

# Rapport d'investigation clinique

**Version 1.0 – date : 08 février 2019**

## Identification du dispositif médical

**THALIE : Logiciel d'évaluation des troubles cognitifs des maladies neurodégénératives de type Alzheimer ou maladies apparentées**

**Dispositif médical de classe IIa**

## Identification de l'étude clinique

**THALIE : Etude pilote multicentrique de faisabilité d'une évaluation cognitive par le dispositif THALIE pour le suivi de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées**

**Numéro ID-RCB : 2017-A02470-53**

Version n°1.4 du 30/04/2018

### **PROMOTEUR**

**SIMSOFT HEALTHCARE** (pour SimSoft 3D SAS)

Représentant : André Joly

815 La Pyrénéenne, 31670 LABEGE

### **Coordinateur médical**

**Dr. Le Brun**

EHPAD La Mémoire des Ailes

5 rue Elise Deroche, 33380 MARCHEPRIME

### **STATISTIQUES**

**Véronique Lespinet-Najib**

Equipe cognitive de l'IMS - UMR CNRS 5218

109 avenue Roul, 33400 Talence

### **Auteur du rapport**

**Sylvie Poulette, PhD**

Le Parc de Citon - Appt B10

20 allée de Citon, 33370 POMPIGNAC

Cette investigation clinique a été menée en conformité avec la norme NF EN ISO 14155 et la réglementation française en vigueur (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux « Recherches impliquant la personne humaine »).

Ce document est une communication confidentielle de Simsoft Healthcare. Les informations qu'il contient ne peuvent être reproduites ni diffusées sans l'approbation de Simsoft Healthcare.

## HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Pages ou sections concernées	Date	Nature *	Raisons des modifications
1.0	Toutes	08/02/2019	C	Création du document

\* C: Creation, M: Modification, A: Ajout, S: Suppression

## RESUME

### Introduction

THALIE est un logiciel d'évaluation des troubles cognitifs des maladies neurodégénératives de type Alzheimer ou maladies apparentées destiné aux professionnels de santé. Ce logiciel est qualifié de dispositif médical de classe IIa selon les règles de classification du Règlement Européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Il se présente sous la forme d'un assistant virtuel oralisé proposant une organisation fonctionnelle commune à l'ensemble des tests neuropsychologiques (graphiques, visuels ou vocaux), une procédure de passation guidée (incluant une fonction de standardisation des consignes), et enfin, une automatisation des mesures (temps de réponse, productions vocales et grapho-motrices, erreurs, ...). L'application a été développée selon une démarche de conception centrée sur les utilisateurs intégrant une phase de co-conception itérative dans le cadre d'un projet collaboratif associant SIMSOFT HEALTHCARE (fabricant) et experts en neuropsychiatrie, cognition normale et pathologique, ergonomie, interfaces homme-machine. L'outil s'appuie sur 5 tests neuropsychologiques validés et d'ordinaire utilisés dans le cadre des consultations spécialisées pour effectuer le diagnostic ou le suivi des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Après validation des interfaces et scénarii de tests à l'issue de l'étude d'usage réalisée durant cette phase de co-conception itérative, cette étude pilote a été menée afin d'évaluer en pratique clinique l'acceptabilité, l'efficacité et l'efficience de THALIE dans un contexte de suivi des troubles cognitifs de patients présentant une démence de type Alzheimer ou maladie apparentée.

### Objectifs de l'investigation clinique

L'objectif principal de cette étude pilote était d'évaluer l'acceptabilité du format numérique THALIE d'évaluation cognitive dans le cadre d'une consultation neuropsychologique.

En objectifs secondaires, l'étude visait également à évaluer :

- ✓ L'efficacité de l'outil à mesurer des fonctions cognitives.
- ✓ L'efficience de l'outil en termes de limitation de l'effort et gain de temps pour le patient et l'examineur.

### Méthodes

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité, non comparative, multicentrique. Les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée et bénéficiant d'un suivi cognitif dans les centres investigateurs ont été inclus après information et signature du consentement éclairé selon la procédure adaptée à leur statut de protection juridique le cas échéant. Le suivi des patients a consisté en une évaluation cognitive par l'intermédiaire de l'outil THALIE ainsi que le test conventionnel MMSE. Ce suivi a été réalisé par le psychologue chargé de leur suivi cognitif au sein de leur établissement, à l'appréciation de ce dernier et selon sa pratique habituelle, en une seule ou plusieurs séances échelonnées sur une période maximale de 15 jours. A l'issue de l'évaluation de chaque patient par le logiciel THALIE, le professionnel de santé et le patient ont renseigné les questionnaires visant à recueillir leurs perceptions et satisfaction quant à l'utilisation de l'outil. Les données suivantes ont été recueillies et analysées : données sociodémographiques et cliniques, autres informations nécessaires à l'interprétation de l'évaluation cognitive du patient et de son aptitude à appréhender le format numérique proposé (tels que éventuels troubles auditifs, visuels ou de la préhension), les réponses aux questionnaires des professionnels de santé et des patients, les scores des tests neuropsychologiques et les éventuels commentaires des professionnels de santé. L'acceptabilité (critère principal) a été mesurée par le taux d'évaluations effectuées avec THALIE remplissant les 4 critères suivants : acceptation du format THALIE par le patient en termes de confort, aisance et satisfaction vis-à-vis de l'outil (patient satisfait et n'ayant pas ou peu manifesté d'inquiétude vis à vis

de l'outil), compréhension des consignes formulées par THALIE (absence de difficulté majeure), absence de refus de plus d'un test sur les 5 tests THALIE, absence d'abandon de l'évaluation par le psychologue ou le patient. Des tableaux de contingence ont été constitués afin de comparer les distributions des fréquences des résultats de satisfaction et d'acceptabilité entre les patients et les praticiens. Lorsque cela a été possible, le coefficient de Kappa, coefficient de mesure de l'accord inter-juges sur des caractères qualitatifs, a été utilisé pour mesurer l'intensité ou la qualité de l'accord réel entre les évaluations subjectives des professionnels et des patients. L'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives a été évaluée à partir de l'analyse des scores obtenus aux tests proposés par l'outil, de la comparaison de leurs distributions par rapport au test de référence MMSE et de la détermination de la sensibilité et la spécificité des tests. L'analyse comparative a porté sur les scores bruts (corrélations de Spearman et test de Wilcoxon) et sur les scores normés (test de  $\chi^2$ ) pour les tests TMT, Zazzo et le set test d'Isaacs sur lesquels des normes de scores ont été établies. L'efficacité a été évaluée à partir de l'évaluation par le professionnel de santé, de l'effort engagé par lui-même et son patient ainsi que le temps de réalisation de l'évaluation par rapport à un format classique papier/crayon.

Cette recherche a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI le 21/11/2017 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 08/11/2017.

## Résultats

Quatorze (14) patients, dont 10 femmes (71,43%) et 4 hommes (28,57%) avec un âge moyen de  $91,07 \pm 3,38$  ans, présentant des troubles cognitifs de stades léger à modéré (MMSE moyen de  $19,50 \pm 9,06$ ) ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été suivis par 3 psychologues exerçant dans les 3 centres investigateurs de l'étude. Sur les 14 évaluations cognitives ainsi réalisées avec le logiciel THALIE, le taux d'acceptabilité est de 57,14%, soit 8 évaluations ayant rempli les 4 critères suivants : patients satisfaits, n'ayant pas ou peu manifesté d'inquiétude vis à vis de l'outil (critère 1), n'ayant pas rencontré de difficultés majeures de compréhension des consignes formulées par THALIE (critère 2), n'ayant pas refusé plus d'un test THALIE (critère 3), et pour lesquels l'évaluation n'a été abandonnée ni à l'initiative du psychologue ni à celle du patient (critère 4). Les critères 1, 3 ont été remplis pour la totalité des patients (100,00%), ainsi 6 patients (42,86%) ont rencontré une difficulté majeure dans la compréhension des consignes et/ou ont abandonné au moins 1 test THALIE. Un total de 5 abandons a été enregistré dont 3 (21,43%) à l'initiative du psychologue et 2 (14,28%) par refus du patient, les 2 patients ayant chacun refusé 1 test THALIE.

L'analyse de l'acceptabilité et des impacts en termes d'effort et de santé des patients, a été complétée par une analyse croisée des réponses des patients et des professionnels. Le taux de satisfaction des patients est de 100,00% (57,14% « très contents » et 42,86% « plutôt contents ») et l'utilisation de THALIE n'a généré chez eux aucune inquiétude majeure, les professionnels n'ayant de leur côté noté aucune modification majeure du comportement de leurs patients. En termes de compréhension des consignes vocales formulées par THALIE, 10 patients n'ont pas manifesté de difficulté majeure, les psychologues ayant de leur côté désactivé la synthèse vocale pour 6 de ces patients. Au vu des avis croisés des professionnels et des patients, aucune difficulté majeure n'a été rencontrée pour l'utilisation du stylet chez 10 patients (3 cas de difficulté majeure notifiés par les professionnels et 0 par les patients sur 13 réponses obtenues) et pour lire les informations graphiques chez 12 patients (2 cas de difficulté majeure notifiés par les professionnels et les patients - kappa = 1,00). Ces deux dernières difficultés, lorsqu'elles ont été majeures, ont motivé l'abandon des tests graphiques (4 abandons sur les 5 abandons enregistrés) tels que le test de l'horloge (3) et le test de Zazzo (1). Dans la majorité des cas (85,71%), le professionnel n'a pas noté de gêne du patient vis-à-vis du

microphone (une très légère gêne pour 14,29% des patients). En termes d'efficacité et d'impact sur la santé des patients, les psychologues ont estimé que l'utilisation de THALIE a requis un effort de leurs patients « très peu » supérieur au format papier/crayon dans la majorité des cas (78,57%), « un peu » et « beaucoup » dans respectivement 14,29% et 7,14% des cas. Ils ont noté dans certains cas une légère fatigue physique du patient (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 35,71%), aucun patient n'ayant manifesté de fatigue majeure (« beaucoup » : 0,00%) et aucune fatigue physique n'ayant été observée dans 42,86% des cas. Une légère fatigue mentale a également été relevée dans certains cas (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 42,86%), aucun patient n'ayant manifesté de fatigue majeure (« beaucoup » : 0,00%) et aucune fatigue mentale n'ayant été observée dans 35,71% des cas. Aucun de ces cas de fatigues légères n'a justifié l'abandon de l'évaluation. Les psychologues n'ont pas noté d'impact majeur sur la santé des patients et aucun événement indésirable n'a été notifié durant l'étude.

Côté professionnel, on enregistre un taux d'insatisfaction de 100,00% sur les 14 évaluations réalisées (85,71% « plutôt insatisfaits » et 14,29% « totalement insatisfaits »), en raison de problèmes techniques (70,00% ; 7 cas/10 raisons renseignées) ou encore d'une déconcentration du patient (30,00% ; 3/10), certaines fonctionnalités telles que la synthèse vocale et la cotation ayant également enregistré un taux d'insatisfaction de 100,00% malgré la fonctionnalité « play/pause » de la synthèse vocale. En termes d'efficacité, les professionnels ont estimé que la passation des tests avec THALIE était dans 100,00% des cas plus longue avec THALIE en comparaison avec un format papier/crayon (un « peu plus » dans 64,29% des cas et « beaucoup plus » dans 35,71%). Concernant l'effort engagé, ce format requiert de la part du professionnel un engagement plus important qu'un support papier/crayon dans 92,86% des cas (« un peu plus » et « beaucoup plus » dans respectivement 50,00% et 42,86% des cas).

L'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives a été évaluée à partir de l'analyse des scores obtenus aux tests proposés par l'outil, de la comparaison de leurs distributions par rapport au test de référence MMSE et de la détermination de la sensibilité et la spécificité des tests. Entre 7 et 13 scores ou sous-scores ont été enregistrés sur l'ensemble des 5 tests (7 pour le T5M différé, 10 pour le test de l'Horloge, 11 pour le T5M immédiat, 12 pour le TMT-B et le test de Zazzo, 13 pour le TMT-A et le set test d'Isaacs). Les raisons de non enregistrement des scores sont des bugs techniques ou un abandon du test (5 abandons dont 3 au test de l'horloge, 1 au T5M et 1 au Zazzo). Des scores erronés ont été signalés par les professionnels sur les tests T5M, TMT-A et B, Zazzo et le set test d'Isaacs avec des taux d'erreurs compris entre 9,09% pour le T5M immédiat et 57,14% pour le T5M différé, les taux d'erreurs signalées pour les autres tests étant par ordre décroissant de 50,00% (Zazzo sur le temps), 41,67% (Zazzo pour les scores), 33,33% (TMT-B), 30,77% (Isaacs) et 23,8% (TMT-A). Aucune différence significative entre les distributions des scores aux tests THALIE et celle des scores au test de référence MMSE n'a pu être conclue par le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon et l'analyse de corrélation de Spearman montre une corrélation significative avec les scores MMSE d'au moins une variable de 4 tests THALIE : T5M (total de rappels immédiats), TMT (nombre d'erreurs de persévération), Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et Isaacs (nombre de mots produits en 60s), aucune corrélation n'ayant été obtenue avec le test de l'Horloge. Selon le test de  $\chi^2$ , des distributions identiques à celle du MMSE ont été obtenues avec les scores des tests TMT-B (nombre d'erreurs de persévération ;  $p < 0,5$ ), Zazzo (nombre de signes corrects barrés ;  $p < 0,5$ ) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s ;  $p < 0,1$ ). En termes de sensibilité, des valeurs supérieures à 0,50 ont été obtenues pour les tests TMT-B (déplacements : 0,90 ; erreurs de persévération : 1,00), Zazzo (nombre de signes corrects barrés : 0,70 ; temps : 0,90) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s : 0,64) avec une spécificité égale à 1,00 pour le test de Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s), de 0,50 pour TMT-B

déplacements et erreurs de persévération, une spécificité de 0,00 ayant été obtenue avec le test de Zazzo sur le temps. Une analyse de l'efficacité de la reconnaissance vocale a été réalisée sur le set test d'Isaacs (catégorie couleurs). La comparaison des cotations automatiques par reconnaissance vocale et manuelle (cette dernière effectuée par le professionnel de santé) démontre une différence significative entre les 2 conditions de cotations, traduisant une inefficacité de la reconnaissance vocale.

## **Conclusion**

Cette étude pilote a montré une excellente acceptation de ce nouveau format numérique d'évaluation des troubles cognitifs par les patients, tous ayant été satisfaits de leur expérience avec THALIE. Aucun impact physiologique ou physique majeur sur le patient n'a été observé lors de l'utilisation de THALIE. Cependant, à ce stade de développement, les interfaces proposées sont susceptibles de poser des difficultés aux patients pour la réalisation des tests et peuvent dans certains cas amener à l'abandon du test. Les professionnels ont de leur côté été insatisfaits de l'outil, les principales causes d'insatisfaction étant un manque de fiabilité et d'efficacité de l'outil dans le déroulement et la cotation des tests. Bien qu'une sensibilité satisfaisante ait été obtenue sur certains sous-scores des tests TMT, Zazzo et Isaacs, l'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives reste à ce jour à perfectionner. Une amélioration de l'outil en termes d'interfaces et de performances est ainsi à ce jour nécessaire pour une acceptation par les professionnels de santé et l'intégration de l'outil dans la pratique clinique.

## **Lancement de l'étude**

L'étude a officiellement été ouverte le 21/11/2018 après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP. Le premier patient a été inclus le 14/05/2018.

## **Fin de l'étude**

Le dernier patient a été inclus le 14/09/2018 et la base de données a été gelée après validation des données le 08/11/2018.

## Table of Contents

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>2. DISPOSITIF SOUS INVESTIGATION ET METHODES .....</b>	<b>10</b>
2.1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF .....	10
2.1.1. <i>Présentation générale</i> .....	10
2.1.2. <i>Techniques mises en œuvre</i> .....	11
2.1.3. <i>Matériel</i> .....	11
2.1.4. <i>Interfaces utilisateurs</i> .....	12
2.1.5. <i>Les tests neuropsychologiques</i> .....	12
2.1.6. <i>Cotation des tests</i> .....	13
2.1.7. <i>Indications</i> .....	13
2.1.8. <i>Modifications de THALIE au cours de l'investigation</i> .....	13
2.2. PLAN D'INVESTIGATION .....	13
2.2.1. <i>Objectifs</i> .....	13
a) Objectif principal.....	13
b) Objectifs secondaires.....	13
2.2.2. <i>Critères d'évaluation</i> .....	13
a) Critère principal.....	13
b) Critères secondaires .....	14
2.2.3. <i>Schéma de l'étude</i> .....	14
a) Typologie de l'étude.....	14
b) Recrutement et inclusion des patients .....	14
c) Suivi des patients et données recueillies .....	14
2.2.4. <i>Considérations éthiques et réglementaires</i> .....	16
2.3. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE .....	17
2.3.1. <i>Suivi et gestion de la recherche sur sites investigateurs</i> .....	17
2.3.2. <i>Contrôle qualité</i> .....	17
2.3.3. <i>Data management</i> .....	17
2.4. POPULATION.....	18
2.4.1. <i>Critères d'inclusion</i> .....	18
2.4.2. <i>Critères de non-inclusion</i> .....	18
2.5. ANALYSE STATISTIQUE .....	18
2.5.1. <i>Hypothèses de l'investigation Clinique</i> .....	18
2.5.2. <i>Nombre de sujets nécessaire</i> .....	19
2.5.3. <i>Description de l'analyse</i> .....	19
2.5.4. <i>Méthodes</i> .....	19
a) Analyse descriptive .....	19
a) Analyse statistique sur les paramètres qualitatifs.....	20
b) Analyse statistique sur les paramètres quantitatifs.....	20
c) Populations d'analyse.....	21
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>21</b>
3.1. LANCEMENT DE L'ETUDE.....	21
3.2. FIN DE L'ETUDE ET GEL DE LA BASE DE DONNEES .....	21
3.3. DISPOSITION DES PATIENTS.....	21
3.3.1. <i>Populations d'analyse</i> .....	21
3.3.2. <i>Durée de participation des patients</i> .....	22
3.3.3. <i>Sorties d'étude</i> .....	23
3.4. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	23

3.5.	CONFORMITE AU PROTOCOLE .....	25
3.6.	ANALYSE DU CRITERE PRINCIPAL.....	26
3.6.1.	<i>Analyse descriptive de l'évaluation de THALIE par les professionnels de santé et les patients.</i>	26
a)	Evaluation par le professionnel de santé.....	26
b)	Evaluation par le patient.....	32
3.6.2.	<i>Evaluation de l'acceptabilité</i> .....	33
3.6.3.	<i>Comparaison entre les perceptions des patients et des professionnels</i> .....	34
3.7.	ANALYSE DES CRITERES D'EFFICIENCE.....	37
3.8.	ANALYSE DES CRITERES D'EFFICACITE .....	37
3.8.1.	<i>Analyse descriptive des enregistrements des tests THALIE</i> .....	38
3.8.2.	<i>Comparaison des scores THALIE vs MMSE</i> .....	40
a)	Analyse discriminative .....	40
b)	Analyse de répartition et de sensibilité.....	41
3.8.3.	<i>Evaluation de la reconnaissance vocale</i> .....	43
3.9.	SECURITE .....	45
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>45</b>
<b>5.</b>	<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>ETHIQUE .....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>INVESTIGATEURS ET STRUCTURES ADMINISTRATIVES .....</b>	<b>49</b>
<b>8.</b>	<b>PAGE DE SIGNATURE.....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>53</b>
	ANNEXE 1 : NORMES DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES .....	53
	ANNEXE 2 : DESCRIPTION DES SCORES DES TESTS THALIE.....	59

## 1. Introduction

Face à l'augmentation attendue du nombre de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée (1,3 M de patients seraient diagnostiqués Alzheimer à l'horizon 2020 - <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>), le monde médical se pose la question du suivi et de l'adaptation de la prise en charge de ces patients. En l'absence de véritable traitement disponible à ce jour, un suivi régulier des patients est nécessaire pour une adaptation précoce de la prise en charge de leur pathologie et éventuellement en retarder l'évolution. Le suivi des troubles cognitifs de ces patients est aujourd'hui effectué par une série de tests neuropsychologiques réalisés à l'occasion de consultations avec un spécialiste. Ces tests peuvent s'avérer complexes notamment en raison du nombre de tâches « mécaniques » et « mathématiques » qu'ils impliquent et viennent s'ajouter à l'attention soutenue que le professionnel doit porter à des patients fragilisés et présentant une altération de l'attention sociale. Des initiatives de digitalisation des tests ont vu le jour ces dernières années<sup>1-3</sup> pour tenter de faciliter le travail des professionnels de santé par l'automatisation de certaines tâches. Ces approches sont néanmoins limitées : risque de perturbation du patient par une interface unique partagée avec l'examineur, et manque de reproductibilité, la standardisation de la procédure de passation des tests n'étant pas assurée.

L'objectif de THALIE est de lever ces limites en proposant d'une part, une console d'administration qui sépare clairement les interfaces patient et examinateur, et d'autre part, une organisation fonctionnelle commune à l'ensemble des tests graphiques, visuels ou vocaux, une procédure de passation guidée (incluant une fonction de standardisation des consignes), et enfin, une automatisation des mesures (temps de réponse, productions vocales et grapho-motrices, erreurs, ...). THALIE propose un format interactif et oralisé de réalisation de tests neuropsychologiques pour une évaluation simplifiée et semi-automatisée des troubles cognitifs, permettant de favoriser le temps d'échange qualitatif entre patient et professionnel, tout en préservant la maîtrise du professionnel de santé sur le déroulement de l'évaluation de son patient. THALIE se présente ainsi sous la forme d'un assistant virtuel oralisé proposant une organisation fonctionnelle commune à l'ensemble des tests neuropsychologiques (graphiques, visuels ou vocaux), une procédure de passation guidée (incluant une fonction de standardisation des consignes), et enfin, une automatisation des mesures (temps de réponse, productions vocales et grapho-motrices, erreurs, ...). L'application a été développée selon une démarche de conception centrée sur les utilisateurs intégrant une phase de co-conception itérative<sup>4-8</sup> dans le cadre d'un projet collaboratif associant SIMSOFT HEALTHCARE (fabricant) et experts en neuropsychiatrie, cognition normale et pathologique, ergonomie, interfaces homme-machine. L'application s'appuie sur des tests neuropsychologiques existants, validés et d'ordinaire utilisés dans le cadre des consultations spécialisées pour effectuer le diagnostic ou le suivi des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées<sup>9</sup>. Les interfaces et scénarii de tests ont été validés par l'étude d'usage réalisée durant cette phase de co-conception itérative.

Cette étude pilote de faisabilité a été menée en vue d'évaluer en pratique clinique l'acceptabilité, l'efficacité et l'efficacité de THALIE dans un contexte de suivi des troubles cognitifs de patients présentant une démence de type Alzheimer ou maladie apparentée. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée et bénéficiant d'un suivi cognitif dans les centres investigateurs ont été inclus après information et signature du consentement éclairé selon la procédure adaptée à leur statut de protection juridique le cas échéant. Le suivi des patients a consisté en un test d'évaluation cognitive par l'intermédiaire de l'outil THALIE ainsi que le test conventionnel MMSE. Ce suivi a été réalisé par le psychologue chargé de leur suivi cognitif au sein de leur

établissement, à l'appréciation de ce dernier et selon sa pratique habituelle, en une seule ou plusieurs séances échelonnées sur une période maximale de 15 jours.

Cette recherche a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI le 21/11/2017 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 08/11/2017.

## 2. Dispositif sous investigation et méthodes

### 2.1. Description du dispositif

#### 2.1.1. Présentation générale

Le dispositif à l'étude est un logiciel d'évaluation des troubles cognitifs des maladies neurodégénératives de type Alzheimer ou maladies apparentées destiné aux professionnels de santé. Ce logiciel est un dispositif médical de classe IIa selon les règles de classification du Règlement Européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Il se présente sous la forme d'un assistant virtuel oralisé proposant une organisation fonctionnelle commune à l'ensemble des tests neuropsychologiques (graphiques, visuels ou vocaux), une procédure de passation guidée (incluant une fonction de standardisation des consignes), et enfin, une automatisation des mesures (temps de réponse, productions vocales et grapho-motrices, erreurs, ...). Pour cette étude pilote de faisabilité, le logiciel est provisoirement nommé THALIE et a été testé sous sa version 2.1. Le logiciel a été conçu et développé par SIMSOFT HEALTHCARE dans le cadre d'un projet collaboratif associant des experts en neuropsychiatrie, en cognition normale et pathologique, en ergonomie et interfaces homme-machine. Le développement du logiciel a été réalisé en conformité avec le règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et les normes en vigueur applicables (EN ISO 13485, EN ISO 14971, EN ISO 62304 et EN ISO 62366).

THALIE propose un format interactif et oralisé de réalisation de tests neuropsychologiques pour une évaluation cognitive simplifiée et semi-automatisée. Le dispositif se présente sous la forme d'un assistant virtuel oralisé permettant la prise en charge des tâches répétitives et mécaniques telles que les répétitions de consignes, l'énoncé de problèmes et de mots, la mesure des temps de réponses, l'analyse des réponses ou le calcul de la fréquence de répétitions.

L'outil se décompose selon deux applications distinctes proposant deux interfaces séparées :

- ✓ Une application à disposition du patient lui permet de réaliser une série de tests avec différentes modalités d'interaction (tactile, orale) par l'intermédiaire de la tablette,
- ✓ Une application distincte, affichée sur un écran séparé, permet au professionnel de santé de choisir et lancer les tests, de suivre leur déroulement, et d'évaluer le patient en temps réel et a posteriori. L'écran, piloté par une souris et un clavier, reprend de manière informatisée le déroulement du test d'évaluation classique et standardisé, tout en proposant une aide à l'interprétation des résultats (cotations semi-automatiques des tests, reconnaissance des productions langagières).

Le logiciel THALIE peut être installé sur des tablettes tactiles ou sur des ordinateurs hybrides convertibles tablettes, sous système d'exploitation Windows. Dans le cadre de l'étude clinique, le choix s'est porté sur des ordinateurs hybrides convertibles tablettes pour réduire le risque de perte de synchronisation entre les deux applications (une destinée au patient et l'autre au professionnel de santé) décrites ci-dessous.

### 2.1.2. Techniques mises en œuvre

Les techniques mises en œuvre sont de types visuel (affichage d'information textuelle ou graphique), auditif, vocal (synthèse et reconnaissance de la voix) et tactile. Le logiciel permet ainsi d'automatiser les actions qui peuvent l'être (et/ou que le professionnel de santé souhaite déléguer à l'outil) par exemple via :

- ✓ La formulation standardisée des consignes et leur répétition ;
- ✓ La reconnaissance vocale qui permet de mesurer de manière autonome les bonnes et mauvaises réponses prononcées par le patient lors d'une tâche de production langagière ;
- ✓ La mesure automatique des temps de réponse ;
- ✓ Une analyse des productions grapho-motrices des patients par traitement d'image ;
- ✓ La possibilité de re-visualiser ou réécouter la réalisation des actions réalisées par le patient telles que les productions grapho-motrices ou langagières ;
- ✓ La mise à disposition à la fin du test d'un bilan des exercices effectués, des mesures associées et de l'analyse des productions des patients effectuée pour l'aider dans l'interprétation des résultats ;
- ✓ Une aide à la cotation des tests grâce à un mécanisme de cotation semi-automatique ;
- ✓ La possibilité pour le praticien d'écrire des commentaires en temps réel.

Les logiciels et techniques logicielles mis en œuvre sont les suivants :

- ✓ La reconnaissance vocale est assurée par le logiciel Nuance Vocon de l'éditeur de logiciels Nuance (US). La synthèse vocale est réalisée par le logiciel Nuance Vocalyzer de l'éditeur de logiciels Nuance (US).
- ✓ Un moteur de dialogue en langage naturel, développé par SIMSOFT HEALTHCARE permet de faire le lien entre les actions du patient et celles demandées par l'examineur, et permet entre autres la validation des reconnaissances vocales.
- ✓ Les interfaces graphiques du logiciel THALIE sont développées sous environnement Microsoft Development Studio.
- ✓ Le lien entre l'interface patient et l'interface examineur (même si elles sont co-localisées sur le même processeur) est fait avec un protocole de communication TCP/IP.

### 2.1.3. Matériel

THALIE est installé sur des ordinateurs hybrides convertibles tablettes tactiles. Les productions graphiques sont réalisées à l'aide d'un stylet, les productions langagières sont enregistrées par un microphone et traitées par un logiciel de reconnaissance verbale. Un écran secondaire, destiné au clinicien, lui permet de suivre le déroulement du test tout en évitant les inconvénients d'un partage de l'écran avec le patient, susceptible d'interférer sur l'évaluation de ce dernier (gêne du patient, visualisation par ce dernier des résultats de ses tests ...).

Le matériel a été défini pour :

- ✓ réduire le risque de perte de synchronisation entre les deux applications de l'outil par l'exécution sur un processeur unique commun aux deux applications et
- ✓ une acceptabilité optimale par les utilisateurs (patients et cliniciens).

Le matériel comprend :

- ✓ Un PC convertible tablette équipé du logiciel THALIE version 2.1,
- ✓ Un écran secondaire pour l'interface examineur,
- ✓ Une souris,
- ✓ Un clavier,
- ✓ Deux (2) stylets patient (dont un de secours),

- ✓ Un microphone,
- ✓ Les câbles nécessaires au raccordement de ces éléments (adaptateur écran, HDMI/VGA et rallonge USB pour le microphone),
- ✓ Des gants du commerce (SmudgeGuard Tablet glove) adaptés à l'utilisation de tablettes tactiles de 2 tailles différentes (par mesure de sécurité, ces gants sont à usage unique),
- ✓ Un lot de lingettes nettoyantes pour l'écran tactile de la tablette.

Le matériel a été livré avec un manuel sous forme de vidéos illustrant le montage de l'ensemble des composants et l'utilisation de THALIE.

#### 2.1.4. Interfaces utilisateurs

Les interfaces ont été développées selon une démarche de conception centrée sur les utilisateurs intégrant une phase de co-conception itérative<sup>4-8</sup>.

Deux interfaces sont gérées par l'unité de calcul de la tablette et sont résumées ci-dessous :

- ✓ L'interface examinateur (pour le professionnel de santé) est accessible sur un écran annexe piloté par une souris et un clavier. Cette interface est uniquement accessible à l'examineur et non visible par le patient. Elle reprend de manière informatisée le déroulement du test d'évaluation. Les fonctionnalités disponibles permettent au clinicien de :
  - Lancer la consigne de manière automatique via la synthèse vocale, s'il le souhaite,
  - Démarrer l'enregistrement du test, l'interrompre si nécessaire,
  - Gérer les cotations, avec la possibilité de coter en direct ou plus tard (un indicateur est affiché sur chaque test non coté) ; un mécanisme de cotation semi-automatique est proposé pour chaque test pour lequel une aide peut être apportée au clinicien.

Toutes les actions réalisées par le patient (graphiques ou orales) sont enregistrées et peuvent être réécoutées ou re-visionnées *a posteriori* par le clinicien. En fin de séance, ce dernier dispose d'une vue globale des résultats du patient.

- ✓ L'interface patient est accessible de manière tactile (tablette). Elle lui permet de réaliser les actions demandées : grapho-motrices (grâce à l'usage du stylet) ou orale (enregistrement des mots prononcés et reconnaissance vocale). L'interface patient contient autant d'information (ou aussi peu d'information) que les équivalents des tests en format papier. Si le clinicien a choisi d'activer la synthèse vocale, les consignes seront énoncées de manière automatique à chaque début de test.

Une première évaluation de l'aptitude à l'utilisation de THALIE a été menée en conformité avec la norme l'EN ISO 62366 et dont le protocole et le rapport sont respectivement référencés THALIE\_Protocol\_EvaluationUsage\_V2.pdf et THALIE\_Rapport\_tests aptitude à l'utilisation\_V2.pdf. Les résultats de cette évaluation ont permis une première validation des interfaces pour la mise en œuvre de cette étude pilote.

#### 2.1.5. Les tests neuropsychologiques

Les tests neuropsychologiques proposés par le logiciel sont des tests existants, validés et utilisés en pratique courante. Les tests ont été sélectionnés pour leur compatibilité avec les divers degrés de sévérité de la maladie. Ces tests sont d'ordinaire utilisés dans le cadre des consultations spécialisées pour effectuer le diagnostic ou le suivi des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées<sup>9</sup>.

Les tests suivants sont proposés par l'outil :

- ✓ Trail making A & B<sup>10</sup> (TMT-A et TMT-B),
- ✓ Fluence verbale (Set test d'Isaacs<sup>11</sup>),

- ✓ Test des cinq mots<sup>12</sup> (T5M),
- ✓ Test de l'horloge<sup>13</sup>,
- ✓ Test de barrage de Zazzo<sup>14</sup>.

#### 2.1.6. Cotation des tests

Le logiciel propose une aide à la cotation des tests par un mécanisme de cotation semi-automatique. Les calculs de cotations des tests sont effectués selon les recommandations et/ou normes en vigueur publiées :

- ✓ Trail making A & B (TMT-A et TMT-B)<sup>10</sup>,
- ✓ Set test d'Isaacs<sup>11</sup>,
- ✓ Test des cinq mots (T5M)<sup>12,15</sup>,
- ✓ Test de l'horloge<sup>13</sup>,
- ✓ Test de barrage de Zazzo<sup>14</sup>.

#### 2.1.7. Indications

Dans le cadre de cette étude pilote, le dispositif est indiqué dans le suivi cognitif de patients souffrant de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée. A plus long terme, il vise, dans un premier temps, à proposer une aide au diagnostic en standardisant et fiabilisant l'analyse des réponses et fournissant une première analyse des tests. Dans un deuxième temps, la mise à disposition de nouveaux tests neuropsychologiques pour faciliter le diagnostic précoce de la maladie pourra être envisagée.

#### 2.1.8. Modifications de THALIE au cours de l'investigation

Aucune modification n'a été apportée au dispositif THALIE au cours de l'investigation.

## 2.2. Plan d'investigation

### 2.2.1. Objectifs

#### a) *Objectif principal*

L'objectif principal de cette étude pilote était d'évaluer l'acceptabilité du format numérique THALIE d'évaluation cognitive dans le cadre d'une consultation neuropsychologique.

#### b) *Objectifs secondaires*

En objectifs secondaires, l'étude visait également à évaluer :

- ✓ L'efficacité de l'outil à mesurer des fonctions cognitives.
- ✓ L'efficacité de l'outil en termes de limitation de l'effort et gain de temps pour le patient et l'examineur.

### 2.2.2. Critères d'évaluation

#### a) *Critère principal*

Le critère principal est un critère composite basé sur les 4 critères suivants mesurés à l'utilisation de l'outil dans le cadre d'une consultation neuropsychologique :

- ✓ Acceptation du format THALIE par le patient en termes de confort, aisance et satisfaction vis-à-vis de l'outil.
- ✓ Compréhension des consignes formulées par THALIE.
- ✓ Refus du patient d'au moins deux tests.

- ✓ Abandon de l'évaluation
  - par le patient,
  - sur décision du psychologue.

### ***b) Critères secondaires***

Les critères secondaires comprennent :

- ✓ Nombre de scores enregistrés lors de l'évaluation par le logiciel THALIE.
- ✓ Comparaison des scores observés avec THALIE et le score du test de référence (MMSE).
- ✓ Evaluation par le professionnel de santé de l'effort engagé par rapport à un format classique papier/crayon
  - par lui-même,
  - par le patient.
- ✓ Evaluation par le professionnel de santé du temps d'évaluation par rapport à un format classique papier/crayon.

## **2.2.3. Schéma de l'étude**

### ***a) Typologie de l'étude***

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité, non comparative, multicentrique, dans le domaine des sciences du comportement. Conformément à l'alinéa 2 de l'article L1121-3 du Code de la Santé Publique (CSP), les psychologues habilités à mener le suivi cognitif des patients dans les centres investigateurs ont été autorisés, par la lettre d'autorisation du médecin investigateur à codiriger la recherche.

### ***b) Recrutement et inclusion des patients***

Les patients atteints de troubles cognitifs de type Alzheimer ou maladie apparentée et bénéficiant d'un suivi cognitif dans les centres ont été identifiés et sélectionnés par le médecin investigateur ou la personne autorisée à codiriger la recherche.

Après information orale et écrite, les patients et/ou leur représentant légal ont donné leur accord de participation par signature d'un consentement éclairé selon les modalités conformes à leur statut juridique et telles que décrites en §3.2.5 du protocole de l'étude. L'information et la signature du consentement ont été réalisées en présence d'une aide adaptée (proche, personne de confiance ou représentant légal le cas échéant).

Les patients pour lesquels le consentement signé a été recueilli ont été inclus à l'occasion d'une consultation avec le professionnel de santé chargé de leur suivi cognitif dans leur établissement.

### ***c) Suivi des patients et données recueillies***

Le suivi protocolaire des patients a été réalisé, à l'appréciation du psychologue et selon sa pratique habituelle, en une seule ou plusieurs séances échelonnées sur une période maximale de 15 jours. Il est décrit dans le **Tableau 1**.

Durant ce suivi, le professionnel de santé a fait passer aux patients :

- ✓ Une évaluation cognitive conventionnelle par le test MMSE sous format papier/crayon,
- ✓ Une évaluation cognitive par l'intermédiaire de l'outil THALIE à travers les 5 tests implémentés.

A l'initiation de chaque séance de tests, le psychologue a recueilli les informations sur le patient nécessaires à l'interprétation de son évaluation cognitive et de son aptitude à appréhender le format numérique proposé (éventuels troubles auditifs, visuels ou de la préhension notamment).

Pour chaque suivi, le professionnel de santé et le patient ont renseigné les questionnaires qui leurs étaient destinés (annexes 3 et 4 du protocole).

L'ensemble des données recueillies pour la recherche est décrit dans le **Tableau 2**.

**Tableau 1** : suivi des patients

Période	Inclusion	Suivi
Jours	J0	(J0 à 15)
<b>INFORMATION - CONSENTEMENT</b>	✓	
<b>RECUEIL DE DONNÉES SUR LE PATIENT</b>		
Informations générales à l'inclusion	✓	
Données sur sa pathologie	✓	
Informations à chaque séance de tests*		✓
<b>EVALUATION COGNITIVE</b>		✓
Evaluation cognitive conventionnelle par le test MMSE sous format papier/crayon		✓(S)
Evaluation cognitive sous format THALIE par 5 tests également utilisés en pratique courante : Test des cinq mots, Trail making A & B, Test de l'horloge, Test d'attention sélective, test de Fluence verbale).		✓(R)
<b>QUESTIONNAIRE DESTINÉ AU PROFESSIONNEL DE SANTÉ</b>		✓
<b>QUESTIONNAIRE DESTINÉ AU PATIENT</b>		✓
<b>EVENEMENTS INDÉSIRABLES**</b>		✓

(S) : Evaluations effectuées dans le cadre du suivi habituel des patients

(R) : Evaluations réalisées spécifiquement pour la recherche

(\*) : Les tests peuvent être, à l'appréciation du psychologue, réalisés à l'occasion de plusieurs séances dans un délai maximal de 15 jours.

(\*\*) : Tout évènement indésirable observé au cours du suivi du patient sera notifié au promoteur selon les modalités prévues en § 7.3. Les évènements indésirables graves devront être déclarés sans délai au promoteur à compter du jour où ils auront été portés à connaissance de l'investigateur (voir § 7.3).

**Tableau 2** : liste des données recueillies

Données recueillies
<b>DONNEES SUR LE PATIENT :</b>
<b>Informations générales à l'inclusion</b>
Age, sexe, Statut de protection juridique, Niveau de scolarité, Profession / niveau socio-professionnel, Latéralisation (droitier/gaucher), Sensorialité : troubles auditifs, visuels corrigés ou non, Troubles de la préhension.
<b>Données sur sa pathologie</b>
Date du diagnostic de la maladie, Date de la dernière évaluation cognitive, Date et score du dernier test MMSE, Stade de la maladie en date de la sélection,

Données recueillies
Antécédents médicaux / pathologies et traitements concomitants.
<b>Informations à chaque séance de tests</b>
Présence ou non de lunettes ou appareil auditif si applicable, Tout trouble de préhension accidentel ou ponctuel (crise d'arthrose, foulure, entorse, ...), D'une manière générale, tout paramètre susceptible de modifier l'attention (douleur, stress récent, ...).
<b>EVALUATION COGNITIVE CONVENTIONNELLE (MMSE) :</b>
Score déterminé par le psychologue.
<b>EVALUATION COGNITIVE SOUS FORMAT THALIE (enregistrées par THALIE) :</b>
Score de chaque test, Temps de passation de chaque test, Temps total d'évaluation.
<b>QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL DE SANTÉ</b>
<b>QUESTIONNAIRE PATIENT</b>
<b>EVENEMENTS INDESIRABLES</b>

#### 2.2.4. Considérations éthiques et réglementaires

Cette recherche a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est VI le 21/11/2017 et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 08/11/2017. Elle a fait l'objet d'une déclaration de conformité à la méthode de référence MR-001 homologuée et publiée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), enregistrée sous le n° 2178289V0.

Le protocole est en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18<sup>ème</sup> Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29<sup>ème</sup> (Tokyo 1975), 35<sup>ème</sup> (Venise 1983), 41<sup>ème</sup> (Hong Kong 1989), 48<sup>ème</sup> (Somerset West 1996) la 52<sup>ème</sup> (Edinburg 2000) et successivement révisée lors des 53<sup>ème</sup>, 55<sup>ème</sup>, 59<sup>ème</sup> et 64<sup>ème</sup> Assemblées Médicales Mondiales (Washington 2002, Tokyo 2004, Séoul 2008 et Fortaleza 2013).

Les patients (et/ou leur représentant légal, selon leur statut de protection juridique le cas échéant), ont été informés oralement et par écrit des objectifs, modalités, contraintes, risques et bénéfices quant à leur participation à la recherche, la nature et l'utilisation prévue des données. Ont également été précisés les droits de retrait du consentement ainsi que les droits relatifs aux données concernant les participants en conformité avec la méthode de référence MR-001 dans sa version en vigueur en date de la recherche. Les patients ont été inclus dans l'étude après signature d'un consentement éclairé. L'information et la signature du consentement ont été réalisées en présence d'une aide adaptée (proche, personne de confiance ou représentant légal le cas échéant).

La recherche a été conduite en conformité avec la réglementation française en vigueur (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux « Recherches impliquant la personne humaine ») et les Bonnes Pratiques Cliniques selon la norme européenne relative aux dispositifs médicaux (ISO EN 14155).

## 2.3. Contrôle et assurance qualité

### 2.3.1. Suivi et gestion de la recherche sur sites investigateurs

Le suivi de la recherche sur sites investigateurs a été assuré par une technicienne d'étude clinique (TEC) missionnée pour la recherche. Elle a assuré la coordination avec le Promoteur et a assisté les investigateurs et co-investigateurs en termes de :

- Gestion des inclusions et du suivi des patients :
  - Suivi de la procédure d'inclusion et du respect du protocole,
  - Recueil des données ;
- Gestion des documents de l'étude sur sites investigateurs :
  - Vérification de l'approvisionnement du centre en notes d'information et consentements,
  - Tenue du classeur investigateur,
- Mise à jour de la base de données (saisie des données, demande d'informations complémentaires, corrections, ...).

Les visites sur sites ont été réalisées selon une procédure interne préalablement établie et archivée sous la référence S3D-PROC-EC-02-PROCEDURE D'INTERVENTION SUR SITES INVESTIGATEURS et ont fait l'objet de comptes rendus signés et validés par le chef de projet de l'étude.

### 2.3.2. Contrôle qualité

Un contrôle qualité a été réalisé sur sites investigateurs par une Attachée de Recherche Clinique (ARC) qualifiée. Ce contrôle a eu pour objet de vérifier les conditions de réalisation de la recherche, et d'assurer la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur.

Au cours de ces visites les points suivants ont principalement été contrôlés :

- ✓ Modalités d'inclusion des patients (information, recueil du consentement notamment, critères d'éligibilité),
- ✓ Le respect du protocole de la recherche et des Bonnes Pratiques Cliniques,
- ✓ L'exactitude d'un nombre limité d'informations majeures préalablement définies.

Les visites sur sites ont été réalisées selon une procédure interne préalablement établie et archivée sous la référence S3D-PROC-EC-02-PROCEDURE D'INTERVENTION SUR SITES INVESTIGATEURS et ont fait l'objet de comptes rendus signés et validés par le chef de projet de l'étude.

### 2.3.3. Data management

Lors de leur recueil, les informations concernant les patients participant à cette étude ont été pseudo-anonymisées (identification par un n° d'inclusion) selon les recommandations établies par la CNIL et en conformité avec la MR-001 (saisie des seuls mois et années de naissance des patients notamment).

Le contrôle qualité et la validation des données, ainsi que leur extraction en vue de l'analyse ont été réalisés selon une procédure interne préalablement établie et archivée sous la référence S3D-PROC-EC-03- PROCEDURE DE GESTION DES DOCUMENTS, FICHIERS ET SUPPORTS INFORMATIQUES.

Les données recueillies ont été, selon leur source, saisies manuellement ou transférées sur une base de données (eCRF) sécurisée et sauvegardée de façon journalière.

Les données issues des dossiers médicaux des patients, des questionnaires pour la recherche ou, le cas échéant, des fiches de déclaration d'EIG ont été saisies manuellement dans l'eCRF par la TEC. La qualité des données saisies a été vérifiée par la mise en place de contrôles de cohérence gérés par

l'eCRF et à l'occasion des visites de contrôle qualité sur sites effectuées par l'ARC. Après vérification et résolution des incohérences, les données ont été gelées pour extraction en vue de l'analyse statistique.

Les données enregistrées dans le logiciel THALIE lors de la réalisation des tests neuropsychologiques des patients ont été exportées et archivées sur clé usb chiffrée dédiée par l'investigateur ou le co-investigateur, ayant seul accès au logiciel. Les exports ont été vérifiés à l'occasion des visites de contrôle qualité. Après vérification et résolution des incohérences, les exports validés ont été transférés par la TEC sur l'eCRF pour fusion avec les données saisies.

Après validation des données, l'eCRF a été gelé et les données ont été exportées sous format Excel pour analyse.

## **2.4. Population**

### **2.4.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans l'étude les patients répondant à l'ensemble des critères suivants :

- ✓ Patient présentant une démence de type Alzheimer ou maladie apparentée, légère à modérée (stade défini par un MMS > 10).
- ✓ Patient âgé de 60 ans ou plus.
- ✓ Patient bénéficiant d'un suivi neuropsychologique au sein de sa structure d'hébergement
- ✓ Patient ne présentant pas, selon avis médical, de dépression majeure.
- ✓ Patient affilié ou ayant droit d'un régime de sécurité sociale.
- ✓ Signature d'un consentement éclairé par le patient ou son représentant légal le cas échéant après information orale et écrite.

### **2.4.2. Critères de non-inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients présentant au moins un des critères suivants :

- ✓ Patient qui, à l'appréciation du professionnel de santé, ne peut être évalué par les tests conventionnels en format papier/crayon.
- ✓ Toute autre maladie pouvant interférer avec l'évaluation des troubles cognitifs (épilepsie, maladie de Parkinson, dépression majeure, schizophrénie, psychose maniaco-dépressive).
- ✓ Pathologie mettant en jeu le pronostic vital à court terme (cancer évolutif, cardiopathie non stable, insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire sévères).
- ✓ Patient justifiant de moins de 4 années d'éducation formelle.
- ✓ Patient illettré, ne sachant pas lire, écrire ou compter.
- ✓ Patient ne maîtrisant pas la langue française.
- ✓ Patient présentant, sur avis du professionnel de santé, des problèmes physiques majeurs susceptibles d'interférer avec les tests.
- ✓ Patient et/ou son représentant légal refusant la participation à l'étude.

## **2.5. Analyse statistique**

### **2.5.1. Hypothèses de l'investigation Clinique**

Il s'agit d'une étude pilote exploratoire, de première évaluation clinique du dispositif THALIE, l'objectif principal étant d'évaluer l'acceptabilité de l'outil en pratique clinique dans le cadre du suivi cognitif de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée. En deuxième intention, cette étude

visait également à obtenir les premières données d'efficacité clinique et d'efficience nécessaires à la conception d'une étude de validation clinique de l'outil.

### 2.5.2. Nombre de sujets nécessaire

En l'absence de données antérieures à cette étude pilote, le nombre de sujets nécessaire ne peut être calculé. Un échantillon de 20 patients a été estimé suffisant pour évaluer l'acceptabilité de l'outil et disposer des premières données d'efficacité clinique et d'efficience nécessaires à la conception d'une étude de validation clinique de l'outil.

### 2.5.3. Description de l'analyse

L'analyse comporte :

- ✓ Une analyse descriptive de la population (âge, sexe, statut de protection juridique, stade de la maladie, scores aux tests neuropsychologiques).
- ✓ Une analyse descriptive et comparative des variables d'acceptation, de satisfaction et de compréhension des consignes formulées par l'outil recueillies auprès des patients et des professionnels de santé.
- ✓ La détermination des taux de passation, de refus et d'abandon des tests sous format THALIE.
- ✓ Une analyse descriptive des motifs de refus et d'abandon des tests sous format THALIE.
- ✓ Une analyse comparative des scores observés avec THALIE et du score du test de référence (MMSE).
- ✓ Une analyse comparative des scores générés directement par le système de reconnaissance vocale de THALIE et des scores corrigés par le psychologue.
- ✓ Une analyse descriptive des variables d'efficience (concentration, fatigue, temps) recueillies auprès des psychologues.
- ✓ Une analyse quantitative et descriptive des événements indésirables.

### 2.5.4. Méthodes

L'analyse statistique est réalisée sous la responsabilité de l'équipe cognitive du laboratoire Intégration du Matériau au Système (IMS - UMR CNRS 5218) l'IMS en collaboration avec l'Unité de Service et de Recherche CNRS USR3413 SANPSY (Sommeil, Attention et Neuropsychiatrie) avec le logiciel xlstat 2017 (© Addinsoft).

L'analyse a été initiée après gel de la base de données et suivant un plan défini avant le début de l'analyse.

#### a) **Analyse descriptive**

##### Paramètres quantitatifs

Pour les paramètres quantitatifs sont mesurés : l'effectif, l'étendu, le nombre de données manquantes, la moyenne et l'écart-type, la médiane et les intervalles interquartiles, le coefficient de variation avec une précision au deuxième décimal.

Le coefficient de variation (CV), mesure relative de la dispersion des données autour de la moyenne, est calculé pour chaque variable dépendante de chaque test :  $CV = \delta / \mu * 100$ , où  $\delta$  représente l'écart-type de l'échantillon et  $\mu$  la moyenne de l'échantillon. Si les CV sont tous très élevés il ne sera pas possible de les interpréter, cette dispersion est souvent observée lorsque l'échantillon est faible.

##### Paramètres qualitatifs

Pour les paramètres qualitatifs sont mesurés : le nombre de données manquantes (DM), la fréquence, les pourcentages ainsi que le mode.

### a) **Analyse statistique sur les paramètres qualitatifs**

L'acceptabilité (critère principal) et l'efficacité sont mesurées à partir des réponses aux questionnaires. Les commentaires des professionnels de santé, notifications de bugs techniques et/ou abandons consignés dans l'eCRF sont aussi pris en compte pour l'analyse. Les données recueillies sur les questionnaires sont évaluées question par question. Pour chaque question, la fréquence des réponses selon chaque modalité est décrite.

Pour le critère principal, des tableaux de contingence sont constitués afin de comparer les distributions des fréquences des résultats de satisfaction et d'acceptabilité entre les patients et les praticiens. Le test du  $\chi^2$  ne pouvant être appliqué (effectif <5, effectif = 0 pour certaines modalités), le coefficient de Kappa, coefficient de mesure de l'accord inter-juges sur des caractères qualitatifs, est utilisé pour mesurer l'intensité ou la qualité de l'accord réel entre les évaluations subjectives des professionnels et des patients.

### b) **Analyse statistique sur les paramètres quantitatifs**

Différents types d'analyse sont envisagés pour l'évaluation de l'efficacité.

#### Analyse discriminative

Trois approches complémentaires sont envisagées :

- ✓ Les CV (si ceux-ci sont interprétables - voir § 2.5.4 a) *Analyse descriptive*) permettent de comparer des distributions de valeurs dont les échelles de mesure ne sont pas comparables, exprimés en pourcentage de chaque test seront comparés au CV du test de référence MMSE. Sachant que plus la valeur du coefficient de variation est élevée, plus la dispersion autour de la moyenne est grande, des valeurs élevées de CV reflètent une plus grande capacité du test à détecter les différences entre les individus et permettront une discrimination plus fine. L'analyse descriptive de l'ensemble des CV rend compte de la variation de distribution des valeurs aux divers tests.
- ✓ Le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon est utilisé pour tester l'hypothèse selon laquelle la distribution des scores bruts de performance (moyenne, écart-type) est la même entre les tests THALIE d'une part et le test de référence MMSE d'autre part.
- ✓ Des analyses de corrélation (Rho de Spearman) sont réalisées entre les scores bruts obtenus aux tests THALIE et le test de référence MMSE.

#### Analyse centrée-réduite

Pour les tests sur lesquels des normes de scores ont été établies (voir **annexe 2**), une autre approche repose sur la transformation des scores obtenus en variables centrées-réduites (c'est à dire par rapport à la norme de chaque test). Cette approche permet de comparer des tests différents ayant des unités et/ou échelles distinctes avant que les scores ne soient centrés-réduits. Il est alors aisé de comparer les variations obtenues entre plusieurs variables. Les scores normés obtenus en termes de répartition en quartiles (Q1, Q2 et Q3) pour chacun des tests concernés de THALIE sont ainsi comparés aux scores normés obtenus au MMSE. L'analyse comporte :

- ✓ Un test de  $\chi^2$  qui permet de comparer la répartition des effectifs sur les quartiles des tests THALIE avec celle obtenue au MMSE,
- ✓ La détermination pour chaque test de la sensibilité, de la spécificité des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN).

#### Analyse de la reconnaissance vocale

L'efficacité de la synthèse vocale est évaluée sur le Set Test d'Isaacs (catégorie couleurs), pour lequel sont enregistrés les scores obtenus par cotation automatique (par système de reconnaissance vocale des mots produits par le patient) et cotation manuelle (reconnaissance des mots par le professionnel de santé). La comparaison entre ces 2 conditions de cotation est réalisée par mesure de la différence

entre les 2 types de scores puis d'une analyse de variance en mesures répétées à deux facteurs par le test ANOVA : facteurs « conditions » (à 2 modalités : automatique versus manuel) et facteurs « temps » (à 3 modalités : 15s, 30s et 60s) sur les différents scores (nombres de mots corrects, d'intrusions et de répétitions). Le seuil de significativité est de 0,05. Si la reconnaissance vocale est efficace, aucun effet significatif pour le facteur condition ni pour l'interaction ne doit être obtenu.

### c) **Populations d'analyse**

Les analyses sont réalisées sur les populations suivantes (**Tableau 3**) :

- Population en intention de traiter (IT) : inclut tous les patients inclus dans l'étude qu'ils aient ou non été évalués par le logiciel THALIE.
- Population de Tolérance (T) : inclut tous les patients ayant été évalués par le logiciel THALIE.
- Full Analysis Set (FAS) : inclut tous les patients de la population de Tolérance et ayant une évaluation du critère de jugement principal (4 sous-critères complétés).
- Population Per Protocol (PP) : inclut tous les patients de la population FAS et sans déviation majeure au protocole.

**Tableau 3** : Populations d'analyses

Analyse	IT	Population de tolérance	FAS	PP*
Description de la population	X			
Critère principal	X		X	
Critères secondaires d'efficacité			X	X*
Critères secondaires d'efficience			X	
Analyse de la Tolérance (sécurité)		X		

\* Seulement si plus de 20% des patients sont exclus de la population FAS

## 3. Résultats

### 3.1. Lancement de l'étude

L'étude a officiellement été ouverte le 21/11/2018 après autorisation de l'ANSM et avis favorable du CPP. Le premier patient a été inclus le 14/05/2018.

### 3.2. Fin de l'étude et gel de la base de données

Le dernier patient a été inclus le 14/09/2018 et la base de données a été gelée après validation des données le 08/11/2018.

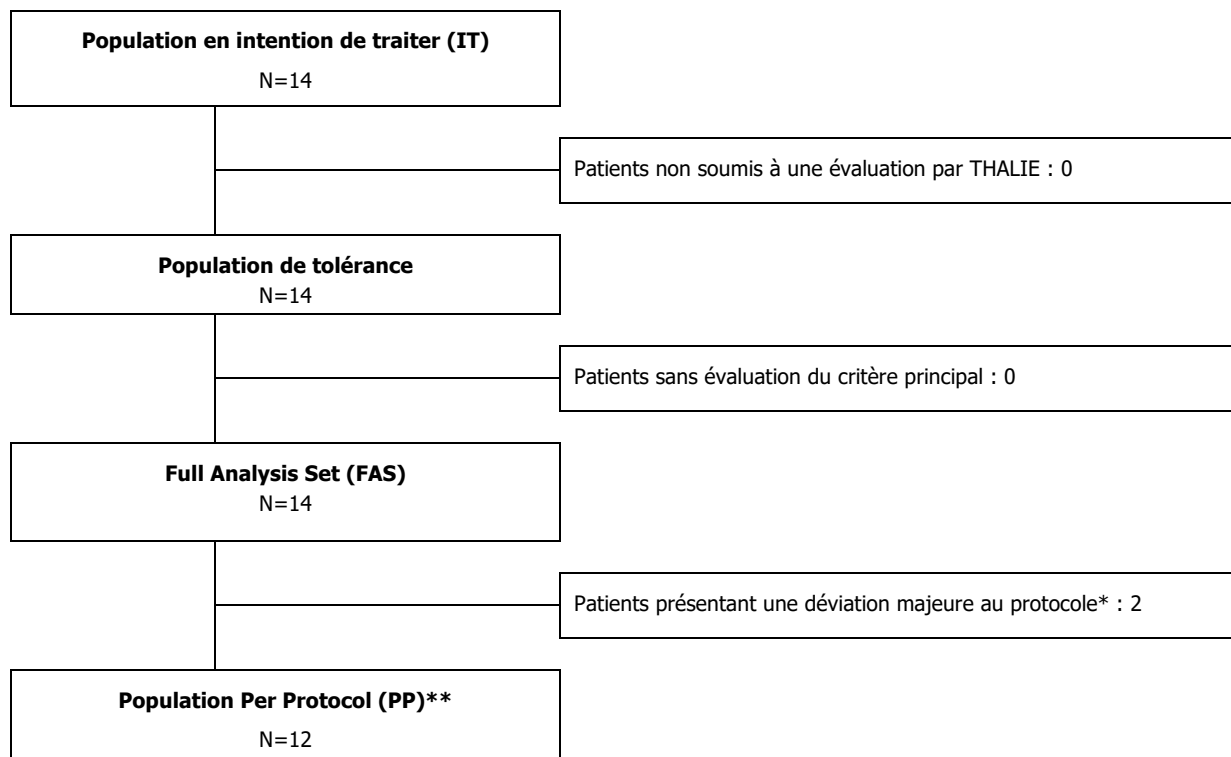
### 3.3. Disposition des patients

#### 3.3.1. Populations d'analyse

La définition des populations d'analyse est schématisée en **Figure 1**. Un total de 14 patients a été inclus, l'ensemble des patients ayant été soumis à une évaluation par le logiciel THALIE. Pour la totalité des patients, les données d'évaluation du critère principal ont été obtenues. L'ensemble de ces 14 patients en intention de traiter (IT) a donc été inclus dans les populations de tolérance (T) et « Full

Set Analysis » (FAS). Deux (2) déviations majeures susceptibles d'interférer sur l'analyse du critère d'efficacité (délai de 15 jours entre les passations des différents tests par THALIE et le test de référence MMSE non respecté), excluant ces patients de la population en per protocole (PP). En conformité avec le plan d'analyse (voir § 3.5.4. c), le taux de patients ainsi exclus étant inférieur à 20% de la FAS, la population PP n'a pas été considérée pour l'analyse et toutes les analyses ont porté sur un total de 14 patients.

**Figure 1** : Définition des populations d'analyse



\* Délais entre les tests neuropsychologiques > 15 jours

\*\* Les patients exclus de la FAS représentant moins de 20%, la population en per protocole n'a pas été considérée pour les analyses.

### 3.3.2. Durée de participation des patients

La durée de participation des patients (**Tableau 3**) correspond au délai entre la dernière passation d'un test neuropsychologique et la visite d'inclusion du patient au cours de laquelle les patients ont passé le premier test prévu par la recherche (aucune sortie prématurée d'étude n'ayant été enregistrée). Les tests protocolaires (tests THALIE et MMSE) ont ainsi été réalisés dans un délai moyen de (11,21±25,30) jours avec une médiane de 1.0 jour (Q1= 1,0 ; Q3=6,75 ; min=1,0 ; max=94,0). L'ensemble des tests a été réalisé pour 85,7% des patients sur une même séance (9 patients ; 64,3%) ou dans un délai inférieur ou égal à 15 jours (3 patients ; 21,4%). Pour 2 patients (14,3%), les séances de tests ont été espacées de plus de 15 jours, portant les durées de suivi de ces patients à 33 jours et 94 jours.

**Tableau 4 :** Durée de participation des patients

		N=14
<b>Durée de participation des patients (jours)</b>	N	14
	DM	0
	Moyenne (e.t.)	11,21 (25,30)
	Médiane	1,0
	Q1 - Q3	1,0 – 6,75
	Min - Max	1,0 – 94,0
<b>Délai de passation des tests (jours)</b>	N	14
	DM	0
	0	9 (64,3%)
	[1-15]	3 (2,4%)
	> 15	2(14,3%)

### 3.3.3. Sorties d'étude

Aucune sortie d'étude n'a été enregistrée.

## 3.4. Description de la population

Le **tableau 5** décrit les caractéristiques générales de la population de l'étude. Sur 14 patients, 10 femmes (71,43%) et 4 hommes (28,57%) ont été inclus avec un âge moyen de (91,07±3,38) ans, 75% des patients étant âgés de plus de 90 ans (Q1 = 90,00). La majorité des patients (85,71% ; 12 patients) n'ont aucune protection juridique, les 2 autres patients étant sous tutelle. D'un point de vue socio-professionnel, 57,14% des patients (8/14) ont des niveaux d'études CEP ou CAP, le reste de la population étant répartie en études supérieures (28,57% ; 4 patients) puis niveau inférieur au CAP (1 patient) ou baccalauréat (1 patient). Les patients ont exercé en tant qu'employés (57,14% ; 8 patients), des professions intermédiaires (28,57% ; 4 patients) ou agricoles (14,29% ; 2 patients).

La latéralité, les éventuels troubles de la perception (auditive et visuelle) ou de la préhension, susceptibles d'interférer sur l'usage de l'outil numérique THALIE (en termes de perception des consignes vocales ou affichages sur la tablette, usage de la fonction tactile de la tablette et/ou du stylet) ont été recueillis. Tous les patients recrutés sont droitiers (100,00%), 7 (50,00%) présentent des troubles auditifs (corrigés pour 5 d'entre eux), 13 (92,86%) des troubles visuels (tous corrigés) et aucun trouble de la préhension n'a été enregistré.

Les patients présentent 1 à 5 pathologies concomitantes (données obtenues pour 13/14 patients) dont hypertension (42,86% ; 6 patients), troubles cardiovasculaires (28,57% ; 4 patients), dépression/anxiété (23,08% ; 3 patients) et/ou diabète (15,38% ; 2 patients) et prennent au moins un traitement concomitant (1 à 11 traitements enregistrés pour les 14 patients de l'étude).

Sur le plan cognitif (**tableau 6**), la population est composée de patients présentant des troubles de stades léger (42,86% ; 6 patients) à modéré (57,14% ; 8 patients), avec un score MMSE moyen de (19,50±9,06). Afin de situer le niveau de performance des patients par rapport à la population générale, le score MMSE de chaque patient a été comparé à des « scores normés » correspondant au 25<sup>ème</sup> percentile (Q1), la médiane (Q2) et le 75<sup>ème</sup> percentile (Q3) de la distribution de la population générale selon les normes établies en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études<sup>14</sup> (le tableau de ces normes figure en **annexe 1**). La population se situe en majorité à un niveau de performance inférieur au 25<sup>ème</sup> percentile de la population générale (85,71% ; 12 patients) et 2 patients (14,29%) ont un niveau supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile.

**Tableau 5 :** Description générale de la population

	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>Sexe</b>		
Homme	4	28,57 %
Femme	<b>10</b>	<b>71,43 %</b>
<b>Age (années)</b>		
Moyenne (e.t.)	91,07 (3,38)	
Médiane	91,50	
Q1 - Q3	90,00 – 92,75	
Min - Max	84,00 – 97,00	
<b>Protection juridique</b>		
Oui	2	14,29 %
Non	<b>12</b>	<b>85,71 %</b>
<b>Niveau d'éducation</b>		
< CAP	1	7,14 %
CEP ou CAP	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
Bac	1	7,14 %
> Bac	4	28,57 %
<b>Catégorie socio-professionnelle</b>		
1- agriculteur	2	14,29 %
2- Artisans commerçants chefs d'entreprise	0	0,00 %
3- Cadres et professions intellectuelles supérieures	0	0,00 %
4- profession intermédiaire	4	28,57 %
5- employé	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
<b>Latéralité</b>		
Droitier	<b>14</b>	<b>100,00 %</b>
Gaucher	0	0,00 %
<b>Troubles auditifs</b>		
Oui	7 (dont 5 appareillés)	50,00 %
Non	7	50,00 %
<b>Troubles visuels</b>		
Oui	<b>13</b> (dont 13 corrigés)	<b>92,86 %</b>
Non	1	7,14 %
<b>Troubles de la préhension</b>		
Oui	0	0,00 %
Non	<b>14</b>	<b>100,00 %</b>
<b>Stade maladie <sup>(1)</sup> (durant l'étude<sup>(2)</sup>)</b>		
Stade 1 (léger)	6	42,86 %
Stade 2 (modéré)	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
<b>Pathologie concomitante</b>		
Oui	<b>13</b>	<b>100,00 %</b>
Non	0	0,00 %
DM	1	
<b>Pathologie concomitante (n)</b>		
N	13	
1	4	30,77 %
2-3	<b>6</b>	<b>46,15 %</b>
4-5	3	23,08 %
<b>Pathologie concomitante (nature)</b>		
Dépression - anxiété	3	23,08 %
Hypertension	<b>6</b>	<b>46,15 %</b>
Diabète	2	15,38 %
Trouble cardio-vasculaire	4	30,77 %
<b>Traitement concomitant</b>		
Oui	<b>14</b>	<b>100,00 %</b>
Non	0	0,00 %

	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>Traitement concomitant (n)</b>		
N	14	
1-5	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
6-10	5	35,72 %
>11	1	7,14 %

<sup>(1)</sup> Stade défini selon les recommandations de la HAS<sup>9</sup> : léger = MMSE > 20 ; modéré = 10 > MMSE > 20

<sup>(2)</sup> Score MMSE obtenu au cours du suivi

**Tableau 6 :** Description des scores MMSE

		N=14
<b>Score MMSE (durant l'étude)</b>	N	14
	DM	0
	Moyenne (e.t.)	19,50 (9,06)
	Médiane (Q2)	19,00
	Q1 - Q3	15,25 – 22,25
	Min – Max	13,00 – 29,00
	CV	25,97
<b>Score MMSE – distribution de la population par rapport aux scores normés*</b>	N	14
	< Q1	<b>12 (85,71%)</b>
	Q1 – Q2	0 (0,00%)
	Q2 – Q3	0 (0,00%)
	> Q3	2 (14,29%)

\*25<sup>ème</sup> percentile (Q1), médiane (Q2) et le 75<sup>ème</sup> percentile (Q3) de la population générale selon les normes établies en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études (voir annexe 1).

### 3.5. Conformité au protocole

Trois (3) déviations au protocole ont été relevées (**Tableau 7**). Un patient a été inclus en absence d'objectivation préalable de déficit cognitif dans son dossier médical. Cette déviation a été considérée comme mineure dans la mesure où elle ne présentait aucun risque quant à l'état de santé du patient et n'altérerait pas l'interprétation des résultats. Deux (2) patients ont passé les tests cognitifs dans un délai supérieur à 15 jours (33 et 94 jours). Ces 2 déviations, sans conséquence sur l'état de santé des patients mais susceptibles d'interférer sur l'évaluation du critère d'efficacité du logiciel, ont été considérées comme majeures, excluant ces patients de la population d'analyse de ce critère (PP). Néanmoins, en conformité avec le plan d'analyse statistique (voir § 2.5.4 c) et comme précisé en § 3.3.1, le nombre de patients concernés représentant moins de 20% de la FAS, les données de ces patients ont été conservées pour l'ensemble de l'analyse.

**Tableau 7 :** Déviations au protocole

N° patient	Description de la déviation	Nature de la déviation	Conséquences de la déviation sur le patient	Conséquences de la déviation sur les résultats	Qualification de la déviation
1_2	Déficit cognitif non préalablement objectivé	Non-respect d'un critère d'inclusion	Aucune <sup>(1)</sup>	Aucune <sup>(2)</sup>	Mineure
1_1	Délai de 15 jours maximum entre les tests non respecté (délai = 94 jours)	Non-respect du suivi protocolaire	Aucune <sup>(3)</sup>	Impact sur l'évaluation de l'efficacité (critère secondaire) <sup>(4)</sup>	Majeure
2_2	Délai de 15 jours maximum entre les tests non respecté (délai = 33 jours)	Non-respect du suivi protocolaire	Aucune <sup>(3)</sup>	Impact sur l'évaluation de l'efficacité (critère secondaire) <sup>(4)</sup>	Majeure

<sup>(1)</sup> Les tests prévus par la recherche ont été réalisés au cours du suivi habituel dans l'établissement d'hébergement (EHPAD) des patients par le psychologue de l'EHPAD et à l'appréciation de ce dernier, ainsi sans risque supplémentaire pour ce patient pour lequel l'ensemble des autres critères d'éligibilité est complété.

<sup>(2)</sup> L'évaluation des critères de jugement n'est pas affectée par le statut cognitif de ce patient, dont le score de MMSE est supérieur à la limite inférieure fixée (critère MMSE > 10 respecté pour le critère d'inclusion considéré pour ce patient).

<sup>(3)</sup> Le suivi des capacités mnésiques des patients est garanti en date et score par le seul test MMSE conventionnel pris comme référence et réalisé pour tous les patients.

<sup>(4)</sup> L'état cognitif des patients est susceptible d'être modifié dans un délai > 15 jours, la pertinence d'une comparaison entre des tests espacés de plus de 15 jours est ainsi remise en cause.

### 3.6. Analyse du critère principal

Les abandons de l'évaluation, refus de réaliser les tests, éventuelles difficultés en termes de gênes que pourrait occasionner l'outil chez le patient, du niveau de compréhension des consignes ainsi que de la satisfaction vis-à-vis de l'outil ont été évalués à partir des réponses aux questionnaires des annexes 3 et 4 du protocole, recueillies auprès des professionnels de santé et des patients à l'issue d'une évaluation de chaque patient par le logiciel THALIE. Les informations supplémentaires recueillies pour chaque test dans la base de données ont été également pris en compte dans l'analyse des résultats. Ces informations comprennent notamment la notification d'éventuels problèmes techniques, d'abandons de tests et autres commentaires notifiés par les professionnels de santé dans le logiciel THALIE au cours de l'évaluation du patient et reportés dans les items de l'eCRF prévus à ces effets.

#### 3.6.1. Analyse descriptive de l'évaluation de THALIE par les professionnels de santé et les patients

##### a) *Evaluation par le professionnel de santé*

Le questionnaire destiné au professionnel comportait 3 grandes parties (**Tableau 8**) portant sur : I- l'évaluation globale de l'évaluation, II- l'évaluation de l'interface du professionnel et III- l'évaluation de l'interface du patient. Ce questionnaire a été renseigné par les professionnels à l'issue de l'évaluation de chacun de ses patients, 14 questionnaires ont ainsi été complétés par les 3 psychologues co-investigateurs de l'étude.

Sur le déroulement global de l'évaluation, les professionnels ont reporté la réalisation de l'ensemble des 5 tests du logiciel THALIE pour 9 patients (64,29%). Pour les 5 autres patients, les tests qui n'ont pu être réalisés sont le test de l'Horloge, le T5M, le test de Zazzo et le set test d'Isaacs. Un (1) abandon de l'évaluation a été signalé en raison d'un problème technique, cet abandon correspondant au patient 1\_3 pour lequel aucun score n'a été enregistré en raison d'un bug informatique empêchant l'enregistrement des tests réalisés et la finalisation de l'évaluation (abandon de l'évaluation au set test d'Isaacs, chronologiquement réalisé en dernier lors de l'évaluation « THALIE » du patient et seul test ainsi signalé comme non réalisé pour ce patient - item 1b du questionnaire professionnel correspondant à ce patient). Ainsi ce cas, ne correspondant ni à un abandon à l'initiative du patient, ni sur décision du professionnel, n'a pas été considéré comme abandon. Afin de compléter et affiner l'analyse des abandons ou non réalisations des tests, les réponses au questionnaire ont été complétées par les informations complémentaires reportées pour chaque test dans l'eCRF (**Tableaux 9a et 9b**). Trois (3) abandons du test de l'horloge ont été reportés, dont 2 à l'initiative du psychologue et 1 par refus du patient, les raisons évoquées étant des difficultés visuelles et motrices du patient ou un problème lié à l'usage de la fonction tactile de la tablette (survenue d'impressions parasites par contact de la main du patient avec la surface tactile de la tablette lors du tracé avec le

stylet, malgré l'usage du gant destiné à éviter ces interférences). Le T5M a été abandonné pour 1 patient à l'initiative du psychologue, en raison d'une anxiété du patient et 1 abandon du test de Zazzo a été signalé en raison de difficultés visuelles du patient. Ainsi, en excluant le patient 1\_3 pour lequel un bug informatique a empêché la finalisation de son évaluation, un total de 5 abandons a été enregistré chez 4 patients dont 3 à l'initiative du psychologue et 2 par refus du patient.

Durant la passation des tests, la synthèse vocale destinée à une formulation standardisée des consignes de tests a été désactivée par le professionnel pour 6 patients (42,86%) majoritairement en raison d'une formulation trop rapide et/ou trop monotone (80,00 %). Lorsque celle-ci a été conservée (8 cas ; 57,14 %), les professionnels ont manifesté dans 100% des cas une insatisfaction vis-à-vis de cette fonctionnalité (57,14% « totalement insatisfait » et 42,86% « plutôt insatisfait »). L'affichage des textes à l'écran est apparu compréhensible (42,86%) à tout à fait compréhensible (57,14%). Pendant la réalisation des tests, les professionnels ont utilisé la fonction d'enregistrement des productions des patients, cet enregistrement ayant concerné toutes les productions (42,86%), la majorité (42,86%) ou seulement quelques une (14,28%). Ils ont néanmoins manifesté dans la majorité des cas (63,64%) des difficultés quant à l'utilisation de cette fonction. Dans 57,14% des cas (8/14 évaluations), les professionnels ont utilisé la fonction de cotation des différents exercices durant le passage des tests. Cette fonction ne s'est avérée satisfaisante dans aucun des cas où elle a été utilisée (0/8), parce qu'elle ne répondait pas aux besoins des professionnels (3/8) et/ou qu'ils préféraient coter les exercices *a posteriori* (4/8). Dans les 6 cas où cette fonctionnalité n'a pas été utilisée, les raisons évoquées ont été une perte de temps (5/6) et/ou une préférence pour une cotation *a posteriori* (4/6) et/ou un manque de confiance dans la cotation automatique (2/6). Dans 64,29% des cas (9/14), les professionnels ont utilisé les champs destinés à la note de commentaires. Lorsque cette fonction a été utilisée, les professionnels ont estimé cette fonctionnalité adaptée à leurs besoins (4/9 utilisations) et dans les 5 autres cas, qu'elle ne répondait pas exactement à leurs besoins. Dans les 5 cas (31,71%) où cette fonction n'a pas été utilisée, les professionnels ont préféré prendre des notes sur papier. Après la passation du test, des difficultés pour réécouter les mots prononcés par les patients ont été notifiées dans 35,71% des cas (pas de difficultés dans 64,29%) et des difficultés pour re-visionner ces mots dans 71,43% des cas. Dans 85,71% des cas (12/14), les professionnels ont eu besoin d'imprimer l'écran récapitulatif des passations des tests.

L'effort engagé par le professionnel ainsi que le temps de passation des tests ont été appréciés, en comparaison à un format classique papier/crayon. Les professionnels ont estimé que la passation des tests avec THALIE était dans 100,00% des cas plus longue avec THALIE en comparaison avec un format papier (un « peu plus » dans 64,29% des cas et « beaucoup plus » dans 35,71%). Concernant l'effort engagé, ce format requiert de la part du professionnel un engagement plus important dans 92,86% des cas (« un peu plus » dans 50,00% des cas et « beaucoup plus » dans 42,86%) ce, en raison des problèmes techniques rencontrés avec l'outil (28,57%) et/ou parce que son usage nécessite un entraînement (21,43%). Dans 7,14% des cas, l'effort du professionnel a été estimé « un peu moins » important.

D'une manière générale, les professionnels ont été insatisfaits de l'utilisation de l'outil (100,00% d'insatisfaction sur les 14 évaluations réalisées dont 85,71% « plutôt insatisfait » et 14,29% « totalement insatisfait »). Parmi les raisons invoquées (10 raisons fournies sur 8 questionnaires) ont été notifiés des problèmes techniques (70,00% ; 7/10 raisons) et une déconcentration du patient (30,00% ; 3/10 raisons). A la question sur la pertinence d'une intégration de l'outil dans leur pratique, les professionnels ont répondu à 6 reprises (42,86%) « pourquoi pas » et dans 57,14% des cas, ne pas y être favorables (21,43% « complètement contre » et 35,71% « plutôt contre »).

L'interface du patient a été évaluée par le professionnel à partir des items 14 à 20 du questionnaire. Dans 71,43% des cas, les professionnels ont estimé que les patients éprouvaient des difficultés quant à l'utilisation du stylet (« un peu » 50,00% ou « beaucoup » 21,43%), l'usage de ce dernier ne présentant que « très peu » de difficultés pour 7,14% des patients ou « pas du tout » pour 21,43%. Des difficultés pour visualiser les informations ont été relevées pour 14,29% des patients (12 patients ayant manifesté « beaucoup » de difficultés), 85,71% n'ayant présenté que « très peu » (35,71%) ou « pas du tout » (50,00%) de difficultés. Les patients ont été « très peu » gênés (14,29%) ou « pas du tout » gênés par le microphone (85,71%). Le comportement du patient a été « très peu » (57,14%), « un peu » (21,43%) ou « pas du tout » modifié par la tablette (21,43%).

Concernant l'effort engagé par le patient, l'utilisation de l'outil a, selon les professionnels, requis un engagement du patient estimé « très peu » (78,57%), « un peu » (14,29%) ou très (« beaucoup » : 7,14%) supérieur à celui d'un format papier. Les psychologues ont noté dans certains cas une légère fatigue physique du patient (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 35,71%), aucun patient n'ayant manifesté de fatigue majeure (« beaucoup » : 0,00%) et aucune fatigue physique n'ayant été observée dans 42,86% des cas et. Une légère fatigue mentale a également été relevée dans certains cas (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 42,86%), aucun patient n'ayant manifesté de fatigue majeure (« beaucoup » : 0,00%) et aucune fatigue mentale n'ayant été observée dans 35,71% des cas.

**Tableau 8 :** Evaluation de THALIE par le professionnel de santé (réponses au questionnaire de l'annexe 3 du protocole)

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>I - Déroulement global de l'évaluation</b>			
<b>1a</b>	<b>Réalisation de tous les tests (N=14)</b>	Oui <b>9</b> Non <b>5</b>	<b>64,29 %</b> 35,71 %
<b>1b</b>	<b>Tests non réalisés (N=5)</b>	Horloge <b>2</b> T5M <b>1</b> TMT <b>0</b> Zazzo <b>1</b> Isaacs <b>1*</b>	<b>40,00 %</b> 20,00% 0,00 % 20,00 % 20,00 %
<b>1c</b>	<b>Abandon de l'évaluation (N=14)*</b>	Oui <b>1</b> Non <b>13</b>	7,14 % <b>92,86 %</b>
<b>1d</b>	<b>Cause d'abandon (N=1)</b>	Demande du professionnel <b>0</b> Demande du patient <b>0</b> Problème technique <b>1</b>	0,00 % 0,00 % <b>100,00 %</b>
<b>1e</b>	<b>Raison d'abandon (N=1)</b>	Refus du patient <b>0</b> Incompréhension de la tâche <b>0</b> Temps de réalisation trop long <b>0</b> Manque de souplesse d'utilisation <b>0</b> DM <b>1</b>	0,00 % 0,00 % 0,00 % 0,00 % -
<b>II a) Evaluation de l'interface du professionnel –fonctionnalités pendant le test</b>			
<b>2a</b>	<b>Désactivation de la synthèse vocale (N=14)</b>	Oui <b>6</b> Non <b>8</b>	42,86 % <b>57,14 %</b>
<b>2b</b>	<b>Cause de désactivation (N=6) - plusieurs causes possibles</b>	Consigne trop rapide <b>4</b>	<b>80,00 %</b>

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage
	Consigne trop monotone (manque de ponctuation) Autre (intensité maximale du son insuffisante) DM	4 1 1	80,00 % 20,00 % -
2c	<b>Utilisation « Play/pause » de la synthèse vocale (N=8)</b> Oui car meilleur contrôle de la lecture de la consigne Oui mais difficulté à contrôler la consigne Non car pas d'utilité Non car pas réussi à l'utiliser DM	1 1 2 1 3	20,00 % 20,00 % 50,00 % 20,00 % -
2d	<b>Satisfaction de la synthèse vocale (N=8)</b> Totalement insatisfait Plutôt insatisfait Plutôt satisfait Tout à fait satisfait DM	4 3 0 0 1	57,14 % 42,86 % 0,00 % 0,00 % -
3	<b>Compréhension des textes à l'écran (N=14)</b> Totalement incompréhensibles Difficilement compréhensibles Compréhensibles Tout à fait compréhensibles	0 0 6 8	0,00 % 0,00 % 42,86 % 57,14 %
4a	<b>Enregistrement des réponses du patient (N=14)</b> Non aucune Quelques-unes La majorité Toutes	0 2 6 6	0,00 % 14,28 % 42,86 % 42,86 %
4b	<b>Difficultés à utiliser la fonction enregistrement (N=14)</b> Oui Non DM	7 4 3	63,64 % 36,36 % -
4c	<b>Raison (N=7)</b> Manque de temps pour lancer l'enregistrement Oubli de lancer l'enregistrement Mauvaise compréhension pour possibilité d'enregistrer Autre (problème technique, interférence contact avec tablette)	1 3 0 3	14,28 % 42,86 % 0,00 % 42,86 %
5a	<b>Cotation des exercices par le professionnel pendant le test (N=14)</b> Oui Non	8 6	57,14 % 42,86 %
5b	<b>Difficulté à coter les exercices (sur N=8) - plusieurs difficultés possibles</b> Satisfaction vis-à-vis de la fonctionnalité cotation Inadéquation face au besoin Préférence pour une cotation ultérieure Autre	0 3 4 3	0,00 % 37,50 % 50,00 % 37,50 %
5c	<b>Raison de la non cotation des exercices pendant le test (N=6) - plusieurs causes possibles</b> Préférence pour une cotation ultérieure Mauvaise compréhension de la fonctionnalité cotation Perte de temps par rapport au support papier Autre (manque de confiance en la cotation automatique)	4 0 5 2	66,67 % 0,00 % 83,33 % 33,33 %
6	<b>Usage de la possibilité de noter des commentaires sur l'outil numérique pendant le test (N=14)</b> Oui, l'outil répond au besoin Oui, mais l'outil ne répond pas tout à fait au besoin Non, pas besoin de prendre de notes Non, préférence pour prendre des notes sur support papier	4 5 0 5	28,58 % 35,71 % 0,00 % 35,71 %
7	<b>Temps de passation par rapport à un support papier (N=14)</b> Beaucoup plus Un peu plus Un peu moins	5 9 0	35,71 % 64,29 % 0,00 %

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage
	Beaucoup moins	0	0,00 %
<b>II b) Evaluation de l'interface du professionnel – fonctionnalités après la passation du test</b>			
<b>8a</b>	<b>Difficultés pour réécouter les mots prononcés par le patient (N=14)</b>	Oui Non	5 9 35,71 % <b>64,29 %</b>
<b>8b</b>	<b>Raisons (N=5)</b>	Pas d'enregistrement Autre DM	1 3 1 25,00 % <b>75,00 %</b> -
<b>9a</b>	<b>Difficultés pour re-visionner les mots prononcés par le patient (N=14)</b>	Oui Non	10 4 <b>71,43 %</b> 28,57 %
<b>9b</b>	<b>Raisons (N=10)</b>	Pas d'enregistrement Autre DM	4 5 1 44,44 % 55,55 % -
<b>10a</b>	<b>Besoin d'impression de l'écran récapitulatif (N=14)</b>	Oui Non	12 2 <b>85,71 %</b> 14,29 %
<b>10b</b>	<b>Raisons (N=12)</b>	Pour correction de la cotation A la demande de l'équipe Pour consignation dans le dossier médical Autre DM	3 3 3 1 2 <b>30,00 %</b> <b>30,00 %</b> <b>30,00 %</b> 10,00 % -
<b>II c) Evaluation globale de l'interface du professionnel</b>			
<b>11a</b>	<b>Effort engagé par le professionnel par rapport au support papier (N=14)</b>	Beaucoup plus Un peu plus Un peu moins Beaucoup moins	6 7 1 0 42,86 % <b>50,00 %</b> 7,14 % 0,00 %
<b>11b</b>	<b>Raisons (N=14)</b>	Problèmes techniques Nécessite de l'entraînement Autre DM	4 3 0 7 28,57 % 21,43 % 0,00 % -
<b>12a</b>	<b>Satisfaction vis-à-vis de l'outil (N=14)</b>	Totalement insatisfait Plutôt insatisfait Plutôt satisfait Tout à fait satisfait	2 12 0 0 14,29 % <b>85,71 %</b> 0,00 % 0,00 %
<b>12b</b>	<b>Raisons (N=14)</b>	Problèmes techniques Déconcentration du patient DM	7 3 6 70,00 % 30,00 % -
<b>13a</b>	<b>Pertinence de l'intégration de l'outil dans les pratiques (N=14)</b>	Complètement contre Plutôt contre Pourquoi pas Oui, complètement	3 5 6 0 21,43 % 35,71 % <b>42,86 %</b> 0,00 %
<b>13b</b>	<b>Raisons (N=14)</b>	Problèmes techniques Interférence dans la relation au patient DM	2 3 9 40,00 % 60,00 % -
<b>III - Evaluation de l'interface du patient</b>			

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage	
14	<b>Difficultés du patient pour utiliser le stylet (N=14)</b>	Beaucoup	3	21,43 %
		Un peu	<b>7</b>	<b>50,00 %</b>
		Très peu	1	7,14 %
		Pas du tout	3	21,43 %
15	<b>Difficultés du patient pour visualiser les informations (N=14)</b>	Beaucoup	2	14,29 %
		Un peu	0	0,00 %
		Très peu	5	35,71 %
		Pas du tout	<b>7</b>	<b>50,00 %</b>
16	<b>Gêne du patient par le micro (N=14)</b>	Beaucoup	0	0,00 %
		Un peu	0	0,00 %
		Très peu	2	14,29 %
		Pas du tout	<b>12</b>	<b>85,71 %</b>
17a	<b>Modification du comportement du patient par la tablette (N=14)</b>	Beaucoup	0	0,00 %
		Un peu	3	21,43 %
		Très peu	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
		Pas du tout	3	21,43 %
17b	<b>Raisons (N=11)</b>	Appréhension	2	40,00 %
		Déconcentration	2	40,00 %
		Autre	1	20,00 %
		DM	<b>6</b>	-
18	<b>Effort engagé par le patient par rapport au support papier (N=14)</b>	Beaucoup	1	7,14 %
		Un peu	2	14,29 %
		Très peu	<b>11</b>	<b>78,57 %</b>
		Pas du tout	0	0,00 %
19a	<b>Fatigue physique engendrée chez le patient par rapport au support papier (N=14)</b>	Beaucoup	0	0,00 %
		Un peu	3	21,43 %
		Très peu	5	35,71 %
		Pas du tout	<b>6</b>	<b>42,86 %</b>
19b	<b>Raisons (N=8)</b>	Fatigue visuelle	1	33,33 %
		Fatigue motrice (stylet)	2	66,67 %
		DM	<b>5</b>	-
20a	<b>Fatigue mentale engendrée chez le patient par rapport au support papier (N=14)</b>	Beaucoup	0	0,00 %
		Un peu	3	21,43 %
		Très peu	<b>6</b>	<b>42,86 %</b>
		Pas du tout	5	35,71 %
20b	<b>Raisons (N=9)</b>	Déconcentration	1	100,00 %
		DM	<b>8</b>	-

\* Abandon de l'évaluation du patient 1\_3 au set test d'Isaacs en raison d'un bug technique bloquant par là-même l'enregistrement de l'ensemble des tests réalisés par le patient

**Tableau 9a :** Description des abandons par test (notifications dans l'eCRF)

Tests	Nombre d'abandons	Refus du professionnel	Refus du patient	Raisons évoquées
Horloge	3	2	1	- Difficultés visuelles et motrices - Interférence main-tablette malgré le gant
T5M	1	1		- Anxiété du patient
TMT	0			
Zazzo	1		1	- Difficultés visuelles
Set test d'Isaacs	0			
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	

**Tableau 9b :** Description des abandons par patient (notifications dans l'eCRF)

Id patient	Test(s) abandonné(s)	Refus du professionnel	Refus du patient	Nombre de refus du professionnel	Nombre de refus du patient
24	Zazzo	NON	OUI	0	1
31	Horloge	OUI	NON	1	0
34	Horloge T5M	NON OUI	OUI NON	1	1
35	Horloge	OUI	NON	1	0
<b>Nombre total de refus</b>				<b>3</b>	<b>2</b>

### b) **Evaluation par le patient**

L'évaluation de THALIE par le patient a été réalisée sur la base d'un questionnaire bref dont les réponses des 14 patients sont résumées dans le **Tableau 10**.

Tous les patients (100,00%) ont été satisfaits de leur expérience avec l'outil (57,14% « très contents » et 42,86% « plutôt contents »). Neuf (9) d'entre eux (64,29%) ont déclaré n'avoir eu aucune inquiétude quant à l'utilisation de la tablette, 21,42% « très peu » et 14,29% « un peu ». Concernant les éventuelles difficultés rencontrées, les patients ont déclaré avoir rencontré « beaucoup » (28,57%), « un peu » (21,43%), « très peu » (21,43%) ou « pas du tout » (28,47%) de difficulté(s) de compréhension des consignes formulées par l'outil, « un peu » (38,46%), « très peu » (38,46%) ou « pas du tout » (23,08%) de difficulté(s) quant à l'utilisation du stylet et « beaucoup » (14,29%), « un peu » (7,14%), « très peu » (21,43%) ou « pas du tout » (57,14%) de difficulté(s) pour lire les informations inscrites sur la tablette.

**Tableau 10 :** Evaluation de THALIE par le patient (réponses au questionnaire de l'annexe 4 du protocole)

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage
1	<b>Satisfaction vis-à-vis de l'utilisation de la tablette (N=14)</b>		
	Totalement mécontent	0	0,00 %
	Plutôt mécontent	0	0,00 %
	Plutôt content	6	42,86 %
	Très content	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
2	<b>Inquiétude par rapport à l'utilisation de la tablette (N=14)</b>		
	Beaucoup	0	0,00 %
	Un peu	2	14,29 %
	Très peu	3	21,42 %
	Pas du tout	<b>9</b>	<b>64,29 %</b>
3	<b>Difficultés de compréhension des consignes (vocales) formulées par la tablette (N=14)</b>		
	Beaucoup	<b>4</b>	<b>28,57 %</b>
	Un peu	3	21,43 %
	Très peu	3	21,43 %
	Pas du tout	<b>4</b>	<b>28,57 %</b>
4	<b>Difficultés d'utilisation du stylet (N=14)</b>		
	Beaucoup	0	0,00 %
	Un peu	<b>5</b>	<b>38,46 %</b>
	Très peu	<b>5</b>	<b>38,46 %</b>
	Pas du tout	3	23,08 %
	DM	1	-
5a	<b>Difficultés pour lire les informations (N=14)</b>		
	Beaucoup	2	14,29 %
	Un peu	1	7,14 %
	Très peu	3	21,43 %
	Pas du tout	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
5b	<b>Raisons (N=6)</b>		
	Taille des caractères	<b>5</b>	<b>100,00 %</b>
	Police utilisée	0	0,00 %
	Affichage à l'écran	0	0,00 %
	Contraste	0	0,00 %
	Luminosité	0	0,00 %
	Ne sait pas	0	0,00 %
	DM	1	-

### 3.6.2. Evaluation de l'acceptabilité

Le critère principal d'acceptabilité est un critère composite basé sur les 4 critères décrits dans le **Tableau 11** mesurés à l'utilisation de l'outil dans le cadre d'une consultation neuropsychologique.

L'acceptation du format THALIE par le patient en termes de confort, aisance et satisfaction vis-à-vis de l'outil (critère 1) ainsi que sa compréhension des consignes formulées par THALIE (critère 2) ont été évaluées à partir des réponses des patients figurant dans le **Tableau 10** du paragraphe 3.6.1.b) et correspondant respectivement aux items 1,2 (critère 1) et 3 (critère 2) du questionnaire. Les 14 patients ayant signalé être « plutôt content » ou « très content » (item 1 du questionnaire) et n'avoir eu aucune, très peu ou peu d'inquiétude vis-à-vis de l'utilisation de la tablette (item 2 du questionnaire) remplissent le critère 1. Dans l'item 3, 10 patients n'ayant eu que peu, très peu ou pas du tout de difficulté ont été estimés en mesure de comprendre les consignes (critère 2 rempli), alors que 4 patients ont eu beaucoup de difficultés pour comprendre les consignes (critère 2 non rempli). Le critère 3 est fondé sur les notifications de refus décrites dans le **Tableau 9b** du paragraphe 3.6.1.a) qui montre un maximum d'1 refus par patient, le critère 3 (refus d'au moins 2 tests) n'est

ainsi rempli pour aucun patient. Pour la détermination du critère 4, est considéré le nombre de patients pour lesquels l'abandon d'au moins un test a été enregistré, ainsi 4 patients listés dans le **Tableau 9b** du *paragraphe 3.6.1.a*) remplissent ce critère.

L'acceptabilité est déterminée sur la base de ces 4 critères par le taux de patients remplissant les critères 1 et 2 (acceptation du format et compréhension des consignes) et ne remplissant ni le critère 3 ni le critère 4 (pas de refus de plus d'1 test et aucun abandon). Le taux d'acceptabilité de THALIE est ainsi évalué à 57,14%.

**Tableau 11 :** Evaluation de l'acceptabilité

Critère	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>C 1 - Acceptation du format THALIE par le patient en termes de confort, aisance et satisfaction vis-à-vis de l'outil</b>	Oui	<b>14</b>
	Non	0
<b>C2 - Compréhension des consignes vocales formulées par la tablette</b>	Oui	<b>10</b>
	Non	4
<b>C3 - Refus du patient d'au moins deux tests</b>	Oui	0
	Non	<b>14</b>
<b>C4 - Abandon de l'évaluation par le patient ou par le psychologue</b>	Oui	4
	Non	<b>10</b>
<b>Acceptabilité (score composite) :</b>		
Oui (C1 = oui ET C2 = oui ET C3 = non ET C4 = non)	<b>8</b>	<b>57,14 %</b>
Non (C1 = non OU C2 = non OU C3 = oui OU C4 = oui)	6	42,86 %

### 3.6.3. Comparaison entre les perceptions des patients et des professionnels

Les perceptions de l'outil par les patients et les professionnels, en termes de satisfaction, d'inquiétude des patients et de leurs difficultés vis-à-vis de l'utilisation de THALIE ont été comparées à partir des réponses à différents items des questionnaires patient (**Tableau 10**, § 3.6.1.b) et professionnel (**Tableau 8**, § 3.6.1.b). Les items des questionnaires concernés ont été regroupés en critères et les réponses ont été catégorisées en OUI ou NON (**Tableau 12a**). Les comparaisons entre les réponses des patients et des professionnels ont été réalisées à l'aide d'un tableau de contingence (**Tableau 12b**). Lorsque cela a été possible (effectif > 0 dans les catégories de réponses OUI ou NON par les professionnels de santé ou les patients ; critères 3 et 5), le coefficient Kappa de mesure de l'accord inter-juges sur des caractères qualitatifs a été utilisé pour mesurer l'intensité ou la qualité de l'accord réel entre les évaluations subjectives des professionnels et des patients.

D'un point de vue de leur satisfaction vis-à-vis de l'utilisation de THALIE (critère 1), les réponses des professionnels de santé, plutôt ou très insatisfaits de l'outil sur les 14 évaluations réalisées, sont totalement contradictoires avec celles des 14 patients, tous contents ou plutôt contents de leur expérience avec l'outil. Concernant le critère 2, l'absence d'inquiétude majeure manifestée par les patients (0 patient ayant manifesté « beaucoup » d'inquiétude) est en accord avec l'absence de modification majeure du comportement des patients observée par les professionnels (0 réponses « beaucoup » à l'item 17a du questionnaire du professionnel). Sur le critère 3, 4 patients ont estimé avoir eu beaucoup de difficulté à comprendre les consignes formulées par le logiciel et les

professionnels ont décidé de désactiver la synthèse vocale pour 6 patients (**Tableau 12a**). Selon le tableau de contingence (**Tableau 12b**), la synthèse vocale a été désactivée par le professionnel pour 6 patients n'ayant pas noté de difficulté majeure quant à sa compréhension. Le coefficient de Kappa (-0,52) conclut à un grand désaccord entre les patients et les professionnels sur ce critère. Sur le critère 4, la comparaison a été effectuée sur 13 patients pour lesquels l'information a été obtenue. Ces 13 patients n'ont signalé aucune difficulté majeure quant à l'utilisation du stylet (**Tableau 12a**), les professionnels en ont relevé sur 3 d'entre eux et aucune sur 10 d'entre eux, soit 10 réponses concordantes. Sur le critère 5, un excellent accord est obtenu (Kappa = 1) entre les perceptions des patients et professionnels avec une absence de difficulté majeure à lire les informations pour 12 patients, 2 patients ayant présenté une difficulté majeure. En synthèse des difficultés rencontrées, ont été évalués les taux de patients ayant rencontré au moins une difficulté (compréhension de la consigne ou utilisation du stylet ou pour lire les informations sur la tablette). Alors que 5 patients ont signalé au moins une difficulté majeure, les professionnels en ont relevé sur 10 patients, dont 7 n'ayant noté aucune difficulté majeure (**Tableau 12b**). Le coefficient Kappa (-0,14) conclut à un grand désaccord entre les perceptions des professionnels et des patients sur les difficultés rencontrées.

**Tableau 12a :** Description des perceptions des patients et des professionnels sur l'utilisation de THALIE

Critère (items des questionnaires concernés)	Patient (N=14)	Professionnel (N=14)
<b>Critère 1 : Satisfaction vis-à-vis de l'utilisation de la tablette</b> (Patient : item 1 Tableau 8 ; professionnel : item 12a Tableau 10)		
Totalement mécontent (insatisfait)	0	2
Plutôt mécontent (insatisfait)	0	<b>12</b>
Plutôt content (satisfait)	6	0
Très content (satisfait)	<b>8</b>	0
Oui (plutôt ou très content/satisfait)	<b>14</b>	0
Non (totalement ou très mécontent/insatisfait)	0	<b>14</b>
<b>Critère 2 : Inquiétude ou modification du comportement du patient par rapport à l'utilisation de la tablette</b> (Patient : item 2 Tableau 8 ; professionnel : item 17a Tableau 10)		
Beaucoup	0	0
Un peu	2	3
Très peu	3	<b>8</b>
Pas du tout	<b>9</b>	3
Oui (beaucoup)	0	0
Non (un peu, très peu ou pas du tout)	<b>14</b>	<b>14</b>
<b>Critère 3 : Difficultés de compréhension ou d'acceptation des consignes vocales formulées par la tablette</b> (Patient : item 3 Tableau 8 ; professionnel : item 2a Tableau 10)		
Beaucoup	<b>4</b>	6
Un peu	3	0
Très peu	3	0
Pas du tout	<b>4</b>	<b>8</b>
Oui (beaucoup)	4	6
Non (un peu, très peu ou pas du tout)	<b>10</b>	<b>8</b>
<b>Critère 4 : Difficultés d'utilisation du stylet</b> (Patient : item 4 Tableau 8 ; professionnel : item 14 Tableau 10)		
Beaucoup	0	3
Un peu	<b>5</b>	<b>7</b>
Très peu	<b>5</b>	1
Pas du tout	3	3
DM	1	<b>0</b>

Critère (items des questionnaires concernés)	Patient (N=14)	Professionnel (N=14)
Oui (beaucoup) Non (un peu, très peu ou pas du tout) DM	0 <b>13</b> 1	3 <b>11</b> 0
<b>Critère 5 : Difficultés pour lire les informations</b> (Patient : item 5a Tableau 8 ; professionnel : item 15 Tableau 10)		
Beaucoup Un peu Très peu Pas du tout	2 1 3 <b>8</b>	2 0 5 <b>7</b>
Oui (beaucoup) Non (un peu, très peu ou pas du tout)	2 <b>12</b>	2 <b>12</b>

**Tableau 12b :** Tableau croisé de la répartition des effectifs relatifs à la satisfaction et aux difficultés rencontrées par les patients, évaluées par le professionnel et par le patient

Côté Professionnel (N=14)	Côté patient (sur N=14)		Kappa <sup>(1)</sup>
	Oui	Non	
<b>Satisfaction, confort, aisance</b>			
<b>Critère 1 : Satisfaction vis-à-vis de l'utilisation de la tablette (N=14)</b>	0 <b>14</b>	0 0	-
Oui Non			
<b>Critère 2 : Inquiétude ou modification du comportement par rapport à l'utilisation de la tablette (N=14)</b>	0 0	0 <b>14</b>	-
Oui Non			
<b>Difficultés</b>			
<b>Critère 3 - Difficultés de compréhension ou d'acceptation des consignes formulées par la tablette (vocale) (N=14)</b>	0 <b>4</b>	<b>6</b> 4	-0.52
Oui Non			
<b>Critère 4 – Difficultés d'utilisation du stylet (N=13)</b>	0 0	3 <b>10</b>	-
Oui Non			
<b>Critère 5 - Difficultés pour lire les informations (N=14)</b>	2 0	0 <b>12</b>	<b>1.00</b>
Oui (au moins 1 réponse oui en critère 3, 4 ou 5) Non (aucune réponse oui en critères 3, 4 et 5)			
<b>Au moins une difficulté (consigne vocale, stylet, visualisation)</b>	3 2	<b>7</b> 2	-0,14
Oui Non			

<sup>(1)</sup> Interprétation de la valeur du coefficient Kappa :

< 0	Grand désaccord
0.00 – 0.20	Accord très faible
0.21 – 0.40	Accord faible
0.41 – 0.60	Accord moyen
0.61 – 0.80	Accord satisfaisant
0.81 – 1.00	Accord excellent

### 3.7. Analyse des critères d'efficience

L'efficience est évaluée à partir des 3 critères secondaires suivants :

- ✓ Effort engagé par le professionnel par rapport à un format classique papier/crayon
- ✓ Effort engagé par le patient par rapport à un format classique papier/crayon
- ✓ Temps d'évaluation par rapport à un format classique papier/crayon.

L'effort engagé par le patient et le professionnel ainsi que le temps de passation des tests ont été appréciés, en comparaison à un format classique papier/crayon, par le professionnel de santé et renseignés à l'issue de chaque séance de test sur les items 18, 11a et 7 du questionnaire du professionnel (voir § 3.6.1 a). Les réponses à ces items sont synthétisées dans le **Tableau 13a**.

Les professionnels ont estimé que la passation des tests avec THALIE était dans 100,00% des cas plus longue avec THALIE en comparaison avec un format papier (un « peu plus » dans 64,29% des cas et « beaucoup plus » dans 35,71%). Concernant l'effort engagé, ce format requiert de la part du professionnel un engagement plus important qu'un support papier/crayon dans 92,86% des cas (« un peu plus » et « beaucoup plus » dans respectivement 50,00% et 42,86% des cas). Selon les professionnels, l'utilisation de l'outil a requis un effort du patient « très peu supérieur » au format classique dans la majorité des cas (78,57%) des cas, « un peu » et « beaucoup » dans respectivement 14,29% et 7,14% des cas.

**Tableau 13 :** Tableau descriptif des critères d'efficience (items 7, 11a et 18 du questionnaire destiné au professionnel de santé)

N°	Item du questionnaire	Effectif (N=14)	Pourcentage
7	<b>Temps de passation par rapport à un support papier (N=14)</b>		
	Beaucoup plus	5	35,71 %
	Un peu plus	9	64,29 %
	Un peu moins	0	0,00 %
	Beaucoup moins	0	0,00 %
11a	<b>Effort engagé par le professionnel par rapport au support papier (N=14)</b>		
	Beaucoup plus	6	42,86 %
	Un peu plus	7	50,00 %
	Un peu moins	1	7,14 %
	Beaucoup moins	0	0,00 %
18	<b>Effort engagé par le patient par rapport au support papier (N=14)</b>		
	Beaucoup	1	7,14 %
	Un peu	2	14,29 %
	Très peu	11	78,57 %
	Pas du tout	0	0,00 %

### 3.8. Analyse des critères d'efficacité

L'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives a été évaluée à partir de l'analyse des scores obtenus aux tests proposés par l'outil, de la comparaison de leurs distributions par rapport au test de référence MMSE et de la détermination de la sensibilité et la spécificité des tests. L'analyse comparative a porté sur les scores bruts (analyse discriminative) et sur les scores normés (analyse centrée-réduite) pour les tests TMT, Zazzo et le set test d'Isaacs sur lesquels des normes de scores ont été établies.

### 3.8.1. Analyse descriptive des enregistrements des tests THALIE

Le **Tableau 14** décrit les enregistrements des tests réalisés avec THALIE en termes de nombre de données enregistrées, données aberrantes, données erronées, données manquantes, abandons et données conservées pour l'analyse. Les données enregistrées correspondent au nombre de patients pour lequel un score a été enregistré. Les données aberrantes sont des scores jugés impossibles tel que par exemple un score supérieur au score maximal possible. Ces données, inexploitable en termes de comparaison avec le test de référence et de scores normés ne sont pas conservées pour l'analyse de l'efficacité de THALIE. Les données ont été qualifiées d'erronées lorsque le score a été signalé comme faux par le professionnel de santé car différent du score calculé par ce dernier. Les données erronées ont été conservées pour l'analyse de l'efficacité de THALIE. Les abandons sont décrits le § 3.6.1.a et correspondent aux absences de scores enregistrés justifiées dans l'eCRF par un abandon **Tableaux 9a** et **9b**.

Un maximum de 13 enregistrements par test a été obtenu, les scores du patient 1\_3 n'ayant pu être enregistrés en raison d'un problème technique (voir § 3.6.1.a). Entre 7 et 13 scores ou sous-scores ont ainsi été enregistrés sur l'ensemble des 5 tests (7 pour le T5M différé, 10 pour le test de l'Horloge, 11 pour le T5M immédiat, 12 pour le TMT-B et le test de Zazzo, 13 pour le TMT-A et le set test d'Isaacs), un score aberrant ayant été obtenu sur les T5M immédiat et différé, portant les nombres de données conservées pour ces tests à 10 (T5M immédiat) et 6 (T5M différé). Des scores erronés ont été signalés sur les tests T5M, TMT-A et B, Zazzo et le set test d'Isaacs avec des taux d'erreurs compris entre 9,09% pour le T5M immédiat et 57,14% pour le T5M différé, les taux d'erreurs signalées pour les autres tests étant par ordre décroissant de 50,00% (Zazzo sur le temps), 41,67% (Zazzo pour les scores), 33,33% (TMT-B), 30,77% (Isaacs) et 23,8% (TMT-A).

**Tableau 14 :** Description des enregistrements des tests THALIE

	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>Horloge</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	10	71,43 %
dont Données aberrantes (sur N=10)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=10)	0	0,00 %
Données manquantes (sur N=14)	4	28,57 %
dont Abandons	3	21,43 % sur N=14 75,00% sur N=4 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>10</b>	<b>71,43 %</b>
<b>T5M immédiat</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	11	78,57 %
dont Données aberrantes (sur N=11)	1	9,09 %
dont Données erronées (sur N=11)	1	9,09 %
Données manquantes (sur N=14)	3	21,43 %
dont Abandons	1	7,14 % sur N=14 33,33 % sur N=3 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>10</b>	<b>71,43 %</b>
<b>T5M différé</b>		

	<b>Effectif (N=14)</b>	<b>Pourcentage</b>
Données enregistrées (sur N=14)	7	50,00 %
dont Données aberrantes (sur N=13)	1	14,29 %
dont Données erronées (sur N=13)	4	57,14 %
Données manquantes (sur N=14)	7	50,00 %
dont Abandons	1	7,14 % sur N=14 14,29 % sur N=7 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>6</b>	<b>42,86 %</b>
<b>TMT-A</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	13	92,86 %
dont Données aberrantes (sur N=13)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=13)	3	23,08 %
Donnée manquante (sur N=14)	1	7,14 %
dont Abandons	0	0,00 % sur N=14 0,00 % sur N=1 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>13</b>	<b>92,86 %</b>
<b>TMT-B</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	12	85,71 %
dont Données aberrantes (sur N=12)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=12)	4	33,33 %
Données manquantes (sur N=14)	2	14,29 %
dont Abandons	0	0,00 % sur N=14 0,00 % sur N=2 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>12</b>	<b>85,71 %</b>
<b>Zazzo (temps)</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	12	85,71 %
dont Données aberrantes (sur N=12)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=12)	6	50,00 %
Données manquantes (sur N=14)	2	14,29 %
dont Abandons	1	7,14 % sur N=14 50,00 % sur N=2 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>12</b>	<b>85,71 %</b>
<b>Zazzo (scores)</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	12	85,71 %
dont Données aberrantes (sur N=12)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=12)	5	41,67 %
Données manquantes (N=14)	2	14,29 %
dont Abandons	1	7,14 % sur N=14 50,00 % sur N=2 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>12</b>	<b>85,71 %</b>

	Effectif (N=14)	Pourcentage
<b>Isaacs – 4 catégories</b>		
Données enregistrées (sur N=14)	13	92,86 %
dont Données aberrantes (sur N=13)	0	0,00 %
dont Données erronées (sur N=13)	4	30,77 %
Données manquantes (sur N=14)	1	7,14 %
dont Abandons	0	0,00 % sur N=14 0,00 % sur N=2 DM
<b>Données conservées (sur N=14)</b>	<b>13</b>	<b>92,86 %</b>

**Légende :**

- *Données aberrantes : scores impossibles. Les données aberrantes, inexploitable en termes de comparaison avec le test de référence et de scores normés ne sont pas conservées pour l'analyse de l'efficacité de THALIE*
- *Données erronées : données définies comme erronées par les professionnels de santé dans leurs commentaires (scores différents du score calculé par le professionnel). Ces données sont conservées pour l'analyse de l'efficacité de THALIE.*

**3.8.2. Comparaison des scores THALIE vs MMSE****a) Analyse discriminative**

Les résultats des scores obtenus avec les tests THALIE sont décrits en **annexe 2**. En absence de possibilité d'interpréter les coefficients de variation (CV), tous très élevés, l'analyse discriminative a porté sur :

- ✓ Le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon pour tester l'hypothèse selon laquelle la distribution des scores bruts de performance (moyenne, écart-type) est la même entre les tests THALIE d'une part et le test de référence MMSE d'autre part.
- ✓ Des analyses de corrélation (Rho de Spearman) entre les scores bruts obtenus aux tests THALIE et le test de référence MMSE.

Les résultats de l'analyse sont décrits dans le **Tableau 15**.

Aucune différence significative entre les distributions des scores aux tests THALIE et celle des scores au test de référence MMSE n'a pu être conclue par le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon. L'analyse de corrélation de Spearman montre une corrélation significative avec les scores MMSE d'au moins une variable de 4 tests THALIE : T5M (total de rappels immédiats), TMT (nombre d'erreurs de persévération), Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et Isaacs (nombre de mots produits en 60s), aucune corrélation n'ayant été obtenue avec le test de l'Horloge.

Les mêmes résultats sont obtenus sur les données centrées-réduites.

**Tableau 15 :** Analyse comparative des scores THALIE vs MMSE

Tests Thaliev vs. MMSE	Rho de Spearman		Wilcoxon	
	R	P	Z	P
<b>Horloge</b>				
Temps (N=10)	-0,09	NS	0,36	NS
Score total (N=10)	0,40	NS	0,15	NS
<b>T5M</b>				
Rappel Libre Immédiat (RLI) (N=10)	0,57	NS	1,07	NS
Rappel Indiqué Immédiat (RII) (N=10)	0,10	NS	0,25	NS
Total Rappels Immédiats (RI) (N=10)	<b>0,74</b>	<b>&lt;.05</b>	0,66	NS

Tests Thalie vs. MMSE	Rho de Spearman		Wilcoxon	
	R	P	Z	P
Rappel Libre Différé (RLD) (N=6)	-	-	1,15	NS
Rappel Indiqué Différé (RID) (N=6)	-0,69	NS	0,73	NS
Total Rappels Différés (RD) (N=6)	-0,69	NS	0,73	NS
Score total (RI+RD) (N=6)	0,00	NS	0,31	NS
Total Rappels Libres (RLI+RLD) (N=6)	0,46	NS	0,10	NS
Score Total Pondéré (N=6)	0,12	NS	0,31	NS
Taux oubli (%) (N=6)	0,69	NS	0,73	NS
<b>TMT</b>				
TMT-A Nb déplacements (N=13)	0,31	NS	0,10	NS
TMT-A Temps (N=13)	-0,10	NS	0,31	NS
TMT-B Nb déplacements (N=12)	0,57	NS	0,23	NS
TMT-B Temps (N=12)	0,07	NS	0,15	NS
TMT-B erreurs persévération (N=12)	<b>-0,58*</b>	<b>&lt;.05</b>	0,08	NS
<b>Zazzo</b>				
Temps (N=12)	0,46	NS	0,16	NS
Nb corrects (N=12)	<b>0,75</b>	<b>&lt;.01</b>	0,08	NS
Nb incorrects (N=12)	-0,30	NS	0,00	NS
<b>Set Test Isaacs</b>				
Nb Corrects 15s (N=13)	0,42	NS		
Nb Corrects 30s (N=13)	0,44	NS		
Nb Corrects 60s (N=13)	<b>0,64</b>	<b>&lt;.05</b>	0,45	NS
Nb Répétitions 15s (N=13)	0,18	NS		
Nb Répétitions 30s (N=13)	-0,01	NS		
Nb Répétitions 60s (N=13)	-0,37	NS	0,10	NS
Nb Intrusions 15s (N=13)	-0,27	NS		
Nb Intrusions 30s (N=13)	-0,02	NS		
Nb Intrusions 60s (N=13)	-0,01	NS	0,03	NS

\* Valeur négative car corrélation inversée entre des scores basés sur un nombre d'erreurs (TMT) et sur un nombre de bonnes réponses (MMSE)

### b) **Analyse de répartition et de sensibilité**

Pour les tests TMT, Zazzo et le set test d'Isaacs sur lesquels des normes de scores ont été établies, les scores normés obtenus à partir de l'**annexe 1** en termes de répartition en quartiles (Q1, Q2 et Q3) ont été comparés aux scores normés obtenus au MMSE.

La répartition des effectifs sur les quartiles des tests THALIE a été comparée à celle obtenue au MMSE pour vérifier l'homogénéité des distributions et évaluer la sensibilité et la spécificité des tests (**Tableau 16**).

Selon le test de Khi<sup>2</sup>, des distributions identiques à celle du MMSE ont été obtenues avec les scores des tests TMT-B (nombre d'erreurs de persévération ; p<0,5), Zazzo (nombre de signes corrects barrés ; p<0,5) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s ; p<0,1). En termes de sensibilité, des valeurs supérieures à 0,50 ont été obtenues pour les tests TMT-B (déplacements : 0,90 ; erreurs de persévération : 1,00), Zazzo (nombre de signes corrects barrés : 0,70 ; temps : 0,90) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s : 0,64) avec une spécificité égale à 1,00 pour le test de Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s), de 0,50 pour TMT-B déplacements et erreurs de persévération, une spécificité de 0,00 ayant été obtenue avec le test de Zazzo sur le temps.

**Tableau 16 :** Analyse comparative des distributions des scores THALIE vs MMSE

Tableau de contingence						Khi <sup>2</sup>	Sensibilité / spécificité
<b>TMT</b>							
<b>(N=13)</b>	<b>TMT-A Déplacements</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	2,02 (ddl=1), NS	Sensibilité = 0.55 Spécificité = 1 VPP = 1 VPN = 0.29
< Q1	6	-	-	5	11		
> Q3	0	-	-	2	2		
Total	6	-	-	7	13		
<b>(N=13)</b>	<b>TMT-A Temps</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	6,41 (ddl=3), NS	Sensibilité = 0.55 Spécificité = 0.50 VPP = 0.86 VPN = 0.20
< Q1	6	0	3	2	11		
> Q3	1	1	0	0	2		
Total	7	1	3	1	13		
<b>(N=12)</b>	<b>TMT-B Déplacements</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	1,92 (ddl=1), NS	<b>Sensibilité = 0.90</b> Spécificité = 0.50 VPP = 0.90 VPN = 0.50
< Q1	9	-	1	-	10		
> Q3	1	-	1	-	2		
Total	10	-	2	-	12		
<b>(N=12)</b>	<b>TMT-B Temps</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	4,80 (ddl=3), NS	Sensibilité = 0.50 Spécificité = 1 VPP = 1 VPN = 0.29
< Q1	5	2	2	1	10		
> Q3	0	2	0	0	2		
Total	5	4	2	1	12		
<b>(N=12)</b>	<b>TMT-B Erreurs Persévération</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	5,45 (ddl=1), <b>P&lt;.05</b>	<b>Sensibilité = 1</b> Spécificité = 0.50 VPP = 0.91 VPN = 1
< Q1	10	-	-	0	10		
> Q3	1	-	-	1	2		
Total	11	-	-	1	12		
<b>Zazzo</b>							
<b>(N=12)</b>	<b>Zazzo correct</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	6,60 (ddl=2), <b>P&lt;.05</b>	<b>Sensibilité = 0.70</b> Spécificité = 1 VPP = 1 VPN = 0.4
< Q1	7	0	-	3	10		
> Q3	0	1	-	1	2		

Tableau de contingence						Khi <sup>2</sup>	Sensibilité / spécificité
Total	7	1	-	4	12		
<b>(N=12)</b>	<b>Zazzo temps</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	0,22 (ddl=1), NS	<b>Sensibilité = 0.90</b> Spécificité = 0 VPP = 0.82 VPN = 0
< Q1	9	1	-	-	10		
> Q3	2	0	-	-	2		
Total	11	1	-	-	12		
<b>Zazzo</b>							
<b>(N=13)</b>	<b>Set Test Isaacs 4 catégories correct 15s</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	2,76 (ddl=2), NS	Sensibilité = 0.45 Spécificité = 1 VPP = 1 VPN = 0.25
< Q1	5	2	-	4	11		
> Q3	0	0	-	2	2		
Total	5	2	-	6	13		
<b>(N=13)</b>	<b>Set Test Isaacs 4 catégories correct 60s</b>						
<b>MMSE</b>	<b>&lt; Q1</b>	<b>Q1-Q2</b>	<b>Q2-Q3</b>	<b>&gt; Q3</b>	<b>Total</b>	13,00 (ddl=3), <b>P&lt;.01</b>	<b>Sensibilité = 0.64</b> Spécificité = 1 VPP = 1 VPN = 0.33
< Q1	7	2	2	0	11		
> Q3	0	0	0	2	2		
Total	7	2	2	2	13		

### 3.8.3. Evaluation de la reconnaissance vocale

L'efficacité de la synthèse vocale a été évaluée sur le Set Test d'Isaacs (catégorie couleurs), pour lequel ont été enregistrés les scores obtenus par cotation automatique (par système de reconnaissance vocale des mots produits par le patient) et cotation manuelle (reconnaissance des mots par le professionnel de santé). Sur 13 tests réalisés, les cotations manuelles ont effectivement été enregistrées pour 5 patients (**Tableau 17**) sur lesquels l'analyse a ainsi été effectuée.

Le **Tableau 18** et la **Figure 2** montrent une augmentation importante des nombres de mots corrects, répétitions et intrusions reconnus par cotation automatique (reconnaissance vocale) au fil du temps, avec une différence nette de cette évolution par rapport à la cotation manuelle, ces nombres devenant très supérieurs au temps 60s par rapport à la cotation manuelle. Un effet de la condition (automatique ou manuelle) sur le score a été recherché par un test ANOVA en mesures répétées à deux facteurs : facteurs « conditions » (à 2 modalités : automatique versus manuel) et facteurs « temps » (à 3 modalités : 15s, 30s et 60s) sur les différents scores du test (nombres de mots corrects, d'intrusions et de répétitions). Les tests sur l'évolution des nombres de mots corrects et de répétitions confirment une différence significative entre les cotations automatique et manuelle, l'analyse n'ayant pu être réalisée sur les nombres d'intrusions en raison de l'absence de dispersion pour le nombre moyen d'intrusions en cotation manuelle.

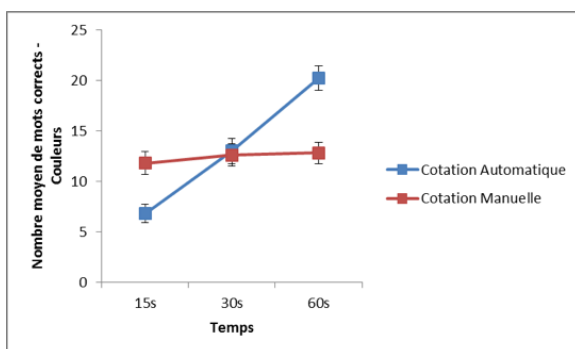
**Tableau 17 :** Description des cotations manuelle et automatique enregistrées pour le set test d’Isaacs (catégories couleurs)

N=14	Cotation automatique	Cotation manuelle
Données complètes	5	<b>13</b>
Données manquantes	<b>9</b>	1
Données aberrantes	-	-
Abandons	-	-
Données erronées	1	2

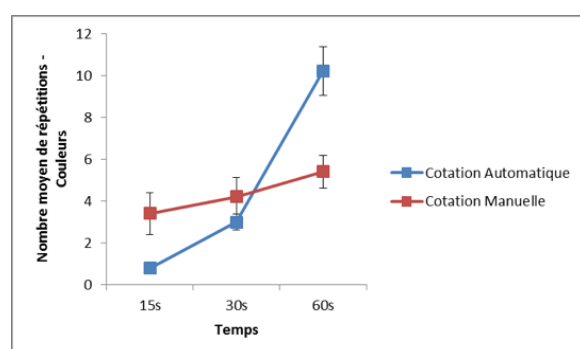
**Tableau 18 :** Analyse comparative des cotations automatiques et manuelles

N=5	Cotation automatique	Cotation manuelle	ANOVA en mesures dispersées
<b>Corrects</b>			
15s (moyenne ± e.t.)	6,8 (± 2,10)	11,8 (± 2,58)	F(2,8) = 6,10, <b>P&lt;.05</b>
30s (moyenne ± e.t.)	13 (± 2,76)	12,6 (± 2,40)	
<b>60s (moyenne ± e.t.)</b>	<b>20,2 (± 2,74)</b>	<b>12,8 (± 2,42)</b>	
<b>Répétitions</b>			
15s (moyenne ± e.t.)	0,8 (± 0,37)	3,4 (± 2,23)	F(2,8) = 8,57, <b>P&lt;.05</b>
30s (moyenne ± e.t.)	3,0 (± 0,84)	4,2 (± 2,06)	
<b>60s (moyenne ± e.t.)</b>	<b>10,2 (± 2,60)</b>	<b>5,4 (± 1,75)</b>	
<b>Intrusions</b>			
15s (moyenne ± e.t.)	1,4 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	-
30s (moyenne ± e.t.)	4,4 (± 0,0)	0,0 (± 0,0)	
<b>60s (moyenne ± e.t.)</b>	<b>9,8 (± 0,0)</b>	<b>0,2 (± 0,0)</b>	

**Figure 2 :** Représentations graphiques du nombre moyen (± e.t.) de mots corrects (a), répétitions (b) et intrusions (c) produits au Set Test d’Isaacs pour la catégorie “couleurs” en fonction du Temps (15s, 30s et 60s) et du Type de Cotation (automatique et manuelle).



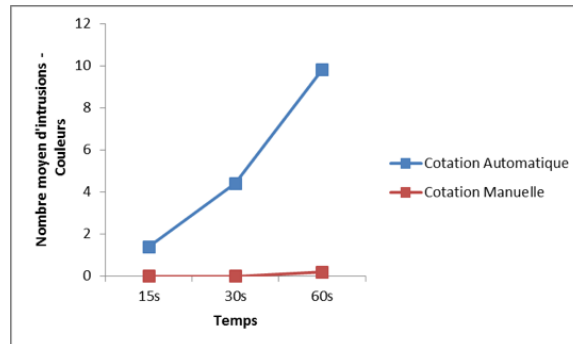
**Figure 2a :** Représentation graphique du nombre moyen (±



**Figure 2b :** Représentation graphique du nombre moyen (±

e.t.) de mots corrects produits au Set Test d'Isaacs pour la catégorie "couleurs" en fonction du Temps (15s, 30s et 60s) et du Type de Cotation (automatique et manuelle).

e.t.) de répétitions produites au Set Test d'Isaacs pour la catégorie "couleurs" en fonction du Temps (15s, 30s et 60s) et du Type de Cotation (automatique et manuelle).



**Figure 2c :** Représentation graphique du nombre moyen ( $\pm$  e.t.) d'intrusions produites au Set Test d'Isaacs pour la catégorie "couleurs" en fonction du Temps (15s, 30s et 60s) et du Type de Cotation (automatique et manuelle).

### 3.9. Sécurité

Aucun évènement indésirable n'a été enregistré au cours de la recherche.

## 4. Discussion et conclusion

Cette étude pilote de faisabilité a été menée en vue d'évaluer en pratique clinique l'acceptabilité, l'efficacité et l'efficience de THALIE dans un contexte de suivi des troubles cognitifs de patients présentant une démence de type Alzheimer ou maladie apparentée. Quatorze (14) patients, 10 femmes (71,43%) et 4 hommes (28,57%) avec un âge moyen de ( $91,07 \pm 3,38$ ) ans ont été inclus dans 3 EHPAD situés en zone rurale ou périurbaine. Sur le plan cognitif, la population est composée de patients présentant des troubles de stades léger (42,86% ; 6 patients) à modéré (57,14% ; 8 patients) avec un score MMSE moyen de ( $19,50 \pm 9,06$ ) et se situe en majorité (85,71% ; 12 patients) à un niveau de performance inférieur au 25<sup>ème</sup> percentile (Q1) de la population générale. Les patients ont été suivis par 3 psychologues exerçant dans les 3 centres investigateurs de l'étude et les données nécessaires à l'évaluation du critère principal ont été obtenues pour les 14 patients inclus dans l'étude.

Sur les 14 évaluations cognitives ainsi réalisées avec le logiciel THALIE, le taux d'acceptabilité est de 57,14%, soit 8 évaluations ayant rempli les 4 critères suivants : patients satisfaits, n'ayant pas ou peu manifesté d'inquiétude vis à vis de l'outil (critère 1), n'ayant pas rencontré de difficultés majeures de compréhension des consignes formulées par THALIE (critère 2), n'ayant pas refusé plus d'un test THALIE (critère 3), et pour lesquels l'évaluation n'a été abandonnée ni à l'initiative du psychologue ni à celle du patient (critère 4). Les critères 1, 3 ont été remplis pour la totalité des patients (100,00%), ainsi 6 patients (42,86%) ont rencontré une difficulté majeure dans la compréhension des consignes (4 patients ; 28,57%) et/ou ont abandonné au moins 1 test THALIE (4 patients ; 28,57%). Un total de 5 abandons a été enregistré dont 3 (21,43%) à l'initiative du psychologue et 2 (14,28%) par refus du patient, les 2 patients ayant chacun refusé un test THALIE.

L'analyse de l'acceptabilité et des impacts en termes d'effort et de santé des patients, a été complétée par une analyse croisée des réponses des patients et des professionnels. Du côté des patients, ce format numérique a enregistré un excellent taux de satisfaction de 100,00% (57,14% « très contents » et 42,86% « plutôt contents ») devant lequel ils n'ont par ailleurs pas manifesté

d'inquiétude majeure (« aucune », « très peu » ou « peu » de difficultés), tel que cela a été confirmé par les professionnels de santé qui n'ont pas, de leur côté, relevé de modification majeure du comportement de leur patient devant l'outil. En termes de compréhension des consignes vocales formulées par THALIE, seuls 4 patients (28,57%) ont signalé une difficulté majeure, 10 n'ayant signalé « aucune », « très peu » ou « peu » de difficulté. Néanmoins, sur les 10 patients n'ayant pas signalé de difficulté majeure, la synthèse vocale a été désactivée pour 6 d'entre eux, suggérant la possibilité d'un biais dans l'évaluation de ce critère mesuré pour l'évaluation du critère principal par le seul questionnaire patient. Ainsi, on ne peut exclure une éventuelle sous-évaluation par le patient de ses difficultés (ou qu'il n'a pas osé manifester), difficultés perçues par le psychologue et susceptibles d'avoir amené ce dernier à désactiver la synthèse vocale ou encore, une sous-évaluation *a posteriori* du patient, causée justement par le fait que la synthèse vocale ait été désactivée au cours de l'évaluation. *A contrario*, le professionnel aurait pu de son côté surévaluer la difficulté de son patient, motivant sa décision de désactiver la synthèse vocale, ou encore désactiver cette dernière en raison de son insatisfaction vis-à-vis de cette fonctionnalité (qui a été jugée à 100,00% insatisfaisante). Concernant les autres difficultés susceptibles d'être rencontrées avec ce format numérique, les perceptions des patients et des professionnels sont concordantes et selon leurs avis croisés, aucune difficulté majeure n'a été rencontrée pour l'utilisation du stylet chez 10 patients (3 cas de difficulté majeure notifiés par les professionnels et 0 par les patients sur 13 réponses obtenues) et pour lire les informations graphiques chez 12 patients (2 cas de difficulté majeure notifiés par les professionnels et les patients – Kappa = 1). Ces deux dernières difficultés, lorsqu'elles ont été majeures, ont motivé l'abandon des tests graphiques (4 abandons sur les 5 abandons enregistrés) tels que le test de l'horloge (3) et le test de Zazzo (1). Dans la majorité des cas (85,71%), le professionnel n'a pas noté de gêne du patient vis-à-vis du microphone, seule une très légère gêne ayant été relevée chez 14,29% des patients. Selon les professionnels, l'utilisation de l'outil n'a requis dans la majorité des cas (78,57%) un effort du patient que « très peu » supérieur au format classique (« un peu » et « beaucoup » dans respectivement 14,29% et 7,14% des cas). Les professionnels n'ont pas noté d'impact majeur sur la santé des patients et aucun évènement indésirable n'a été notifié durant l'étude. Dans certains cas, une légère fatigue physique du patient (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 35,71%) et/ou mentale (« un peu » : 21,43% ou « très peu » : 42,86%) ont été observées, aucun de ces cas n'ayant justifié une interruption de l'évaluation. Trois (3) cas de déconcentration du patient ont également été notifiés, sans qu'ils n'aient non plus justifié un abandon de l'évaluation. Seul 1 cas d'anxiété au cours de la réalisation du T5M a conduit à l'abandon de ce test sur décision du professionnel.

A l'inverse des patients, les professionnels ont été à 100,00% insatisfaits de THALIE (85,71% « plutôt insatisfaits » et 14,29% « totalement insatisfaits »). Sur les 10 raisons fournies, cette insatisfaction a été attribuée à des problèmes techniques (70,00% - 7 cas) ou à une déconcentration du patient (30,00% - 3 cas). L'analyse des différentes réponses au questionnaire destiné aux professionnels révèle une insatisfaction quant aux fonctionnalités proposées par THALIE telles que la synthèse vocale ou la cotation des exercices en cours des tests, désactivée (pour la synthèse vocale) ou non utilisée (cotation automatique) dans 42,86% des cas et jugées insatisfaisantes dans 100,00% des cas où elle a été utilisée. La synthèse vocale a été jugée dans 80,00% des cas trop monotone et/ou trop rapide, quant à la cotation automatique, les psychologues ont estimé qu'elle ne répondait pas à leur besoin, constituait pour eux une perte de temps, préférant une cotation *a posteriori* et ont également notifié un manque de confiance dans la cotation automatique. Des difficultés ont également été rencontrées dans l'utilisation de la fonction d'enregistrement (63,64%) et pour re-visionner les mots prononcés par le patient après le test (71,63%), la réécoute de ces mots n'ayant par contre pas causé de difficulté dans 64,29% des cas. Les causes d'insatisfaction des professionnels peuvent également être corrélées à l'absence d'efficacité de l'outil dans leur pratique. En effet, les psychologues ont estimé que la

passation des tests avec THALIE était dans 100,00% des cas plus longue avec THALIE en comparaison avec un format papier et que ce format numérique avait requis de leur part un engagement plus important dans 92,86% des cas. Néanmoins, malgré cette insatisfaction, à la question sur la pertinence d'une intégration de l'outil dans leur pratique, les professionnels ont répondu à 42,86% « pourquoi pas » et parmi les « contre » seulement 21,43% ont été « complètement contre ». Ainsi, une amélioration de l'outil en termes de performances technique, d'interfaces et de fonctionnalités pourrait en permettre une acceptation par les professionnels de santé.

L'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives a été évaluée à partir de l'analyse des scores obtenus aux tests proposés par l'outil, de la comparaison de leurs distributions par rapport au test de référence MMSE et de la détermination de la sensibilité et la spécificité des tests. Un maximum de 13 enregistrements par test a été obtenu, la totalité des scores d'un patient n'ayant pu être enregistrée en raison d'un problème technique général survenu en fin d'évaluation de ce patient. Entre 7 et 13 scores ou sous-scores ont ainsi été enregistrés sur l'ensemble des 5 tests (7 pour le T5M différé, 10 pour le test de l'Horloge, 11 pour le T5M immédiat, 12 pour le TMT-B et le test de Zazzo, 13 pour le TMT-A et le set test d'Isaacs). Exception faite des 5 abandons décidés par les patients ou les psychologues et décrits dans les paragraphes ci-dessus, les raisons majeures de non enregistrement des scores ont été des bugs techniques, rencontrés notamment sur le T5M différé, sur lequel le logiciel a montré une grande instabilité. Ainsi, excepté pour le T5M différé, une complétude satisfaisante (71 à 85%) pour l'ensemble des tests a été obtenue. De nombreuses erreurs de cotations ont été signalées par les professionnels sur les tests T5M, TMT-A et B, Zazzo et le set test d'Isaacs avec des taux d'erreurs compris entre 9,09% pour le T5M immédiat et 57,14% pour le T5M différé, les taux d'erreurs signalées pour les autres tests étant par ordre décroissant de 50,00% (Zazzo sur le temps), 41,67% (Zazzo pour les scores), 33,33% (TMT-B), 30,77% (Isaacs) et 23,8% (TMT-A). Des scores jugés aberrants, car supérieurs au score maximal possible, ont également été enregistrés sur le T5M (1 en T5M immédiat et 1 en T5M différé). L'analyse de corrélation de Spearman montre une corrélation significative avec les scores MMSE d'une variable de 4 tests THALIE : T5M (total de rappels immédiats), TMT (nombre d'erreurs de persévération), Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et Isaacs (nombre de mots produits en 60s), aucune corrélation n'ayant été obtenue avec le test de l'Horloge. Selon le test de Khi<sup>2</sup>, des distributions identiques à celle du MMSE ont été obtenues avec les scores des tests TMT-B (nombre d'erreurs de persévération ;  $p < 0,5$ ), Zazzo (nombre de signes corrects barrés ;  $p < 0,5$ ) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s ;  $p < 0,1$ ). En termes de sensibilité, des valeurs supérieures à 0,50 ont été obtenues pour les tests TMT-B (déplacements : 0,90 ; erreurs de persévération : 1,00), Zazzo (nombre de signes corrects barrés : 0,70 ; temps : 0,90) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s : 0,64) avec une spécificité égale à 1,00 pour le test de Zazzo (nombre de signes corrects barrés) et le set test d'Isaacs (mots produits en 60s), de 0,50 pour TMT-B déplacements et erreurs de persévération, une spécificité de 0,00 ayant été obtenue avec le test de Zazzo sur le temps. En l'absence de normes existantes sur le test de l'Horloge, le test de Khi<sup>2</sup> ainsi que la mesure de sa sensibilité n'ont pu être réalisés. Malgré une corrélation de Spearman significative pour le T5M immédiat, l'efficacité du T5M s'est avérée totalement insuffisante en raison d'une grande instabilité logicielle, d'absence de fiabilité dans les rappels et/ou dans la reconnaissance des mots produits et d'un taux d'erreurs dans les scores très élevé. Des résultats encourageants ont été cependant obtenus avec les tests de Zazzo, d'Isaacs et le TMT, malgré des taux d'erreurs de cotation signalées par les professionnels non négligeables. Sur les tests graphiques (test de l'horloge, de Zazzo ou TMT), certaines erreurs peuvent être reliées à une interférence de l'interface tactile. Ainsi, des difficultés pour lire les informations ou d'utilisation du stylet peuvent faire perdre du temps au patient parce qu'il a du mal à pointer sur le signe cible, biaisant de ce fait les scores sur les temps sur lesquels les moins bonnes performances ont été d'une

manière générale obtenues. Les scores sur les productions peuvent quant à eux être biaisés par des impressions parasites, un défaut d'enregistrement de la production du patient ou encore un effacement de cette production en raison d'un double pointage d'un signe cible par le patient tel que cela a été rencontré avec le test de Zazzo. Les professionnels ont également signalé des impressions parasites causées lors de l'utilisation du stylet par l'appui de la main du patient sur la tablette, malgré l'utilisation du gant prévu pour limiter ce risque identifié durant la phase d'usage. Ce risque, susceptible de perturber le patient durant sa production graphique et d'interférer sur la cotation des tests graphiques n'est ainsi pas complètement levé par l'utilisation de ce gant et une autre solution devra donc être trouvée. Sur le set test d'Isaacs, la reconnaissance vocale s'est avérée inefficace et la cotation manuelle a été nécessaire dans l'ensemble des évaluations.

En tant qu'étude pilote, la principale limite de cette étude réside dans le faible effectif et le nombre de patients attendu (20) n'a pas été atteint dans la durée fixée de l'étude. Néanmoins, la population couvrant une large gamme de scores MMSE (13 à 29) est relativement représentative de la population cible de THALIE et le taux de complétude des questionnaires (100% côtés patients et professionnels) ainsi que les nombreux commentaires des professionnels recueillis ont permis une bonne évaluation de l'acceptabilité de THALIE (objectif principal de l'étude), des difficultés rencontrées et de tirer un nombre important d'informations sur les limites de l'outil à ce stade de développement ainsi que les améliorations à apporter.

En conclusion, cette étude pilote a montré une excellente acceptation de ce nouveau format numérique d'évaluation des troubles cognitifs par les patients, tous ayant été satisfaits de leur expérience avec THALIE. Aucun impact physiologique ou physique majeur sur le patient n'a été observé lors de l'utilisation de THALIE. Cependant, à ce stade de développement, les interfaces proposées sont susceptibles de poser des difficultés aux patients pour la réalisation des tests et peuvent dans certains cas amener à l'abandon du test. Les professionnels ont de leur côté été insatisfaits de l'outil, les principales causes d'insatisfaction étant un manque de fiabilité et d'efficacité de l'outil dans le déroulement et la cotation des tests. Bien qu'une sensibilité satisfaisante ait été obtenue sur certains sous-scores des tests TMT, Zazzo et Isaacs, l'efficacité de THALIE à mesurer des fonctions cognitives reste à ce jour à perfectionner. Une amélioration de l'outil en termes d'interfaces et de performances est ainsi à ce jour nécessaire pour une acceptation par les professionnels de santé et l'intégration de l'outil dans la pratique clinique.

## 5. Abréviations

ANSM	AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT
ARC	ATTACHE DE RECHERCHE CLINIQUE
CCP	COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
CNIL	COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES
CRF	CLINICAL REPORT FORM (CAHIER D'OBSERVATION)
CSP	CODE DE LA SANTE PUBLIQUE
CV	COEFFICIENT DE VARIATION
DM	DONNEE MANQUANTE
eCRF	CRF ELECTRONIQUE
EHPAD	ETABLISSEMENT D'HEBERGEMENT POUR PERSONNES AGEES DEPENDANTES
E.T.	ECART TYPE
HAS	HAUTE AUTORITE DE SANTE
IQ	INTER QUARTILE
MMSE	MINI MENTAL STATE EXAMINATION

MoCA	MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT
TEC	TECHNICIEN D'ÉTUDES CLINIQUES
T5M	TEST DES CINQ MOTS
TMT	TRAIL MAKING TEST

## 6. Ethique

Cette recherche a été soumise au CPP Sud-Est VI. Après un premier avis demandant que l'information et la signature du consentement soient réalisées pour tous les patients, quel que soit leur statut juridique, en présence d'une aide adaptée (proche, personne de confiance ou représentant légal le cas échéant), les corrections effectuées en ce sens ont conduit à un avis favorable émis le 21/11/2017.

Les patients (et/ou leur représentant légal, selon leur statut de protection juridique le cas échéant), ont été informés oralement et par écrit des objectifs, modalités, contraintes, risques et bénéfices quant à leur participation à la recherche, la nature et l'utilisation prévue des données. Ont également été précisés les droits de retrait du consentement ainsi que les droits relatifs aux données concernant les participants en conformité avec la méthode de référence MR-001 dans sa version en vigueur en date de la recherche. Les patients ont été inclus dans l'étude après signature d'un consentement éclairé. L'information et la signature du consentement ont été réalisées en présence d'une aide adaptée (proche, personne de confiance ou représentant légal le cas échéant).

La recherche a obtenu l'autorisation de l'ANSM le 08/11/2017 et été conduite en conformité avec la réglementation française en vigueur (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux « Recherches impliquant la personne humaine ») et les Bonnes Pratiques Cliniques selon la norme européenne relative aux dispositifs médicaux (ISO EN 14155).

## 7. Investigateurs et structures administratives

Cette étude est promue par la société SIMSOFT HEALTHCARE, fabricant du dispositif médical THALIE et pilotée par Mme Sylvie Poulette.

### **Investigateurs et co-investigateurs :**

L'étude a été réalisée dans 3 EHPAD centres investigateurs.

L'investigateur coordonnateur, est le Dr. Le Brun, médecin coordonnateur de l'EHPAD La Mémoire des Ailes de Marcheprime (33380).

Dans chaque centre investigateur, le suivi des patients a été assuré par les psychologues habilités à réaliser le suivi cognitif des patients hébergés dans les centres. En tant que non médecins, ces psychologues sont intervenus sous la responsabilité du médecin investigateur qui les a autorisés à codiriger la recherche en conformité avec l'alinéa 2 de l'article L1121-3 du CSP.

### **Support investigateur :**

Dans chaque centre, un support investigateur a été assuré par la mise à disposition d'une TEC par la société ITwell.

**Le contrôle qualité** de l'étude a été assuré par une ARC missionnée par la société QualiWell. Les procédures utilisées pour l'activité de monitoring seront celles de QUALIWELL.

### **Data management :**

La gestion de l'eCRF et le data management ont été réalisés par la société Easy-CRF en sous-traitance de la société QualiWell.

**L'analyse statistique** a été réalisée sous la responsabilité de Mme Véronique Lespinet-Najib - IMS (UMR 5218).

<b>Promoteur</b> <b>SIMSOFT HEALTHCARE</b> (pour SimSoft 3D SAS) Représentant : André Joly Adresse : 815 La Pyrénéenne, 31670 LABEGE	<b>Médecin coordonnateur</b> <b>Dr. Le Brun</b> Adresse : EHPAD La Mémoire des Ailes 5 rue Elise Deroche, 33380 MARCHEPRIME
<b>Gestion logistique</b> <b>ITWELL</b> Représentant : Caroline Delattre Adresse : 3 place Léon DUGUIT, 33800 BORDEAUX	<b>Contrôle qualité</b> <b>Qualiwell</b> Représentant : Catherine Argillier Adresse : 114 B rue Michel Ange, 75016 PARIS
<b>Data management</b> <b>Easy-CRF</b> Représentant : Vincent Roth Adresse : 8 rue Germain Lecourtois, 14920 MATHIEU	<b>Statistiques</b> <b>Equipe cognitive de l'IMS - UMR CNRS 5218</b> Représentant : Véronique Lespinet-Najib Adresse : 109 avenue Roul, 33400 Talence

### Investigateurs

Centre	Adresse	Investigateur	Co-investigateur
EHPAD La Mémoire des Ailes	5 rue Elise Deroche, 33380 Marcheprime	Dr. Thierry Le Brun	Emilie Fouchier Psychologue / neuropsychologue
EHPAD résidence du Tertre	7 lagüe sud, 33126 Fronsac	Dr. Anne Bessous	Camille Montagut Psychologue Gérontologue
EHPAD les Mûriers	4 allée de l'étoile du Berger, 33360 Carignan de Bordeaux		Morgane Ledoux Psychologue clinicienne / gérontopsychologue

## 8. Page de signature

### Promoteur

#### **André Joly**

SIMSOFTE HEALTHCARE (pour SimSoft 3D SAS)

815 La Pyrénéenne, 31670 LABEGE

à .....,

date: ...../..... /2019

**signature**

### Médecin coordonnateur

#### **Dr. Le Brun**

EHPAD La Mémoire des Ailes

5 rue Elise Deroche, 33380 MARCHEPRIME

à .....,

date: ...../..... /2019

**signature**

### Auteur du rapport

#### **Sylvie Poulette, PhD**

Le Parc de Citon- Appt B10

20 allée de Citon, 33370 POMPIGNAC

à .....,

date: ...../..... /2019

**signature**

## 9. Bibliographie

1. Doyle, N. THE PENNSYLVANIA STATE UNIVERSITY SCHREYER HONORS COLLEGE DEPARTMENT OF CHEMICAL ENGINEERING DETERMINING THE ELECTROCATALYTIC OXIDATION MECHANISM OF 1, 2-PROPANEDIOL USING DENSITY FUNCTIONAL THEORY SPRING 2014 A thesis submitted in partial fulfillment o. (2014).
2. Souillard-Mandar, W. *et al.* Learning classification models of cognitive conditions from subtle behaviors in the digital Clock Drawing Test. *Mach. Learn.* (2016). doi:10.1007/s10994-015-5529-5
3. Clionsky, M. & Clionsky, E. Psychometric Equivalence of a Paper-Based and Computerized (iPad) Version of the Memory Orientation Screening Test (MOST<sup>®</sup>). *Clin. Neuropsychol.* **28**, 747–755 (2014).
4. Mayhew, D. J. The usability engineering lifecycle: : a practitioner's handbook for user interface design. in *CHI'99 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems* 147–148 (ACM, 1999).
5. Nielsen, J. *Usability engineering*. (Access Online via Elsevier, 1994).
6. Vredenburg, K., Isensee, S. & Righi, C. *User-centered design: An Integrated Approach*. (Prentice Hall, 2001).
7. Roche, A. Proposition d'une méthode de conception systémique d'interface homme-système adaptée aux situation de multihandicap. (2015).
8. Baccino, T., Bellino, C. & Colombi, T. *Mesure de l'utilisabilité des interfaces*. (Hermès Science publ., 2005).
9. HAS. *Maladie d' Alzheimer et diagnostic et prise en charge Recommandations*. (2011).
10. Amieva, H. *et al.* Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. *Rev. Neuropsychol.* **1**, 210 (2009).
11. Raoux, N., Le Goff, M., Auriacombe, S., Dartigues, J. F. & Amieva, H. Fluences verbales sémantiques et littérales: normes en population générale chez des sujets âgés de 70 ans et plus issus de la cohorte PAQUID. *Rev. Neurol. (Paris)*. **166**, 594–605 (2010).
12. Dubois, B. *et al.* "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Press. Médicale* **31**, 1696–9 (2002).
13. Shulman, K. I. Clock Drawing: Is It the Ideal Cognitive Screening Test? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **15**, 548–561 (2000).
14. Lechevallier-Michel, N. & Fabrigoule, C. Normes pour le MMSE, le test de rétention visuelle de Benton, le set test d'Isaacs, le sous-test des codes de la WAIS et le test de barrage de Zazzo chez des sujets. *Rev. Neurol. (Paris)*. **160**, 1059–1070 (2004).
15. Cowppli-Bony, P. *et al.* Le test des 5 mots : validité dans la détection de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. *Rev. Neurol. (Paris)*. **161**, 1205–1212 (2005).
16. Croisile, B., Astier, J. L. & Beaumont, C. [Standardization of the 5-word test in a group of 191 normal subjects aged 50 to 90 years]. *Rev Neurol* (2007). doi:MDOI-RN-03-2007-163-3-0035-3787-101019-200608860 [pii]

## 10. Annexes

### Annexe 1 : Normes des tests neuropsychologiques

Tableau de normes du MMSE (Lechevallier-Michel et al., 2004)<sup>14</sup>

Normes du MMSE en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études						
Classe d'âge	Femmes			Hommes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Aucun diplôme	CEP	Brevet	Aucun diplôme	CEP	Brevet
<b>70-74 ans</b>						
10e percentile	22	26	27	21	26	27
25e percentile	24	28	28	23	27	28
Médiane	27	28	29	26	28	29
75ème percentile	28	29	30	28	29	29
<b>75-79 ans</b>						
10e percentile	22	24	27	22	25	27
25e percentile	24	26	28	24	27	28
Médiane	26	28	29	26	28	29
75ème percentile	28	29	29	28	29	29,5
<b>80-84 ans</b>						
10e percentile	21	24	26	22	25	26
25e percentile	22	25,5	27	23	27	28
Médiane	24	27,5	28	26	28	28
75ème percentile	28	29	29	27	29	29
<b>&gt;= 85 ans</b>						
10e percentile	20	24	25	22	24	24
25e percentile	21	25	27	23	25	27
Médiane	22	27	28	25	27	28
75ème percentile	25	29	29	27	28	28,5

**Tableaux de normes du TMT (Lechevallier-Michel et al., 2004) <sup>14</sup>**

<b>Nombre de bons déplacements au TMT A en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Hommes			Femmes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé
<b>65-69 ans</b>						
10e percentil	24	24	24	24	24	24
25e percentil	24	24	24	24	24	24
Médiane	24	24	24	24	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>70-74 ans</b>						
10e percentil	24	24	24	24	24	24
25e percentil	24	24	24	24	24	24
Médiane	24	24	24	24	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>75-79 ans</b>						
10e percentil	24	24	24	23	24	24
25e percentil	24	24	24	24	24	24
Médiane	24	24	24	24	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>&gt;= 80 ans</b>						
10e percentil	24	24	24	23	24	24
25e percentil	24	24	24	24	24	24
Médiane	24	24	24	24	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>Nombre de bons déplacements au TMT B en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Hommes			Femmes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé
<b>65-69 ans</b>						
10e percentil	5	6	12	7	10	12
25e percentil	7	14	21	10	17	20
Médiane	12	24	24	17	24	24
75e percentile	22	24	24	24	24	24
<b>70-74 ans</b>						
10e percentil	6	9	12	6	9	10
25e percentil	10	15	19	10	14	18
Médiane	19	24	24	16	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>75-79 ans</b>						
10e percentil	5	8	10	5	9	10
25e percentil	7	14	17	8	13	17
Médiane	15	24	24	16	24	24
75e percentile	24	24	24	24	24	24
<b>&gt;= 80 ans</b>						
10e percentil	3	9	8	7	6	7
25e percentil	8	12	15	10	11	15
Médiane	14	19	24	17	18	24
75e percentile	20	24	24	24	24	24

<b>Temps au TMT A en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Hommes			Femmes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé
<b>65-69 ans</b>						
10e percentil	103	80	68	96	75	71
25e percentil	73	65	54	76	62	57
Médiane	58	50	44	56	49	45
75e percentile	49	38	35	46	41	37
<b>70-74 ans</b>						
10e percentil	95	82	74	110	82	75
25e percentil	80	63	59	85	71	61
Médiane	61	50	47	66	54	48
75e percentile	48	41	38	51	43	39
<b>75-79 ans</b>						
10e percentil	91	92	79	124	100	85
25e percentil	85	72	64	93	79	68
Médiane	65	54	50	71	62	54
75e percentile	54	43	40	57	48	44
<b>&gt;= 80 ans</b>						
10e percentil	101	110	96	148	121	105
25e percentil	91	90	73	109	93	81
Médiane	82	68	59	80	67	61
75e percentile	68	54	48	63	50	49
<b>Temps au TMT B en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Hommes			Femmes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé
<b>65-69 ans</b>						
10e percentil	191	165	136	209	170	142
25e percentil	158	125	107	173	139	108
Médiane	135	102	82	137	105	84
75e percentile	118	77	63	97	88	69
<b>70-74 ans</b>						
10e percentil	244	185	150	225	186	150
25e percentil	172	143	117	192	143	118
Médiane	118	110	88	135	112	94
75e percentile	89	86	69	109	86	74
<b>75-79 ans</b>						
10e percentil	221	214	164	250	210	173
25e percentil	202	149	127	190	169	134
Médiane	136	113	97	143	127	104
75e percentile	103	86	76	107	91	80
<b>&gt;= 80 ans</b>						
10e percentil	282	231	195	288	264	211
25e percentil	215	177	155	207	202	164
Médiane	148	141	119	159	154	119
75e percentile	129	112	90	117	111	91

<b>Nombre d'erreurs de persévération au TMT B en fonction de l'âge, du sexe et du niveau</b>						
Classe d'âge	Hommes			Femmes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé	Niveau primaire non validé	Primaire validée et secondaire non validée	Au moins secondaire validé
<b>65-69 ans</b>						
25e percentile	0	1	0	1	1	0
Médiane	0	0	0	0	0	0
75e percentile	0	0	0	0	0	0
<b>70-74 ans</b>						
25e percentile	1	0	1	1	1	1
Médiane	0	0	0	0	0	0
75e percentile	0	0	0	0	1	0
<b>75-79 ans</b>						
25e percentile	1	1	1	1	1	1
Médiane	0	0	0	0	0	0
75e percentile	0	0	0	0	0	0
<b>&gt;= 80 ans</b>						
25e percentile	0	1	1	1	1	1
Médiane	0	0	0	0	0	0
75e percentile	0	0	0	0	0	0

### Tableaux de normes du set test d'Isaac (Lechevallier-Michel et al., 2004)

<b>Normes du test d'Isaacs (15 sec en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Femmes			Hommes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Aucun diplôme	CEP	Brevet	Aucun diplôme	CEP	Brevet
<b>70-74 ans</b>						
10e percentile	20	21	25	18	21	23
25e percentile	22	24	28	20	24	26
Médiane	25,5	28	32	24	28	30
75ème percentile	28	33	37	28	33	35
<b>75-79 ans</b>						
10e percentile	19	19	23	19	21	23
25e percentile	21	22	26	21	24	25,5
Médiane	23,5	26	29	24,5	28	29
75ème percentile	27	30	34,5	28	32	31
<b>80-84 ans</b>						
10e percentile	16	21	22,5	14	21	22
25e percentile	20	23	25	19	23	23
Médiane	23	26	28	23	26	26
75ème percentile	26	30	32	27	29	32
<b>&gt;= 85 ans</b>						
10e percentile	15	18	21	14	18,5	22
25e percentile	18,5	21	24	17	20	23
Médiane	22	25	26	19,5	25	27
75ème percentile	26	29	31	25	28	30

<b>Normes du test d'Isaacs (60 secondes) en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Femmes			Hommes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Aucun diplôme	CEP	Brevet	Aucun diplôme	CEP	Brevet
<b>70-74 ans</b>						
10e percentile	38	46	56	34	47	54
25e percentile	43	51	65	40	51	61
Médiane	49	60	73	51	61	70
75ème percentile	59	69	84	57	70	79
<b>75-79 ans</b>						
10e percentile	35	41	47	37	43	53
25e percentile	41,5	47	56	42	51	56,5
Médiane	48,5	53	65,5	48	58	65
75ème percentile	56	63	74,5	55	68,5	73
<b>80-84 ans</b>						
10e percentile	30	36	39	29	43	44
25e percentile	38	43	53	36	49	51
Médiane	45,5	51	58,5	45	53	57,5
75ème percentile	51	60	69	51	62	66,5
<b>&gt;= 85 ans</b>						
10e percentile	27	34	41	28	38,5	40
25e percentile	34	41	45	33	43	46
Médiane	38,5	49	55	40	48,5	58
75ème percentile	48,5	57	64	48	59	70

**Tableaux de normes du test des cinq mots (Croisile et al., 2007) <sup>16</sup>**

<b>Normes du test des 5 mots selon l'âge et le niveau socio-éducatif</b>												
TESTS	NIVEAU I				NIVEAU II				NIVEAU III			
	50 ANS	60 ANS	70 ANS	80 ANS	50 ANS	60 ANS	70 ANS	80 ANS	50 ANS	60 ANS	70 ANS	80 ANS
Rappel immédiat libre	4,9	4,9	4,8	4,7	5	5	4,9	4,8	4,9	5	4,9	4,8
Rappel immédiat indicé	100%	100%	100%	100%	-	-	100%	100%	100%	-	100%	70,7%
Total rappels immédiats (score d'apprentissage)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4,9
Rappel différé Libre	4,2	4,1	3,5	4	4,7	4,2	3,7	2	4,3	4,2	4,1	3,7
Rappel différé indicé	70%	91,7%	76,7%	56,2%	87,5%	66,7%	65%	62%	61,7%	52,5%	83,3%	50%
Total rappels différés (score de mémoire)	4,8	4,9	4,6	4,4	4,9	4,7	4,6	3,9	4,7	4,6	4,9	4,3
Total rappels libres	9,1	9	8,2	8,7	9,7	9,2	8,7	6,8	9,3	9,1	9,1	8,5
Taux d'oubli (en%)	4	1,8	7,7	11,4	1,3	6,7	8,1	22	5,4	7	1,8	12
Score total	9,8	9,9	9,7	9,4	9,9	9,7	9,6	8,9	9,7	9,7	9,9	9,2
Score total pondéré	18,9	18,9	17,8	18,1	19,6	18,9	18,2	15,7	19	18,8	18,9	17,7

**Tableaux de normes du test de Zazzo (Lechevallier-Michel et al., 2004)<sup>14</sup>**

<b>Normes du nb total de bons signes barrés - test de barrage de ZAZZO en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'études</b>						
Classe d'âge	Femmes			Hommes		
	Niveau d'études			Niveau d'études		
	Aucun diplôme	CEP	Brevet	Aucun diplôme	CEP	Brevet
<b>70-74 ans</b>						
10e percentile	26	27	27	26	28	27
25e percentile	26	28	28	27	28	28
Médiane	28	29	29	29	29	29
75ème percentile	29	29	29	29	29	29
<b>75-79 ans</b>						
10e percentile	23	26	27	26	26	28
25e percentile	28	28	28	28	28	29
Médiane	28	29	29	29	29	29
75ème percentile	29	29	29	29	29	29
<b>&gt;= 80 ans</b>						
10e percentile	25	24	27	25	27	25
25e percentile	27	27	28	26	28	27
Médiane	28	28,5	29	29	28	29
75ème percentile	29	29	29	29	29	29

## Annexe 2 : Description des scores des tests THALIE

N=14	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q1	Q3	Min	Max	Etendue	CV
<b>Horloge (N=10)</b>									
Temps (en s)	116,70	53,89	106,50	79,00	123,25	67,00	245,00	178,00	46,18
Score total /7	4,30	2,58	5,50	2,25	6,00	0,00	7,00	7,00	60,10
<b>T5M- partie immédiate (N=10)</b>									
Rappel Libre Immédiat (RLI) /5	3,60	0,97	3,50	3,00	4,00	2,00	5,00	3,00	26,84
Rappel Indicé Immédiat (RII)	0,80	0,63	1,00	0,25	1,00	0,00	2,00	2,00	79,06
Total Rappels Immédiats (RI) /5	4,40	0,84	5,00	4,00	5,00	3,00	5,00	2,00	19,17
<b>T5M- partie immédiate (N=10)</b>									
Rappel Libre Immédiat (RLI) /5	3,60	0,97	3,50	3,00	4,00	2,00	5,00	3,00	26,84
<b>T5M- partie différée (N=6)</b>									
Rappel Libre Différé (RLD) /5	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Rappel Indicé Différé (RID)	0,83	1,17	0,50	0,00	1,00	0,00	3,00	3,00	140,29
Total Rappels Différés (RD) /5	0,83	1,17	0,50	0,00	1,00	0,00	3,00	3,00	140,29
Score total (RI+RD) /10	5,33	1,37	5,00	4,25	6,50	4,00	7,00	3,00	25,62
Total Rappels Libres (RLI+RLD) /10	3,50	1,38	3,00	3,00	3,75	2,00	6,00	4,00	39,38
Score Total Pondéré /20	8,83	2,48	8,50	7,25	9,75	6,00	13,00	7,00	28,11
Taux oubli (%)	76,17	30,10	83,00	66,00	100,00	25,00	100,00	75,00	39,51
<b>TMT-A (N=13)</b>									
Déplacements / 24	19,69	7,62	24,00	22,00	24,00	1,00	24,00	23,00	38,70
Temps (sec)	118,15	75,17	100,00	56,00	138,00	51,00	274,00	223,00	63,62
<b>TMT-B (N=12)</b>									
Déplacements / 24	7,67	8,00	5,00	2,00	10,75	0,00	23,00	23,00	104,40
Temps (s)	225,50	141,15	180,50	152,00	229,00	105,00	630,00	525,00	62,59
Erreurs de persévération	4,50	3,97	4,00	1,00	6,75	0,00	12,00	12,00	88,13

<b>N=14</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Médiane</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Etendue</b>	<b>CV</b>
<b>Zazzo (N=12)</b>									
Temps (s)	226,08	75,61	214,50	184,75	267,50	107,00	366,00	259,00	33,44
Corrects / 29	22,75	9,20	27,00	21,75	29,00	3,00	29,00	26,00	40,42
Incorrects / 29	4,08	8,28	0,50	0,00	3,25	0,00	28,00	28,00	202,88
<b>Set test d'Isaac – 4 catégories (N=13)</b>									
Corrects 60s	40,69	16,91	43,00	26,00	54,00	17,00	67,00	50,00	41,55
Répétitions 60s	7,08	5,16	6,00	3,00	8,00	2,00	20,00	18,00	72,85
Intrusions 60s	0,69	1,49	0,00	0,00	0,00	0,00	5,00	5,00	215,74