

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

ANALYSE AUTOMATISEE DE LA VOIX ET BIOMARQUEURS VOCAUX :
UNE AIDE AU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE DEPRESSION ET TROUBLES
COGNITIFS LEGERS CHEZ LE SUJET AGE ?

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2020 à Nice

Par Céline LABBE née le 24/08/1992 à Nouméa

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

JURY :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Philippe ROBERT

Assesseur : Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseur : Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES

Assesseur : Madame Alexandra KÖNIG

Directeur : Monsieur le Docteur Éric ETTORE



Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN**

Robin Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS

Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE

Danièle Directrice administrative des services

Mme CALLEA

Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie - Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Philippe Robert,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre aide, votre dynamisme et votre rigueur scientifique tout au long de ce projet de thèse. Veuillez trouver ici la marque de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Michel Benoit,

Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail aujourd'hui. Je vous remercie pour votre enseignement et votre bienveillance tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Marc Raucoules,

Je vous remercie pour votre participation au jury de cette thèse. J'ai pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles lors des séances de sismothérapie que j'ai effectué avec vous. Veuillez trouver ici l'assurance de ma haute considération.

Madame Alexandra König,

Je vous remercie pour votre présence dans ce jury, vos idées inspirantes, votre soigneuse relecture et votre aide tout au long de ce travail. Vous êtes à l'initiative de ce projet de recherche passionnant qui je l'espère pourra être poursuivi. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère admiration.

Monsieur le Docteur Eric Ettore,

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse aujourd'hui. Un immense merci pour ton aide, ta disponibilité et ton soutien dans ce projet. Je n'y serais probablement jamais arrivée sans toi. Travailler avec toi en stage et sur cette thèse a été très enrichissant. J'espère que nous pourrons à nouveau travailler ensemble à l'avenir.

Un grand merci à l'équipe allemande du projet ELEMENT qui s'est démenée pour m'aider dans l'extraction des données et à affronter les nombreux bugs de la technologie : Nicklas Linz, Janna Herrmann, Jannic Warken, Hali Lindsay.

Au Docteur Claire Rometti pour sa pédagogie et son amitié.

Au Docteur Laure Stefanini pour sa personnalité pétillante.

Au Docteur Laurent Gugenheim pour son aide dans mes inclusions.

Au Docteur Frédéric Massaguer qui a été mon premier chef en gérontopsychiatrie.

Aux Docteurs Liliane Nadalet, Elodie Pascal et Pascal Dupire pour leur accueil bienveillant.
Aux autres médecins du CHU que j'ai eu le plaisir de côtoyer : Docteur Bruno Giordana, Docteur Camille Larrouy, Docteur Anna Bensussan, Docteur Etienne Plaquet, Docteur Catherine Thierry, Docteur Robin Kardous.

A Lou, pour ces doux moments de détente, pour les tasses de thé et le yoga.

A Ariane Vendetti et Martine Lavoute.

A mes partenaires de « Brunch et potins », Leonor et Marion.

A Audrey pour la mégalomanie niçoise.

A Kim, pour ton authenticité et ton humour ces 6 derniers mois.

A ma partenaire du Sud-Ouest préférée, Géraldine

A mes co-internes, Lého, Paula, Lucile, Ariel, Claudiu et les autres.

A toutes les équipes soignantes du M avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et tout particulièrement l'équipe du M2B et du M1A pour leur bienveillance et leur rigueur, Sandrine l'ergothérapeute, Marie-France à la cafétéria avec son sourire, aux supers secrétaires du M0.

Un immense merci à Sandra, l'enfant terrible de la liaison pour sa bonne humeur et Caro, qui prend la relève, de m'avoir accompagné sur ces dernières semaines.

Une pensée toute particulière pour l'équipe du CMP Bellagio pour leur accueil chaleureux et ces moments de partage et de détente pendant la crise COVID.

Merci à l'équipe de gériatrie psychiatrie du Centre Hospitalier Sainte Marie qui a corrigé mes erreurs de jeune interne.

Merci à l'équipe du CAP pour son dynamisme et son professionnalisme.

Merci à l'équipe de l'UPRTS de Lerval et tout particulièrement à Sophie.

A mes parents pour m'avoir toujours poussé à faire ce qui me plaisait, pour leur soutien et leur amour depuis toujours.

A ma petite sœur, Agnès, future « Docteuse » dont je suis si fière.

A mon petit frère Etienne, l'expert du big data et du machine learning.

A mon frère Matthieu, c'était réellement MON ballon !

A Nicolas, pour ses précieux conseils qui m'ont amené jusqu'ici aujourd'hui.

A mes partenaires d'externat et tout particulièrement Emmanuela et Marielle.

A Etienne, le meilleur pour la fin, pour les tartes aux fraises des dimanches matin à venir.

LISTES DES ABREVIATIONS

ASR : Automatic Speech Recognition

BNP : Bilan Neuro-Psychologique

CDA/ADC : Critères Diagnostiques de l'Apathie/Apathy Diagnostic Criteria

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé

EGF : Échelle d'évaluation globale du fonctionnement

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini Mental Score Examination

OR: Odd Ratio

SD: Standard Derivation

TNC: Trouble Neuro-Cognitif

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	13
II.	MATERIEL ET METHODE.....	15
1)	PLAN EXPERIMENTAL.....	15
2)	SELECTION DES SUJETS.....	15
3)	ÉVALUATION CLINIQUE	15
1.	<i>Fluence Verbale sémantique.....</i>	<i>16</i>
2.	<i>Description d'image</i>	<i>17</i>
4)	ANALYSE STATISTIQUE	18
III.	RESULTATS.....	19
1)	PROFIL DES PATIENTS INCLUS ATTEINTS D'EDC	19
2)	COMPARAISON DES DONNEES DEMOGRAPHIQUES	20
3)	RESULTATS COMPARATIFS SUR LA FLUENCE VERBALE	21
4)	RESULTATS COMPARATIFS SUR LA DESCRIPTION D'IMAGE.....	22
IV.	DISCUSSION.....	24
V.	AUTOMATED SPEECH ANALYSIS AND VOCAL BIOMARKERS IN LATE-LIFE DEPRESSION COMPARED TO MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	27
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39
VII.	ANNEXES	42
	Annexe 1 : MMSE	42
	Annexe 2 : MADRS.....	44
	Annexe 3 : EGF	47
	Annexe 4 : CDA.....	48
VIII.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	50

I. INTRODUCTION

L'épisode dépressif caractérisé (EDC) est une pathologie fréquente de la personne âgée avec une prévalence estimée à 5,5% en 2017 en France et une tendance à l'augmentation depuis 15 ans.¹ Les facteurs de risque de dépression sont nombreux et particulièrement courants dans cette population : sexe féminin, comorbidités physiques (cancer, diabète, cardiopathie), altération du niveau de fonctionnement, troubles cognitifs, isolement, veuvage et deuil²⁻³. De plus, le taux de suicide après 65 ans augmente avec un ratio tentative de suicide/suicide abouti proche de 1 tout comme le taux d'hospitalisation pour tentative de suicide qui augmente dans le grand âge¹. Plusieurs cohortes gérontologiques ont mis en avant un lien entre dépression et altération de la qualité de vie avec une perte d'autonomie dans la vie quotidienne ainsi qu'une aggravation de la vulnérabilité entraînant une dépendance³. Il existe une surmortalité chez les personnes âgées dépressives par rapport à celles indemnes de la pathologie et de moins bons résultats dans le traitement des affections somatiques³⁻⁴. Finalement, la dépression chez les personnes âgées génère un coût économique en entraînant une consommation de services de santé (hospitalisation, consultation, remboursement médicamenteux...) et constitue un véritable enjeu de santé publique.

Si les critères diagnostiques de l'EDC chez les personnes âgées sont les mêmes que chez l'adulte jeune, il présente des particularités cliniques en population gériatrique : somatisations⁵⁻⁶, insomnie⁶, perte d'autonomie³ mais surtout des troubles cognitifs⁷ tels que des troubles de la mémoire antérograde et de l'attention, des fonctions exécutives et de la vitesse psychomotrice⁸. Ces symptômes communs avec les pathologies neurodégénératives entraînent des difficultés voire des erreurs diagnostiques⁹. Selon certaines études, jusqu'à 15% des patients souffrant de trouble neurocognitif (TNC) seraient diagnostiqués à tort en dépression et 30% des patients dépressifs seraient diagnostiqués à tort avec un TNC¹⁰. Il existe à ce jour plusieurs hypothèses concernant le lien entre ces deux pathologies¹¹ : la dépression comme signe prodromique de TNC⁹, la dépression comme facteur de risque de TNC¹², la dépression comme conséquence de TNC¹³.

Dans tous les cas, l'intérêt du traitement médicamenteux de la dépression de la personne âgée semble faire aujourd'hui l'objet d'un consensus international avec une efficacité clinique et fonctionnelle¹⁴. Le bon usage de la prescription de psychotrope chez les personnes âgées reste cependant complexe avec de nombreuses erreurs de prescription¹⁵⁻¹⁶. Selon un rapport de l'HAS en France, la prescription d'antidépresseurs à une dose efficace et avec une durée significative reste insuffisante¹⁷. Les antidépresseurs comme tout psychotrope sont également à l'origine d'effets indésirables parfois graves (confusion, hyponatrémie, chute,

infarctus du myocarde, AVC) pourvoyeuse d'hospitalisation et de mortalité évitable¹⁶⁻¹⁸. Ainsi au-delà de l'enjeu thérapeutique, il existe un enjeu pronostique.

Pour différencier EDC et TNC débutants, il existe à ce jour peu d'outils d'aide diagnostique¹⁹. L'analyse automatisée de la voix utilise une technologie issue du machine learning ou apprentissage automatisée de l'intelligence artificielle. C'est une méthode non invasive, peu chronophage et facile d'utilisation. On constate cliniquement une modification de la voix chez des personnes dépressives : voix monotone, ralentissement psychomoteur, diminution de la quantité et de la qualité du langage.²⁰ Plusieurs études utilisant l'analyse automatique de la voix chez les patients atteints de troubles neurocognitifs²¹⁻²²⁻²³ et dans la dépression²⁴⁻²⁰⁻²⁵ ont retrouvé des marqueurs vocaux prometteurs. En effet, cette technologie permet une mesure objective de la prosodie tels que la hauteur de la voix (fréquence F0), le débit de parole, du nombre de pause vocale ou de la durée de parole²⁶ mais également le nombre de mots, leur longueur ou leur répétition.

L'analyse automatisée de la voix permet également une étude plus approfondie des tests neuropsychologiques standards. Ainsi, la fluence verbale sémantique évalue l'intégrité du stock lexico-sémantique et les processus stratégiques de récupération des mots en mémoire. La production vocale s'organise sous forme de regroupement de mots ou *cluster*²⁷. Un *cluster* est suivi par une pause, un *switch* indiquant la recherche lexicale entre les clusters. Sur le plan cognitif, les processus de recherche exécutive se produisent entre les clusters (*switching*) et les processus de récupération de la mémoire sémantique se produisent lors des clusters (*clustering*)²⁸. Des études ont mis en évidence le pouvoir discriminant de cette tâche dans les affections neurologiques telle que la maladie d'Alzheimer²⁹, les troubles neurocognitifs légers³⁰ avec une atteinte plus marquée des processus mnésiques par rapport à la population générale. Tandis que dans la dépression³¹, on retrouve classiquement une atteinte plus marquée des fonctions exécutives.³² L'analyse automatisée de la voix permettrait alors de quantifier de manière précise et objective la taille de ces *clusters* et le nombre de *switches*³³⁻³⁴.

L'objectif de cette étude est de rechercher des biomarqueurs vocaux discriminants en comparant une cohorte de sujets âgés déprimés de plus de 60 ans et de patients souffrants de TNC légers (MCI) lors de tests de description d'image et de fluence verbale sémantique. Notre hypothèse principale est que ces paramètres devraient être différents chez les sujets déprimés, en comparaison avec ceux atteints de MCI et constituer une aide au diagnostic entre ces deux pathologies.

II. MATERIEL ET METHODE

1) Plan expérimental

Dans le cadre du projet de recherche européen *Dem@care* et le projet EIT-Digital ELEMENT, nous avons conduit une étude comparative transversale observationnelle. Nous avons inclus des patients pris en charge pour une symptomatologie dépressive au CHU Pasteur et à l'Institut Claude Pompidou à Nice entre novembre 2018 et juillet 2020. Les données recueillies ont été comparées avec celles d'une cohorte précédemment incluse de patients atteints de MCI à l'Institut Claude Pompidou entre mai et décembre 2017. Le comité d'éthique de Nice a approuvé l'étude et a été conduit selon les déclarations d'Helsinki.

2) Sélection des sujets

Les critères d'inclusion pour le groupe EDC étaient d'avoir au moins 60 ans, un épisode dépressif caractérisé répondant aux critères du DSM-V et un score MMSE supérieur ou égal à 15/30. Les critères d'exclusion étaient la présence de pathologie neurodégénérative connue (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, autres TNC), les troubles de l'humeur bipolaire et les troubles psychotiques.

Pour la cohorte de patients atteints de MCI, les critères d'inclusion étaient de souffrir d'un trouble neurocognitif léger répondant aux critères de Petersen³⁵. Ils devaient être indemnes de pathologies psychiatriques et tout particulièrement d'EDC.

Les patients aux antécédents neuro-vasculaires inférieurs à six mois, de traumatisme cérébral ou de troubles majeurs de l'audition ou du langage étaient également exclus.

Les patients ayant bénéficié de l'ensemble des évaluations ont signé le consentement du droit de reproduction de la voix dans le cadre du protocole de recherche (Comparaison inter-linguistique des caractéristiques de la parole chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer et de troubles associés N° IDRCB : 2016-A01896-45).

3) Évaluation clinique

Les données cliniques ont été acquises lors d'une consultation en milieu hospitalier ou ambulatoire. Les facteurs de risque cardiovasculaire ainsi que les éventuels bilans neuropsychologiques et imageries cérébrales ont été recueillis au préalable.

Dans un premier temps, les patients effectuaient des échelles d'hétéro-évaluation : un MMSE³⁶ pour l'évaluation cognitive globale (Annexe 1), un MADRS³⁷ pour l'évaluation de la symptomatologie dépressive (Annexe 2), une EGF³⁸ pour l'évaluation globale du fonctionnement (Annexe 3) et les CDA³⁹ (Annexe 4).

Dans la deuxième partie de l'évaluation, les patients devaient passer une batterie de tests neuropsychologiques sur tablette numérique via le logiciel *Delta* incluant : test de lecture, test des 5 mots de Dubois⁴⁰, fluence verbale dirigée et non dirigée⁴¹, description d'image⁴² et narration d'un événement négatif puis positif. Les voix des sujets étaient enregistrées avec le microphone interne de la tablette numérique. L'application *Delta* a géré et enregistré automatiquement les tâches.

Au niveau de l'enregistrement vocal pour la transcription automatique, le signal vocal a été séparé en parties sonores et silencieuses à l'aide d'un script PRAAT basé sur l'intensité du signal. Les segments sonores ont ensuite été analysés à l'aide du service de reconnaissance automatique (ASR) de Google qui renvoie plusieurs transcriptions possibles pour chaque segment avec un score de confiance.

Les tâches vocales qui ont été analysées et comparées dans cette étude sont la fluence verbale et la description d'image.

1. Fluence Verbale sémantique

Lors de cette épreuve, il était demandé au patient d'énumérer le maximum de nom d'animaux possible en 60 secondes sans se répéter. Les données vocales étaient analysées et calculées automatiquement par le logiciel *Delta*.

Les mesures traditionnelles taxonomiques de cette épreuve comprennent le nombre de mots défini par le nombre de nom d'animaux produit moins le nombre de répétitions. Un cluster est défini sous forme de séquences de mots générés successivement appartenant aux mêmes sous-catégories d'animaux. Nous avons adapté les sous-groupes un à un à partir de la recherche originale de Troyer et al²⁷. Un cluster se composait d'au moins deux mots appartenant à la même catégorie (taille de cluster : un seul mot = 0, deux mots = 1, trois mots = 2 etc). La taille moyenne des clusters était calculée comme la somme des tailles de clusters divisée par le nombre de clusters. Enfin, le nombre de switches a été défini comme le nombre total de switches entre les clusters y compris les clusters de mots uniques.

Cette nouvelle approche automatisée inclut des mesures qualitatives basé sur des informations temporelles. Afin de déterminer les clusters temporels, chaque mot s'est vu attribué un début et une fin en fonction de sa position dans l'enregistrement. Les clusters sont alors déterminés de manière itérative. Le premier mot commence un cluster. Le mot suivant fait partie du cluster précédent si la durée entre son commencement et la fin du mot précédent est inférieure à un certain seuil t . Le seuil de base t est déterminé comme la durée moyenne entre tous les mots consécutifs produits par le locuteur. Les durées en seconde des clusters temporels, des transitions des switches, les temps moyens entre des mots consécutifs produit à l'intérieur d'un cluster temporel ont été automatiquement calculés.

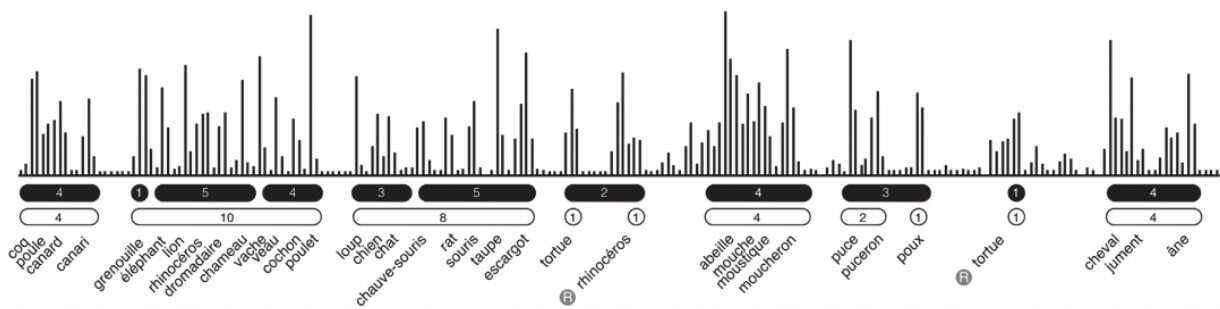


Figure 1 : Illustration des mesures qualitatives taxonomiques traditionnelles et temporelles

2. Description d'image

Lors de cette épreuve, il est demandé au patient de décrire oralement une image sans limite de temps. L'image présentée « Le voleur de biscuit » est issue du Boston diagnostic aphasia examination booklet⁴¹. Nous évaluons sur cette tâche la prosodie c'est-à-dire l'ensemble des traits oraux que nous donnons à notre expression verbale, de manière à rendre nos émotions et intentions plus intelligibles à nos interlocuteurs : inflexion, ton, tonalité, intonation, accent, modulation.

Les caractéristiques prosodiques sont générées automatiquement par le logiciel Delta. La fréquence fondamentale F_0 (*mean F0*) en Hz correspond à la mesure de la hauteur de la voix c'est-à-dire son caractère aigu ou grave. L'intervalle F_0 (*upperQ F0* et *lowerQ F0* ou *F0 range*) correspond à la différence entre la valeur la plus haute et la plus basse. Le débit de parole (*speech rate*) exprime le nombre d'énoncés vocaux par seconde pendant la durée de l'échantillon vocal y compris les pauses alors que le taux d'articulation (*articulation rate*) est le nombre d'unités vocales par secondes excluant les pauses. Les données collectées fournissent également les durées totales de parole, d'enregistrement et le ratio entre les deux, le nombre de mots, la longueur des mots, le nombre de syllabes et le nombre de pauses.

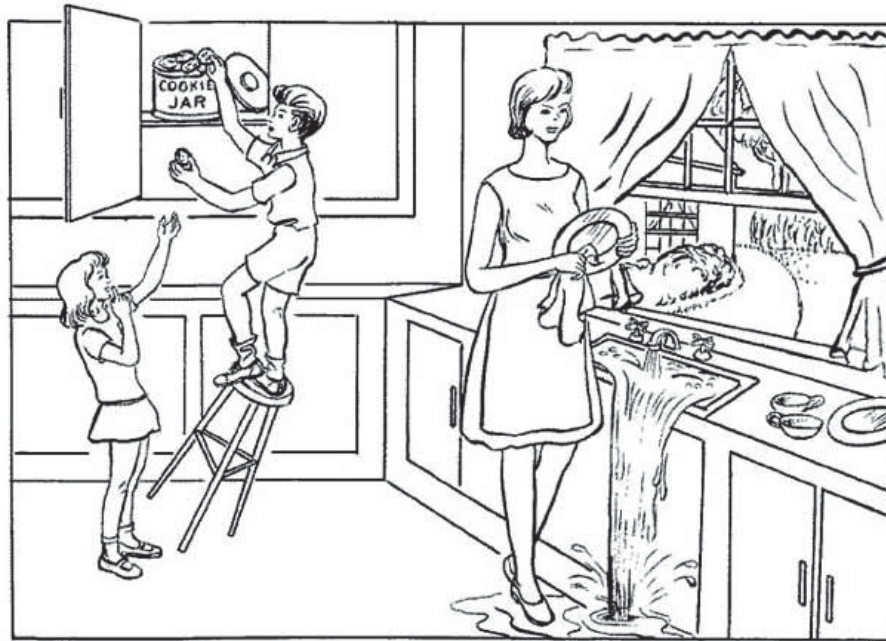


Figure 2 : Image *Le voleur de biscuit* utilisé pour la description d'image

4) Analyse statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel R 5.3.1. Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes avec leur déviation standard (SD) et les variables catégorielles sous forme de pourcentages. Le test de normalité pour les variables quantitatives a été réalisé selon le test de Shapiro. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de t de Student lorsque leur distribution était normale et par le test Wilcoxon-Mann-Whitney lorsque leur distribution ne l'était pas. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi². Une analyse multivariée avec ajustement sur l'âge, le sexe et le MMSE a été réalisée. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était $\leq 0,05$.

III. RESULTATS

1) Profil des patients inclus atteints d'EDC

n = 20	Moyenne	SD
Age	69.4 (60-86)	6,4
MMSE	27 (22-30)	2,27
MADRS	31,5 (15-49)	9,56
EGF	51,9 (31-81)	13,9
n = 20	n	%
Sexe		
Homme	5	25
Femme	15	75
Niveau d'étude		
Primaire	1	5
Collège	3	15
Lycée	7	35
Etudes supérieures	9	45
Comorbidités		
HTA	2	10
Diabète	1	5
Dyslipidémie	6	30
Cardiopathie ischémique	1	5
AVC/AIT > 6 mois	1	5
Dysthyroïdie	2	10
Ethylisme chronique sévère	3	15
BNP	8	40
Imagerie cérébrale	15	75
Traitement psychotrope		
Antidépresseurs	17	85
Thymorégulateurs	8	20
Benzodiazépines et apparentés	14	70
Antipsychotiques	4	20
CDA positif	13	65

Tableau 1 : Profil des patients atteints de dépression inclus dans cette étude

MMSE : Mini Mental Score Examination. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement. CDA : Critères Diagnostiques de l'Apathie.

BNP : Bilan NeuroPsychologique. SD : Standard Derivation.

Les valeurs minimales et maximales sont indiquées entre parenthèses.

20 patients souffrant d'EDC ont été inclus sur le CHU de Nice entre novembre 2018 et juillet 2020. Sur le plan clinique, le MMSE moyen était de 27 (SD=2,27), le MADRS moyen à 31,5 (SD=9,56), l'EGF moyen à 51,9 (SD=13,9). 65% des participants répondaient aux critères diagnostiques de l'apathie. Sur le plan des comorbidités, on retrouve peu de facteurs de risque cardiovasculaires avec 6 patients atteints de dyslipidémie, 2 patients atteints d'HTA et seulement 1 patients atteints de diabète ou de cardiopathie ischémique ou d'AVC > 6 mois. Le cumul de facteurs de risque cardiovasculaire était peu fréquent (seulement 2 patients).

2) Comparaison des données démographiques

	EDC n = 20		MCI n=24		p*
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	
Âge	69,4	6,4	74,8	7,0	0,010
MMSE	27,0	2,3	24,9	3,4	0,028
Niveau d'éducation	13,3	3,9	11,6	3,6	0,266
	n	%	n	%	p**
Femme	15	75	11	45,8	0,05
Homme	5	25	13	54,2	

Tableau 2 : Comparaison des données démographiques entre EDC et MCI

p*= test t de Student ou test de Wilcoxon, p** = test du Chi 2.

Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.

SD : Standard Derivation.

EDC : Episode Depressif Caractérisé.

MCI : Mild Cognitive Impairment.

MMSE : Mini Mental Score Examination

L'âge moyen à l'inclusion était de 69,4 (SD=6,4) dans le groupe EDC et de 74,8 (SD=7,0) dans le groupe MCI avec une différence significative ($p=0,010$) tout comme le sexe ($p=0,05$). De même, on note une différence significative ($p=0,028$) concernant le MMSE avec une moyenne de 27 (SD=2,3) dans le groupe EDC et 24,9 (SD=3,4) dans le groupe MCI. Les deux groupes étaient comparables pour le niveau d'éducation ($p=0,266$).

Compte tenu de ces données, une analyse multivariée avec ajustement sur l'âge, le sexe et le MMSE a été réalisée.

3) Résultats comparatifs sur la fluence verbale

	EDC n=20		MCI n=24		p*
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	
Nombre de mots	17,4	6,6	10,7	5,1	0,001
Nombre de répétitions	0,6	1,4	2,2	3,8	0,034
Nombre de répétitions consécutives	0,1	0,4	0,6	1,1	0,026
Fréquence moyenne des mots	3,7	0,2	3,9	0,3	0,079
Nombre de switches taxonomiques	11,5	4,7	7,9	4,9	0,020
Taille moyenne des cluster taxonomiques	1,5	0,4	1,6	0,8	0,761
Taille moyenne des clusters temporels	4,2	1,3	3,3	1,5	0,047
Nombre de switches temporels	3,4	1,1	2,8	1,8	0,265
Temps moyen du cluster temporel	6,7	2,4	6,0	4,6	0,123
Temps moyen de transition intracluster	1,1	0,5	1,1	0,8	0,821
Temps moyen de transition des switches	5,9	2,5	4,4	3,9	0,206

Tableau 3 : Comparaison des données sur la fluence verbale entre dépression et MCI en analyse univariée

p*= test de Student ou de Wilcoxon. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.

SD : Standard Derivation. EDC : Episode Dépressif Caractérisé. MCI : Mild Cognitive Impairment

	OR ajusté	[IC 95%]	p*
Nombre de mots	0,77	[0,59 ; 0,92]	0,014
Nombre de répétitions	1,09	[0,73 ; 1,94]	0,729
Nombre de répétitions consécutives	3,99	[1,18 ; 23,5]	0,052
Fréquence moyenne des mots	6,86	[0,37 ; 207,73]	0,222
Nombre de switches taxonomiques	0,80	[0,62 ; 0,98]	0,046
Taille moyenne des clusters taxonomiques	1,07	[0,37 ; 3,40]	0,901
Taille moyenne des clusters temporels	0,25	[0,06 ; 0,61]	0,012
Nombre de switches temporels	0,82	[0,47 ; 1,41]	0,479
Temps moyen du cluster temporel	0,79	[0,59 ; 1,01]	0,069
Temps moyen de transition intracluster	0,36	[0,08 ; 1,18]	0,120
Temps moyen de transition des switches	0,75	[0,54 ; 0,97]	0,047

Tableau 4 : Comparaison des données sur la fluence verbale entre dépression et MCI en analyse multivariée

p*: régression logistique avec ajustement sur l'âge, le sexe et le MMSE. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative. OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance

En analyse univariée et multivariée, on retrouve une différence statistiquement significative concernant le nombre de mots, plus élevés pour les EDC ($p=0,014$), un nombre de switches (Troyer) plus important dans les EDC ($p=0,046$) et la taille moyenne des clusters temporels plus grande chez les EDC ($p=0,047$). En analyse multivariée, le temps moyen de transition des switches est statistiquement différent ($p=0,047$). On note également une différence significative au niveau du nombre de répétitions et de répétitions consécutives non retrouvé après ajustement. Le reste des résultats n'est pas statistiquement significatif.

4) Résultats comparatifs sur la description d'image

	EDC n= 20		MCI n=24		p*
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	
Nombre de mots	154,9	142,9	81,2	49,1	0,021
Moyenne des longueurs de mot	3,8	0,2	3,9	0,3	0,728
Longueur de mots maximale	11,0	2,4	10,3	2,1	0,522
Débit de parole	2,2	1,1	3,0	0,5	0,002
Nombre de syllabe	207,8	192,8	128,5	94,7	0,033
Nombre de pause	20,9	18,1	11,9	7,9	0,014
Taux d'articulation	4,5	1,2	4,8	0,7	0,313
Temps de parole	44,6	42,9	26,4	18,3	0,014
Durée totale d'enregistrement	94,2	86,0	41,2	22,7	0,000
Ratio parole/enregistrement	0,5	0,2	0,6	0,1	0,043
Fréquence fondamentale F0	158,9	31,0	153,9	28,4	0,552
Ecart-type F0	36,9	11,5	40,7	13,2	0,318
Médiane F0	154,6	34,3	145,5	34,0	0,229
Min F0	70,3	17,0	78,0	4,2	0,003
Max F0	353,7	92,7	334,4	56,9	0,073
UpperQ F0	165,7	53,4	167,1	40,1	0,423
LowerQ F0	133,8	43,7	129,1	27,1	0,322

Tableau 5 : Comparaison des données sur la description d'image entre dépression et MCI en analyse univariée

p*= test de Student ou de Wilcoxon. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.

SD : Standard Derivation

EDC : Episode Dépressif Caractérisé.

MCI : Mild Cognitive Impairment

	OR ajusté	[IC 95%]	p-valeur
Nombre de mots	0,99	[0,98 ; 1,00]	0,246
Moyenne des longueurs de mots	1,60	[0,05 ; 38,48]	0,777
Longueur de mots maximale	0,93	[0,60 ; 1,37]	0,711
Débit de parole	25,78	[4,21 ; 649,96]	0,009
Nombre de syllabe	1,00	[0,99 ; 1,00]	0,641
Nombre de pause	0,96	[0,87 ; 1,02]	0,267
Taux d'articulation	2,99	[1,29 ; 10,28]	0,027
Temps de parole	0,99	[0,96 ; 1,02]	0,542
Durée totale d'enregistrement	0,96	[0,91 ; 0,99]	0,038
Ratio parole/enregistrement	6008,10	[12,51 ; 27959437,99]	0,016
Fréquence fondamentale F0	1,05	[1,00 ; 1,13]	0,097
Ecart-type F0	1,04	[0,97 ; 1,13]	0,260
Médiane F0	1,06	[1,00 ; 1,16]	0,084
Min F0	1,14	[1,02 ; 1,41]	0,188
Max F0	1,01	[0,99 ; 1,02]	0,287
UpperQ F0	1,06	[1,02 ; 1,13]	0,033
LowerQ F0	1,06	[1,02 ; 1,15]	0,024

Tableau 6 : Comparaison des données sur la description d'image entre dépression et MCI en analyse multivariée

p*= régression logistique avec ajustement sur l'âge, le sexe et le MMSE. Une p-valeur $\leq 0,05$ est considérée comme significative.

OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance

Après ajustement, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative concernant les paramètres de la fréquence fondamentale F0 exceptés pour les valeurs UpperQ F0 ($p=0,033$) et LowerQ F0 ($p=0,024$) qui exprime un intervalle F0 plus petit chez les patients dépressifs. En analyse univariée, le temps de parole semble plus long dans le groupe dépression ce qui n'est pas retrouvé après ajustement. La durée totale d'enregistrement plus longue dans le groupe dépressif reste cependant statistiquement significative ($p= 0,038$) tout comme le ratio parole/enregistrement ($p=0,016$) plus grand dans le groupe MCI malgré un intervalle de confiance et un OR très élevé. De même, pour le débit de parole on retrouve une différence statistiquement significative avec un débit de parole plus important dans le groupe MCI. Les nombres de syllabe et de pause sont statistiquement plus importants dans le groupe dépression en analyse univariée mais pas après ajustement. Le reste des résultats n'était pas statistiquement significatif.

IV. DISCUSSION

La dépression est une pathologie psychiatrique affectant les processus exécutifs tels que la planification, l'élaboration de stratégie ou la flexibilité mentale³². Lors de tâche de fluence verbale, on retrouverait ainsi un hypofonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral gauche.⁴² Les capacités de récupération en mémoire sont à contrario plutôt préservées. Cela se traduit lors de la tâche de fluence verbale sémantique par un nombre de switches moins important mais des tailles de clusters normales par rapport à la population générale.³¹ Concernant les troubles cognitifs légers, on retrouve classiquement des tailles de clusters plus petits signant une altération des processus mnésiques (encodage, stockage et récupération) et un nombre de switches diminué.⁴³⁻³⁴ Notre étude proposait une comparaison qualitative et quantitative de la fluence verbale sémantique entre EDC et MCI. Nous retrouvons des résultats cohérents avec un nombre de switches et des tailles de clusters plus importants dans le groupe EDC ce qui souligne une préservation d'une part des fonctions exécutives et d'autre part de la récupération en mémoire sémantique plus marquées dans ce groupe. Le temps moyen de transition lors des switches est également allongé dans le groupe EDC ($p=0,047$) corroborant l'hypothèse d'une altération des fonctions exécutives. Il est à noter que le nombre de mots reste également un marqueur simple statistiquement significatif ($p=0,014$). La fréquence moyenne des mots constitue un marqueur de la diversité lexicale des patients. Nos groupes étant comparables sur leur niveau d'éducation, nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative ($p=0,222$). Nous retrouvons ainsi des résultats plutôt cohérents avec les modèles physiopathologiques des pathologies comparées.

Les études d'analyse de la voix dans l'EDC retrouvent classiquement une baisse de la fréquence fondamentale F_0 et de l'intervalle F_0 traduisant respectivement une voix plus « grave » et « monotone ».²⁰⁻⁴⁴ Les valeurs F_0 fondamentale avec sa variance, F_0 médiane, min et max ne sont pas statistiquement différentes entre les deux groupes dans notre étude. Cependant les valeurs *UpperQ F0* et *LowerQ F0* caractérisant l'intervalle F_0 sont statistiquement différentes suggérant une voix plus monotone dans le groupe EDC. Les longueurs moyennes et maximales des mots dépendent du niveau d'éducation et sont donc comparable entre les deux groupes dans notre étude. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le MMSE, l'analyse des caractéristiques prosodiques a retrouvé une différence statistiquement significative sur le débit de parole plus bas dans le groupe EDC ($p=0,009$) ainsi que de la durée totale d'enregistrement et du ratio parole/enregistrement. Le nombre de mots, de pause et de syllabe, le temps de parole sont statistiquement différent en analyse univariée mais pas après ajustement. On peut supposer que le sexe, l'âge ou le niveau cognitif interviennent sur ces paramètres. Des analyses supplémentaires en sous-groupe pourrait être réalisée pour répondre à cette hypothèse.

Parmi les limites de notre étude figurent les critères d'inclusion principalement cliniques des patients atteints d'EDC. La majorité de ces patients (75%) avait au moins eu une imagerie cérébrale et 40% avait eu un BNP complet mais nous ne pouvons pas formellement exclure la présence d'un trouble neurocognitif débutant. Le critère transversal de notre étude ne nous fournit pas non plus de données sur l'évolution des patients et notamment sur une possible évolution vers un trouble neurocognitif à moyen terme. Cependant, le diagnostic d'EDC reste primordial qu'il soit ou non associé à un trouble neurocognitif car il existe une prise en charge thérapeutique et médicamenteuse efficace et ciblée.

Sur le plan statistique, nous avons inclus de petits échantillons ce qui a engendré une perte de puissance lors de l'ajustement qui pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs sur certaines caractéristiques prosodiques notamment. L'ajustement sur le MMSE nous a cependant permis une comparaison sur le plan cognitif ce qui était l'enjeu de notre étude. L'ajustement sur le sexe nous permet également d'éviter les différences de débit de parole, de nombre de mots ou de fréquence fondamentale classiquement retrouvés entre hommes et femmes.

A notre connaissance, il n'existe pas d'études comparatives sur l'analyse automatisée de la voix entre ces deux groupes dans la littérature.

Cette étude sur la recherche de biomarqueurs vocaux a retrouvé des résultats cohérents avec la physiopathologie des pathologies étudiées et des résultats statistiquement significatifs sur la fluence verbale. L'analyse automatisée de la voix pour ce test neuropsychologique pourrait apporter une facilité d'utilisation et un gain de temps non négligeables en pratique clinique. En effet, l'apprentissage automatique ou *machine learning* pourrait permettre de fournir un indicateur en cas de doute diagnostique ce qui répond à notre objectif initial. En population générale, ce test pourrait aussi être utilisé comme outil de dépistage pour les médecins généralistes ou dans les maisons de retraite par exemple afin d'éviter des retards de prise en charge tout comme dans les déserts médicaux où l'accès à des consultations spécialisées en centre mémoire est plus difficile.

L'étude des caractéristiques prosodiques de la voix nécessite d'être poursuivie afin de confirmer les résultats de notre étude qui suggèrent des différences en termes d'intervalle de fréquence fondamentale, de débit de parole ou de temps de parole. Des sous-analyses en fonction du score de l'échelle de dépression (MADRS) serait également intéressante pour comprendre les modifications de la prosodie en fonction de l'intensité ou des caractéristiques des symptômes dépressifs (trouble du sommeil, perte d'intérêt pour le monde environnant, troubles de la concentration, etc).

Dans le cadre du protocole ELEMENT, nous pourrions poursuivre l'exploitation d'autres enregistrements vocaux comme la narration d'une histoire positive ou négative. Pour ce test, les participants étaient invités à parler d'un évènement négatif puis d'un évènement positif de leur vie. Il s'agit de tâches de parole spontanée qui libèrent le sujet de toute contrainte linguistique nécessitant moins d'effort cognitif. Elles induisent des effets émotionnels notamment lors de la restitution des évènements personnels ayant provoqué des émotions significatives. Le sujet souffrant de dépression ne réussira pas à réduire les inhibitions liées à l'information négative et il y aura une augmentation du contenu négatif du discours. Ainsi, l'hypothèse serait que dans la dépression, on retrouverait un lexique connoté plus négativement à la fois dans la narration négative que positive. Une évaluation automatisée de la valence des mots utilisés pourrait nous fournir une analyse précise et objective du discours. Cette étude pourrait compléter dans le futur notre travail dans la recherche de biomarqueurs vocaux de la dépression.

V. AUTOMATED SPEECH ANALYSIS AND VOCAL BIOMARKERS IN LATE-LIFE DEPRESSION COMPARED TO MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

ABSTRACT

Background: Depression is a very frequent pathology among elderly people. Some depressive symptoms are common in neurocognitive disorders which can make it difficult to detect and diagnose them. Indeed, there is a high comorbidity of cognitive disorders and late-life depression. There are only a few diagnostic tools to help with differential diagnosis. Vocal analysis and the extraction of vocal biomarkers could be a non-invasive new method to support this process.

Methods: In this study, we included patients aged over 60 diagnosed with depression without a neurodegenerative disease or others psychiatric disorders. Clinical assessments include the MMSE, MADRS, EGF and ADC. They were asked to perform two short cognitive vocal tasks: a verbal semantic fluency and a picture description which were recorded. Then, in a second step, vocal and prosodic features were extracted from the audio files using machine learning methods. In a final step, we compared these features to those from a cohort of patients with a diagnosis of MCI diagnosis without any mood disorder.

Results: 20 patients with depression were included and compared with 24 patients with MCI. Concerning the verbal fluency task, after adjustment for age, gender and MMSE, we found statistically significant difference for word count (OR=0.77, 95CI=[0.59-0.92], p=0.014), number of switches (OR=0.80, 95CI=[0.62-0.98], p=0.046), temporal cluster mean time (OR=0.25, 95CI=[0.06-0.61], p=0.012) and switches transition mean time (OR 0.75, 95CI=0.54-0.97], p= 0.047). Concerning the prosodic features for the picture description task, F0 range was less important in the depression group (upperQ F0 OR=1,06, 95CI=[1.02-1.13], p=0,033, lowerQ F0 OR=1,06, 95CI=[1.02-1.15], p=0.024). Results show a lower speech rate as well as a longer total recording duration in the depression group, but a lower ratio of speaking/recording than in the MCI group.

Conclusion: Automatic analysis of vocal cognitive tasks such as semantic verbal fluency and the picture description could be fast solution for supporting early characterization of patients. Speech analysis shows promising results and prosodic features should be further explored. To conclude, automatic speech analyses could be an additional objective assessment tool for differentiating depression from mild cognitive impairment.

KEYWORDS: late-life depression, mild cognitive impairment, speech analysis, semantic verbal fluency

INTRODUCTION

Depression is a very common pathology among elderly people with an estimated prevalence of 5.5% in 2017 in France and an increased trend for 15 years¹. There are many risk factors for depression: female gender, physical morbidity (cancer, diabetes, heart diseases), reduced cognition, functional impairment, social isolation, widowhood and mourning²⁻³. Moreover, suicide rate increases in older age¹. Many studies show a link between depression and impaired quality of life with autonomy loss in daily life increased vulnerability and dependency³. Depression is associated with an increased risk of mortality and poorer outcome of treatment of physical disorders³⁻⁴. In the end, late-life depression creates economic costs with consumption of health services (hospitalization, medical consultation, drug reimbursement...) and is a public health issue.

Diagnostic criteria for depression are the same for elderly people as for younger adults. However, in the geriatric population there are commonly found clinical features such as somatizations⁵⁻⁶, sleeping troubles⁶, autonomy loss and especially cognitive impairment⁷ such as antegrade memory and attention impairments, executive disorders and psychomotor slowdown⁸. These symptoms can be often found in neurocognitive disorders and therefore lead to misdiagnosis⁹. According to a study, up to 15% of patients with neurocognitive disorder are wrongly misdiagnosed with depression and 30% of depressed patients are wrongly misdiagnosed with neurocognitive disorders¹⁰. There are several hypotheses about the links between these two pathologies¹¹: depression as a prodromal symptom⁹, depression as a risk factor¹², depression as a consequence of neurocognitive disorders¹³.

In any case, the benefits of drug treatment on late-life depression make an international consensus with clinical and functional efficiency¹⁴. Prescribing antidepressants remains complex with many prescription errors¹⁵⁻¹⁶. According to a HAS report, the prescription of antidepressant with significant dose and duration remains insufficient¹⁷. Antidepressants as a psychotropic drug also produce sometimes serious side effects (mental confusion, hyponatremia, fall, myocardial infarction, stroke) leading to hospitalization and of preventable mortality¹⁶⁻¹⁸. Thus, beyond the therapeutic issue, there is a prognostic issue.

To differentiate depression and neurocognitive disorder, there exist only a few diagnostic tools¹⁹. Automated voice analysis uses technology derived from machine learning and artificial intelligence. It is a non-invasive, little time consuming and easy to use method. A modification of the voice is clinically observed in people with depression: monotonous voice, psychomotor slowing down, reduction in the quantity and quality of language. Several studies using automatic speech analysis in patients with neurocognitive disorder²¹⁻²²⁻²³ and with depression²⁴⁻²⁰⁻²⁵ defining promising vocal markers. Indeed, it gives an objective measure of prosody such as pitch of the voice (frequency F0), speech rate, articulation rate, pause count, speaking duration²⁶ but also word count, word length and repetitions.

Further, it allows for a more in-depth study of standard neuropsychological tests. Thus, semantic verbal fluency evaluates integrity of the lexical-semantic stock and the strategic processes of retrieving words in memory. Vocal production is organized as a grouping of words or "cluster"²⁷. A cluster is followed by a pause indicating lexical search between clusters. Cognitively, executive search processes occur between time clusters size (switching) and semantic memory retrieval processes occur during clusters (clustering)²⁸. Studies have shown the discriminating power of this task in neurological conditions such as Alzheimer's disease²⁹, mild cognitive disorders³⁰ with more marked damage to memory processes compared to the general population. While in depression³¹, we typically find a more marked impairment of

executive functions. Then, automated voice analysis would make it possible to precisely quantify clusters size and number of switches³³⁻³⁴.

The objective of this study is to define discriminating vocal biomarkers by comparing speech samples of a cohort of depressed elderly subjects with patients with mild cognitive impairment during picture description and semantic verbal fluency tasks. Our hypothesis would be that certain vocal features differ among these two pathologies and thus, could be useful for differential diagnosis.

METHODS

Experimental design

Within the framework of the Dem@care project and the EIT-Digital ELEMENT project, we conducted a cross-sectional observational comparative study. We included patients treated for depressive symptoms at the Nice University Hospital between November 2018 and July 2020. The data collected was compared with the previously included cohort of patients diagnosed with MCI at the Memory Clinic located at the Institute Claude Pompidou in Nice between May and December 2017. The study was approved by the local Ethics Commission and was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Participants

The inclusion criteria for the depression group were to be aged at least 60 years, a major depressive disorder according to the DSM-V criteria and a MMSE score greater than or equal to 15/30. The exclusion criteria were the presence of known neurodegenerative disorder (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc), bipolar mood disorders and psychotic disorders.

For the MCI group, diagnosis was conducted using the Petersen criteria³⁵. Participants had to be free from psychiatric disorder especially depression disorder.

Participants were excluded if they had any neurovascular history less than six months, a major audition or language problems or a history of head trauma.

Each participant gave informed consent before the first assessment for the reproduction right of the voice as part of the research protocol (Cross-linguistic comparison of speech features in older adults with Alzheimer's Disease and related disorders N° IDRCB : 2016-A01896-45).

Clinical Assessment

Clinical data were acquired during a hospital or outpatient setting. Cardiovascular risk factors as well as any neuropsychological assessments and cerebral imaging were collected beforehand. Initially, the patients performed hetero-assessment scales: a MMSE³⁵ for the global cognitive assessment, a MADRS³⁷ for the assessment of depressive symptoms, an EGF³⁸ for the overall assessment of functioning and the ADC³⁹.

In the second part of the assessment, each participant performed a battery of cognitive tests on a digital tablet with the Delta software including: reading test, five word test⁴⁰, directed and non-directed verbal fluency⁴¹, picture description⁴² and a narration of a negative and positive story. Subjects' voices were recorded with the digital tablet's internal microphone. The Delta application automatically managed and recorded the tasks.

For the automatic transcription, the speech signal was separated into sound and silent parts using a PRAAT script based on signal intensity. The sound segments were then analyzed

using Google's Automatic Speech Recognition (ASR) service, which returns several possible transcriptions for each segment together with a confidence score. The list of possible transcriptions searched for the one with the maximum number of words that were in a predefined list of animals in French. In case of a tie, the transcription with the higher confidence score was chosen.

We analyzed and compared two vocal tasks in this study: semantic verbal fluency and picture description.

Semantic verbal fluency

In this test, the patients were asked to produce as many different names of animals as possible in 60 seconds and to avoid repetitions of animal names. Speech recording of all participants were collected using the automated recording app Delta.

The Taxonomic traditional measures included the word count reflecting the total number of produced animals excluding repetitions. Furthermore, a cluster is defined as sequences of successively generated words belonging to the same taxonomic subcategory. We adapted taxonomic subcategories one-to one from the original research by Troyer et al. A cluster consisted of a minimum of two words belonging to the same category (cluster size: a single word = 0, two words = 1, three words = 2, etc.). The mean cluster size was calculated as the sum of cluster sizes divided by the number of clusters. Finally, the number of switching clusters was defined as the total number of switches between clusters, including single word clusters.

The novel computational measures included qualitative measures based on temporal information. In order to determine temporal clusters, each word was assigned a start time and an end time according to its position in the speech recording. Clusters were then determined iteratively. The first word started a new cluster. The next word was part of the previous words end time was below a threshold. A base threshold was determined on a per speaker basis as the mean duration between any consecutive words produced by the speaker. The mean of the temporal clusters and of all transition durations in seconds between temporal clusters, the mean time between consecutive words produced inside a temporal cluster were automatically calculated.

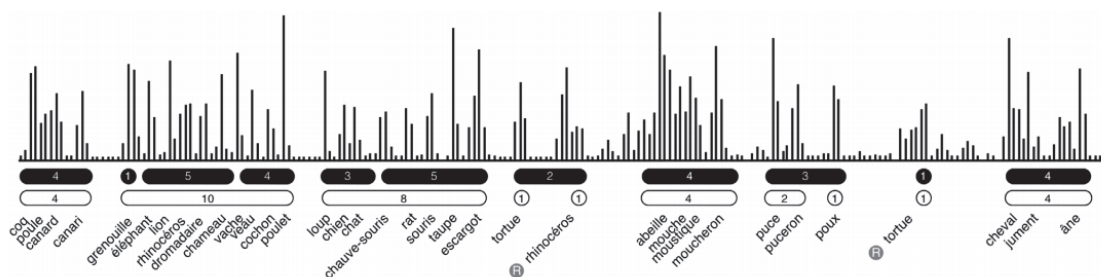


Figure 1: Illustration of temporal and Taxonomic traditional qualitative measures

Picture description

In this test, the patient is asked to orally describe a picture with no time limit. The featured picture « The cookie theft » is from the Boston diagnostic aphasia examination booklet.

The prosodic features were automatically generated by Delta software. The fundamental frequency F0 (mean F0) in Hz is the measurement of the pitch of the voice (high or low). The range F0 (UpperQ F0 and LowerQ F0) is the difference between the highest and lowest F0 values. Speech rate is the number of speech utterances per second over the duration of the speech sample (including pauses) while articulation rate is the number of speech units per second over the duration of the speech sample (excluding pause). Collected

data also provides total speaking duration, total recording duration, ratio speaking/recording, words count, length of words, number of syllables and number of pauses.

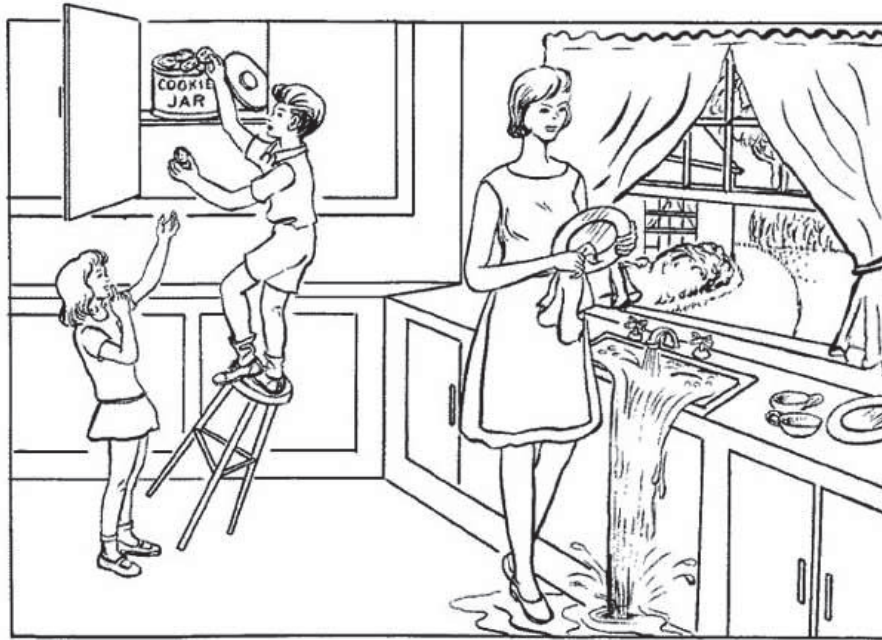


Figure 2: Picture The Cookie Theft

Statistical analysis

All the statistical analyzes were carried out using software R 3.5.1. Quantitative variables were presented as means with their standard deviation (SD) and categorical variables as percentages. For quantitative variables normality test was performed according to Shapiro's test. Quantitative variables were compared by Student's test when their distribution was normal and by the Wilcoxon-Mann-Whitney test when their distribution was not. Qualitative variables were compared using a Chi2 test. Multivariate analysis with adjustment for age, gender and MMSE was performed. The differences were considered significant when the p-value was ≤ 0.05 .

RESULTS

Participants characteristics for depression group

n = 20	Mean	SD
Age	69.4 (60-86)	6,4
MMSE	27 (22-30)	2,27
MADRS	31.5 (15-49)	9.56
EGF	51.9 (31-81)	13.9
n = 20	n	%
Gender		
Male	5	25
Female	15	75
Education category		
Primary	1	5
Secondary	3	15
High school	7	35
University	9	45
Comorbidity		
High blood pressure	2	10
Diabetes	1	5
Dyslipidemia	6	30
Coronary artery disease	1	5
Stroke > 6 months	1	5
Thyroid disease	2	10
Alcohol use disorder weaned	3	15
Neuropsychological assessment	8	40
Brain imaging	15	75
Psychotropic		
Antidepressant	17	85
Mood stabilizer	8	20
Benzodiazepines and related drugs	14	70
Antipsychotiques	4	20
Apathy diagnostic	13	0,65

Table 1: Characteristics of patients with depression

MMSE : Mini Mental Score Examination.

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement.

SD: Standard Derivation. Minimal and maximal values are in brackets.

20 patients with depression were included in the CHU of Nice between November 2018 and July 2020. Clinically, the mean MMSE was 27 (SD=2.27), the mean MADRS was 31.5 (SD=9.56) and the mean EGF was 51.9 (SD=13.9). 65% of participants met the diagnostic criteria for apathy. In terms of comorbidities, there are few cardiovascular risk factors with 6 patients with dyslipidemia, 2 patients with hypertension and only 1 patient with diabetes or ischemic heart disease or stroke >6 months. The accumulation of cardiovascular risk factors was uncommon (only 2 patients).

Comparison of demographic data

	Depression n = 20		MCI n=24		p-value*
	Mean	SD	Mean	SD	
Age	69.4	6.4	74.8	7.0	0.010
MMSE	27.0	2.3	24.9	3.4	0.028
Education level	13.3	3.9	11.6	3.6	0.266

	Depression n = 20		MCI n=24		p-value*
	n	%	n	%	
Gender	15	75	11	45.8	0.05
	5	25	13	54.2	

Table 2: Comparison of demographic data between depression and MCI

p*= Student test or Wilcoxon test, p** = Chi 2 test.

A p-value ≤0,05 is considered significant.

SD: Standard Derivation.

MCI: Mild Cognitive Impairment.

MMSE: Mini Mental Score Examination

Mean age at inclusion was 69.4 (SD=6.4) in the depression group and 74.8 (SD=7) in the MCI group with a significant difference (p=0.010). Likewise, there is a significant difference (p=0.028) concerning the MMSE with an average of 27 (SD=2.3) in the depression group and 24.9 (SD=3.4) in the MCI group. The two groups were comparable in terms of gender (p=0.05) and level of education (p=0.266). Multivariate analysis with adjustment for age, sex and MMSE was performed.

Comparative results on semantic verbal fluency

	Depression n=20		MCI n=24		p-value*
	Mean	SD	Mean	SD	
Word count	17.4	6.6	10.7	5.1	0.001
Repetition count	0.6	1.4	2.2	3.8	0.034
Consecutive repetition count	0.1	0.4	0.6	1.1	0.026
Mean word frequency	3.7	0.2	3.9	0.3	0.079
Number of switch (Troyer)	11.5	4.7	7.9	4.9	0.020
Mean cluster size (Troyer)	1.5	0.4	1.6	0.8	0.761
Temporal mean cluster size	4.2	1.3	3.3	1.5	0.047
Temporal number of switches	3.4	1.1	2.8	1.8	0.265
Temporal mean time in cluster	6.7	2.4	6.0	4.6	0.123
Temporal mean time intracluster transition	1.1	0.5	1.1	0.8	0.821
Temporal mean time switch transition	5.9	2.5	4.4	3.9	0.206

Table 3: Comparison of verbal fluency data between depression and MCI in univariate analysis

p*= Wilcoxon or Student test.

A p-value $\leq 0,05$ is considered significant.

SD: Standard Derivation.

MCI: Mild Cognitive Impairment

	OR ajusted	[CI 95%]	p-value*
Word count	0.77	[0.59 ; 0.92]	0.014
Repetition count	1.09	[0.73 ; 1.94]	0.729
Consecutive repetition count	3.99	[1.18 ; 23.5]	0.052
Mean word frequency	6.86	[0.37 ; 207.73]	0.222
Number of switch (Troyer)	0.80	[0.62 ; 0.98]	0.046
Mean cluster size (Troyer)	1.07	[0.37 ; 3.40]	0.901
Temporal mean cluster size	0.25	[0.06 ; 0.61]	0.012
Temporal number of switches	0.82	[0.47 ; 1.41]	0.479
Temporal mean time in cluster	0.79	[0.59 ; 1.01]	0.069
Temporal mean time intracluster transition	0.36	[0.08 ; 1.18]	0.120
Temporal mean time switch transition	0.75	[0.54 ; 0.97]	0.047

Table 4: Comparison of verbal fluency data between depression and MCI in multivariate analysis

p*: logistic regression with adjustment for age, gender and MMSE.

A p-value $\leq 0,05$ is considered significant.

OR: Odds Ratio.

CI: Confidence Interval

In univariate and multivariate analysis, we find a statistically significant difference in the number of animals higher for depressed people ($p=0.014$), a greater number of switches (Troyer) in depression group ($p=0.046$) and a greater mean size of temporal clusters in depression ($p=0.047$). In multivariate analysis, the mean switch transition is statistically different ($p=0.047$). There is also a significant difference in the number of repetitions and consecutive repetitions not found after adjustment. The rest of the results are not statistically significant.

Comparative results on picture description

	Depression n= 20		MCI n=24		p-value*
	Mean	SD	Mean	SD	
Number of words	154.9	142.9	81.2	49.1	0.021
Mean word length	3.8	0.2	3.9	0.3	0.728
Max word length	11.0	2.4	10.3	2.1	0.522
Speech rate	2.2	1.1	3.0	0.5	0.002
Syllable count	207.8	192.8	128.5	94.7	0.033
Nombre de pause	20.9	18.1	11.9	7.9	0.014
Rate of articulation	4.5	1.2	4.8	0.7	0.313
Speaking duration	44.6	42.9	26.4	18.3	0.014
Total duration	94.2	86.0	41.2	22.7	0.001
Ratio speaking total	0.5	0.2	0.6	0.1	0.043
Mean F0	158.9	31.0	153.9	28.4	0.552
SD F0	36.9	11.5	40.7	13.2	0.318
Median F0	154.6	34.3	145.5	34.0	0.229
Min F0	70.3	17.0	78.0	4.2	0.003
Max F0	353.7	92.7	334.4	56.9	0.073
UpperQ F0	165.7	53.4	167.1	40.1	0.423
LowerQ F0	133.8	43.7	129.1	27.1	0.322

Table 5: Comparison of data on picture description between depression and MCI in univariate analysis

p*= Wilcoxon or Student test.

A p-value $\leq 0,05$ is considered significant.

SD: Standard Derivation.

MCI: Mild Cognitive Impairment

	OR ajusted	[CI 95%]	p-value*
Number of words	0.99	[0.98 ; 1.00]	0.246
Mean word length	1.60	[0.05 ; 38.48]	0.777
Max word length	0.93	[0.60 ; 1.37]	0.711
Speech rate	25.78	[4.21 ; 649.96]	0.009
Syllable count	1.00	[0.99 ; 1.00]	0.641
Nombre de pause	0.96	[0.87 ; 1.02]	0.267
Rate of articulation	2.99	[1.29 ; 10.28]	0.027
Speaking duration	0.99	[0.96 ; 1.02]	0.542
Total duration	0.96	[0.91 ; 0.99]	0.038
Ratio speaking total	6008.10	[12.51 ; 27959437.99]	0.016
Mean F0	1.05	[1.00 ; 1.13]	0.097
SD F0	1.04	[0.97 ; 1.13]	0.260
Median F0	1.06	[1.00 ; 1.16]	0.084
Min F0	1.14	[1.02 ; 1.41]	0.188
Max F0	1.01	[0.99 ; 1.02]	0.287
UpperQ F0	1.06	[1.02 ; 1.13]	0.033
LowerQ F0	1.06	[1.02 ; 1.15]	0.024

Table 6: Comparison of data on picture description between depression and MCI in multivariate analysis

p*: logistic regression with adjustment for age, gender and MMSE.

A p-value $\leq 0,05$ is considered significant.

OR: Odds Ratio.

CI: Confidence Interval

SD: Standard Derivation

After adjustment, we did not find any statistically significant difference concerning the parameters of the mean F0 except for the values UpperQ F0 ($p=0.033$) and LowerQ F0 ($p=0.024$) which shows a smaller range F0 in depressive patients. In univariate analysis, the speaking duration seems to be longer in the depression group, which is not found after adjustment. The longer total recording duration in the depressive group, however remains statistically significant ($p= 0.038$) as is the greater ratio speaking total ($p=0.016$) in the MCI group despite a very high confidence interval and OR. Likewise, for the speech rate there is a statistically significant difference with a higher speech rate in the MCI group. The syllable and pause counts are statistically greater in the depression group in univariate analysis but not after adjustment. The rest of the results were not statistically significant.

DISCUSSION

Physiopathological mechanisms and literature data

Depression is a psychiatric condition affecting executive processes such as planning, strategy development or mental flexibility³². In semantic verbal fluency task, we would find a hypofunction of the left dorsolateral prefrontal cortex⁴². On the contrary, memory retrieval capacities are rather preserved. Consequently, during the semantic verbal fluency task, we find a smaller number of switches but normal cluster sizes compared to the general population³¹. Regarding mild cognitive disorders, we typically find smaller cluster sizes indicating an alteration of memory processes and a reduced number of switches⁴³⁻³⁴. Our study proposed a qualitative-quantitative comparison of semantic verbal fluency between depression and MCI. We find consistent results with a larger number of switches and larger cluster sizes in the depression group, which underline a greater preservation of executive functions and of semantic memory retrieval in this group. The average switch transition time is also lengthened in the depression group ($p=0.047$), corroborating the hypothesis of an impairment of executive functions. It should be noted that the number of words also remains a statistically significant simple marker ($p=0.014$). Mean word frequency did not differ between groups. The average word frequency is a marker of the lexical diversity of patients. As our groups are comparable in terms of their level of education, we do not find any statistically significant difference ($p=0.222$). Thus, we find results rather consistent with the physiopathological models of the compared pathologies.

Studies of voice analysis in depression classically find a decrease in the fundamental frequency F0 and in F0 range respectively reflecting a “lower” and “monotonous” voice²⁰⁻⁴⁴. The F0 mean values with its variability, median, min and max F0 are not statistically different between the two groups in our study. However, the statistically different UpperQ and LowerQ F0 values of the F0 range suggest a more monotonous voice in the depression group. The mean and maximum word length depend on the level of education and are therefore comparable between the two cohorts in our study. After adjustment for age, gender and MMSE, analysis of prosodic features found a statistically significant difference on lower speech rate in the depression group ($p=0.009$) as well as total recording time and ratio speech/recording. The number of words, pauses and syllables, the speaking time are statistically different in univariate analysis but not after adjustment. We can assume that gender, age or cognitive level play a role in these parameters. Additional subgroup analyzes could be performed to answer this hypothesis.

Limitations

Among the limitations of our study are the predominantly clinical inclusion criteria of patients with depression and MCI. The majority of these patients (75%) had at least had brain imaging and 40% had had complete neuropsychological battery test but we cannot formally rule out the presence of an early neurocognitive disorder. The cross-sectional criterion of our study also does not provide us with data on the evolution of patients and in particular on a possible evolution towards a neurocognitive disorder on a medium term. However, the diagnosis of depression remains essential whether or not it is associated with a neurocognitive disorder because there is effective and targeted therapeutic and drug management.

Statistically, we included small samples which generated a loss of power during the adjustment which could explain the lack of significant results on certain prosodic features in particular. The adjustment on the MMSE, allowed us a cognitive comparison which was the

issue of our study. Adjusting for gender also allows us to avoid differences in speech rate, number of words or fundamental frequency conventionally found between men and women.

Perspectives

To our knowledge, there are no comparative studies on automated voice analysis between these two groups in the literature.

This study is the first-of-its kind to determine vocal biomarkers consistent with physiopathology of the studied pathologies and statistically significant results in comparison of vocal features. Automated voice analysis of neuropsychological test recordings could provide significant information and represent an ease of use and time saving tool in clinical practice. Indeed, this technology could contribute to differential diagnosis which meets our initial objective. In the general population, this method could also be used for remote screening for general practitioners or in retirement homes for example, in order to avoid delays in care, as in medical deserts where access to memory specialized consultations is more difficult.

The study of the prosodic characteristics needs to be continued in order to confirm the results of our study which suggest differences in terms of F0 range, speech rate or speech time. Subgroup analyzes based on cognitive level or intensity of depressive symptomatology would also be of interest to understand changes in prosody.

The Delta software also allows the exploitation of other vocal recordings such as the positive or negative story-telling. For this test, participants were asked to talk about a negative event and then a positive event in their life. These are spontaneous free speech tasks that removes any linguistic constraints requiring less cognitive effort. They induce emotional effects, especially when restoring personal events that have caused significant emotions. The subject with depression will not be able to reduce inhibitions related to negative information and there will be an increase in negative content of speech. Thus, the hypothesis would be that in depression, we would find a more negative lexicon/valence in both negative and positive narration. An automated valence assessment of the words could provide us with an accurate and objective analysis of emotional language. This study could complement in the future our work in the search for vocal biomarkers of depression.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Léon C. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du baromètre santé 2017 / Dépression in France among the 18-75 year-olds : results from the 2017 health barometer. Published online October 16, 2018:8.
2. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475):1961-1970. doi:10.1016/S0140-6736(05)66665-2
3. Sivertsen H, Bjørkløf GH, Engedal K, et al. Depression and Quality of Life in Older Persons: A Review. *DEM*. 2015;40(5-6):311-339. doi:10.1159/000437299
4. Van der Weele GM, Gussekloo J, De Waal MWM, et al. Co-occurrence of depression and anxiety in elderly subjects aged 90 years and its relationship with functional status, quality of life and mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(6):595-601. doi:10.1002/gps.2162
5. Grover S, Sahoo S, Chakrabarti S, et al. Anxiety and somatic symptoms among elderly patients with depression. *Asian J Psychiatry*. 2019;41:66-72. doi:10.1016/j.ajp.2018.07.009
6. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM, et al. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(6):365. doi:10.1007/s11920-013-0365-4
7. Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, et al. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1345(1):36-46. doi:10.1111/nyas.12669
8. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(6):587-595. doi:10.1001/archpsyc.61.6.587
9. Visser PJ, Verhey FRJ, Ponds RWHM, et al. Distinction Between Preclinical Alzheimer's Disease and Depression. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(5):479-484. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb04992.x
10. Contador I, Fernández-Calvo B, Cacho J, et al. Nonverbal Memory Tasks in Early Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease and Unipolar Depression. *Applied Neuropsychology*. 2010;17(4):251-261. doi:10.1080/09084282.2010.525098
11. Byers AL, Yaffe K, et al. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):323-331. doi:10.1038/nrneurol.2011.60
12. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ, et al. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008853. doi:10.1136/bmjopen-2015-008853
13. Kuring JK, Mathias JL, Ward L, et al. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(4):393-416. doi:10.1007/s11065-018-9396-2
14. Kok RM, Reynolds CF, et al. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017;317(20):2114-2122. doi:10.1001/jama.2017.5706
15. Karkare SU, Bhattacharjee S, Kamble P, et al. Prevalence and predictors of antidepressant prescribing in nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(2):109-119. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.03.001
16. Alduhishy M. The overprescription of antidepressants and its impact on the elderly in Australia. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018;40(3):241-243. doi:10.1590/2237-6089-2016-0077
17. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgés. Accessed September 5, 2020. https://www.has_sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_psychotropes_version_longue_190208.pdf
18. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4551. doi:10.1136/bmj.d4551
19. Gasser A-I, Salamin V, Zumbach S, et al. Dépression de la personne âgée ou maladie d'Alzheimer prodromique : quels outils pour le diagnostic différentiel ? *L'Encéphale*. 2018;44(1):52-58. doi:10.1016/j.encep.2017.03.002

20. Cummins N, Scherer S, Krajewski J, et al. A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis. *Speech Commun.* 2015;71(C):10–49. doi:10.1016/j.specom.2015.03.004
21. König A, Satt A, Sorin A, et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2015;1(1):112-124. doi:10.1016/j.dadm.2014.11.012
22. König A, Satt A, Sorin A, et al. Use of Speech Analyses within a Mobile Application for the Assessment of Cognitive Impairment in Elderly People. *Current Alzheimer Research.* 2018;15(2):120-129. doi:10.2174/1567205014666170829111942
23. Satt A, Hoory A, König A, et al. Speech-Based Automatic and Robust Detection of Very Early Dementia. ResearchGate. doi:10.13140/2.1.1258.8805
24. Trevino AC, Quatieri TF, Malyska N, et al. Phonologically-based biomarkers for major depressive disorder. *EURASIP J Adv Signal Process.* 2011;2011(1):42. doi:10.1186/1687-6180-2011-42
25. Yang Y, Fairbairn C, Cohn JF et al. Detecting Depression Severity from Vocal Prosody. *IEEE Trans Affect Comput.* 2013;4(2):142-150. doi:10.1109/T-AFFC.2012.38
26. Automated assessment of psychiatric disorders using speech: A systematic review - Low - 2020 - Laryngoscope Investigative Otolaryngology - Wiley Online Library. Accessed September 28, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lio2.354>
27. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G et al. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology.* 1997;11(1):138-146. doi:10.1037//0894-4105.11.1.138
28. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, et al. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998;4(2):137-143. doi:10.1017/s1355617798001374
29. Auriacombe S, Lechevallier N, Amieva H, et al. A longitudinal study of quantitative and qualitative features of category verbal fluency in incident Alzheimer’s disease subjects: results from the PAQUID study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(4):260-266. doi:10.1159/000091407
30. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A et al. Verbal fluency and risk of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(6):863-867. doi:10.1002/gps.5081
31. Fossati P, Guillaume LB, Ergis A-M, et al. Qualitative analysis of verbal fluency in depression. *Psychiatry Res.* 2003;117(1):17-24. doi:10.1016/s0165-1781(02)00300-1
32. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF, et al. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale.* 2002;28(2):97-107.
33. König A, Linz N, Tröger J, et al. Fully Automatic Speech-Based Analysis of the Semantic Verbal Fluency Task. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45(3-4):198-209. doi:10.1159/000487852
34. Tröger J, Linz N, König A, et al. Exploitation vs. exploration-computational temporal and semantic analysis explains semantic verbal fluency impairment in Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia.* 2019;131:53-61. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2019.05.007
35. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
37. Montgomery SA, Asberg M, et al. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-389. doi:10.1192/bjp.134.4.382
38. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, et al. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry.* 1995;166(5):654-659. doi:10.1192/bjp.166.5.654
39. Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry.* 2018;54:71-76. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.07.008

40. Robert P-H, Schuck S, Dubois B, et al. Validation of the Short Cognitive Battery (B2C). Value in screening for Alzheimer's disease and depressive disorders in psychiatric practice. *L'Encephale*. 2003;29(3 Pt 1):266-272.
41. Cardebat D, Doyon B, Puel M, et al. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*. 1990;90(4):207-217.
42. Roth C. Boston Diagnostic Aphasia Examination. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer; 2011:428-430. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_868
43. Akiyama T, Koeda M, Okubo Y, et al. Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord*. 2018;231:83-90. doi:10.1016/j.jad.2018.01.010
44. Wajman JR, Cecchini MA, Bertolucci PHF, et al. Quanti-qualitative components of the semantic verbal fluency test in cognitively healthy controls, mild cognitive impairment, and dementia subtypes. *Appl Neuropsychol Adult*. 2019;26(6):533-542. doi:10.1080/23279095.2018.1465426
45. Low DM, Bentley KH, Ghosh SS, et al. Automated assessment of psychiatric disorders using speech: A systematic review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5(1):96-116. doi:10.1002/liv.2.354

VII. ANNEXES

Annexe 1 : MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel :	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | | |
|----------------------------------|--------|--|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !Ooui! | | 4. Quel jour du mois ? | !Ooui! |
| 2. en quelle saison ? | ! ! ! | | 5. Quel jour de la semaine ? | ! ! ! |
| 3. en quel mois ? | ! ! ! | | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | ! ! ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ! ! ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! ! ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ! ! ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ! ! ! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! ! ! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | ! ! ! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | ! ! ! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

- ☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- | | |
|--------|-------|
| 14. 93 | ! ! ! |
| 15. 86 | ! ! ! |
| 16. 79 | ! ! ! |
| 17. 72 | ! ! ! |
| 18. 65 | ! ! ! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | [fauteuil | ! ! ! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | [tulipe | ! ! ! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | ! ! ! |

LANGAGE

- | | |
|--|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. | ! ! ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre | ! ! ! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | ! ! ! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! ! ! |
| 26. Pliez-la en deux. | ! ! ! |
| 27. et jetez-la par terre ». | ! ! ! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | ! ! ! |
|---------------------------------|-------|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! ! ! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | ! ! ! |
|---|-------|



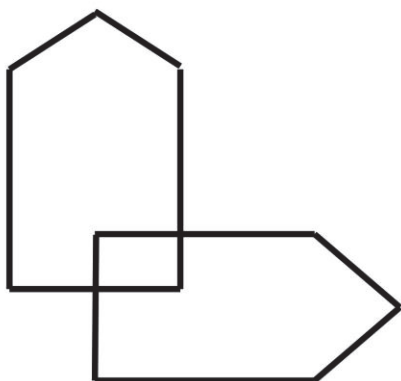
SCORE TOTAL (0 à 30) ! ! !

FERMEZ LES YEUX

Phrase :

.....
.....
.....

Recopier le dessin :



Echelle MADRS

Evalue la gravité des symptômes de dépression

1. Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se déridier.

- 0 Pas de tristesse
- 1
- 2 Semble découragé mais peut se déridier sans difficulté
- 3
- 4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps
- 5
- 6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé

2. Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

- 0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances
- 1
- 2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté
- 3
- 4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression
- 5
- 6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation

3. Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

- 0 Calme. Tension intérieure seulement passagère
- 1
- 2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini
- 3
- 4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté
- 5
- 6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante

4. Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

- 0 Dort comme d'habitude
- 1
- 2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité
- 3
- 4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures
- 5
- 6 Moins de deux ou trois heures de sommeil

5. Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

- 0 Appétit normal ou augmenté
- 1
- 2 Appétit légèrement réduit
- 3
- 4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût
- 5
- 6 Ne mange que si on le persuade

6. Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

- 0 Pas de difficulté de concentration
- 1
- 2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées
- 3
- 4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

7. Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

- 0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur
- 1
- 2 Difficultés à commencer des activités
- 3
- 4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort
- 5
- 6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide

8. Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

- 0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens
- 1
- 2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels
- 3
- 4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances
- 5
- 6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9. Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

- 0 Pas de pensées pessimistes
- 1
- 2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation
- 3
- 4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur
- 5
- 6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables

10. Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

- 0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient
- 1
- 2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères
- 3
- 4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis
- 5
- 6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide

Résultats

De 0 à 14 points : le seuil de dépression n'est pas atteint

15 points et plus : le seuil de dépression est atteint et le score maximal est de 60 points

ECHELLE D'EVALUATION GLOBALE DU FONCTIONNEMENT EGF (ECHELLE G.A.F. OU GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING SCALE)

Outil d'évaluation

NOM : _____
 PRENOM : _____
 SEXE : AGE : DATE :

Evaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

Code (N.-B. : Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex. 45, 68, 72)

- 100 Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.
91
- 90 Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).
81
- 80 Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).
71
- 70 Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.
61
- 60 Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., émoussement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).
51
- 50 Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., absence d'amis, incapacité à garder un emploi).
41
- 40 Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).
31
- 30 Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou trouble grave de la communication ou du jugement (p. ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).
21
- 20 Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p.ex., incohérence indiscutable ou mutisme).
11
- 10 Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.
1
- 0 Information inadéquate

Annexe 4 : CDA

CRITÈRE A	Oui	Non
Il existe une réduction quantifiable de l'activité dirigée vers un but par rapport à l'état précédent de fonctionnement du patient dans les domaines soit des comportements / cognition, des émotions ou des interactions sociales. Ces changements peuvent être rapportés par le patient lui-même ou l'observation extérieure.		

CRITÈRE B

B1. COMPORTEMENT & COGNITION	Oui	Non
Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :		
Niveau d'activité général : Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.		
Persistance des activités : Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problèmes ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles ils deviennent difficiles.		
Prendre des décisions : Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent. (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc.)		
Intérêt pour des enjeux externes : Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles quelles soit bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités		
Bien-être personnel : Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc.)		

B2. EMOTION	Oui	Non
Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :		
Emotions spontanées : Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (auto-générée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des événements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.		
Réactions émotionnelles face à l'environnement : Il/Elle exprime moins de réactions en réponse à des événements positifs ou négatifs dans son environnement qui le/la touchent directement ou les personnes qu'Il/Elle connaît bien (répond à une blague, à des informations à la TV ou aux scènes d'un film, ou quand Il/Elle est perturbé ou incité à effectuer des tâches déplorantes).		
Impact sur autrui : Il/Elle est moins concerné par l'impact de ses actions ou de ses sentiments ou de ses sentiments envers les personnes qui l'entourent.		

Empathie : Il/Elle a moins d'empathie envers les émotions ou sentiments de l'autre (être heureux ou triste quand l'autre est heureux ou triste ou inversement, triste quand l'autre est triste, ou être touché émotionnellement quand une personne a besoin d'aide)		
Expression verbales ou physiques : Il/Elle montre moins de réactions verbales ou physiques qui indiquent son ressenti émotionnel.		

B3. INTERACTIONS SOCIALES	Oui	Non
Perte ou diminution de l'engagement dans des interactions sociales mises en évidence par au moins un des aspects suivants :		
Initiatives sociales spontanées : Le patient prend spontanément moins d'initiatives pour proposer des activités sociales ou de loisir à sa famille ou autres.		
Interactions sociales stimulées par l'environnement : Il/Elle participe moins ou est moins à l'aise ou plus ou est indifférent aux activités, sociales ou de loisirs, proposées par son entourage.		
Relations avec les proches : Il/Elle s'intéresse moins aux membre de la famille (par ex savoir ce qu'il leur arrive, les voir ou les contacter)		
Interactions verbales : Il/Elle initie moins ou n'initie plus de conversation, ou l'interrompt précocement.		
Domicile : Il/Elle préfère rester chez lui/elle plus fréquemment ou plus longuement que d'habitude et s'intéresse moins à sortir pour voir ses proches ou ses amis.		

CRITÈRE C	Oui	Non
Les critères A et B causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles et sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement.		

CRITÈRE D	Oui	Non
Les symptômes A et B ne sont pas exclusivement causés par un handicap physique (cécité ou surdité), un handicap moteur, une diminution du niveau de conscience, des effets directs d'une substance (drogues illicites ou traitement), ou de changements majeurs de l'environnement du patient.		

DIAGNOSTIC DE L'APATHIE	Oui	Non
Positif si les critères A, B, C and D sont présent present.		

VIII. SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

AUTOMATED SPEECH ANALYSIS AND VOCAL BIOMARKERS IN LATE-LIFE DEPRESSION COMPARED TO MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

ABSTRACT

Background: Depression is a very frequent pathology among elderly people. Some depressive symptoms are common in neurocognitive disorders which can make it difficult to detect and diagnose them. Indeed, there is a high comorbidity of cognitive disorders and late-life depression. There are only a few diagnostic tools to help with differential diagnosis. Vocal analysis and the extraction of vocal biomarkers could be a non-invasive new method to support this process.

Methods: In this study, we included patients aged over 60 diagnosed with depression without a neurodegenerative disease or others psychiatric disorders. Clinical assessments include the MMSE, MADRS, EGF and ADC. They were asked to perform two short cognitive vocal tasks: a verbal semantic fluency and a picture description which were recorded. Then, in a second step, vocal and prosodic features were extracted from the audio files using machine learning methods. In a final step, we compared these features to those from a cohort of patients with a diagnosis of MCI diagnosis without any mood disorder.

Results: 20 patients with depression were included and compared with 24 patients with MCI. Concerning the verbal fluency task, after adjustment for age, gender and MMSE, we found statistically significant difference for word count (OR=0.77, 95CI=[0.59-0.92], p=0.014), number of switches (OR=0.80, 95CI=[0.62-0.98], p=0.046), temporal cluster mean time (OR=0.25, 95CI=[0.06-0.61], p=0.012) and switches transition mean time (OR 0.75, 95CI=0.54-0.97], p= 0.047). Concerning the prosodic features for the picture description task, F0 range was less important in the depression group (upperQ F0 OR=1,06, 95CI=[1.02-1.13], p=0.033, lowerQ F0 OR=1.06, 95CI=[1.02-1.15], p=0.024). Results show a lower speech rate as well as a longer total recording duration in the depression group, but a lower ratio of speaking/recording than in the MCI group.

Conclusion: Automatic analysis of vocal cognitive tasks such as semantic verbal fluency and the picture description could be fast solution for supporting early characterization of patients. Speech analysis shows promising results and prosodic features should be further explored. To conclude, automatic speech analyses could be an additional objective assessment tool for differentiating depression from mild cognitive impairment.

KEYWORDS: late-life depression, mild cognitive impairment, speech analysis, semantic verbal fluency