus tard, les difficultés fonctionnelles apparaissent avec un risque de chute, une diminution de la longueur de pas, une perte de dextérité des doigts et une intensification du tremblement. En outre, des troubles sphinctériens (pollakiurie, constipation) et des perturbations du sommeil apparaissent. Cinq ans plus tard, le patient marche avec des aides techniques puis avec une assistance humaine puis se déplace en fauteuil roulant, présente des difficultés de déglutition, une dysarthrie, une incontinence salivaire, une incontinence sphinctérienne et le tremblement devient véhément et épuisant. Avec les traitements actuels, l'histoire naturelle de la maladie a été considérablement modifiée, la survie des patients a été significativement prolongée avec l'apparition franche de troubles cognitifs au bout d'environ dix ans d'évolution (annexe 1) (5).

Plusieurs critères diagnostiques de MPI ont été proposés (6,7). Ceux-ci sont basés sur des symptômes moteurs et l'exclusion des parkinsonismes secondaires.

Le diagnostic de certitude reste histologique, avec une raréfaction des neurones nigrostriataux et la présence de corps de Lewy (inclusions cytoplasmiques contenant des dépôts protéiques anormaux) au sein des neurones dopaminergiques de la substance noire restés vivants avant le décès du patient (6,7).

Sur le plan thérapeutique, il n'existe aucun traitement curatif de la MPI à

l'heure actuelle. Les traitements symptomatiques tels que les médications dopaminergiques et la stimulation cérébrale profonde (8,9) représentent l'essentiel de l'arsenal. Ils interviennent en aval du processus étiopathogénique pour corriger, au moins partiellement, les conséquences neurochimiques de la perte neuronale. Ces traitements modifient profondément l'expression de la maladie, sans en ralentir l'évolution.

Cependant, les traitements dopaminergiques seuls s'avèrent incapables de contrôler l'aggravation du handicap fonctionnel moteur après quelques années d'évolution (10). En effet, au bout de quelques années de traitement, des effets indésirables s'installent tels que les dyskinésies, les fluctuations d'activité, le ralentissement des temps de réaction, y compris des réactions d'équilibre, et les effets secondaires psychiatriques (11-14). A côté de ces armes thérapeutiques, le traitement physique présente un intérêt croissant et pourrait même être neuroprotecteur en diminuant la dégénérescence neuronale controlatérale (15).

Physiopathologie des troubles de l'écriture

(Annexe 5)

Il existe quatre grandes voies dopaminergiques ascendantes du mésencéphale : la voie nigro-striatale, la voie méso-limbique, la voie mésocorticale et la voie tubéro-infundibulaire. La voie nigro-striatale représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux. Ces neurones se projettent de la substance noire dans la partie supérieure du striatum (constituée du noyau caudé et du putamen) qui est responsable du contrôle des fonctions motrices fines.

Les patients parkinsoniens sont particulièrement gênés dans l'exécution des mouvements « automatiques », en fait automatisés par l'usage (16). Or

l'écriture est composée de mouvements automatiques (17).

L'étude de Lange en 2006 (18) a montré que l'altération du système dopaminergique affecte l'exécution du mouvement pendant l'écriture. Le nombre d'inversions de la vitesse (diminutions, ré-augmentations) est augmenté chez les patients parkinsoniens et chez des sujets sains asymptomatiques ayant un déficit en dopamine. Or il a été montré que le nombre d'inversions de la vitesse d'écriture est inversement proportionnel au degré d'automatisation du mouvement. Chez le parkinsonien l'écriture devient donc un mouvement non automatique. Par conséquent, en cas d'altération de la transmission dopaminergique, il y a un switch de la voie mésocorticale (associée à l'exécution de mouvements automatiques) vers les circuits corticaux dorsolatéral prémoteur et pariétal qui sont intacts dans la MPI (associés au contrôle de l'initiation et de l'exécution des séquences motrices non automatiques)(19). Ce changement permet aussi d'expliquer pourquoi les patients parkinsoniens peuvent améliorer leurs performances motrices à l'aide d'indiçages, en particulier d'indiçages visuels (20). La rééducation des troubles de l'écriture peut donc reposer sur l'utilisation d'indiçages visuels (feuilles lignées ou quadrillées) ou instructionnels (écrire plus large, plus grand) (20).

La maladie de Parkinson est une parésie non spastique, avec perte de commande sur l'agoniste à l'origine de forces et de vitesses de mouvement diminuées. La force développée et la durée du mouvement étant corrélées, l'altération du contrôle de la force chez les patients parkinsoniens est liée à la lenteur du mouvement (bradykinésie) (21). Le niveau insuffisant de force développée est à l'origine de mouvements hypométriques (22,23). Donc, si le patient veut augmenter sa vitesse d'écriture, il devrait en diminuer la taille. Ceci a également été montré dans le langage (24). Pourtant, dans

l'étude de Teulings et Stelmach, l'augmentation de la vitesse d'écriture ne se traduisait pas par une diminution de la taille et l'augmentation volontaire de la taille d'écriture ne conduisait pas à une réduction de la vitesse (25). Etant donné que les patients parkinsoniens sont en capacité de générer des mouvements « soit rapides soit grands », la bradykinésie pourrait être une stratégie permettant de maintenir un certain niveau de précision (26).

Historique des troubles de l'écriture

En 1817, James Parkinson a remarqué que les troubles de l'écriture précédaient les autres troubles moteurs chez les patients atteints d'une MPI (27). La micrographie a d'abord été décrite par Pick en 1903 (28) chez certains patients ayant des lésions cérébrales localisées. En 1905, Lowry a décrit que la micrographie était associée à la rigidité et l'hémiplégie. Il a imputé ce phénomène à des lésions du corps du striatum. En 1906, Fisher a mis en évidence que la micrographie était souvent présente chez des patients ayant des défauts d'accommodation visuelle. Durant les deux décennies suivantes, plusieurs descriptions de syndromes extrapyramidaux post-encéphalitiques associés à la micrographie ont été publiées. Les modifications d'écriture spécifiques du parkinsonisme post-encéphalitique ont été décrites par Froment en 1921 (29). En 1925, Kinnier Wilson (30) a remarqué que la micrographie ne se limitait pas aux sujets présentant des lésions striatales. La micrographie n'était donc pas pathognomonique de ces lésions. Il a également décrit des cas de syphilis cérébrale ayant une écriture anormalement petite. A la suite du développement moderne des tablettes graphiques, des caractéristiques de l'écriture telles que la vitesse et la fluence ont commencé à être étudiées (31).

Ecriture et Parkinson - Etat de la question

Les troubles de l'écriture sont précoces dans la MPI. Chez 5% des patients, la micrographie constitue un signe prodromique (27). Cependant, les changements de l'écriture sont peu étudiés. D'après une revue récente de la littérature (31), seulement 2% de toutes les études qui concernent les troubles moteurs associés à la MPI portent sur l'écriture. La micrographie est la caractéristique la plus connue de l'écriture des patients parkinsoniens (25-35), mais dans près de 40% des études on ne peut différencier les patients atteints de MPI des sujets sains sur ce seul critère (31). D'autres caractéristiques de l'écriture telles que vitesse et fluence seraient plus spécifiques de la MPI (31). Soixante dix-huit pour cent des études montrent une différence significative entre les patients atteints de MPI et les sujets sains pour ce qui est de la vitesse et 88% pour ce qui est de la fluence (31).

La vitesse est la longueur de l'écriture divisée par le temps, la fluence correspond au nombre d'inversions de la vitesse. Si la fluence est diminuée il y a une augmentation du nombre d'inversions de la vitesse (36).

En ce qui concerne l'effet des médicaments sur l'écriture, la levodopa a permis d'augmenter la taille d'écriture des patients dans près de la moitié des études de la revue de la littérature réalisée par Letanneux. La réduction de la durée et l'augmentation de la fluence et de la vitesse d'écriture a été obtenue dans 100% des études grâce à la levodopa (31).

L'évaluation de l'écriture constitue un test standard couramment utilisé par les neurologues et par les médecins de médecine physique et de réadaptation. En effet, elle s'avère facile à réaliser en consultation avec peu de matériel et permet d'évaluer efficacement les performances motrices. A la consultation de neurorééducation des hôpitaux universitaires Henri

Mondor, un test d'écriture sur trois phrases standard fait partie de l'examen clinique traditionnel du patient parkinsonien.

Introduction de l'étude

Dans la MPI, environ 60% des neurones nigro-striataux sont détériorés et le contenu striatal de dopamine est diminué de 80% avant que les neurologues puissent faire le diagnostic de la maladie selon les critères diagnostiques usuels (37). Il est donc intéressant de développer des paramètres simples d'évaluation des signes précoces de la maladie tels que les troubles de l'écriture, pouvant être utilisés en consultation de neurologie ou neurorééducation.

PREMIERE PARTIE : OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES DE JUGEMENT

Chapitre 1 : Objectifs de l'étude

L'objectif de ce travail est d'identifier de potentiels marqueurs de parkinsonisme à partir d'une évaluation standardisée de l'écriture chez des patients atteints d'une MPI, comparés à des sujets sains (SS) appariés en âge. Nous avons mesuré six paramètres de l'écriture : la vitesse d'écriture, la longueur de la phrase, la hauteur du premier et dernier p de début de mot, l'intervalle inter-mots et le ratio intervalle inter-mots sur la longueur de la phrase entre la 1^{re} de phrase et la 3^{ème} phrase.

1.1) Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier l'évolution des six paramètres de l'écriture chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique, puis de les comparer entre les patients parkinsoniens et les sujets sains pour déterminer si les six paramètres de l'écriture évalués permettent de différencier les sujets sains des patients parkinsoniens.

1.2) Objectifs secondaires

Une recherche d'éventuelles corrélations entre les paramètres de l'écriture évalués et le délai depuis le diagnostic et l'UPDRS III, a été pratiquée. Nous avons également recherché des corrélations avec des paramètres de la marche confortable et rapide sur un test up and go modifié chez les patients parkinsoniens, dont certains ont récemment été établis comme des

marqueurs cliniques potentiels de parkinsonisme (38).

Chapitre 2 : Critères de jugement

2.1) Critères de jugement principaux

Le critère de jugement principal est la comparaison des évolutions de la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase des 6 paramètres de l'écriture (la vitesse d'écriture, la longueur de la phrase, de la hauteur du premier et dernier P, l'intervalle moyen inter-mots et ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase) entre patients parkinsoniens et sujets sains appariés en âge.

2.1) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- la corrélation des 6 paramètres de l'écriture à l'UPDRS III et au délai depuis le diagnostic
- la corrélation entre le coefficient d'augmentation de la vitesse d'écriture et le coefficient d'accélération de la vitesse de marche, le coefficient d'augmentation de la longueur de pas, le coefficient de contribution de la longueur de pas à la vitesse de marche.

DEUXIEME PARTIE : PATIENTS ET METHODES

Chapitre 1 : Population

1.1) Patients

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique basée sur l'évaluation de patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique consultant en neurorééducation à Albert Chenevier et Henri Mondor. Vingt-cinq patients (17 hommes, 8 femmes ; âge 72 ± 8 années [59-84]; délai moyen depuis le diagnostic $9,8 \pm 5,1$ années; UPDRS III moyen en OFF $20 \pm 8,5$) ont été inclus. Le stade moyen Hoehn et Yahr était de $2,5 \pm 0,6$, 10 patients étaient au stade 2, 8 au stade 2,5, 5 au stade 3 et 2 au stade 4.

Les tests étaient identiques pour tous les participants et étaient réalisés à la 1^{ère} consultation en OFF (après une suspension du traitement par levodopa d'au moins 12 heures et d'agonistes dopaminergiques d'au moins 24 heures). Les patients étaient chronométrés pendant qu'ils écrivaient consécutivement 3 fois la même phrase "*Il est temps maintenant pour tous les hommes de bonne volonté de venir en aide à leur parti*" (Figure 1) sur une feuille blanche A4 avec un stylo à bille. La consigne donnée au patient était « vous allez écrire 3 fois de suite une phrase à votre vitesse confortable/habituelle, la phrase précédente étant cachée à chaque fois par une feuille blanche »

1.2) Sujets sains

Vingt-six sujets sains (SS) appariés en âge (18 hommes, 8 femmes, âge moyen 71 ± 16 années [38-93]), exempts de toute pathologie neurologique, ont été recrutés pour participer à l'étude. Chaque sujet a reçu une

information orale concernant les modalités de l'étude. Les SS ont eu exactement les mêmes consignes que les patients.

Chapitre 2 : Méthodes

2.1) Les paramètres de l'écriture (Figure 1)

Nous avons utilisé six paramètres : la vitesse d'écriture, la longueur de la phrase, la hauteur du premier et dernier *p*, l'intervalle moyen inter-mots et ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase.

La vitesse d'écriture était calculée en divisant la longueur totale de la phrase par le temps. Nous avons également mesuré la hauteur des « p » des mots « pour » et « parti » représentant la hauteur d'écriture d'un p de début de mot au début et à la fin de la phrase. La 1^{ère} lettre d'un mot représente peut-être mieux la hauteur moyenne de l'écriture qu'une lettre de milieu de mot. L'intervalle moyen inter-mots était calculé en divisant, sur chaque ligne occupée par la phrase, la somme des longueurs des intervalles entre les mots de la ligne par le nombre d'intervalles. Nous avons également défini le ratio intervalle inter-mots total divisé par la longueur de la phrase, pour tenter de séparer les actes moteurs de déplacements de la main entre chaque mot et l'écriture des mots elle-même. Ces six variables ont été comparées entre la phrase 1 et la phrase 3 dans chaque groupe puis entre les deux groupes.

2.2) Les paramètres de la marche

Les patients ont effectué un test de marche à vitesse confortable puis à vitesse maximale (up and go test modifié sur 20m, 38, 39) en OFF. Le nombre de pas a été compté à chaque fois.

Nous avons calculé 3 paramètres de la marche :

-le coefficient d'accélération de la vitesse de marche (CAVM) entre la vitesse confortable (VC) et la vitesse rapide (VR) : $CAVM = (VR-VC)/VR$.

-le coefficient d'augmentation de la longueur de pas (ΔLP) : $\Delta LP = (LP_{conf} - LP_{rapide}) / LP_{conf}$; LP=longueur de pas

-le coefficient de contribution de la longueur de pas à la vitesse de marche (CSL) : $CSL = ((LP_{rapide} - LP_{conf}) / LP_{rapide}) / ((V_{rapide} - V_{conf}) / V_{conf})$

2.3) Calcul du nombre de sujets nécessaires

Il n'y a pas eu de calcul a priori du nombre de sujets nécessaire pour cette étude conçue comme une étude pilote pour décrire les troubles de l'écriture du patient parkinsonien comparé au sujet sain.

2.4) L'analyse statistique

Les statistiques étaient réalisées avec EXCEL 2011 pour le calcul des moyennes, des écart-types et des écart-types de la moyenne pour toutes les variables utilisées (âge, délai depuis le diagnostic, grade Hoehn et Yahr, UPDRS moyen en OFF, la longueur de la phrase, de la hauteur du premier et dernier P, l'intervalle moyen inter-mots et ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase) dans les deux groupes. Nous avons réalisé des *t*-tests appariés pour comparer l'évolution des six paramètres de l'écriture entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase dans chaque groupe. Une analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée pour comparer la différence d'évolution de ces

variables entre les deux groupes. Le coefficient de corrélation de Pearson a été calculé pour les explorations de corrélations bivariées. Les données étaient analysées avec SPSS 18 (SPSS Inc, Chicago) pour Windows.

2.5) Degré de signification statistique

Dans tous les tests statistiques, le seuil de significativité (p) a été fixé à 0,05. L'analyse descriptive est réalisée sur les 25 patients atteints de MPI. Il y avait 26 patients initialement, 1 patient a été exclu du fait de valeurs ininterprétables (écriture en langue étrangère). Pour le coefficient de corrélation de Pearson le seuil de significativité a été corrigé à 0,01, au vu du nombre d'explorations de corrélation effectuées.

Figure 1 : Exemples d'écriture

A) Exemple d'écriture d'un sujet sain

Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leurs parti. 38s

Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leur parti. 35s

Il est temps maintenant pour tous les hommes de
bonne volonté de venir en aide à leur parti. 34s

B) Exemple d'écriture de sujet parkisonien

il est temps maintenant pour tous le hommes de
bonne volonté venir en aide à leur parti.

il est temps maintenant pour tous les hommes de bonne volonté
de venir en aide à leur parti.

il est temps maintenant pour tous le hommes de bonne volonté
de venir en aide à leur parti!

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

Chapitre 1 : Les comparaisons intra-groupe

1.1) Sujets sains : données et comparaison intra-groupe (figure 2)

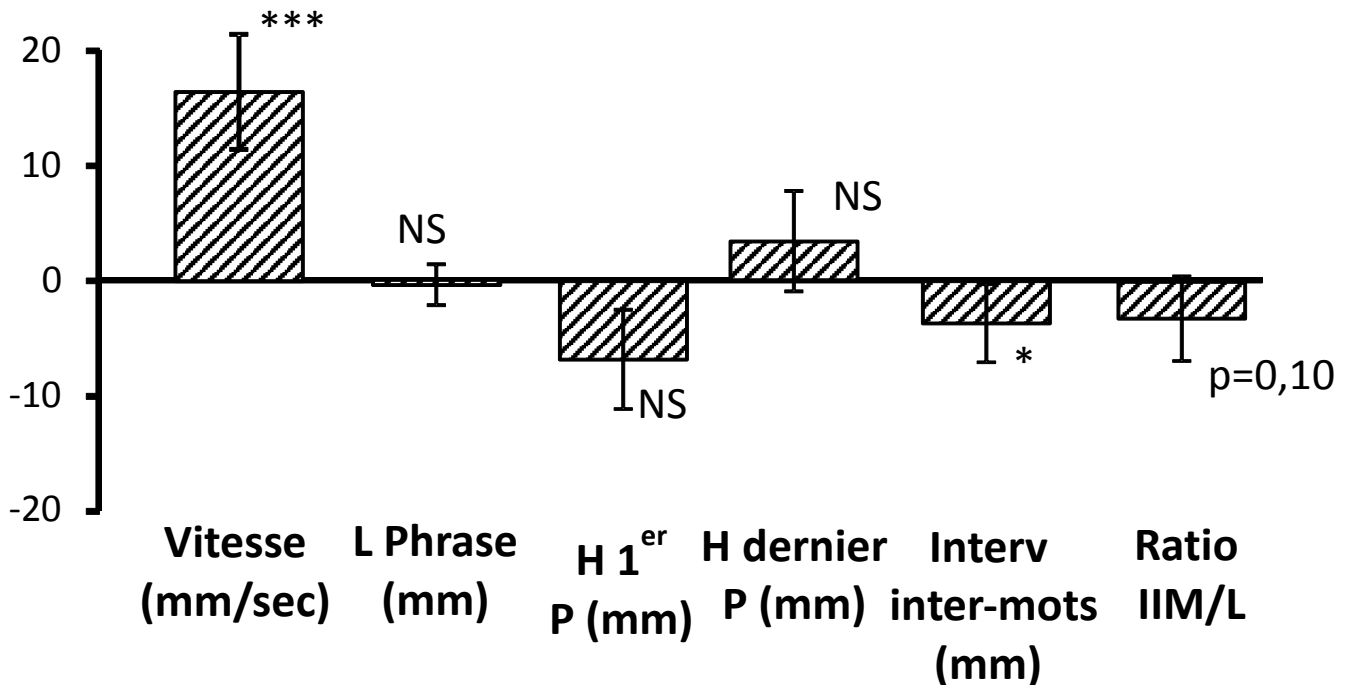
- *Vitesse* : les vitesses moyennes étaient de $7,6 \pm 2,4$ mm/s à la 1^{ère} phrase et de $8,8 \pm 2,6$ mm/s à la 3^{ème} phrase. L'augmentation de vitesse (15%) était hautement significative ($p=0,000003$).
- *Longueur de phrase* : les longueurs moyennes étaient de 346 ± 56 mm pour la 1^{ère} phrase et de 345 ± 60 mm pour la 3^{ème} phrase. Le changement de longueur entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase (-0,47%) n'était pas significatif.
- *Hauteur du 1^{er} p* : les hauteurs moyennes étaient de $8,7 \pm 2,3$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $7,9 \pm 2,2$ mm pour la 3^{ème} phrase. Le changement de hauteur (-8,9%) n'était pas significatif.
- *Hauteur du 2^{ème} p* : les hauteurs moyennes étaient de $8,2 \pm 2,4$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $8,4 \pm 2,9$ mm pour la 3^{ème} phrase. Le changement de hauteur (+2,6%) n'était pas significatif.
- *Intervalle inter-mots* : les longueurs moyennes étaient $5,0 \pm 1,4$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $4,8 \pm 1,3$ mm pour la 3^{ème} phrase. La diminution (-4,5%) était significative ($p=0,03$).
- *Ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase*: 23 ± 5 % pour la 1^{ère} phrase et 23 ± 6 % pour la 3^{ème} phrase. Pas de différence significative entre la phrase 1 et la phrase 3.

En conclusion, le sujet sain *augmente sa vitesse d'écriture en réduisant l'intervalle inter-mots* sur une série de 3 phrases dictées, entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase. La hauteur d'écriture et la longueur totale de la phrase ne varient pas.

Figure 2 : comparaison intra-groupe sujets sains

Changement de vitesse d'écriture, de la longueur de la phrase, de la hauteur du premier et dernier p, de l'intervalle inter-mots et du ratio intervalle inter-mots sur la longueur de la phrase chez les sujets sains de la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase.

* : différence significative



t-tests

1.2) Patients parkinsoniens : données et comparaison intra-groupe (figure 3)

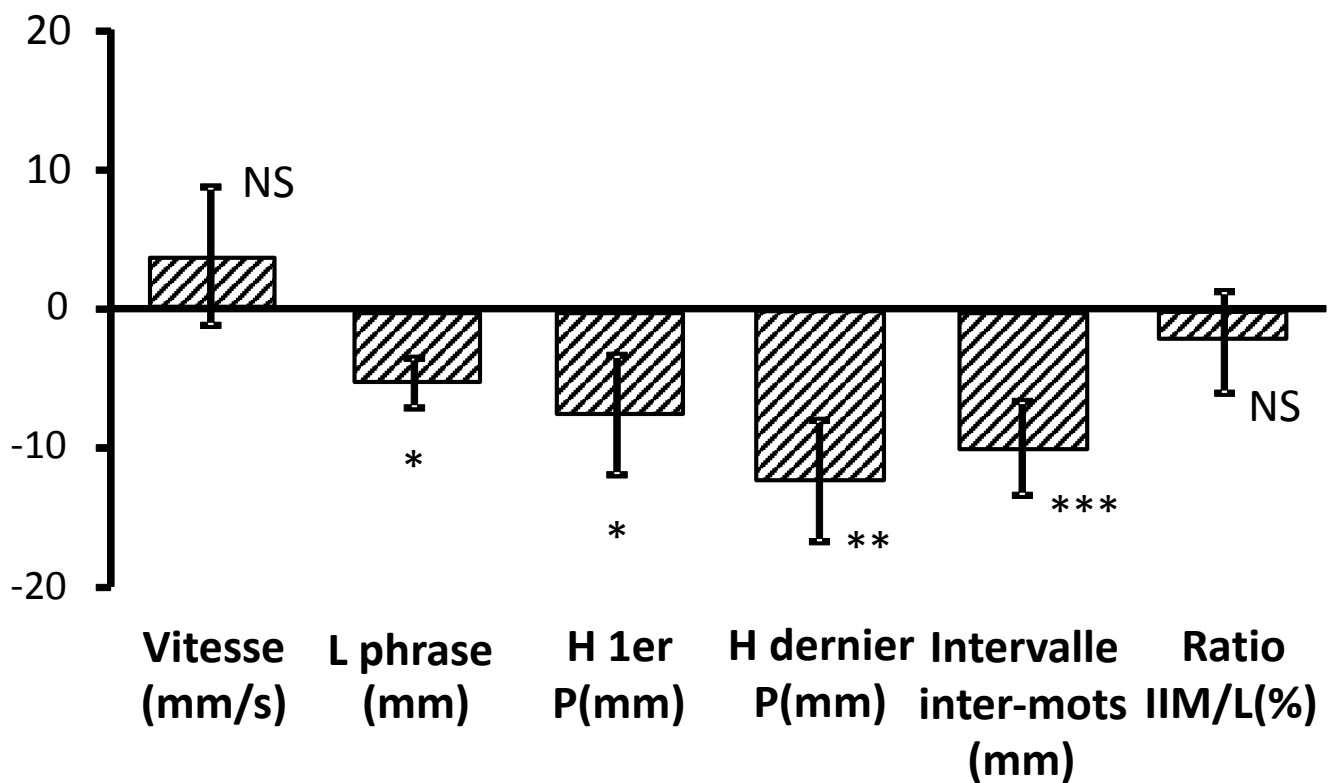
- *Vitesse* : les vitesses moyennes étaient de $6,4 \pm 2.8$ mm/s à la 1^{ère} phrase et de $6,5 \pm 3.0$ mm/s à la 3^{ème} phrase. L'augmentation de vitesse (2%) n'était pas significative.
- *Longueur de phrase* : les longueurs moyennes étaient de 319 ± 114 mm pour la 1^{ère} phrase et de 305 ± 122 mm pour la 3^{ème} phrase. La diminution entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase (-4,5%) était significative (p=0,03).
- *Hauteur du 1^{er} p* : les hauteurs moyennes étaient de $6,9 \pm 3,9$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $6,3 \pm 3,5$ mm pour la 3^{ème} phrase. Le changement de hauteur (-7,7%) était significatif (p=0,025).
- *Hauteur du 2^{ème} p* : les hauteurs moyennes étaient de $7,2 \pm 3,2$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $6,3 \pm 3,1$ mm pour la 3^{ème} phrase. Le changement de hauteur (-13,5%) était hautement significatif (p=0,003).
- *Intervalle inter-mots* : les longueurs moyennes étaient $4,8 \pm 1,7$ mm pour la 1^{ère} phrase et de $4,2 \pm 1,5$ mm pour la 3^{ème} phrase. La diminution (-11,5%) était hautement significative (p=0,0009).
- *Ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase* : 23 ± 5 % pour la 1^{ère} phrase et 23 ± 6 % pour la 3^{ème} phrase. Pas de différence significative entre la phrase 1 et la phrase 3.

En conclusion, les patients parkinsoniens réduisent l'intervalle inter-mots moyen, la hauteur et la longueur de la phrase entre la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase. Il n'y a pas d'augmentation de la vitesse d'écriture.

Figure 3 : comparaison intra-groupe patients parkinsoniens

Changement de vitesse d'écriture, de la longueur de la phrase, de la hauteur du premier et dernier P, de l'intervalle inter-mots moyen et du ratio intervalles inter-mots sur la longueur de la phrase chez les patients parkinsoniens de la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase.

* : différence significative

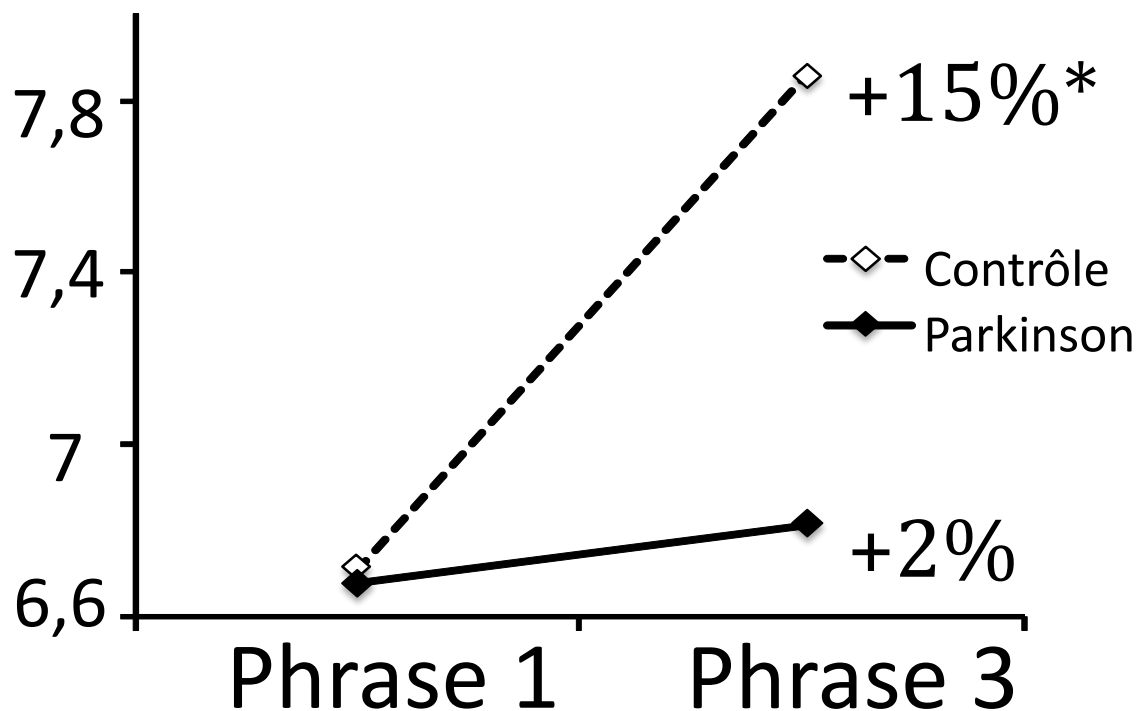


t-tests

Chapitre 2 : Comparaison entre les deux groupes (figure 4 et 5)

- *La vitesse d'écriture* : il existe une augmentation significative de la vitesse d'écriture chez les sujets sains par rapport aux patients parkinsoniens. Ceux-ci n'augmentent que très peu leur vitesse d'écriture entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase ($p=0,003$, figure 4A).

Figure 4A : Comparaison de l'évolution de la vitesse par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.

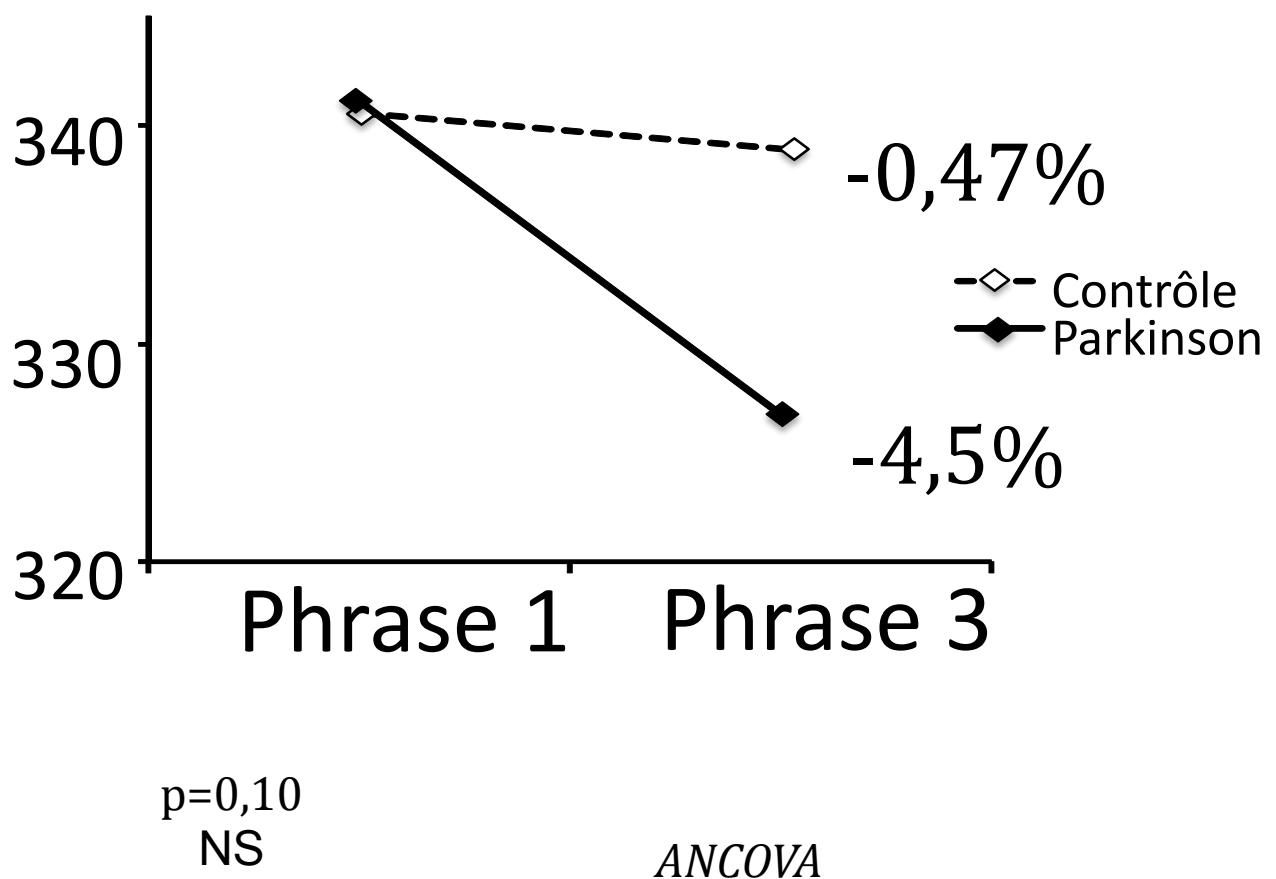


*** $p=0,003$**

ANCOVA

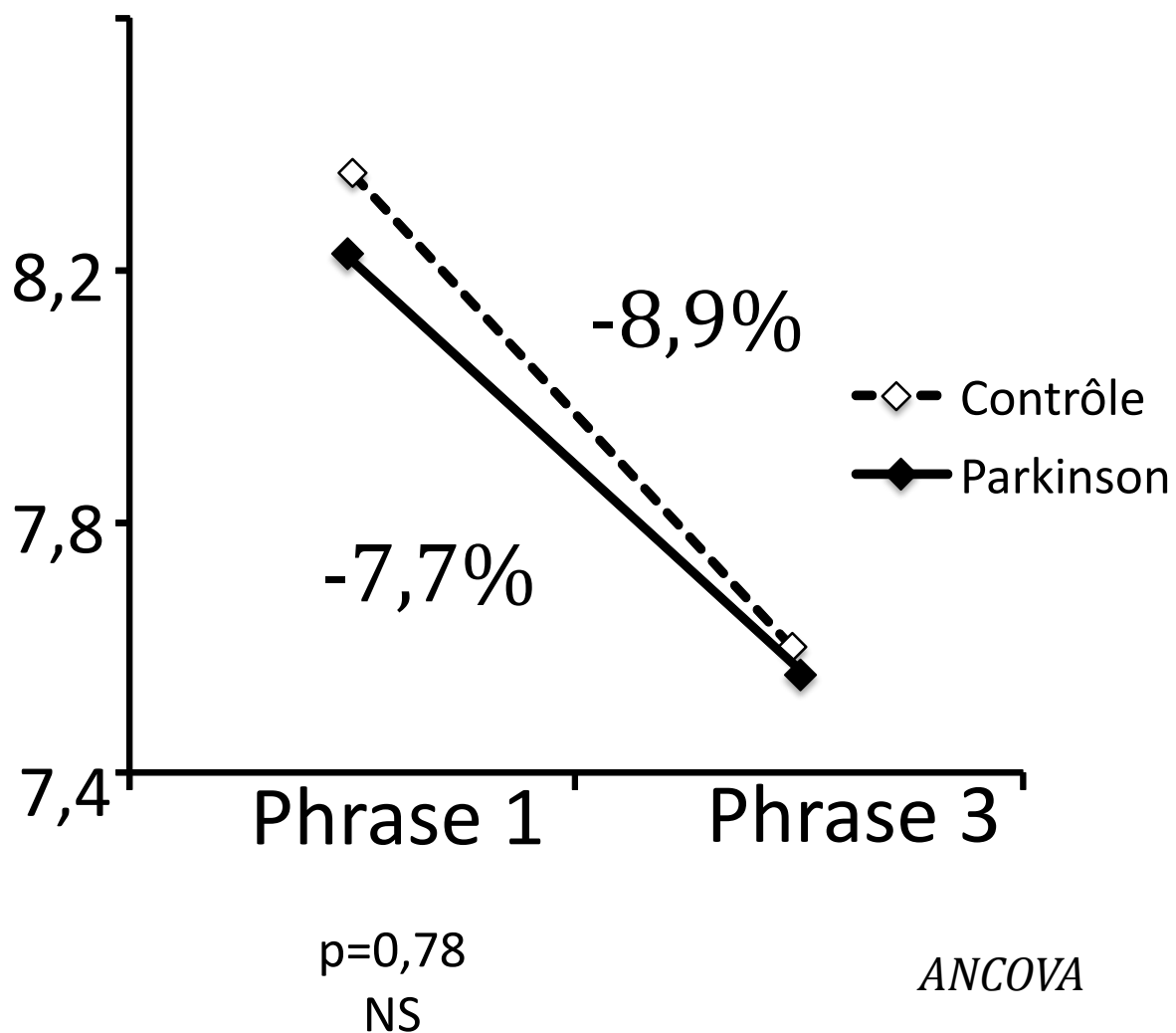
- *Longueur de phrase* : La longueur de phrase diminue plus chez le patient parkinsonien que chez le sujet sain entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, mais la différence entre les deux variations de longueur n'était pas significative ($p=0,10$, figure 4B).

Figure 4B : Comparaison de l'évolution de la longueur de phrase par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.



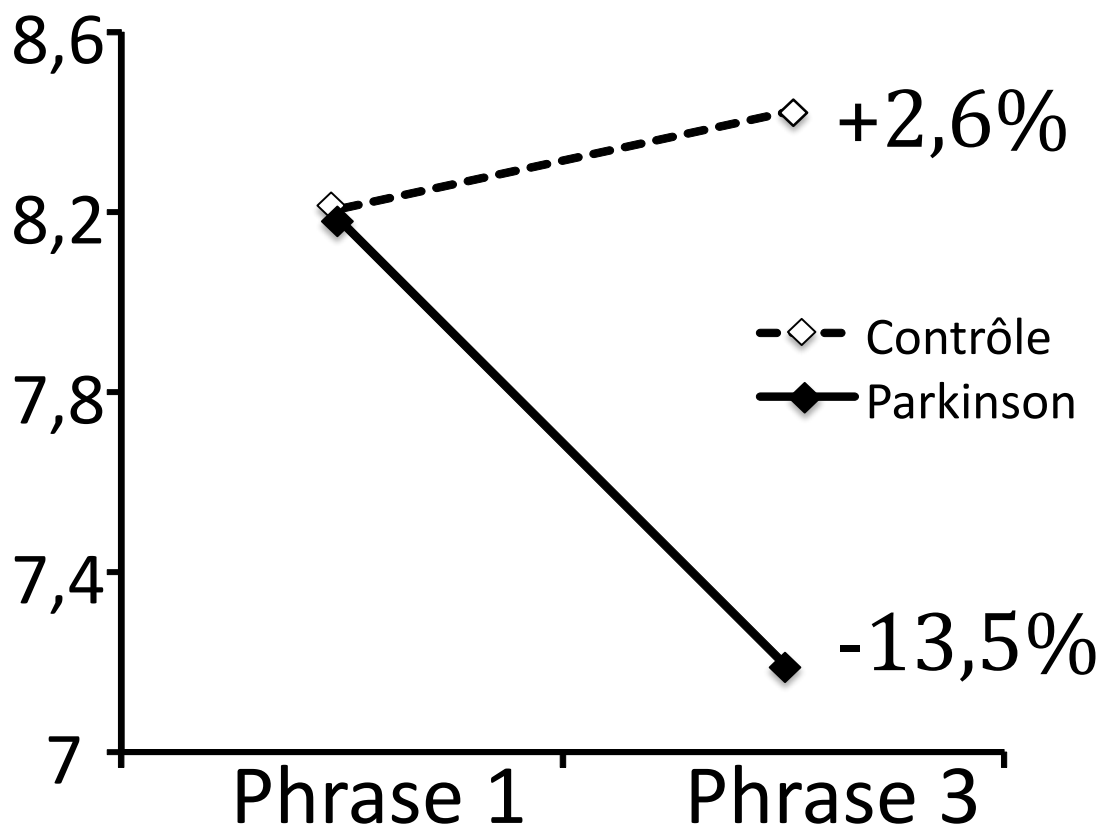
- *Hauteur du 1^{er} p* : La hauteur du 1^{er} p diminue de façon similaire dans les deux groupes entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, la différence de cette diminution n'est pas significative ($p=0,78$, figure 4C).

Figure 4C : Comparaison de l'évolution de la hauteur du 1^{er} p par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.



- *Hauteur du 2^{ème} p* : La hauteur du 2^{ème} p augmente légèrement chez les sujets sains et diminue chez les patients parkinsoniens, la différence est significative ($p=0,012$, figure 4D).

Figure 4D : Comparaison de l'évolution de la hauteur du 2^{ème} p par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.

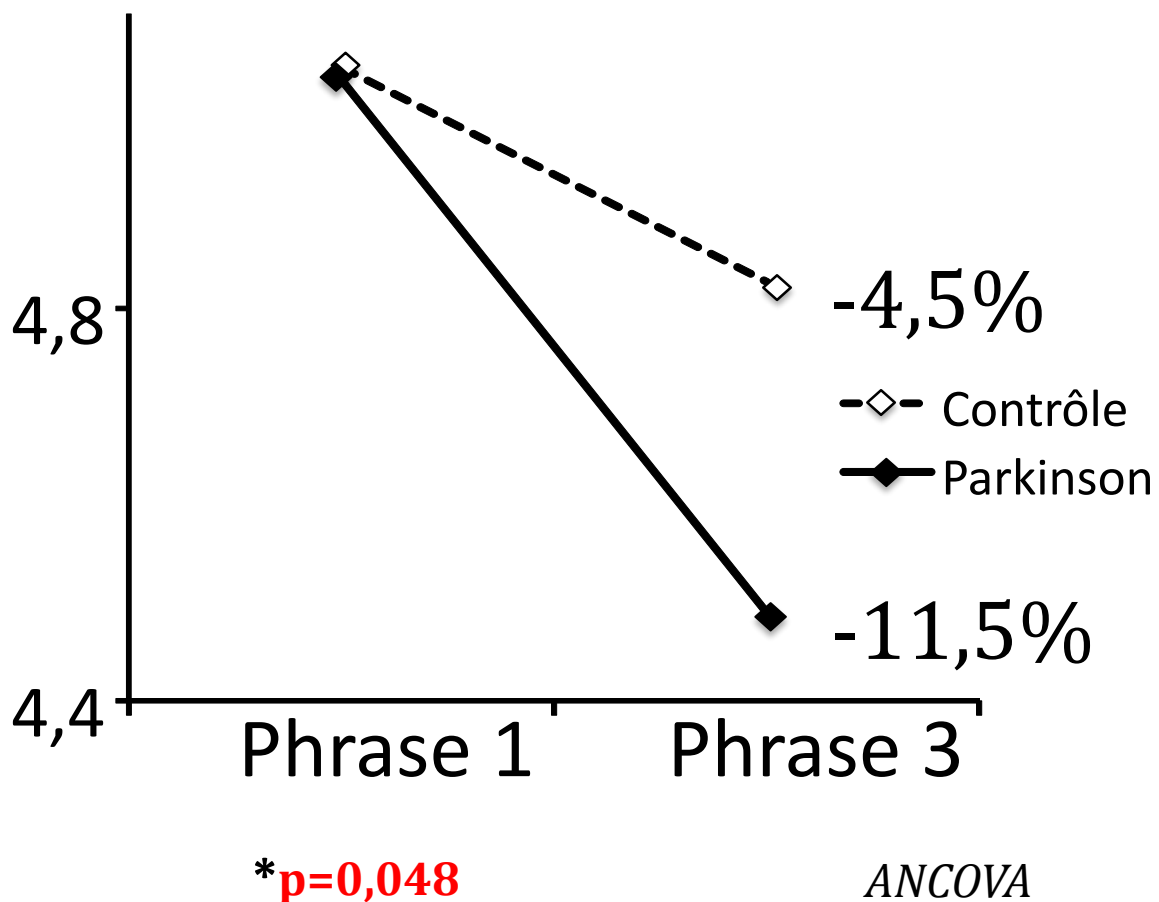


*** $p=0,012$**

ANCOVA

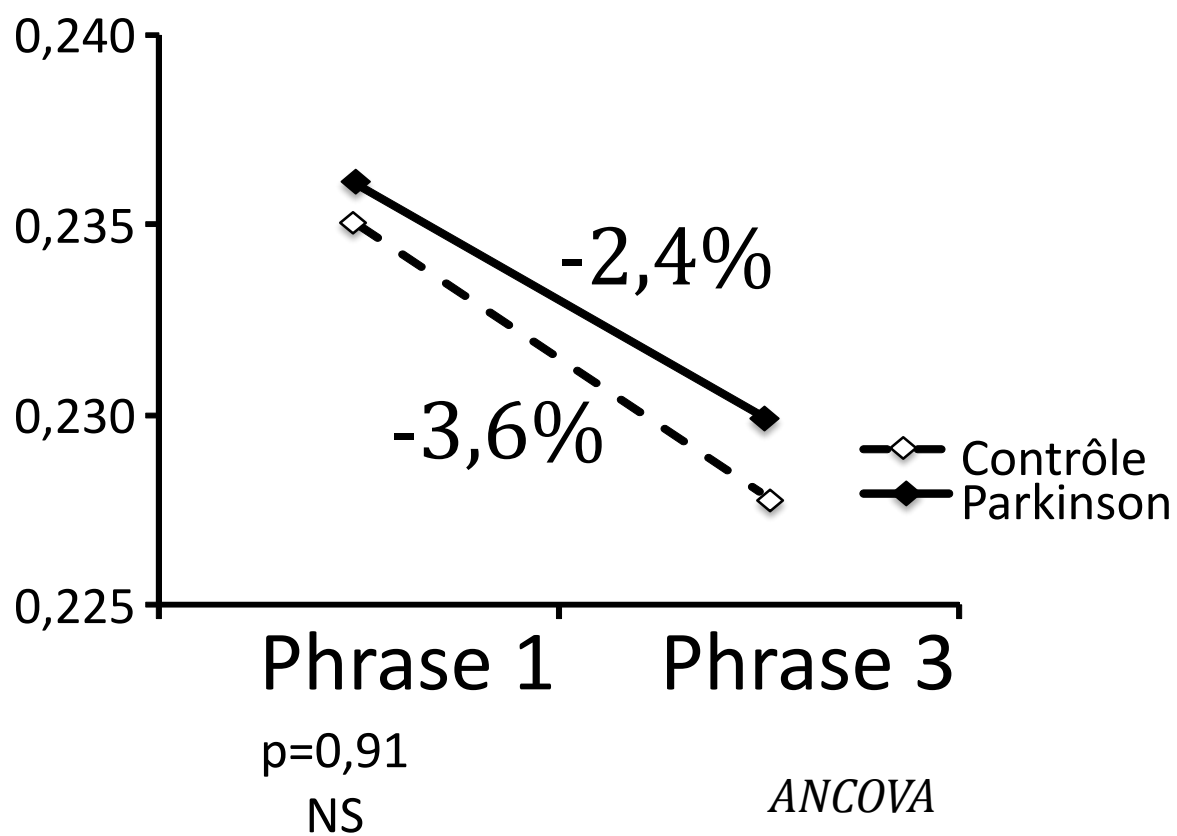
- *Intervalle inter-mots* : L'intervalle moyen entre les mots diminue plus chez les patients parkinsoniens que chez les sujets sains, la différence est significative ($p=0,048$, figure 4E).

Figure 4E : Comparaison de l'évolution de l'intervalle moyen entre les mots par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.



- *Le ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase* : Ce ratio diminue dans les deux groupes, la différence n'est pas significative.

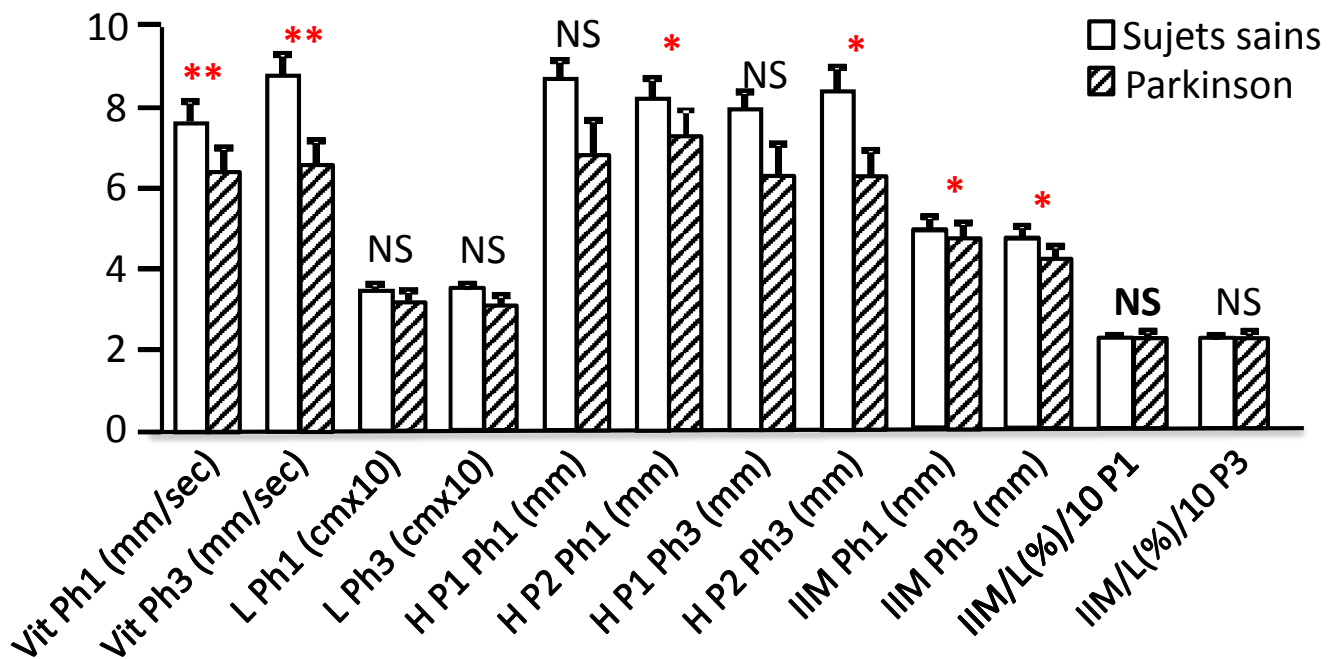
Figure 4F : Comparaison de l'évolution du ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase par une analyse de covariance (ANCOVA) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, entre les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés en âge.



En conclusion, de la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase le patient parkinsonien n'augmente pas sa vitesse d'écriture, diminue la hauteur du 2^{ème} p et diminue plus l'intervalle moyen entre les mots par rapport au sujet sain (Figure 5).

Figure 5 : Moyennes et écart-type de vitesse d'écriture, de la longueur de la phrase, de la hauteur du premier et dernier P, de l'intervalle inter-mots et du ratio intervalle inter-mots sur la longueur de la phrase chez les patients parkinsoniens et les sujets sains à la 1^{ère} et à la 3^{ème} phrase.

- : différence significative



ANCOVA

Chapitre 3 : Corrélations (Figure 6)

1) Sur cet échantillon de patients parkinsoniens, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les paramètres de l'écriture et l'UPDRS III ou le délai depuis le diagnostic.

2) En ce qui concerne les corrélations entre les paramètres d'écriture et les paramètres de marche, le coefficient d'augmentation de la vitesse d'écriture est corrélé :

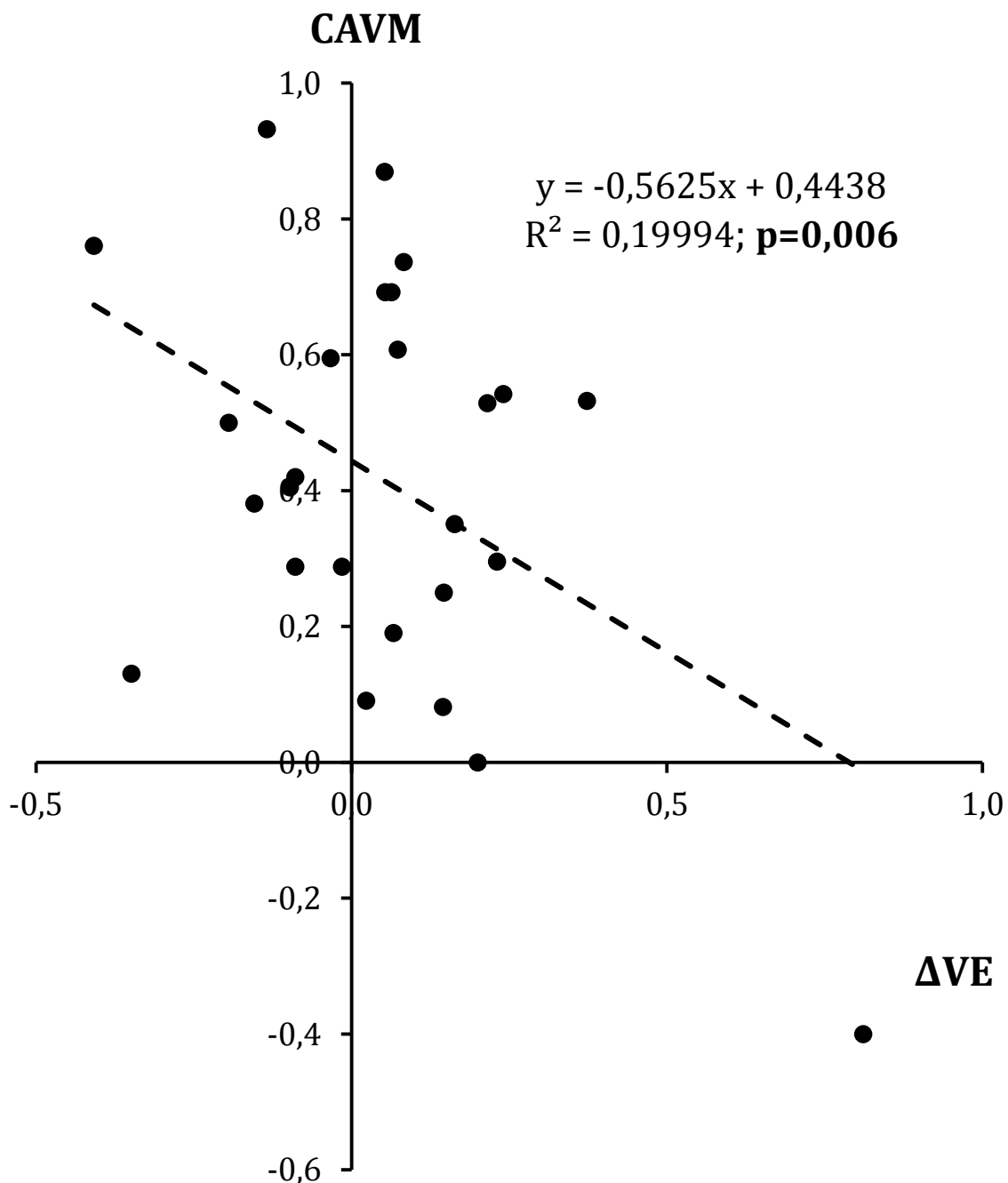
- négativement au coefficient d'accélération de la vitesse de marche, $p=0,006$ (Figure 6A)

- au coefficient d'augmentation de la longueur de pas, $p=0,002$ (Figure 6B)

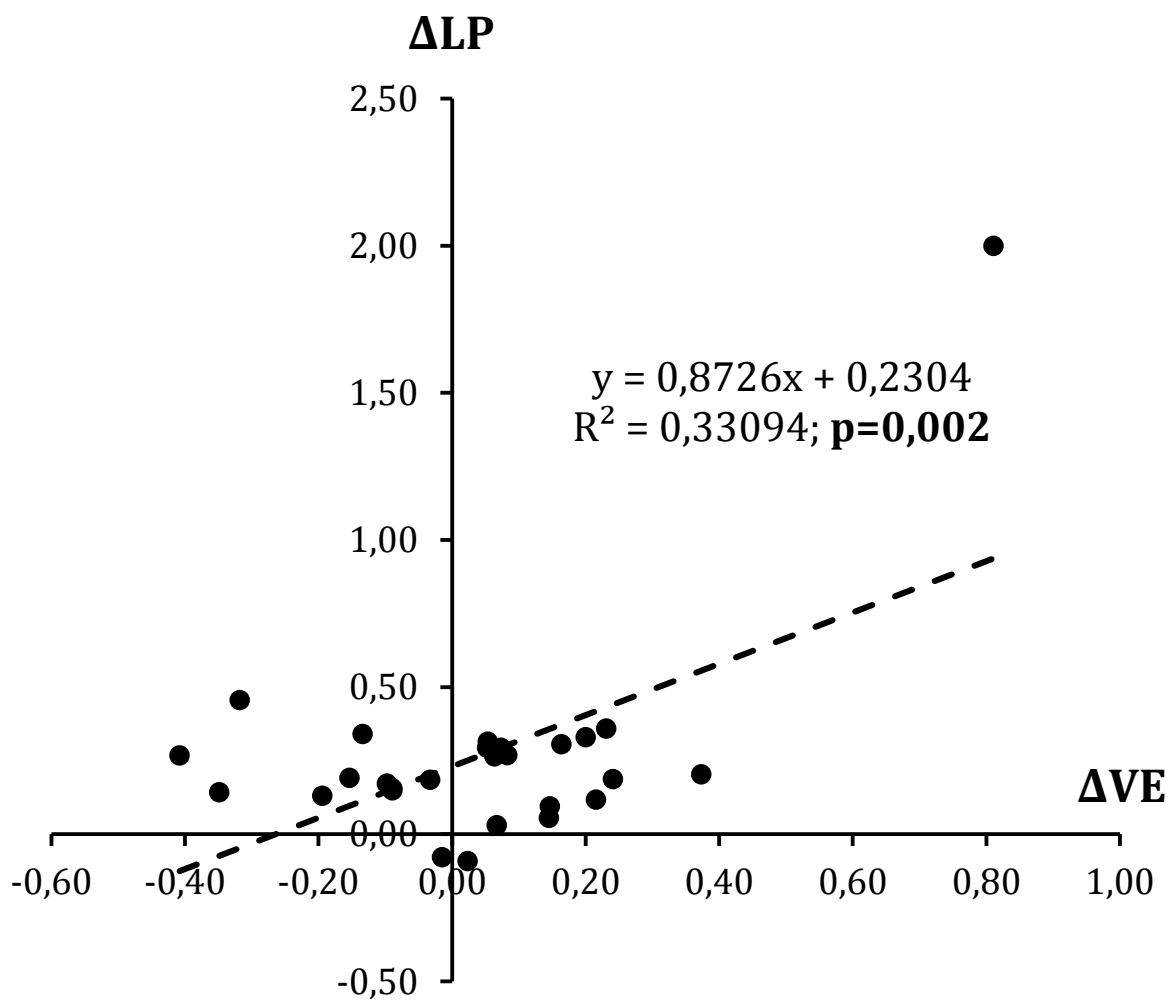
- au coefficient de contribution de la longueur de pas à la vitesse de marche, $p=0,001$ (Figure 6C).

Figure 6 : les corrélations entre l'écriture et la marche

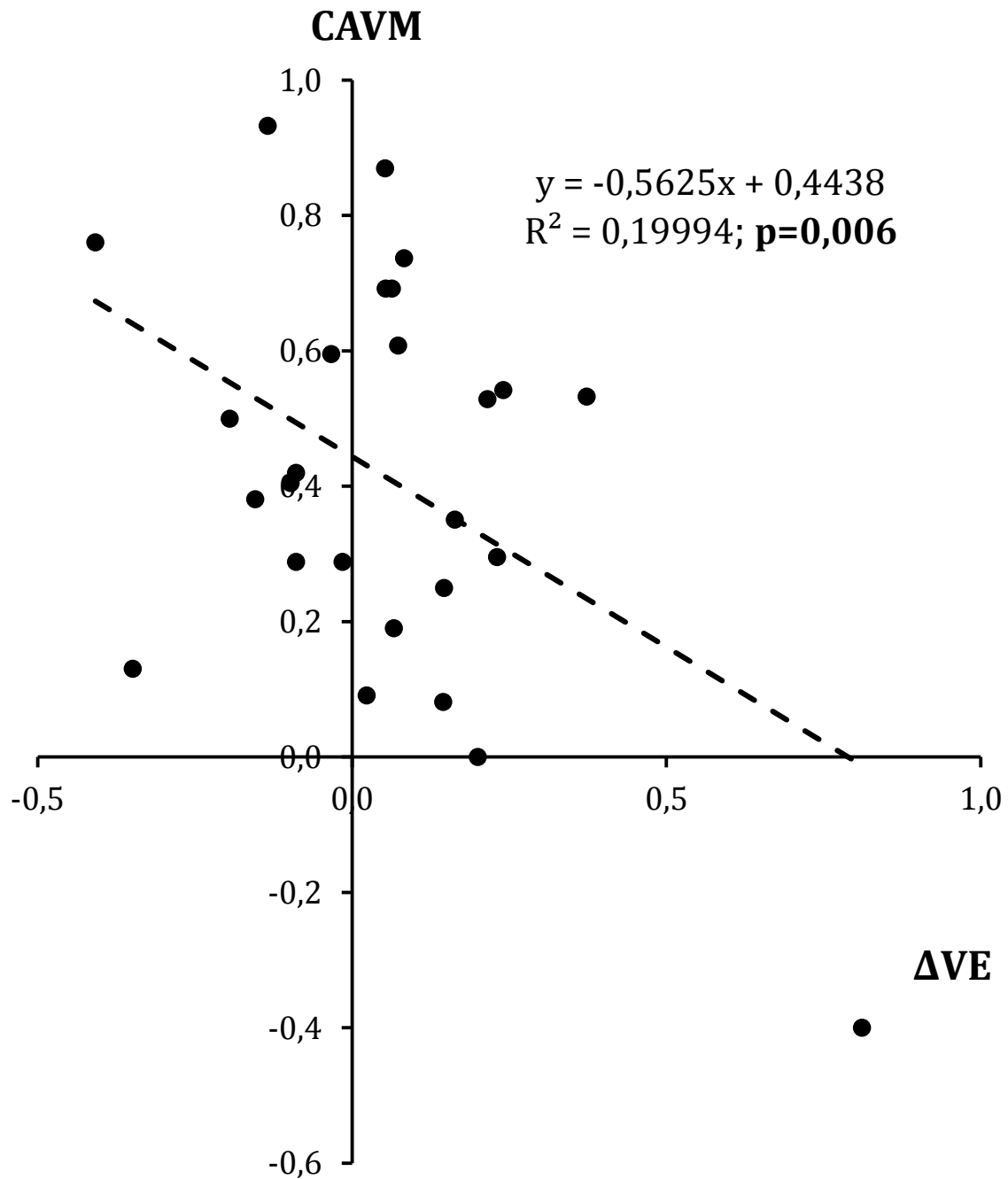
6A : Graphique de corrélation entre le coefficient d'accélération de la vitesse d'écriture (ΔVE) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase et le coefficient d'accélération de la vitesse de marche (CAVM) entre la vitesse rapide et la vitesse confortable.



6B : Graphique de corrélation entre le coefficient d'accélération de la vitesse d'écriture (ΔVE) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase et le coefficient d'augmentation de la longueur de pas (ΔLP) entre la vitesse rapide et la vitesse confortable.



6C : Graphique de corrélation entre le coefficient d'accélération de la vitesse d'écriture (ΔVE) entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase et le coefficient de contribution de la longueur de pas à la vitesse de marche (CSL).



QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

Cette étude transversale sur des échantillons de 25 patients parkinsoniens et 26 sujets sains a montré que, de la 1^{ère} à la dernière phrase, le patient parkinsonien écrit plus lentement et ne peut pas augmenter sa vitesse d'écriture par rapport au sujet sain, diminue la hauteur du dernier *p* alors que le sujet sain l'augmente et diminue d'avantage l'intervalle inter-mots que le sujet sain. On a également retrouvé une corrélation négative entre le changement de vitesse d'écriture de la 1^{ère} à la 3^{ème} phrase et l'augmentation de la vitesse de marche entre vitesse confortable et vitesse rapide.

Chapitre 1 : Connaissances actuelles des troubles graphiques dans la maladie de Parkinson Idiopathique

Les difficultés dans le contrôle du mouvement chez les patients parkinsoniens se manifestent d'avantage dans les mouvements habituels que dans les nouveaux mouvements, ce qui explique en partie les troubles de l'écriture, composée essentiellement de mouvements automatiques (40). L'hypométrie est une caractéristique clinique de la maladie de Parkinson et se manifeste souvent par la micrographie (41). Des anomalies de l'écriture peuvent être observées précocement dans la progression de la maladie (42) et peuvent être attribuées à l'association de plusieurs mécanismes physiopathologiques, notamment le recrutement insuffisant de la force musculaire (43). Des études électrophysiologiques ont montré qu'il existe un déséquilibre d'activité entre les muscles agonistes et antagonistes avec une hyperactivité relative au niveau des muscles « fermeurs » du corps que sont les fléchisseurs, adducteurs, rotateurs internes et pronateurs (44-47). Il en résulte une vitesse et une amplitude moindre lors de la réalisation du

mouvement chez les patients parkinsoniens. Ceci est concordant avec les résultats de cette étude, qui montrent donc pour la première fois un comportement du sujet sain d'augmentation de la vitesse d'écriture quand une phrase est répétée, qui contraste avec un plafonnement de cette vitesse d'écriture dans le parkinsonisme. Des tests sur des phrases différentes devraient maintenant être menés pour vérifier si ces différences sujet sain-sujet parkinsonien persistent dans l'écriture d'un texte long.

Chapitre 2 : Corrélations paramètres d'écriture – autres paramètres

L'importance de l'augmentation de la vitesse de marche entre vitesse confortable et vitesse rapide est sans doute un signe de « sous-estimation » de la vitesse confortable, très caractéristique du syndrome parkinsonien (38). Il est donc possible que le parkinsonisme soit caractérisable par une difficulté croissante à augmenter la vitesse d'écriture entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, en même temps qu'une différence croissante entre vitesse confortable et vitesse maximale de marche. De façon similaire, l'augmentation de la ΔVE est associée à une meilleure contribution de l'augmentation de la longueur de pas à l'augmentation de la vitesse de marche, récemment démontrée comme étant un marqueur clinique potentiel de parkinsonisme (38). L'absence de corrélation des paramètres d'écriture étudiés dans la présente étude avec l'UPDRS III ou le délai depuis le diagnostic n'est pas forcément surprenante : le délai depuis le diagnostic est probablement une donnée moins fiable que le délai depuis les premières manifestations cliniques de la maladie, délai qui n'était pas dans cette étude facilement disponible. Quant à l'UPDRS III, il s'agit là d'une évaluation qui dépend plus des données d'examen clinique au repos ou de mouvements de mains inhabituels que des capacités actives de mouvement automatisé ; son manque de corrélation (sur une telle étude monocentrique) avec des

paramètres quantitatifs de mouvement actif habituel n'est pas forcément surprenant.

On pourrait également l'expliquer par :

- un manque de puissance de l'étude pour détecter cette corrélation du fait du faible nombre de patients.

- le manque de certitude absolue sur le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique ; différents types d'imagerie cérébrale auraient peut-être permis d'exclure de façon plus sûre certains parkinsonismes secondaires.

Un test « d'écriture à vitesse maximale », que nous n'avons pas réalisé, eut pu être intéressant, pour vérifier si les patients parkinsoniens avaient également une différence importante de vitesse d'écriture entre vitesse confortable et maximale comme pour la marche.

Chapitre 3 : Autres perspectives de l'étude

La recherche sur l'écriture a conduit au développement de technologies permettant de quantifier les aspects cinématiques et temporels du contrôle moteur. Il a été montré que les mesures objectives d'écriture sont supérieures à une analyse visuelle simple (33,41). Nous avons utilisé six paramètres simples et reproductibles permettant d'évaluer les changements de l'écriture chez un patient parkinsonien entre une première et une troisième phrase. Il serait donc intéressant de réaliser une étude multicentrique incluant d'avantage de patients pour étudier la corrélation de ces paramètres à l'UPDRS III, au délai depuis le diagnostic et depuis les premières manifestations de la maladie. Il faudrait également suivre l'évolution de ces paramètres d'écriture sur plusieurs consultations successives, au cours de l'évolution de la maladie. On pourrait également évaluer l'impact d'un programme de rééducation intensif sur les troubles de

l'écriture chez des patients atteints de MPI. La restitution d'une capacité à augmenter la vitesse d'écriture pourrait suggérer une normalisation du contrôle moteur, comme ce qui a été récemment rapporté sur d'autres marqueurs de parkinsonisme (48, 49, 50).

CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de suggérer des indices de parkinsonisme sur une évaluation standardisée de l'écriture en OFF à partir de comparaisons avec des sujets sains. Entre la 1^{ère} et la 3^{ème} phrase, l'augmentation de la vitesse d'écriture, la diminution de la hauteur du 2^{ème} *p* et la diminution de l'intervalle moyen entre les mots, permettent de différencier le patient parkinsonien du sujet sain. On peut donc proposer ces paramètres dans l'évaluation standardisée du patient en consultation. Le changement (ou son absence) de vitesse d'écriture entre 1^{ère} et 3^{ème} phrase (ΔVE) pourrait en particulier s'avérer comme le meilleur marqueur parmi ces paramètres. La méthode clinique utilisée est manuelle, rapide, simple, permettant d'évaluer les différents paramètres de l'écriture d'un patient parkinsonien.

De plus, nous avons trouvé des corrélations entre ces paramètres de l'écriture et les paramètres de la marche chez les patients parkinsoniens. Par contre nous n'avons pas encore évalué la fiabilité de ces paramètres, ΔVE en particulier, et sa validation par rapport à des indices de sévérité classique du parkinsonisme n'a pas été obtenue lors de la présente étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Rijk, M. C., C. Tzourio, M. M. Breteler, J. F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J. M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch, et W. A. Rocca. « Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's Disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 62, n° 1 (janvier 1997): 10-15.
2. Zhang, Zhen-Xin, Gustavo C. Roman, Zhen Hong, Cheng-Bing Wu, Qiu-Ming Qu, Jue-Bing Huang, Bing Zhou, et al. « Parkinson's Disease in China: Prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai ». *Lancet (London, England)* 365, n° 9459 (12 février 2005): 595-97.
3. Samii, Ali, John G. Nutt, et Bruce R. Ransom. « Parkinson's Disease ». *Lancet (London, England)* 363, n° 9423 (29 mai 2004): 1783-93.
4. Hughes, A. J., S. E. Daniel, S. Blankson, et A. J. Lees. « A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease ». *Archives of Neurology* 50, n° 2 (février 1993): 140-48.
5. Kalia, Lorraine V., et Anthony E. Lang. « Parkinson's Disease ». *Lancet (London, England)* 386, n° 9996 (29 août 2015): 896-912.
6. Calne, D. B., B. J. Snow, et C. Lee. « Criteria for Diagnosing Parkinson's Disease ». *Annals of Neurology* 32 Suppl (1992): S125-27.
7. Ward, C. D., et W. R. Gibb. « Research Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease ». *Advances in Neurology* 53 (1990): 245-49.
8. Benabid, A. L., P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, et J. de Rougemont. « Combined (thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease ». *Applied Neurophysiology* 50, n° 1-6 (1987): 344-46.
9. Benabid, Alim Louis, Stephan Chabardes, John Mitrofanis, et Pierre Pollak. « Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the

- Treatment of Parkinson's Disease ». *The Lancet. Neurology* 8, n° 1 (janvier 2009): 67-81.
10. Gracies, J.-M. Neurorééducation des syndromes parkinsoniens. *Revue Neurologique* 166, n° 2 (février 2010): 196-212.
 11. Tse, Winona, Pasquale G. Frisina, Thomas D. Hälbig, Jean-Michel Gracies, Lisa Liang, Chaim Tarshish, Gerson Lesser, Richard Neufeld, William C. Koller, et Leslie S. Libow. « The Effects of Withdrawal of Dopaminergic Medication in Nursing Home Patients with Advanced Parkinsonism ». *Journal of the American Medical Directors Association*, n° 9 (novembre 2008): 670-75.
 12. Hälbig, Thomas D., Stephanie Assuras, Judy Creighton, Joan C. Borod, Winona Tse, Pasquale G. Frisina, Andrei Voustianiouk, Jean-Michel Gracies, et C. Warren Olanow. « Differential Role of Dopamine in Emotional Attention and Memory: Evidence from Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26, n° 9 (1 août 2011): 1677-83.
 13. Rocchi, L., L. Chiari, et F. B. Horak. « Effects of Deep Brain Stimulation and Levodopa on Postural Sway in Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73, n° 3 (septembre 2002): 267-74.
 14. Armand, Stéphane, Theodor Landis, Roman Sztajzel, et Pierre R. Burkhard. « Dyskinesia-Induced Postural Instability in Parkinson's Disease ». *Parkinsonism & Related Disorders* 15, n° 5 (juin 2009): 359-64.
 15. Tillerson, J. L., W. M. Caudle, M. E. Reverón, et G. W. Miller. « Exercise Induces Behavioral Recovery and Attenuates Neurochemical Deficits in Rodent Models of Parkinson's Disease ». *Neuroscience* 119, n° 3 (2003): 899-911.
 16. Marsden, C. D. « The Mysterious Motor Function of the Basal Ganglia: The Robert Wartenberg Lecture ». *Neurology* 32, n° 5 (mai 1982): 514-39.
 17. Tucha, O., et K. W. Lange. « Effects of Methylphenidate on Kinematic Aspects of Handwriting in Hyperactive Boys ». *Journal of Abnormal Child Psychology* 29, n° 4 (août 2001): 351-56.

18. Lange, Klaus W., Lara Mecklinger, Susanne Walitza, Georg Becker, Manfred Gerlach, Markus Naumann, et Oliver Tucha. « Brain Dopamine and Kinematics of Graphomotor Functions ». *Human Movement Science* 25, n° 4-5 (octobre 2006): 492-509.
19. Samuel, M., Ceballos, B. A., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E., et al. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*, 120, 963-976.
20. Slavin, M. J., Phillips, J. G., & Bradshaw, J. L. (1996). Visual cues and the handwriting of older adults: A kinematic analysis. *Psychology and Aging*, 11, 521-526.
21. Stelmach, GE. « Basal Ganglia Impairment and Force Control ». In *Tutorials in Motor Neuroscience*, édité par Jean Requin et George E. Stelmach, 137-48. NATO ASI Series 62. Springer Netherlands, 1991. (http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-3626-6_12)
22. Kunesch, E., A. Schnitzler, C. Tyercha, S. Knecht, et G. Stelmach. « Altered Force Release Control in Parkinson's Disease ». *Behavioural Brain Research* 67, n° 1 (février 1995): 43-49.
23. McLennan, J. E., K. Nakano, H. R. Tyler, et R. S. Schwab. « Micrographia in Parkinson's Disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 15, n° 2 (février 1972): 141-52.
24. Ackermann, H., B. F. Gröne, G. Hoch, et P. W. Schönle. « Speech Freezing in Parkinson's Disease: A Kinematic Analysis of Orofacial Movements by Means of Electromagnetic Articulography ». *Folia Phoniatrica* 45, n° 2 (1993): 84-89.
25. Teulings HL, Stelmach GE, « Control of stroke size, peak acceleration and stroke duration in Parkinsonian handwriting » *Human Movement Science* 1991, 204-22.
26. Van Gemmert, A. W., H. L. Teulings, J. L. Contreras-Vidal, et G. E. Stelmach. « Parkinson's Disease and the Control of Size and Speed in Handwriting ». *Neuropsychologia* 37, n° 6 (juin 1999): 685-94.
27. Parkinson J. « An essay on the shaking palsy ». 1817. *J Neuropsychiatry*

Clin Neurosci. 2002;14(2):223_36; discussion 222.

28. Pick, A. Ueber eine eigentümliche Schreibstörung, Mikrographie, in Folge cerebraler Erkrankung, *Prag. reed. Wschr.*, 1903 ;28: 1-4
29. Froment, M. F. « De la micrographie dans les états Parkinsoniens post-encéphalitiques et des conditions qui sont susceptibles de la modifier », *Rev. neurol.* 1921, 37: 637
30. Kinnier Wilson, S. A. « The Croonian Lectures on some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. » *The Lancet* 206, n° 5318 (août 1925): 215-19.
31. Letanneux, Alban, Jeremy Danna, Jean-Luc Velay, François Viallet, et Serge Pinto. « From Micrographia to Parkinson's Disease Dysgraphia ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29, n° 12 (octobre 2014): 1467-75.
32. Van Gemmert AWA, Teulings HL, Contreras-Vidal JL, Stelmach GE. « Parkinson's disease and the control of size and speed in handwriting ». *Neuropsychologia* 1999;37:685-694.
33. Teulings, H. L., J. L. Contreras-Vidal, G. E. Stelmach, et C. H. Adler. « Adaptation of Handwriting Size under Distorted Visual Feedback in Patients with Parkinson's Disease and Elderly and Young Controls ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72, n° 3 (mars 2002): 315-24.
34. Ondo, William G., et Pankaj Satija. « Withdrawal of Visual Feedback Improves Micrographia in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22, n° 14 (31 octobre 2007): 2130-31.
35. Rosenblum, Sara, Margalit Samuel, Sharon Zlotnik, Ilana Erikh, and Ilana Schlesinger. "Handwriting as an Objective Tool for Parkinson's Disease Diagnosis." *Journal of Neurology* 260, no. 9 (September 2013): 2357-61.
36. Tucha, O., L. Mecklinger, J. Thome, A. Reiter, G. L. Alders, H. Sartor, M. Naumann, and K. W. Lange. "Kinematic Analysis of Dopaminergic Effects on Skilled Handwriting Movements in Parkinson's Disease."

Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996) 113, no. 5 (May 2006): 609-23.

37.Hornykiewicz, O. « Parkinson's Disease and Its Chemotherapy ». *Biochemical Pharmacology* 24, n° 10 (15 mai 1975): 1061-65.

38.Bayle et al, 2016, in press

39.Hutin E, Bayle N, Santiago T, Joudoux S, Gracies JM. « Intra- and inter-rater reliability of the 20-meter ambulation test in Parkinson's disease». *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2015;58(S1):e155

40.Marsden, C. D. « Motor Disorders in Basal Ganglia Disease ». *Human Neurobiology* 2, n° 4 (1984): 245-50.

41.Van Gemmert, A. W. A., C. H. Adler, et G. E. Stelmach. « Parkinson's Disease Patients Undershoot Target Size in Handwriting and Similar Tasks ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74, n° 11 (novembre 2003): 1502-8.

42.Becker, Georg, Antje Müller, Stefan Braune, Thomas Büttner, Reiner Benecke, Wolfgang Greulich, Wolfgang Klein, Günter Mark, Jürgen Rieke, et Reiner Thümler. « Early Diagnosis of Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology* 249 Suppl 3 (octobre 2002): III/40-48.

43.Berardelli, A., J. C. Rothwell, P. D. Thompson, et M. Hallett. « Pathophysiology of Bradykinesia in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 124, n° Pt 11 (novembre 2001): 2131-46.

44.Delwaide, P. J. « Parkinsonian Rigidity ». *Functional Neurology* 16, n° 2 (juin 2001): 147-56.

45.Gracies JM, Diwan M, Lewthwaite A, Toma M, Weisz D, Olanow CW. « Large versus small rapid alternating movements: quantitative testing in Parkinson's disease using the Hand Tapper ». *Park Dis Rel Dis.* 2001;7(S45).

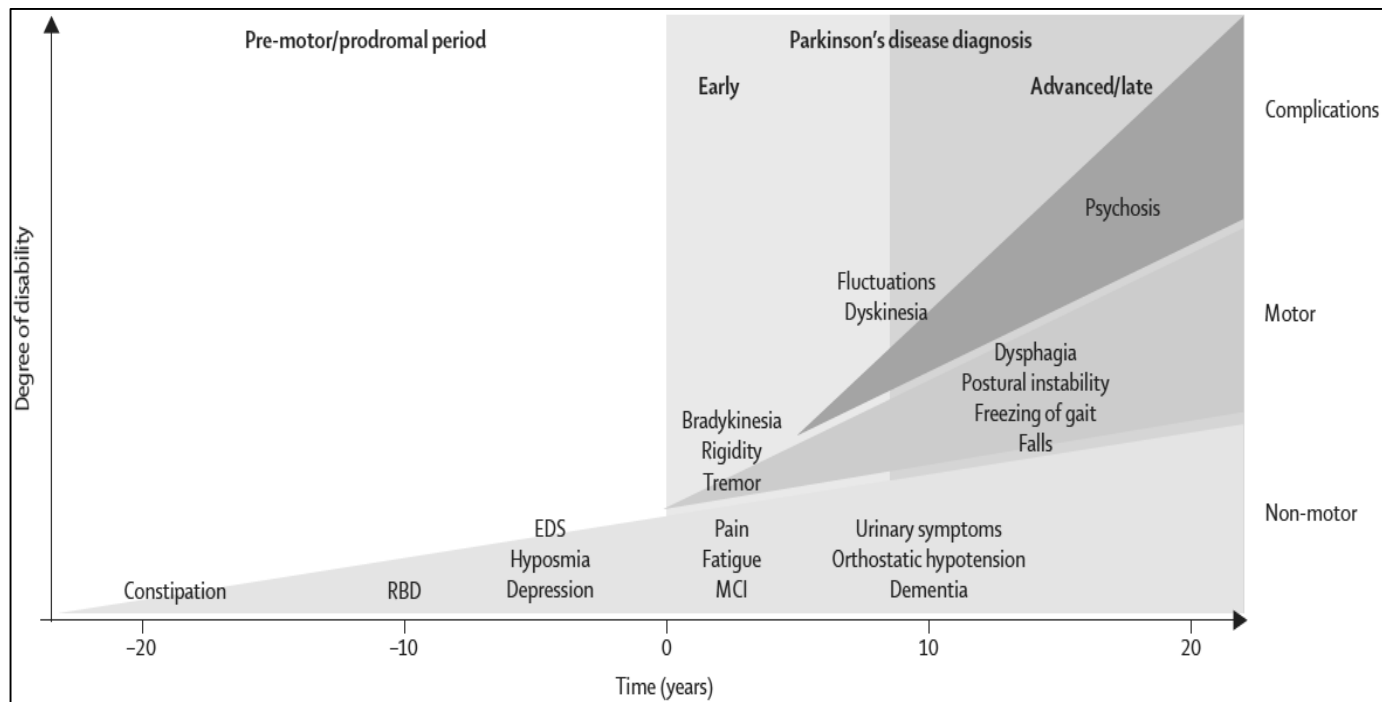
46.Teulings, H. L., J. L. Contreras-Vidal, G. E. Stelmach, et C. H. Adler. « Parkinsonism Reduces Coordination of Fingers, Wrist, and Arm in Fine Motor Control ». *Experimental Neurology* 146, n° 1 (juillet 1997): 159-70.

47. Robichaud, Julie A., Kerstin D. Pfann, Cynthia L. Comella, Melanie Brandabur, et Daniel M. Corcos. « Greater Impairment of Extension Movements as Compared to Flexion Movements in Parkinson's Disease ». *Experimental Brain Research* 156, n° 2 (mai 2004): 240-54.
48. Pauwels, C., C. van Reeth, N. Bayle, T. Santiago, S. Joudoux, et J.-M. Gracies. « Getting up from the Ground in Parkinson's Disease: Effects of a Standardized Intensive Physical Therapy Program ». *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 57 (mai 2014): e363.
49. Almangour, W., A. Calvalido, C. Pauwels, E. Hutin, N. Bayle, et J.-M. Gracies. « Effects of an Intensive Physical Therapy Program on a Marker of Parkinson's Disease: Alternate Forearm Pronation/supination Movements of Large vs Small Amplitude ». *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 57 (mai 2014): e362-63.
50. Calvalido A., Almangour W., Pauwels C., Hutin E., Bayle N., Gracies J.-M. «Effects on an intensive physical therapy program on spiralography in Parkinson's disease», *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(mai 2014), Supplement 1: e362

ANNEXES

Annexe 1 : symptômes de MPI et leur évolution dans le temps

Kalia et al, « Parkinson's Disease », Lancet, 2015(5).



EDS=excessive daytime sleepiness.

MCI=mild cognitive impairment

RBD=REM sleep behaviour disorder.

Annexe 2 : Classification Hoehn & Yahr

Stade 0 : Pas de signe de la maladie

Stade 1 : Maladie unilatérale

Stade 1,5 : Maladie unilatérale, plus atteinte axiale

Stade 2 : Maladie bilatérale, sans trouble de l'équilibre

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

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

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

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

Annexe 3 : score UPDRS III

1)- Parole

0 = normale

1 = légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal

2 = voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée

3 = altération marquée, difficile à comprendre

4 = incompréhensible

2) - Expression faciale

0 = Normale

1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible

2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale

3 = Hypomimie modérée ; lèvres souvent entrouvertes

4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0.6 cm ou plus)

3) - Tremblement de repos

0 = Absent

1 = Léger et rarement présent

2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant. Ou d'amplitude modérée mais présent seulement de façon intermittente

3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps

4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps

4) - Tremblement d'action ou tremblement postural des mains

0 = Absent

1 = Léger : présent lors de l'action

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action

4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation

5) - Rigidité (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)

0 = Absent

1 = Minimale ou apparaissant lors des manoeuvres de sensibilisation

2 = Légère à modérée

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement

6) - Tapotement des doigts (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement

3 = Sévèrement perturbé. Hésitation fréquente au démarrage du mouvement

4 = Peut à peine effectuer le mouvement

7) - Mouvements des mains (le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

8) - Mouvements alternatifs rapides (mouvements de pronosupination des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus large amplitude possible, les deux mains simultanément)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir

d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

9) - Agilité de la jambe (le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied; l'amplitude doit être d'environ 7.5 cm) (en position assise)

0 = Normal

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude

2 = Modérément perturbé. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement

3 = Sévèrement perturbé, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement

4 = Peut à peine effectuer la tâche

10) - Se lever d'une chaise (le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)

0 = Normal

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai

2 = Se pousse sur les bras du siège

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide

4 = Incapable de se lever sans aide.

11) - Posture

0 = Normalement droite

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté

3 = Flexion sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté

4 = Flexion marquée avec posture très anormale

12) - Stabilité posturale (réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit être prévenu).

0 = Normale

1 = Rétropulsion mais l'équilibre est rétabli sans aide

2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément

4 = Incapable de se tenir debout sans aide

13) - Démarche

1 = Marche lentement, peut traîner les pieds et faire de petits pas, mais sans festination ni propulsion

2 = Marche avec difficultés, mais nécessite peu ou pas d'aide ; peut avoir un peu de festination, des petits pas ou une propulsion

3 = Perturbations sévères de la marche, nécessitant une aide

4 = Ne peut marcher du tout, même avec aide

14) - Bradykinésie corporelle ou hypokinésie (combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)

0 = Aucune

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, une certaine réduction d'amplitude

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement

Annexe 4: analyse statistique

Vitesse d'écriture : comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	745,241a	4	186,31	255,7	0	0,913	1023,181	1
Intercept	2,268	1	2,268	3,114	0,081	0,031	3,114	0,416
CovarvitPh1	651,519	1	651,519	894,5	0	0,902	894,505	1
Groupe	6,682	1	6,682	9,174	0,003	0,086	9,174	0,851
Phrase	10,316	1	10,316	14,16	0	0,127	14,163	0,961
Groupe * Phrase	6,53	1	6,53	8,966	0,003	0,085	8,966	0,842
Error	70,651	97	0,728					
Total	6329,863	102						

Longueur de phrase : comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	833598,21	4	208399,554	544,1	0	0,957	2176,528	1
Intercept	580,586	1	580,586	1,516	0,221	0,015	1,516	0,23
CovarLPh1	802556,06	1	802556,068	2095,477	0	0,956	2095,477	1
Groupe	876,241	1	876,241	2,288	0,134	0,023	2,288	0,322
Phrase	1626,357	1	1626,357	4,246	0,042	0,042	4,246	0,532
Groupe * Phrase	1035,063	1	1035,063	2,703	0,103	0,027	2,703	0,37
Error	37150,461	97	382,994					
Total	11925153	102						

Hauteur du 1^{er} P: comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	851,350a	4	212,838	204,8	0	0,898	819,547	1
Intercept	2,092	1	2,092	2,014	0,159	0,021	2,014	0,29
CovarP1Ph1	773,415	1	773,415	744,5	0	0,889	744,523	1
Groupe	0,247	1	0,247	0,237	0,627	0,003	0,237	0,077
Phrase	12,329	1	12,329	11,86	0,001	0,113	11,868	0,926
Groupe * Phrase	0,084	1	0,084	0,08	0,777	0,001	0,08	0,059
Error	96,609	93	1,039					
Total	6490,5	98						

Hauteur du 2^{ème} P: comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	759,583a	4	189,896	140,7	0	0,856	563,02	1
Intercept	0,54	1	0,54	0,4	0,529	0,004	0,4	0,096
CovarP3Ph1	686,871	1	686,871	509,1	0	0,843	509,124	1
Groupe	10,126	1	10,126	7,506	0,007	0,073	7,506	0,774
Phrase	3,677	1	3,677	2,725	0,102	0,028	2,725	0,372
Groupe * Phrase	8,847	1	8,847	6,558	0,012	0,065	6,558	0,717
Error	128,167	95	1,349					
Total	6588	100						

Intervalle moyen entre les mots : comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	203,455a	4	50,864	310,45	0	0,929	1241,778	1
Intercept	0,515	1	0,515	3,141	0,08	0,032	3,141	0,419
CovarIIMPh1	195,636	1	195,636	1194,054	0	0,926	1194,054	1
Groupe	0,818	1	0,818	4,992	0,028	0,05	4,992	0,599
Phrase	3,629	1	3,629	22,147	0	0,189	22,147	0,997
Groupe * Phrase	0,655	1	0,655	4,001	0,048	0,04	4,001	0,508
Error	15,565	95	0,164					
Total	2419,944	100						

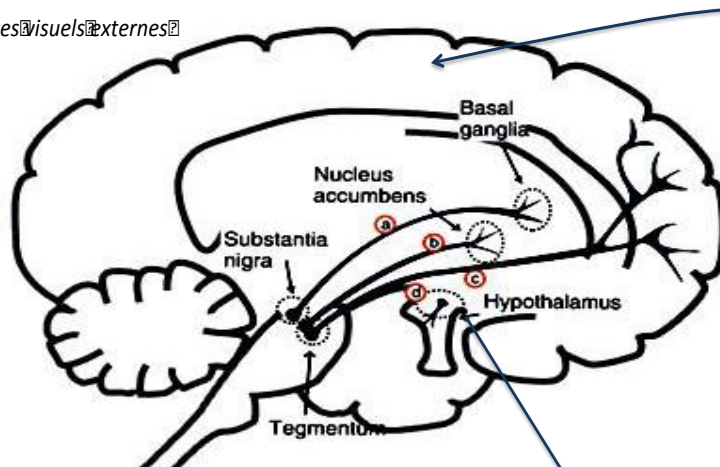
Le ratio intervalle inter-mots total sur la longueur de la phrase : comparaison entre les deux groupes

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	,202a	4	0,051	102,029	0	0,811	408,115	1
Intercept	6,27E-05	1	6,27E-05	0,127	0,723	0,001	0,127	0,064
CovarRatioPh1	0,198	1	0,198	400,449	0	0,808	400,449	1
Groupe	1,76E-05	1	1,76E-05	0,036	0,851	0	0,036	0,054
Phrase	0,001	1	0,001	2,316	0,131	0,024	2,316	0,325
Groupe * Phrase	6,98E-06	1	6,98E-06	0,014	0,906	0	0,014	0,052
Error	0,047	95	0					
Total	5,231	100						

Annexe 5 : schéma physiologie du trouble de l'écriture

Physiopathologie du trouble de l'écriture

Indices visuels externes



En cas d'altération de la transmission dopaminergique (un switch de la voie mésocorticale = mouvements automatiques) vers les circuits cortex pré-moteur latéral-cortex pariétal dans la MPI

L'écriture est plus composée de mouvements automatiques dans la MPI

4 voies dopaminergiques descendantes du mésencéphale

a- la voie nigro-striatale

b- la voie méso-limbique

c- la voie mésocorticale

d- la voie tubéro-infundibulaire

* altération de la transmission dopaminergique = ↑ inversions de l'accélération - ↓ fluïdité

* le nombre d'inversions de l'accélération est inversement proportionnel au degré d'automatisation du mouvement

Lange et al, « Brain Dopamine and Kinematics of Graphomotor Functions ». Human Movement Science 25, 4-5 (octobre 2006)

Caractérisation graphique du parkinsonisme sur l'écriture non instrumentée

RESUME

Introduction :

La micrographie et la bradygraphie sont des caractéristiques classiques de l'écriture de patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique. La pertinence de leur quantification lors de l'examen clinique papier-stylo n'a pas été démontrée.

Méthode :

Vingt-cinq patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique en OFF (MP, âge 72±8 ans, 8F; délai depuis le diagnostic 9,8±5,1 ans; Hoehn & Yahr 2,5±0,6) et 26 sujets sains (SS, âge 71±15,9ans, 8F) ont été chronométrés pendant l'écriture sur dictée d'une phrase standard, trois fois consécutives.

Nous avons mesuré les changements entre la 1^{re} phrase (Ph1) et la 3^{ème} phrase (Ph3) des paramètres suivants : vitesse d'écriture (VE, mm/sec), longueur de la phrase (LP, mm), hauteurs du premier et du dernier *p* (HP1, HP3, mm), intervalle inter-mots moyen (IIM, mm) et ratio intervalles inter-mots cumulés/longueur de phrase (IIMtot/LP). Nous avons également exploré les corrélations de ces paramètres avec des paramètres de marche confortable et rapide (vitesse, longueur de pas, coefficient d'accélération de la vitesse de marche, contribution de la longueur de pas à l'augmentation de vitesse) sur le test de déambulation de 20 mètres (up and go modifié), l'UPDRS III et le délai depuis le diagnostic (DDD).

Résultats :

La VE (mm/s) était de 7.6±2.4 (Ph1) et de 8.8±2.6mm/s (Ph3) dans le groupe SS (S1 vs S3, p=0.000003) vs 6.4±2.8 et 6.5±3.0 mm/sec dans le groupe MP (S1 vs S3, p=0.65); la HP3 était de 8.2±2.4 (Ph1) et de 8.4±2.9mm (Ph3) dans le groupe SS (S1 vs S3; NS) vs 7.2±3.2 et 6.3±3.1 mm dans le groupe MP (S1 vs S3, p<0.05); l'IIM était de 5.0±1.4 (Ph1) et de 4.8±1.3mm (Ph3) dans le groupe SS (S1 vs S3, p<0.05) vs 4.8±1.7 et 4.2±1.5 mm dans le groupe MP (Ph1 vs Ph3, p<0.001). Les différences inter-groupe dans les variations de Ph1 à Ph3 ont concerné : les VE, augmentées chez les sujets sains (+15%) plus que chez les parkinsoniens (+2%; p=0.003, ANCOVA); la HP3, diminuée chez les parkinsoniens (-13.5%) vs augmentée chez les sujets sains (+2.6%; p=0.012); l'IIM, diminué chez les parkinsoniens (-11.5%) plus que chez les sujets sains (-4.5%; p=0.048). La VE, la HP3 et l'IIM n'étaient pas corrélés avec le délai depuis le diagnostic ou l'UPDRS III mais il existait une corrélation négative entre le coefficient d'augmentation de la vitesse d'écriture entre Ph1 et Ph3 et le coefficient d'accélération de la vitesse de marche (r=-0.52, p=0.006).

Conclusion :

Entre la première et la dernière phrase, l'incapacité à augmenter la vitesse d'écriture est le paramètre qui distinguait le mieux les patients parkinsoniens des sujets sains. Ce paramètre était également corrélé au coefficient d'accélération de la vitesse de marche*.

Mots clés : Maladie de Parkinson, marqueurs cliniques, écriture

ABSTRACT

Background :

Micrographia and bradygraphia are classic features of Parkinson's disease (PD). However, the relevance of quantifying them in the conventional pencil-and-paper examination is unclear.

Methods :

Twenty-five patients with PD (72±8 years, 8F; time since diagnosis 9,8±5,1 years; Hoehn and Yahr 2,5±0,6) in the clinically defined OFF-state and 26 age-matched healthy controls (HC, 71±16 years, 8F) wrote the same standard sentence three times. We measured changes from Sentence 1 (S1) to Sentence 3 (S3), in writing speed (WS), sentence length (SL), heights of first and last *Ps* (H1P, H3P), mean inter-words interval (IWI) and ratio total inter-word interval/sentence length (TIWI/SL). We also explored correlation with classical parameters of parkinsonism, including delay since diagnosis (DSD), UPDRS III, and gait parameters such as the coefficients of ambulation speed increase (CSI) on a modified 20-meter up and go test.

Results :

Raw values were: WS, 7.6±2.4 (S1) and 8.8±2.6mm/s (S3) in HC (S1 vs S3, p=0.000003) vs 6.4±2.8 and 6.5±3.0 mm/sec in PD (S1 vs S3, p=0.65); H3P, 8.2±2.4 (S1) and 8.4±2.9mm (S3) in HC (S1 vs S3; NS) vs 7.2±3.2 and 6.3±3.1mm in PD (S1 vs S3, p<0.05); IWI, 5.0±1.4 (S1) and 4.8±1.3mm (S3) in HC (S1 vs S3, p<0.05) vs 4.8±1.7 and 4.2±1.5mm in PD (S1 vs S3, p<0.001). The between-group differences in changes from S1 to S3 involved: WS, increased in HC (+15%) more than in PD (+2%; p=0.003, ANCOVA); H3P, decreased in PD (-13.5%) while increased in HC (+2.6%; p=0.012); IWI, decreased more in PD (-11.5%) than in HC (-4.5%; p=0.048). WS, H3P and IWI did not correlate with time since diagnosis or UPDRS III. However, the coefficient of writing speed increase correlated negatively to CSI (r=-0.52, p=0.006).

Conclusion :

From first to last sentence, the lack of speed increase seems to best distinguish PD patients from healthy subjects. It also correlates with markers of parkinsonism in ambulation*.

Key words : Parkinson's disease, clinical markers, handwriting

*Bayle N et al, PLoS one, 2016, *in press*