

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE.

Université Des Sciences Et De La Technologie D'Oran USTO- MB.

Faculté Des Sciences.

Département D'informatique.



Mémoire de MAGISTER.

Spécialité : Informatique.

Option : Reconnaissance des Formes-Intelligence Artificielle
(RF-IA).

Présenté et soutenu publiquement par :

Mme SAFA Née KHELLAT KIHEL Badra

Thème :

La Reconnaissance Automatique de la Maladie de Parkinson

Évalué devant un jury composé de :

Mr. Abdelkader BENYETTOU	Professeur	Président
Mr. Mohamed BENYETTOU	Professeur	Rapporteur
Mme. Hadria FIZAZI	Maître de conférence	Examinatrice
Mme. Rachida MEKKI	Maître de conférence	Examinatrice
Mr. Khaled BELKADI	Maître de conférence	Examinateur

Résumé

L'objectif de ce travail est de présenter une méthode basée sur l'utilisation de plusieurs types des machines avec vecteurs de support en optimisant ses performances par les systèmes immunitaires artificiels pour l'identification des personnes ayant la maladie de parkinson à partir d'un signal de parole. Comme la maladie de parkinson apparait graduellement alors le telemonitoring et les mesures vocales ont un rôle important dans la détection prématurée de cette maladie. En nous inspirant des systèmes immunitaires nous essayons de capturer plusieurs propriétés utiles à la reconnaissance. Les résultats obtenus sont encourageants et montrent une fiabilité de l'approche.

Mots clé

La maladie de Parkinson, Mesures de dysphonia, Traitement de parole, Algorithme de sélection clonale, Machine avec vecteurs de support, traitement de signal.

Abstract

This work deals the application of different techniques of support vector machine by hybridization with the artificial immune system to discriminate between healthy and people with parkinson's disease (PWP). As the symptoms of Parkinson's disease (PD) occur gradually and mostly targeting the elderly people for whom physical visits to the clinic are inconvenient and costly, telemonitoring of the disease using measurements of dysphonia (vocal features) has a vital role in its early diagnosis. Taking inspiration from natural immune systems, we try to grab useful properties such as automatic recognition, memorization and adaptation. The results obtained are satisfactory and show a reliability of the approach.

Keywords

Parkinson's disease, dysphonia measures, speech analysis, Clonal selection algorithm, Support vector machine, signal processing.

REMERCIEMENTS

Comme le veut la tradition, je vais tenter de satisfaire au difficile exercice de la page des remerciements, peut-être la tâche la plus ardue du projet. Non qu'exprimer ma gratitude envers les personnes en qui j'ai trouvé un soutien soit contre ma nature, bien au contraire, la difficulté tient plutôt dans le fait de n'oublier personne. C'est pourquoi, je remercie par avance ceux dont le nom n'apparaît pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre. Ils se reconnaîtront.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Professeur *BENYETTOU Mohamed*, mon encadreur et directeur du laboratoire LAMOSI, qui m'a donné d'excellentes conditions de travail et m'a aidé à discerner les voies importantes tout au long de mon parcours, aussi bien en enseignement qu'en recherche, malgré les prérogatives qui sont siennes, il a accepté sans réserve, de diriger ce projet. Il s'y est grandement impliqué par ses directives, ses remarques et suggestions, mais aussi par ses encouragements dans les moments clés de son élaboration.

J'exprime ma reconnaissance à Monsieur le Professeur *BENYETTOU Abdelkader*, vice recteur, chargé de post graduation, directeur de l'option (RF-IA) et directeur du laboratoire SIMPA, je lui souhaite un prompt rétablissement.

Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Madame *FIZAZI-IZABATENE Hadria*, en acceptant de participer à ce jury en tant que présidente. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à ce travail.

Je ne manquerais pas non plus de dire un grand merci aux membres du jury Docteur *MEKKI Rachida* et Docteur *BELKADI Khaled* qui ont accepté, sans réserve aucune, d'évaluer ce projet à sa juste valeur, et de me faire part de leurs remarques sûrement pertinentes qui, avec un peu de recul, contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

Je tiens aussi à mentionner le plaisir que j'ai eu à travailler au sein du laboratoire LAMOSI, et j'en remercie ici tous les membres. Et toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail en particulier Melle *KHELLAT KHELL Souad*.

DEDICACES

Cela va de soi, je remercie évidemment ma famille pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Ils ont été présents pour écarter les doutes et partager les joies. Ce projet est un peu le leur. Pour leur soutien sans faille et permanent, je tiens à remercier de tout cœur mon époux.

Je dédie en premier lieu ce modeste travail à mon cher époux *Hichem* qui a été pour moi un précieux binôme et un conseiller formidable.

A *mes chers parents* à ceux qui sont toujours présents et continuent de l'être pour faire mon bonheur.

A *mes chers beaux parents* et leurs exprime toute ma gratitude pour leur grande compréhension et leur respect de mon travail.

A tous mes frères et sœurs.

Enfin, j'espère du fond du cœur que tout ce petit monde, mon monde à moi, trouve ici un mot de reconnaissance, et que chacun se reconnaisse en ce qui le concerne. J'espère aussi que l'effort déployé dans le présent travail réponde aux attentes des uns et des autres.

SOMMAIRE

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	iii
Sommaire.....	iv
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii

INTRODUCTION GENERALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE I : LA MALADIE DE PARKINSON.

I.1. Introduction	03
I.2. Historique	03
I.2.1. Personnes célèbres atteintes d'une maladie de Parkinson	03
I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson	04
I.4. Les causes de la maladie de Parkinson	05
I.5. Diagnostic	06
I.5.1. Diagnostic différentiel	07
a. Autres syndromes parkinsoniens	07
b. Tremblements non parkinsoniens	08
I.6. Prise en charge	08
I.6.1. Traitement médicamenteux	08
I.6.2. Traitements chirurgicaux	09
I.7. Mode de vie	09
I.7.1. Alimentation	10
I.7.2. Soutien social	10
I.7.3. En prévention	11
I.7.4. En traitement	11
I.7.5. Dosage	11
I.8. Perspectives thérapeutiques	12
I.8.1. Thérapie génique	12
I.8.2. Cellules souches	12
I.8.3. Autres	12
I.9. Conclusion	13

CHAPITRE II : LES SYSTEMES IMMUNITAIRES.

PARTIE 1 : Le système immunitaire naturel.

II.I.1. Introduction	15
II.I.2. Le système immunitaire naturel	15
II.I.3. Diversité des anticorps	15
II.I.4. Discrimination entre soi et non-soi	16

II.I.5. Les différents types du système immunitaire	16
II. I.6. Les vaccins et la mémoire immunitaire	18
II.I.6.1. Le principe de la vaccination et mémorisation des antigènes	18
II.I.6.2. La sélection clonale	19

PARTIE 2 : Le système immunitaire artificiel.

II. II.1. Introduction	20
II. II.2. Historique	20
II. II.3. Quelques définitions	20
II.II.3.1. L'affinité	20
II.II.3.2. Le clonage	21
II. II.3.3. La mutation	21
II.II.4. Les algorithmes du système immunitaire artificiel	21
II.II.4.1. Sélection négative	21
II.II.4.2. Sélection Clonale	23
II.II.4.3. Les modèles de réseaux immunitaires artificiels	26
II.II.5. Domaine d'utilisation des algorithmes des AIS	27
II.II.6. Conclusion	27

CHAPITRE III : LES MACHINES A VECTEURS DE SUPPORT.

III.1. Introduction	29
III.2. Historique	29
III.3. Principe de fonctionnement	29
III.4. Notions de base	29
III.4.1. Hyperplan	29
III.4.2. Vecteurs de support	30
III.4.3. Marge	30
III.5. Propriétés fondamentales	30
III.6. Fondement mathématiques	32
• Le cas linéairement séparable	32
• Calcul de la marge	33
• Le cas linéairement non séparable	33
• Les fonctions Noyau (Kernel)	35
III.7. SVM à plusieurs classes	35
III.7.1. Un contre tous (One versus All)	35
III.7.2. Un contre un (One versus One)	36
III.8. Quelques types des SVM	36
III.8.1. La machine des vecteurs de support proximale	36
III.8.2. La machine des vecteurs de support avec lissage	37
• L'algorithme de Newton-Armijo pour les machines des vecteurs support avec lissage	39
III.9. Conclusion	39

CHAPITRE IV : L'IMPLEMENTATION & LES RESULTATS.

IV.1. Introduction	41
IV.2. Matériel et langage de programmation	41
IV.3. But du logiciel	41
IV.4. Structure générale l'application	42

IV.5. Traitement de la parole	43
IV.5.1. Les sons de la parole	43
IV.5.2. Modèles de représentation	43
IV.5.3. Les caractéristiques de l'onde sonore	43
IV.5.4. La fréquence fondamentale	44
IV.6. La base de données utilisée	44
IV.6.1. L'extraction de paramètres	44
IV.6.2. L'analyse instrumentale de la voix avec Praat	45
IV.6.3. Calcul de corrélation	46
IV.6.4. Réduction de la base de données	49
IV.6.5. Normalisation de la base de données	49
IV.7. Utilisation de l'AIS	49
IV.8. Apprentissage de Clonclas	50
IV.9. Résultats des AIS	51
IV.10. Utilisation des SVM	51
IV.11. Résultats des SVM	52
IV.12. L'hybridation SVM-AIS	52
IV.13. Résultats des SVM-AIS	52
IV.14. Résultats et discussion	54
IV.15. Validation des résultats sur d'autres bases de données.....	54
IV.15. Etude comparative	55
IV.16. Conclusion	56
CONCLUSION GENERALE.....	57
Références	58

LISTE DES TABLEAUX

Tab II.1 : Les systèmes immunitaires inné et acquis	17
Tab IV.1 Description des mesures vocales utilisées	46
Tab IV.2 La corrélation entre chaque attribut et la classe de sortie.	47
Tab IV.3 Résultats De L'algorithme De ClonClas	51
Tab IV.4 Résultats De L'algorithme De ClonClas Après Normalisation	51
Tab IV.5 Résultats Des Différents Types SVM	52
Tab IV. 6 Résultats De l'Hybridation SVM-AIS Avec Changement de Nombre De Générations..	53
Tab IV. 7 Résultats De l'Hybridation SVM-AIS	53
Tab IV. 8 Tableau Récapitulatif des Résultats.....	54
Tab IV.9 Résultats pour les différentes techniques	55

LISTE DES FIGURES

Fig I.1. La connexion entre deux neurones	4
Fig I.2. Synapse en fonctionnement normal	4
Fig II.1. Structure d'un anticorps	16
Fig II.2. Hiérarchie des cellules immunitaires	17
Fig II.3. Réponses primaire et secondaire	18
Fig II.4. Le principe de la sélection clonale.....	19
Fig II.5. L'algorithme de la sélection négative	22
Fig II.6. Pseudo-code de l'algorithme de la sélection négative.....	23
Fig II.7. L'algorithme de la sélection clonale	24
Fig II.8. Pseudo-code de l'algorithme de la sélection clonale.....	25
Fig III.1 L'hyperplan H qui sépare les deux ensembles de points.....	30
Fig III.2 L'hyperplan optimal, vecteurs de support et marge maximale.....	30
Fig III.3 Meilleur hyperplan séparateur.....	31
Fig III.4 Les cas linéairement et non linéairement séparable.....	31
Fig III.5 Exemple graphique des données linéairement séparables.....	32
Fig III.6 Espace de projection des données non linéairement séparable	34
Fig IV.1. Structure générale de l'application.....	42
Fig IV.2 Exemples de signal de parole (a)normal, (b) atteint par la maladie de Parkinson.....	44
Fig IV.3 Quelques fenêtres du Praat	45
Fig IV.4 Les variations des attributs des personnes saines et avec la maladie de Parkinson.....	49
Fig IV.5 Les Résultats de SVM-AIS Avec Changement de Nombre de Générations.....	53
Fig IV.6 Graphe comparatif des différentes méthodes.....	55

INTRODUCTION GENERALE

Les désordres neurologiques, y compris la maladie de Parkinson, Alzheimer et épilepsie, affectent profondément la vie des patients et de leurs familles. La maladie de Parkinson affecte plus d'un million de personnes à elle seule en Amérique du Nord. D'ailleurs, une population de vieillissement veut dire qu'on s'attend à ce que ce nombre monte comme les études suggèrent des taux rapidement croissants de prédominance après l'âge de 60. En plus de l'isolement social accru, on estime que le fardeau financier de la Parkinson est significatif et monte à l'avenir.

La plupart des personnes avec la maladie de Parkinson (PWP) dépendant essentiellement de l'interposition clinique, comme la maladie de Parkinson apparait graduellement alors les mesures vocales ont un rôle important dans la détection prématurée de cette maladie. Dans ce travail on va décrire les techniques d'extraction des paramètres utiles à partir d'un signal de parole afin de discriminer entre les personnes normales et les personnes ayant la maladie de Parkinson en utilisant différentes techniques d'intelligence artificielle.

Le but de notre étude est de développer une application qui permet l'identification prématurée des personnes ayant la maladie de Parkinson à partir des mesures vocales en utilisant une technique bio-inspirée qui consiste en système immunitaire et une technique statique qui consiste en Machine avec Vecteurs de Support et comme algorithme on a choisi le SVM avec lissage et le SVM proximal puis on a utilisé les AIS pour améliorer l'apprentissage des SVM.

Notre mémoire sera structuré en quatre parties :

Dans le premier chapitre, nous introduisons La maladie de Parkinson en mettant l'accent sur la physiopathologie de cette maladie et les syndromes parkinsoniens.

Le deuxième chapitre expliquera la méthode utilisée pour la classification qui est le système immunitaire artificiel.

Le troisième chapitre sera consacré tout d'abord à la deuxième technique de classification qui est les séparateurs à vaste marge et nous détaillons plus tard quelques types de cette technique notamment les SVM avec lissage et les SVM proximaux.

Le quatrième et le dernier chapitre permettra d'évaluer les performances des méthodes proposées en faisant une hybridation entre le SVM et les AIS. Les résultats expérimentaux obtenus seront décrits ainsi une étude comparative avec d'autres méthodes sera établie, et aussi on a utilisé une base de données réelle qui nous permettra d'évaluer notre système.

Chapitre I

*La Maladie
de Parkinson*

I.1. Introduction :

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative qui résulte de la mort lente et progressive de neurones du cerveau. Comme la zone du cerveau atteinte par la maladie joue un rôle important dans le contrôle de nos mouvements, les personnes atteintes font peu à peu des gestes rigides, saccadés et incontrôlables. Par exemple, porter une tasse à ses lèvres avec précision et souplesse devient difficile. De nos jours, les traitements disponibles permettent de diminuer les symptômes et de ralentir la progression de la maladie assez efficacement. On peut vivre avec le Parkinson pendant plusieurs années [1]. Les troubles liés au Parkinson apparaissent le plus souvent vers 50 ans à 70 ans. Au début, les symptômes peuvent être confondus avec le vieillissement normal de la personne, mais au fur et à mesure qu'ils s'aggravent, le diagnostic devient plus évident. Au moment où les premiers symptômes se manifestent, on croit que de 60 % à 80 % des cellules nerveuses de la substance noire seraient déjà détruites [1]. Les cellules nerveuses atteintes par la maladie de Parkinson se situent dans une zone appelée « substance noire », au centre du cerveau. Les cellules de cette zone produisent de la dopamine, un messager chimique qui permet le contrôle du mouvement, mais qui agit aussi dans la sensation de plaisir et de désir. La mort des cellules de la substance noire crée un manque de dopamine. Normalement, le contrôle du mouvement résulte d'un équilibre délicat entre les quantités de dopamine et d'acétylcholine (un autre messager chimique). Si l'équilibre est rompu, des tremblements, de la rigidité et une perte de coordination s'ensuivent. À l'inverse, un excès de dopamine pourrait être à l'origine de symptômes associés à la schizophrénie [1].

I.2. Historique

James Parkinson en fait la première description en regardant les gens passer depuis son balcon donc entièrement clinique en 1817. Tretiakoff découvre en 1919 une lésion dans la substance noire des malades qui devient blanche par dépigmentation. En 1960, on découvre que la maladie est due à un manque de dopamine sécrétée par le locus niger. En 1970, la première thérapeutique est prescrite aux malades. Il s'agit de la L-Dopa qui s'avère être efficace. [2]

I.2.1. Personnes célèbres atteintes d'une maladie de Parkinson :

- Le pape Jean-Paul II
- L'acteur canadien Michael J. Fox
- Le romancier, poète et illustrateur anglais, Mervyn Peake
- Le boxeur américain Mohamed Ali
- Le basketteur américain Brian Grant
- L'artiste canadien Gilles Carle
- Le pilote automobile américain Phil Hill
- Le chanteur américain Maurice White, membre du groupe Earth, Wind and Fire
- L'homme d'état Yasser Arafat
- Le président chinois Mao Zedong
- Probablement le dictateur Adolf Hitler
- L'actrice et humoriste française Sylvie Joly

I.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

Le dérèglement du système dopaminergique est une caractéristique importante de cette maladie. Il existe dans certaines structures du cerveau un déficit de dopamine (un neurotransmetteur, molécule servant de messager chimique entre deux neurones, synthétisée dans une terminaison axonale ; le neurotransmetteur est libéré dans la fente synaptique en réponse à un influx nerveux). Les altérations cérébrales ne se limitent pas seulement à la sphère dopaminergique et de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (sérotoninergiques, cholinergiques, glutamatergiques, adénoenergiques ou encore adrénnergiques) sont également atteints. [2]

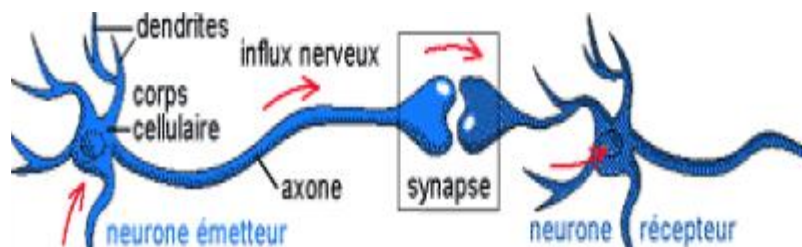
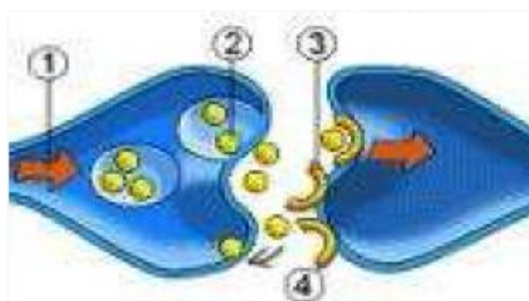


Fig I.1. La connexion entre deux neurones



1. Influx nerveux.
2. Neurotransmetteur (Dopamine).
3. Récepteur spécifique à dopamine.
4. Système de recapture de la dopamine

Fig I.2. Synapse en fonctionnement normal

Il y a eu de très nombreux progrès dans la physiopathologie de la maladie à la suite de la découverte de nombreux gènes impliqués dans des formes rares de la maladie. Plusieurs structures cérébrales sont atteintes au cours de la maladie. Les tubercules olfactifs et le locus cœruleus sont affectés en premier rendant compte des troubles de l'olfaction et du sommeil (agitation nocturne et cauchemars) initiaux. Ensuite, des structures impliquées dans la régulation motrice (substance noire) situées dans la partie haute du tronc cérébral vont être atteintes et entraîner les signes moteurs caractéristiques de la maladie. Enfin après plusieurs décennies d'évolution, des structures corticales peuvent être touchées. [2],[3]

Les processus biologiques suspectés pouvant entraîner cette perte neuronale sont variés : dysfonctionnement mitochondrial, apoptose, accumulation de protéines toxiques pour les neurones, stress oxydant (Le mécanisme de réparation de l'ADN est dégradé quand les neurones subissent un stress ; L'hyperactivation inappropriée de la protéine Cdk5 normalement présente dans les neurones, supprime l'enzyme APE1 nécessaire à la réparation de l'ADN, ce qui peut conduire à la destruction de neurones). On a récemment montré que la voie Cdk5-APE1 était perturbée chez des patients victimes de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer [7] [8] [9] .

I.4. Les causes de la maladie de Parkinson

Ce qui cause la perte progressive de neurones dans la maladie de Parkinson reste inconnu dans la plupart des cas [1]. Toutefois, dans cette maladie, on observe l'accumulation de protéines anormales dans les cellules des régions atteintes, qui forment ce qu'on appelle les corps de Lewy. Il existe de rares formes familiales de maladie de Parkinson où des anomalies génétiques ont été mises en évidence, qui favorisent l'accumulation de protéines anormales dans les cellules malades et les font mourir. Ce sont les mêmes protéines que l'on retrouve dans les cellules malades des patients atteints de formes « sporadiques

» de la maladie, mais sans que l'on ne retrouve chez eux de cause génétique [3]. Les scientifiques s'entendent pour dire qu'un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux interviennent, sans toujours pouvoir les définir clairement. Selon le consensus actuel, l'environnement jouerait un rôle plus important que l'hérédité, mais les facteurs génétiques seraient prédominants lorsque la maladie apparaît avant l'âge de 50 ans [1]. Elle pourrait être la conséquence de l'interaction entre une prédisposition génétique et des co-facteurs environnementaux. On suspecte depuis de nombreuses années des toxiques environnementaux, métaux lourds et pesticides notamment, mais sans preuves d'une cause unique [2]. Voici quelques facteurs mis en cause [1] :

- **L'exposition aux pesticides** ; elle augmenterait le risque de près de 70 % : 5 % des personnes exposées aux pesticides risqueraient de développer la maladie contre 3 % pour la population générale. Cette maladie est effectivement plus fréquente en milieu rural qu'urbain. Les organochlorés seraient les premiers responsables (risque jusqu'à 2,4 fois plus élevé que la normale alors qu'en moyenne le risque serait doublé pour l'exposition aux pesticides selon l'Inserm et l'université Pierre-et-Marie-Curie. En France, la Sécurité sociale a reconnu en 2006 un cas de maladie de Parkinson comme maladie professionnelle pour un ancien salarié agricole. [2][3]
- **Un traumatisme crânien** pourrait être facteur de risque. En effet, on en trouve fréquemment dans les antécédents des parkinsoniens. [2][4]
- **Le métier** : En France, cette pathologie ne figure pas dans le tableau des maladies professionnelles, malgré quelques exceptions.[2][5] En réaction, la Fédération CFE-CGC de la Chimie a souhaité, en septembre 2006, vouloir attirer « l'attention des employeurs sur les attitudes préventives à faire adopter aux salariés en cas de manipulation des pesticides », car les protections individuelles complètes (bottes, gants, masque et combinaison) sont encore trop rarement utilisées. [2]
- **Causes génétiques** : Plusieurs gènes actifs ont été identifiés dans des familles de parkinsoniens
 - ▶ Des mutations du gène *LRRK-2*, notamment dans certaines populations où les formes familiales sont plus fréquentes. [6]
 - ▶ L'atteinte d'autres gènes a été décrite mais est sensiblement plus rare (c'est le cas, en particulier, de la maladie de Gaucher).
 - ▶ Le gène *Pyridoxal kinase* est anormalement activé chez les malades [7][8] ; une mutation de ce gène modifierait la quantité ou l'activité des enzymes Pyridoxal kinase (PDXK) qui transforme la vitamine B6 en sa forme active indispensable à production de dopamine. Or, un vieillissement prématuré puis la mort des cellules produisant la dopamine est toujours associée à la maladie de Parkinson. Dans ce cas des thérapies individualisées sont à l'avenir espérées ; [2]

Synergies entre facteurs génétiques et environnementaux, dont habitudes alimentaires ; la vitamine B6 semblant notamment jouer un rôle important (facteur de risque, facteur d'efficacité du traitement) [2] [6].

I.5. Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant la constatation de symptômes bien particuliers :

- Hypertonie musculaire extrapyramidale que l'on appelle « plastique » par opposition à l'hypertonie spastique, c'est-à-dire qu'on a la sensation de « tuyau de plomb » lors de la mobilisation passive du

membre. Cette rigidité peut céder par à-coups (aspect de roue dentée). L'attitude générale est en flexion (Cyphose dorsale, membres semi-fléchis) et donne un aspect penché en avant. Elle est augmentée par la manœuvre de Froment, persiste en décubitus (signe de l'oreiller). [2]

- Tremblement de repos des extrémités notamment du pouce : le patient semble compter sa monnaie, ou rouler de la mie de pain. Il est lent et régulier, pouvant plus rarement persister dans l'attitude. Classiquement, il disparaît lors des mouvements volontaires et du sommeil, est augmenté par les efforts de concentration tels que le calcul mental, et respecte le cou et le chef mais peut toucher le menton. [2]

- Akinésie : elle consiste en une rareté et une lenteur des mouvements (bradykynésie). Elle se manifeste aussi par une perturbation de la mimique et des mouvements automatiques comme ceux de la marche. C'est le signe le plus important de la maladie. Le patient a un visage impassible, la bouche entrouverte, clignant rarement des yeux. La marche est lente à petits pas, parfois entrecoupée d'arrêts avec piétinement. Elle est parfois rapide (festination), le malade penché en avant paraissant courir après son centre de gravité. Il y a toujours perte du ballant des bras. Les mouvements alternatifs rapides des membres (épreuve des marionnettes) sont mal réalisés. [2]

Le diagnostic est parfois difficile, les symptômes pouvant donner l'aspect d'une dépression ou avoir une allure rhumatismale [2]. D'autres symptômes peuvent être rencontrés plus ou moins tardivement: dépression, chutes, hypersalivation, réflexe oculo-palpébral inépuisable, une micrographie (la calligraphie diminue en amplitude), une dysarthrie (troubles de la parole), troubles de la déglutition, troubles du comportement en sommeil paradoxal, hypotension orthostatique, troubles urinaires... L'altération de l'odorat est l'un des premiers signes même si elle est difficile à évaluer. Des troubles cognitifs voire une démence peuvent survenir chez le patient âgé. [2]

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est habituellement clinique. Il repose sur la mise en évidence d'une akinésie associée à un autre symptôme (rigidité, tremblement de repos, ou trouble postural). Il existe un certain nombre d'affections neurologiques avec des symptômes semblables mais qui souvent répondent peu au traitement. Ces affections sont regroupées sous le terme de syndromes parkinsoniens (paralysie supranucléaire progressive, atrophie multisystématisée, etc.). En théorie, la certitude du diagnostic n'est obtenue que par l'étude histologique du cerveau mais les critères diagnostiques actuellement définis permettent de faire le diagnostic sans trop de difficultés. Dans certains cas, on peut avoir recours à la réalisation d'une scintigraphie cérébrale (DATscan) qui permet de montrer l'atteinte du striatum. Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique sont normaux mais permettent d'éliminer d'autres maladies pouvant avoir des signes proches. [2]

Sous l'influence des traitements, les symptômes vont se modifier. On voit apparaître des mouvements anormaux dyskinésies pouvant être parfois très impressionnants. Ce sont des mouvements parasites très variés des mouvements volontaires (ouverture-fermeture des yeux, grimace, mouvements de langue, de rotation de la tête, d'ascension d'une épaule, d'enroulement du bras ou de la jambe...) [2]

I.5.1. Diagnostic différentiel

a. Autres syndromes parkinsoniens

- Syndrome parkinsonien postneuroleptiques (butyrophénones, phénothiazines) mais aussi neuroleptiques atypiques et neuroleptiques cachés (ex: Primpéran : Métoclopramide). Il a également été décrit après l'emploi de certaines herbes (dont le kava). [9]
- Maladie à corps de Lewy : syndrome parkinsonien débutant chez le sujet âgé rapidement associé à des troubles cognitifs, des troubles attentionnels, du sommeil et des hallucinations visuelles.

- Manganisme : intoxication chronique au manganèse par inhalation dans certaines professions (soudeurs, etc) ou ingestion (teneur de manganèse trop importante de l'eau) pouvant provoquer un syndrome parkinsonien. [2][8]

et exceptionnellement : [2]

- Maladie de Wilson : Diagnostic à évoquer chez un sujet jeune avec des antécédents familiaux.
- Paralyse supranucléaire progressive (P.S.P.) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski.
- Atrophie multi-systématisée : signes extrapyramidaux associés plus ou moins à des signes pyramidaux, dysautonomiques (hypotension orthostatique, impuissance) ou cérébelleux (troubles de l'équilibre).
- Dégénérescence cortico-basale : affection rare se traduisant par une apraxie, des signes extrapyramidaux unilatéraux.
- Rares intoxications : MPTP (toxicomanie), pesticides...
- Parkinson vasculaire : accidents vasculaires touchant les noyaux gris centraux.
- Hydrocéphalie à pression normale.

b. Tremblements non parkinsoniens

Il existe plus d'une vingtaine d'autres causes de tremblements, notamment la plus fréquente, le tremblement essentiel, qui est un tremblement lors des mouvements (ou dans le maintien d'attitude : tremblement postural), et non de repos, comme le tremblement parkinsonien. Seul un diagnostic posé par un neurologue permet de confirmer l'existence d'une pathologie précise. [2]

I.6. Prise en charge

I.6.1. Traitement médicamenteux

Actuellement, aucun médicament n'a démontré d'efficacité sur la progression de la maladie : il n'existe pas de traitement curatif de la maladie. Les traitements médicamenteux restent donc aujourd'hui encore purement symptomatiques [2]. La L-DOPA est le traitement le plus utilisé car le plus actif. Ce médicament va être transformé en dopamine et utilisé par l'organisme. La transformation se passe dans le système nerveux central mais aussi dans tout l'organisme par la DOPA décarboxylase au niveau sanguin. Pour cette raison, ce traitement est couplé à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique ou de la catheco-O-méthyl transférase qui permet de diminuer la transformation périphérique et ainsi de diminuer les effets secondaires tout en multipliant par 10 la disponibilité au niveau du système nerveux central. Les effets secondaires comme des nausées ou des vomissements sont devenus rares lorsque l'on augmente les doses progressivement. La L-DOPA a une demi-vie (temps au bout duquel la molécule est à moitié éliminée de l'organisme) comprise entre 1h30 et 3h. Les prises du médicament seront donc répétées et régulières tout au long de la journée afin de maintenir un taux sanguin stable, et donc un effet clinique permanent. L'effet des médicaments va se modifier au cours du temps en raison d'une augmentation de la sensibilité des récepteurs cérébraux à la L-DOPA et de la diminution de la durée d'action de chaque prise de médicaments. Ces deux particularités vont respectivement entraîner des fluctuations d'effet et des dyskinésies. Les fluctuations motrices peuvent être précoces. Le malade présente des états de blocage au cours de la journée imposant des modifications d'horaires et l'utilisation de formes à libération prolongée. Les dyskinésies surviennent le plus souvent au moment où les taux de L-DOPA sont le plus importants dans le sang. Elles peuvent être retardées par la prise d'agonistes dopaminergiques. Lorsque celles-ci surviennent, il est nécessaire de diminuer la dose de la prise unitaire de L-DOPA. [2]

La deuxième grande catégorie de traitement médicamenteux est la classe des agonistes dopaminergiques: bromocriptine, cabergoline, pramipexole, ropinitole, pirebidil, lisuride, apomorphine.

Ces substances agissent directement sur les récepteurs post synaptiques de la voie nigro-striée. Elles sont moins efficaces sur les symptômes moteurs que la L-DOPA. Elles sont néanmoins utilisées en premier intention chez le sujet jeune car elles retardent l'utilisation de la L-DOPA, qui favorise l'apparition de dyskinésies. Ces médicaments peuvent entraîner des effets indésirables à type de nausées, vomissements, oedèmes, hallucinations et troubles du contrôle des pulsions. La dernière classe thérapeutique agit en inhibant la monoamine oxidase, enzyme qui catabolise la dopamine. Les deux molécules utilisées dans ce but sont la sélégiline et la rasagiline. Ceux-ci peuvent remplacer pendant une courte durée la L-dopa au début de la maladie. Ils sont utilisés parfois en première intention surtout chez les patients les plus jeunes afin d'économiser la L-dopa. Certains travaux suggèrent un effet neuroprotecteur. [2]

D'autres traitements médicamenteux existent en particulier pour optimiser l'efficacité de la L-DOPA: tolcapone peut être proposée, entacapone [6]. L'importance de l'effet placebo est à noter dans cette maladie, avec une amélioration de près de 15% des cas [4].

I.6.2. Traitements chirurgicaux

Un traitement chirurgical des symptômes par implantation d'électrodes de stimulation est disponible depuis 1998 en Europe, 2000 aux États-Unis. Il a été développé chez l'homme par Alim-Louis Benabid et Pierre Pollak à Grenoble en 1993, suite à des études menées sur le primate par Abdelhamid Benazzouz à Bordeaux. Cette technique de stimulation cérébrale profonde réduit fortement les trois symptômes moteurs de la maladie. Une électrode est implantée dans le noyau subthalamique, et un neuro-stimulateur y envoie des impulsions électriques, ce qui semble rétablir le fonctionnement normal du système. Ce traitement ne concerne qu'environ 10% des patients, du fait de la lourdeur de l'opération et de critères d'inclusion très stricts (stade de la maladie, sensibilité à la L-DOPA, âge...). Cette technique ne doit être réalisée que par des équipes expertes. Elle permet d'obtenir de manière continue des effets similaires à ceux de la L-DOPA et de limiter les dyskinésies et fluctuations motrices. Il peut être réalisé par un dispositif robotisé [2]. La greffe des cellules fœtales est une technique qui consiste à injecter par voie stéréotaxique des cellules issues de produits d'avortement dans le striatum des patients. La difficulté d'obtention des cellules, la lourdeur de la méthode et la nécessité d'immunosuppression ont limité le développement de cette technique au profit de la stimulation intracérébrale chronique. [2]

Le traitement chirurgical avec l'implantation d'électrodes un autre traitement par stimulation électrique du cortex moteur est à l'étude depuis 2004 et avait donné des premiers résultats encourageants. Ce traitement étant moins lourd que le précédent, les chercheurs espéraient ainsi pouvoir en faire bénéficier un plus grand nombre de patients [3]. Mais ces premiers résultats n'ont pas été confirmés et cette piste est quasiment abandonnée. [2]

I.7. Mode de vie

Il est très important que le malade reste actif et qu'il fasse de l'exercice. Faire régulièrement de l'activité physique augmente la mobilité, l'équilibre et la coordination du corps en plus d'aider à lutter contre la déprime. Le médecin peut suggérer un programme d'exercices particulier, mais toute forme d'activité physique (la marche, la natation, le jardinage, etc.) est bénéfique. [1] Par ailleurs, comme les personnes atteintes de la maladie de Parkinson sont plus sujettes à l'ostéoporose, il est conseillé de pratiquer des exercices des articulations portantes pour fortifier le squelette (levée de poids, marche, jogging, sauts sur place, etc.). Toujours dans la même optique, il faut aussi prendre sa petite « dose » régulière de soleil pour contrer un éventuel manque de vitamine D, une carence fréquente en cas de maladie de Parkinson. La vitamine D joue un rôle essentiel dans la santé des os [1]. S'accorder des périodes de relaxation. Pratiquer une technique de relaxation, comme le yoga ou le tai-chi, ou avoir

recours à la massothérapie est important pour diminuer le stress. Chez les gens atteints de la maladie de Parkinson, le stress a pour effet d'augmenter l'intensité des tremblements. [1]

Prévenir les chutes. Plus la maladie évolue, plus la marche devient difficile. Il importe alors de se procurer de bons souliers - éviter les semelles glissantes - et de s'entraîner à faire de grandes enjambées en soulevant bien haut les jambes. Un entraînement à la marche par un physiothérapeute est souvent recommandé. Afin de minimiser les risques de chutes, il convient d'aménager l'espace du malade de façon appropriée. [1]

I.7.1. Alimentation

Afin de majorer l'action bénéfique de la lévodopa, le médecin peut faire certaines recommandations alimentaires. Le fait de consommer la majorité des protéines au repas du soir et de maintenir une proportion glucides/protéines de 7 pour 1 (7 g de glucides pour 1 g de protéines), par exemple, constitue une mesure favorable. D'après la Société Parkinson du Québec, le régime végétarien offre naturellement une telle balance glucides/protéines [1]. À la clinique Mayo, on recommande d'avoir une diète riche en fruits, légumes et céréales entières, qui fournissent des antioxydants naturels protecteurs contre les dommages oxydatifs. Ces aliments sont aussi une bonne source de fibres alimentaires, ce qui favorise un meilleur transit intestinal. La consommation de gras saturés devrait être réduite. [1]

À un stade avancé de la maladie, la mastication devient difficile : il importe alors de prendre de petites bouchées. Pour faciliter la déglutition, on peut passer au mélangeur les aliments plus consistants avant de les consommer [1]. Afin de prévenir la constipation liée à la maladie de Parkinson, les médecins recommandent de boire au moins 1 litre d'eau par jour et de consommer suffisamment de fibres alimentaires. [1]

I.7.2. Soutien social

Le recours à une personne-ressource (un psychologue, un psychothérapeute, etc.) est souvent utile, voire nécessaire, pour affronter l'épreuve que constitue toute maladie chronique. La maladie de Parkinson peut être particulièrement difficile à assumer puisqu'elle attaque la biochimie du cerveau - ce qui est souvent une source importante d'anxiété. [1]

I.7.3. En prévention

La consommation d'aliments riches en vitamine E pourrait prévenir la maladie de Parkinson. Les chercheurs s'intéressent aux effets de la consommation d'antioxydants puisque les mécanismes d'oxydation pourraient participer à l'apparition de la maladie. C'est en observant l'alimentation de 76 890 femmes (âgées de 30 ans à 55 ans) et de 47 331 hommes (âgées de 40 ans à 75 ans) sur une période de 14 ans que les chercheurs en sont arrivés à cette conclusion. Plus précisément, les apports en vitamines antioxydantes provenant de l'alimentation ou de suppléments étaient analysés. Seuls les patients dont l'alimentation comprenait des sources importantes de vitamine E étaient moins sujets à la maladie. [1]

I.7.4. En traitement

D'après quelques données probantes, la musicothérapie, utilisée seule ou avec la physiothérapie, peut contribuer à augmenter la coordination motrice chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Des améliorations ont été observées sur la vitesse de marche, la distance et la cadence du pas, la lenteur généralisée et la précision des mouvements. De plus, certains bénéfices en ce qui concerne les fonctions

émotionnelles, le langage et la qualité de vie ont aussi été documentés. La plupart des études ont été réalisées auprès de petits échantillons et comportent des lacunes méthodologiques. Des recherches de plus grande envergure seront nécessaires pour confirmer ces résultats [1].

Des études ont évalué l'effet de la coenzyme Q10 sur la progression de la maladie. Une d'entre elles a donné des résultats positifs avec une dose de 1 200 mg par jour. L'étude menée en 2007, comprenant des doses de 300 mg par jour données sous forme de nanoparticules par voie intraveineuse, n'a pas eu d'effets significatifs. D'autres essais cliniques sont donc nécessaires avant d'en recommander l'usage. La coenzyme Q10 est nécessaire au bon fonctionnement des cellules et à la production d'énergie. Son taux dans le sérum diminuerait avec l'âge, et d'autant plus chez les personnes atteintes d'une maladie chronique. [1]

Le pois mascate est une légumineuse que la médecine ayurvédique utilise depuis des temps très anciens dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'action bénéfique de la plante serait attribuable à la lévodopa qu'elle renferme, un précurseur de la dopamine. Quelques études préliminaires ont été réalisées en Inde dans le but de démontrer l'efficacité des extraits de pois mascate à cet égard, mais nous disposons de peu de données sur ces études. [1]

I.7.5.Dosage

Médecine traditionnelle chinoise. L'acupuncture est utilisée depuis longtemps en Chine pour traiter la maladie de Parkinson. L'électroacupuncture pourrait entraîner, à long terme, la régénération des neurones touchés par la maladie. Une étude clinique portant sur 29 sujets atteints de la maladie de Parkinson a indiqué que l'acupuncture pouvait diminuer les symptômes de la maladie, en ralentir la progression et permettre de diminuer le dosage des médicaments. Certains n'ont observé d'effet bénéfique que pour le repos, l'acupuncture améliorant le sommeil. La combinaison de l'acupuncture et du massage Tui Na pourrait diminuer les symptômes de tremblement selon le stade de la maladie et permettre de réduire la médication chez certains. [1]

Technique Alexander. Ce mode de rééducation posturale ou psychomotrice préconise le développement de l'attention et le contrôle du mouvement. Les praticiens de cette technique considèrent qu'elle est une bonne thérapie pour les gens atteints de Parkinson. De plus, une étude confirme que cette technique est susceptible d'aider de manière durable les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, en améliorant tant les capacités physiques que l'humeur. [1]

Trager. Cette approche psychocorporelle vise à libérer le corps et le mental par le toucher et l'éducation au mouvement. Le Trager a démontré des résultats favorables comme thérapie complémentaire en gérontologie et auprès des personnes souffrant de troubles neurologiques, dont de la maladie de Parkinson. [1]

Yoga et relaxation. Une approche comme le hatha-yoga ou le yoga du corps est particulièrement intéressant, car elle met l'accent sur l'équilibre et l'assouplissement du corps en plus d'accorder une large place à la détente. Il est capital que le malade apprenne à se détendre puisque le stress augmente systématiquement l'intensité des tremblements. [1]

I.8. Perspectives thérapeutiques

I.8.1. Thérapie génique

Cette technique consiste à injecter dans certaines zones du système nerveux central des vecteurs viraux porteurs de certains gènes. Ces gènes vont être intégrés dans le génome des cellules hôtes et sécréter des substances neuroprotectrices ou des enzymes intervenant dans la synthèse de

neuromédiateurs. Des études préliminaires ont montré les premiers résultats positifs en ce qui concerne la tolérance chez l'homme, mais l'efficacité clinique reste à démontrer. [2][4]

I.8.2. Cellules souches

Il s'agit d'une piste thérapeutique majeure qui consiste à transplanter des cellules souches dans le système nerveux. Ces cellules sont totipotentes et peuvent en théorie se transformer en cellules neurales. Il existe encore de nombreux obstacles, en particulier liés au risque de cancérisation, avant d'envisager une utilisation thérapeutique chez l'homme. Les résultats restent inconstants, avec une amélioration plus visible chez les jeunes patients. [2][5]

I.8.3. Autres

Un traitement par stimulation électrique de la moelle épinière est également à l'étude et vient de donner (en mars 2009) des résultats très prometteurs lors des premiers tests sur des souris et des rats. [2][6][7]

I.9. Conclusion

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont vu leur vie métamorphosée par l'invention de nouveaux traitements. Cependant, les progrès réalisés ne permettent pas encore de comprendre tous les aspects de la maladie. Les recherches se poursuivent depuis quelques années selon un modèle expérimental reproductible sur l'animal et proche de la maladie humaine.

PARTIE I : LE SYSTEME IMMUNITAIRE NATUREL.

II.I.1. Introduction :

Un système immunitaire artificiel (*SIA*) est une catégorie d'algorithme inspirée par les principes et le fonctionnement du système immunitaire naturel (*SIN*) des vertébrés. Ces algorithmes exploitent typiquement les caractéristiques du système immunitaire pour ce qui est de l'apprentissage et de la mémorisation comme moyens de résolution de problèmes. [10]

Les fonctionnements simulés dans les *SIA* comprennent la reconnaissance de motifs, l'hypermutation, la sélection clonale pour les cellules B, la sélection négative pour les cellules T, la maturation d'affinité et la théorie des réseaux immunitaires. [10]

II.I.2. Le système immunitaire naturel :

Le système immunitaire est un moyen de défense remarquable qui existe chez de très nombreux organismes comme les insectes, les plantes etc... Mais dont la forme la plus évoluée est retrouvée chez les vertébrés supérieurs. Il consiste en un ensemble de moyens (organes, tissus, cellules et molécules) permettant de répondre rapidement, de façon souvent spécifique et efficace contre les nombreux pathogènes auxquels nous sommes confrontés. [13]

II.I.3. Diversité des anticorps:

Le système immunitaire acquis est capable de produire des anticorps et des lymphocytes T qui reconnaissent un très grand nombre de molécules avec une spécificité remarquable. On estime que les mammifères peuvent produire environ 1 million d'anticorps différents, et le mécanisme capable de créer cette diversité est un thème de premier plan pour la recherche en immunologie.

On sait maintenant que les immunoglobulines sont produites à la suite de la réorganisation et de l'union de plusieurs gènes, et que des mutations du matériel génétique se produisent durant la phase de développement de l'immunité acquise. Cela affecte tout particulièrement la portion très variable de la protéine d'immunoglobuline, qui constitue justement le site de reconnaissance de l'antigène. Ces réorganisations et mutations géniques se produisent uniquement à l'intérieur des lymphocytes et sont qualifiées de somatiques, pour les distinguer de celles qui se produisent dans les gamètes et peuvent se transmettre à la descendance. [12]

- **La structure des anticorps:**

Chaque anticorps est spécifique à un antigène particulier, et il ne peut se lier qu'avec les antigènes qui ressemblent beaucoup à l'antigène ciblé. La force de la liaison entre l'antigène et l'anticorps est appelée **affinité**.

La structure des anticorps est à l'origine de la spécificité de la liaison antigène-anticorps. La liaison antigène- anticorps est une liaison hautement spécifique : un type d'anticorps n'est capable de se lier qu'à un seul type d'antigène. [15]

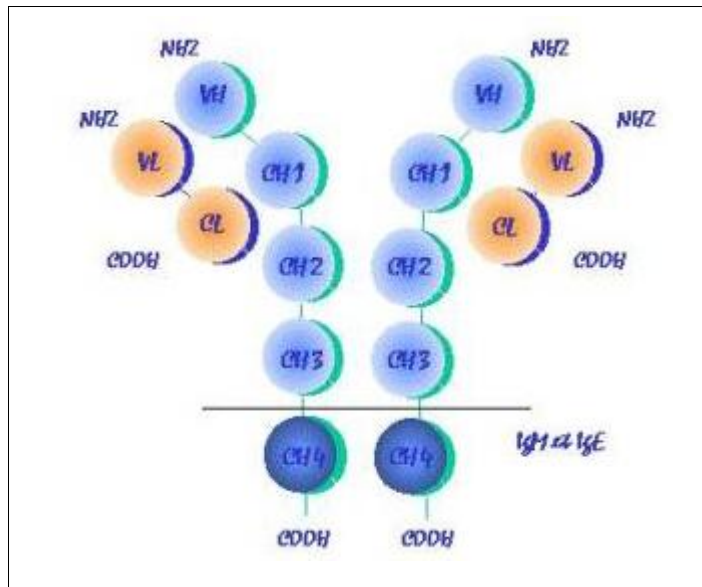


Fig II.1. Structure d'un anticorps

II.I.4. Discrimination entre soi et non-soi :

La discrimination entre le soi et le non-soi est fondamentale en immunologie. Les clones de cellules immunitaires qui sont capables de reconnaître les antigènes du soi, et qui risqueraient de les attaquer, sont en fait éliminés rapidement (habituellement dans leur phase néonatale) au cours du développement des animaux. Cette délétion clonale, qui se produit peut-être par un processus de mort cellulaire programmée (apoptose) n'est pas encore parfaitement comprise, mais on sait qu'elle aboutit à l'apparition de la tolérance du système immunitaire envers les antigènes du soi.

En revanche, le système immunitaire reste capable d'identifier les cellules tumorales parce que celles-ci portent à leur surface des antigènes qui sont absents des cellules normales. L'intensité de la réponse immunitaire à un antigène dépend beaucoup de l'importance de la différence entre sa structure et celle des antigènes de l'hôte. [17]

II.I.5. Les différents types du système immunitaire :

Le système immunitaire est divisé en deux systèmes de défenses principaux:

Le système immunitaire inné, qui représente les défenses présentes dès la naissance de l'individu ; et *le système immunitaire adaptatif*, c'est l'ensemble des défenses apprises ou acquises au cours du temps.

Les cellules qui forment le système immunitaire sont appelées leucocytes. [13]

La hiérarchie de cette famille est montrée dans la figure :

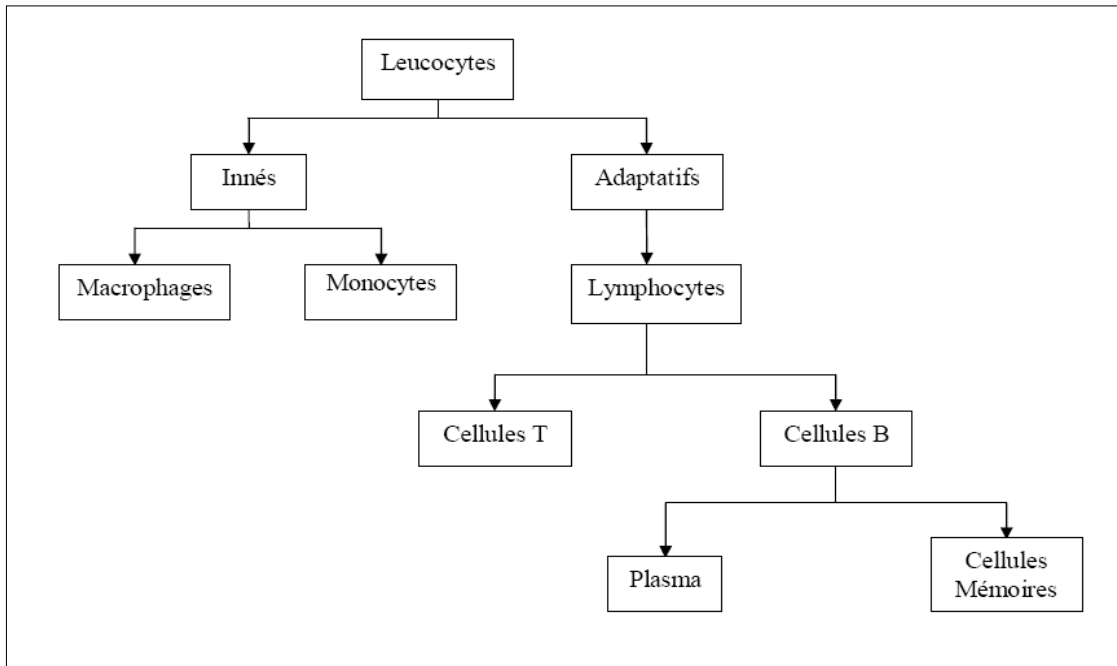


Fig II.2. Hiérarchie des cellules immunitaires

- **Comparaison entre l'immunité naturelle et acquise:**

	caractéristiques	cellules	molécules
Immunité naturelle	Répond rapidement	Phagocytes (PN et macrophages)	cytokines
	Possède une certaine spécificité	Mastocytes, cellules dendritiques	complément
	Pas de mémoire	Cellules Natural Killer	Protéines de la phase aigue
Immunité acquise	Lente au départ		
	Hautement spécifique	Cellules T et B	Anticorps
	mémoire		cytokines

Tab II.1 : Les systèmes immunitaires inné et acquis

II.I.6. Les vaccins et la mémoire immunitaire :

II.I.6.1. Le principe de la vaccination et mémorisation des antigènes:

Des vaccins ont été mis au point contre différents virus et bactéries. Ils reproduisent une situation naturelle, celle de l'immunité acquise contre ces virus et bactéries après une première infection guérie.

Le premier contact avec l'antigène entraîne une réaction lente et quantitativement peu importante, alors que le second contact entraîne une réaction beaucoup plus rapide et quantitativement plus importante. [11]

Lors du premier contact lors de la vaccination, l'élément étranger viral ou bactérie est atténué, c'est à dire qu'il est inoffensif pour l'organisme mais suffisamment antigénique pour déclencher une réaction immunitaire. Il est parfois nécessaire de renforcer la réponse immunitaire par des rappels (injections supplémentaires d'antigènes viraux ou bactériens).Après vaccination, lorsque l'organisme est en contact avec l'élément étranger, les défenses immunitaires acquises sont très rapidement mobilisées. La réponse immunitaire est rapide et intense. [14]

Cette mémoire immunitaire s'explique par la formation, après un premier contact avec un antigène, de lymphocytes B mémoire et de lymphocytes T4 mémoire spécifiques de l'antigène précédemment rencontré.

Ces cellules sont plus nombreuses que les lymphocytes B ou T4 vierges, de même spécificité ; elles ont une durée de vie plus longue et elles réagissent très rapidement lors d'un nouveau contact avec l'antigène. [15]

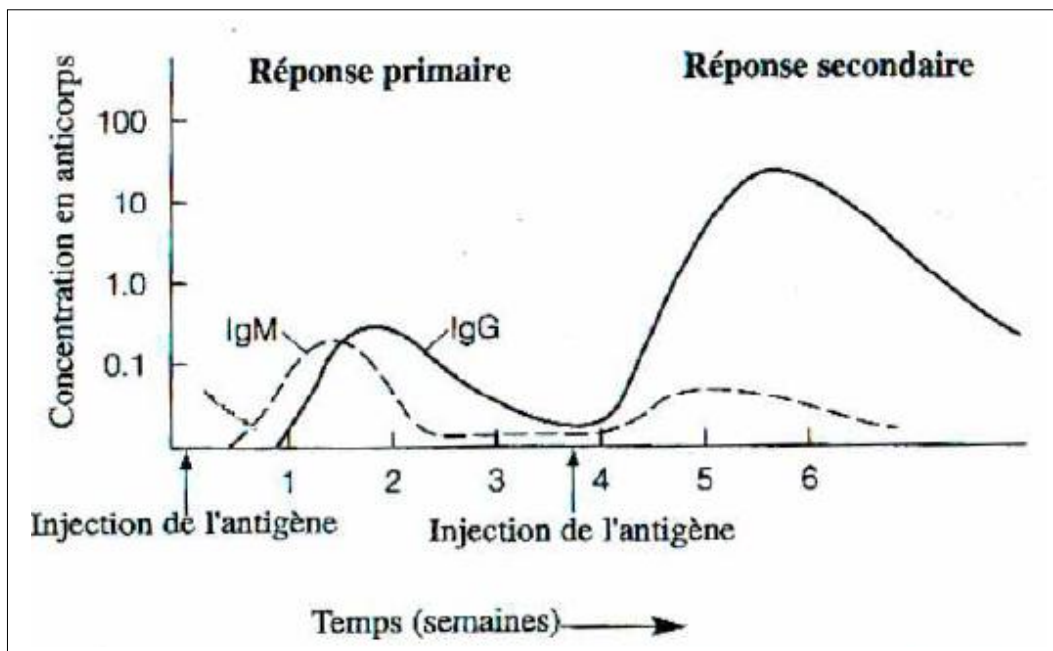


Fig II.3. Réponses primaire et secondaire

II.I.6.2. La sélection clonale :

Lorsqu'un nouvel antigène pénètre dans le corps, la réponse immunitaire passe par les étapes suivantes (principes de la sélection clonale): [11]

- Au début, la concentration de l'antigène est tellement faible que seule l'immunité innée est activée. Comme l'antigène est nouveau aucune cellule B n'est assez spécifique pour se lier avec ;
- Au fur et à mesure que l'antigène se développe, sa concentration devient assez élevée pour activer les cellules B les moins spécifiques ;
- Une fois les cellules B activées, elles vont se multiplier pour produire un grand nombre de clones. Chaque clone est une cellule B identique à la cellule qui la produit. Le nombre de clones est proportionnel à l'affinité de la liaison cellule B – antigène ;
- Pour augmenter la spécificité des anticorps et l'efficacité de la réponse immunitaire, les clones entrent dans une phase d'hyper mutations, modifiant ainsi la structure de leurs récepteurs (anticorps).

Comme les mutations sont aléatoires, les cellules obtenues (dites matures) peuvent devenir plus spécifiques ou moins spécifiques ;

- Lorsque la concentration de l'antigène diminue (à cause de la réponse immunitaire), seules les cellules B les plus spécifiques continuent à être activées, les autres (les moins spécifiques) ne sont plus activées et finissent par mourir. Ceci a pour effet de rendre la population de cellules B de plus en plus spécifique à chaque génération ;

- Après maturation, les cellules B deviennent soit des cellules plasma, soit des cellules mémoire. Les cellules plasma sont de véritables usines à anticorps capable d'en produire en quantités impressionnantes. Les cellules mémoire quand à elles, vont survivre longtemps après la disparition de l'antigène, et peuvent une fois activées produire de grandes quantités d'anticorps en très peu de temps. Lors de la réponse primaire (un nouvel antigène pénètre dans le corps), il faut plusieurs jours avant que des anticorps efficaces apparaissent dans le sang. Mais lors de la réponse secondaire (un antigène similaire pénètre dans le corps) et grâce aux cellules mémoire issues de la première infection, les anticorps correspondants sont produits beaucoup plus rapidement et en plus grandes quantités. On dit que le système est devenu immunisé contre l'antigène, ou encore qu'il l'a mémorisé.

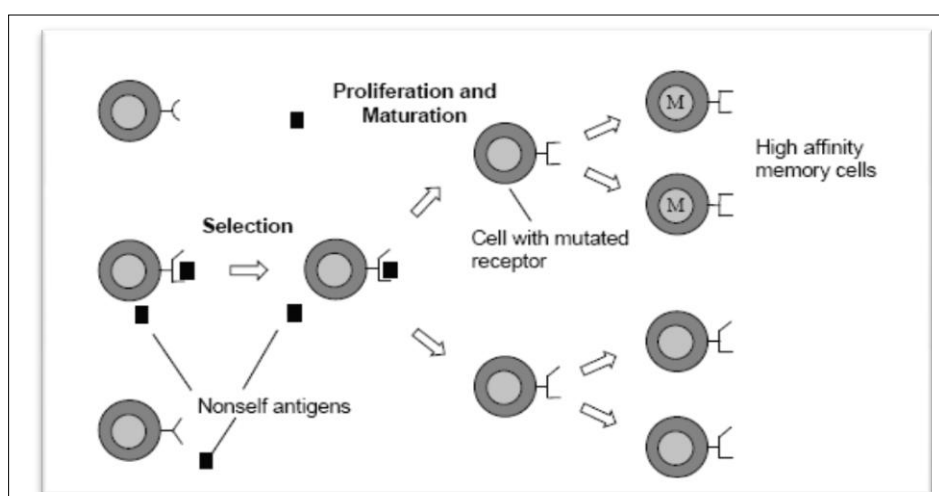


Fig II.4. Le principe de la sélection clonale.

PARTIE II : LE SYSTEME IMMUNITAIRE ARTIFICIEL.

II.II.1. Introduction :

Le terme « *système immunitaire artificiel* » (*Artificial Immune System, AIS*) s'applique à une vaste gamme de systèmes différents, notamment aux métaheuristiques d'optimisation inspirés du fonctionnement du système immunitaire des vertébrés. Un grand nombre de systèmes ont été conçus dans plusieurs domaines différents tels que la robotique, la détection d'anomalies ou pour l'optimisation. [15]

L'approche utilisée dans les algorithmes AIS est voisine de celle des algorithmes évolutionnaires, mais a également été comparée à celle des réseaux de neurones. On peut, dans le cadre de l'optimisation difficile, considérer les AIS comme une forme d'algorithme évolutionnaire présentant des opérateurs particuliers. Pour opérer la sélection, on se fonde par exemple sur une mesure d'affinité entre le récepteur d'un lymphocyte et un antigène ; la mutation s'opère quant à elle via un opérateur d'hypermutation directement issu de la métaphore. [16]

II.II.2. Historique :

Très rapidement, des chercheurs ont compris l'intérêt qu'il pourrait y avoir à modéliser une adaptation de tout ou partie du système immunitaire pour répondre à certaines tâches des systèmes d'information, et notamment celles relatives à la sécurité. On peut estimer que la recherche sur les systèmes AIS, a débuté vers la fin des années 70 avec un article de Farmer sur les réseaux immunitaires. Ce n'est toutefois que vers le milieu des années 90 que l'AIS devint un sujet prisé. On mentionnera les

travaux de Hunt et Cooke qui initièrent un axe de recherche sur les modèles de systèmes immunitaires appliqués à la protection des réseaux. Timmis et Neal ont poursuivi ce travail. Plus récemment, le travail sur la "sélection clonale" en 2002 de De Castro, Von Zuben's, a éveillé le plus vif intérêt dans la communauté des chercheurs de l'AIS.

Dans le domaine particulier de l'approche immunitaire appliquée à la détection d'intrusions, des travaux de mise au point de systèmes immunitaire efficaces contre les virus informatiques ont été menés dès les années 90. Dans un premier temps, la démarche était de modéliser de manière globale les grandes fonctions du système immunitaire : détecter des anomalies, évaluer le degré de probabilité qu'une anomalie soit une intrusion, archiver les signatures des intrus, enrichir une base de données de signatures. On est bien ici dans un système antiviral auto adaptatif mais peu ou pas spécialisé, et donc très éloigné de la complexité et de la richesse du véritable système immunitaire.

Par la suite, les modèles ont été affinés et seules quelques propriétés des systèmes immunitaires ont été retenues et modélisées. [11]

II.II.3. Quelques définitions :

II.II.3.1. L'affinité :

Une affinité représente un degré de similarité entre deux objets de même type, dans les systèmes immunitaires artificiels une affinité est définie entre un antigène et un anticorps et la valeur retournée traduit le degré de ressemblance entre les deux, pour ce faire, nous avons besoin d'une mesure de distance (euclidienne, hamming ...) on dit qu'un antigène et un anticorps ont une affinité élevée seulement s'ils offrent la plus petite valeur de distance par rapport aux autres. [14]

II.II.3.2. Le clonage :

Le clonage est la duplication des données en plusieurs exemplaires, cette opération permet de garder les informations plus longtemps dans l'espace de travail.

Un clonage est proportionnel à l'affinité car un anticorps se rapprochant le plus à l'antigène soit intéressant de garder les informations qui le portent pour longtemps et cela en le dupliquant en plusieurs exemplaires identiques, et la mutation jouera le rôle pour élargir l'espace de travail. [11]

II.II.3.3. La mutation :

La mutation est définie comme une application de Ω vers Ω , qui associe à chaque individu X^t un nouvel individu X^{t+1} proche de X^t .

$$\text{Mutation} : \Omega \rightarrow \Omega$$

$$X^t \rightarrow X^{t+1}$$

De plus elle doit permettre une recherche aléatoire de l'espace pour pouvoir détecter des optima qui ne sont pas encore visités.

La mutation varie selon la représentation des données, dans ce sens, on trouve différents types de mutations dans le cas de présentation binaire, de même pour la mutation gaussienne dans le cas des représentations réelles.

II.II.4. Les algorithmes du système immunitaire artificiel :

II.II.4.1. Sélection négative :

La sélection négative est une abstraction des mécanismes qui permettent au SIN de distinguer entre le soi et le non soi. Elle se concentre sur la génération de détecteur de changement, ces derniers sont censés détecter qu'un élément de chaînes (le soi) a changé. [15]

• **L'algorithme de la sélection négative :**

Un Algorithme de sélection négative a été proposé avec des applications axées sur le problème de la détection des anomalies. Basé sur l'algorithme de sélection négative, produire un jeu de détecteurs qui sera responsable d'identifier tous les éléments qui n'appartiennent pas à l'auto jeu, c'est-à-dire, les éléments du non soi.

L'algorithme de sélection négative fonctionne comme suit:

- Au départ nous avons un ensemble de chaînes S qui représentent le soi:
- On génère aléatoirement un ensemble de détecteurs RD dans l'espace de travail :
- Tous les détecteurs de RD qui reconnaissent au moins une chaîne de S, en terme de distance c'est-à-dire le plus proche d'au moins d'une chaîne, sont éliminés:
- Si une chaîne de S change de forme (mutation), elle a de grandes chances qu'elle soit reconnue par un des détecteurs de RD
- La détection négative est inefficace dans le choix des détecteurs. Une partie de l'espace des formes peut être couverte par plusieurs détecteurs qui se recouvrent ; et d'autres parties peuvent ne pas être recouvertes du tout. Et le pire est que, pour certains ensembles de chaînes, des trous peuvent apparaître qui ne peuvent être couverts par n'importe laquelle des configurations possibles de détecteurs, sans que cela conduise à recouvrir des chaînes du soi. [15]

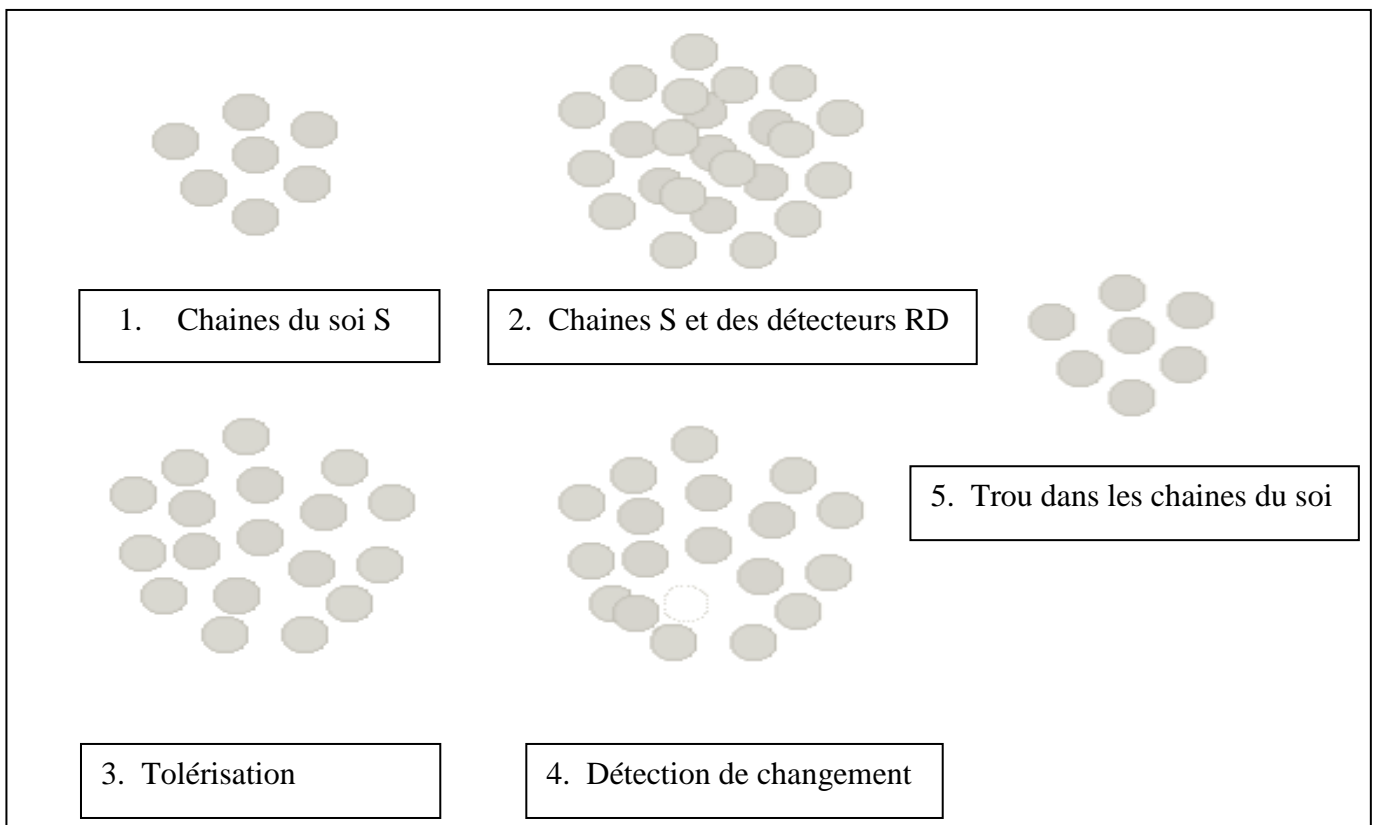


Fig II.5. L'algorithme de la sélection négative

La figure montre les démarches générales de la fonction d'une sélection négative :

Function Negative Selection (S, r, n)

Entrées : S ensemble de valeur qui définissent le soi
R le seuil d'activation
N ensemble de détecteur requis

Begin

$j \leftarrow 0$

While $j \leq n$ do

$M \leftarrow \text{rand}(1, L)$

// Initialisation

For every s of S do

// Affinity evaluation

$\text{Aff} \leftarrow \text{affinity}(m, s, r)$

If $\text{aff} \leq r$ then

// Generation of the available répertoire

$A \leftarrow \text{insert}(A, m)$

End If

end for

$j \leftarrow j + 1$

End While

Return A

End

Fig II.6. Pseudo-code de l'algorithme de la sélection négative.

II.II.4.2. Sélection Clonale :

Complémentaire au rôle de la sélection négative, la sélection clonale est la théorie utilisée pour expliquer comment une réponse immunitaire est montée quand un non soi est reconnu par une cellule B. En bref, quand un récepteur d'une cellule B reconnaît un antigène avec une certaine affinité, il est sélectionné à proliférer et produire des anticorps dans des volumes élevés. Les anticorps sont des formes solubles des récepteurs des cellules B qui sont libérés sur la surface de la cellule pour faire face à l'envahisseur non soi. [16]

L'ensemble du processus de mutation et de sélection est connu sous le nom de La maturation de la réponse immunitaire. En plus d'une différenciation en cellules productrices d'anticorps, l'activation des cellules B Antigénique avec affinités élevées sont sélectionnés pour devenir des cellules mémoires avec une longue durée de vie. Ces cellules mémoires sont prééminentes dans les futures réponses à ce même antigène. [15]

Autres caractéristiques importantes de la sélection clonale du point de vue de calcul sont:

1. Un antigène sélectionne plusieurs cellules immunitaires à proliférer. Le taux de prolifération de chacune est proportionnelle à son affinité avec l'antigène sélectif: Plus l'affinité est élevée plus le nombre de descendants est généré.
2. la mutation et la reproduction sont inversement proportionnelles à l'affinité de la cellule B.

Certains auteurs ont proposé un algorithme de sélection clonale, nommé CLONALG, Pour s'acquitter des processus fondamentaux impliqués dans la sélection clonale. Cet algorithme a été initialement proposé pour effectuer la reconnaissance des formes, puis adapté pour résoudre des tâches d'optimisation. Etant donné un ensemble de formats à être reconnus, les étapes fondamentales de CLONALG sont les suivantes: [11] [19] [22] [23]

- **Initialisation**

Générer aléatoirement la population initiale d'anticorps Ab, un anticorps est une abstraction de la cellule B et des anticorps qu'elle produit:

- **Répéter tant qu'une condition prédéfinie n'est pas vérifiée**
- **Evaluation et sélection 1**

Sélectionner s1 anticorps de Ab qui ont les plus grandes affinités. Utiliser une fonction $f(x)$ qui renvoie la valeur d'affinité de l'anticorps avec l'antigène en cours de traitement:

- **Clonage**

Cloner chaque anticorps sélectionné proportionnellement à son affinité, mettre les clones dans un ensemble C:

- **Mutation**

Chaque clone de C est muté avec un degré inversement proportionnel à son affinité, nous obtenons une population mature nommée C*:

- **Evaluation et sélection 2**

Sélectionner S2 anticorps de C* qui ont les plus grandes affinités, nous obtenons Ab':

- **Diversité**

Combiner Ab' avec S3 anticorps générés aléatoirement, remplacer Ab par l'ensemble d'anticorps obtenus:

- **Mort**

Les anticorps non retenus dans Ab sont éliminés.

Une fonction générale de la sélection clonale est comme suit:

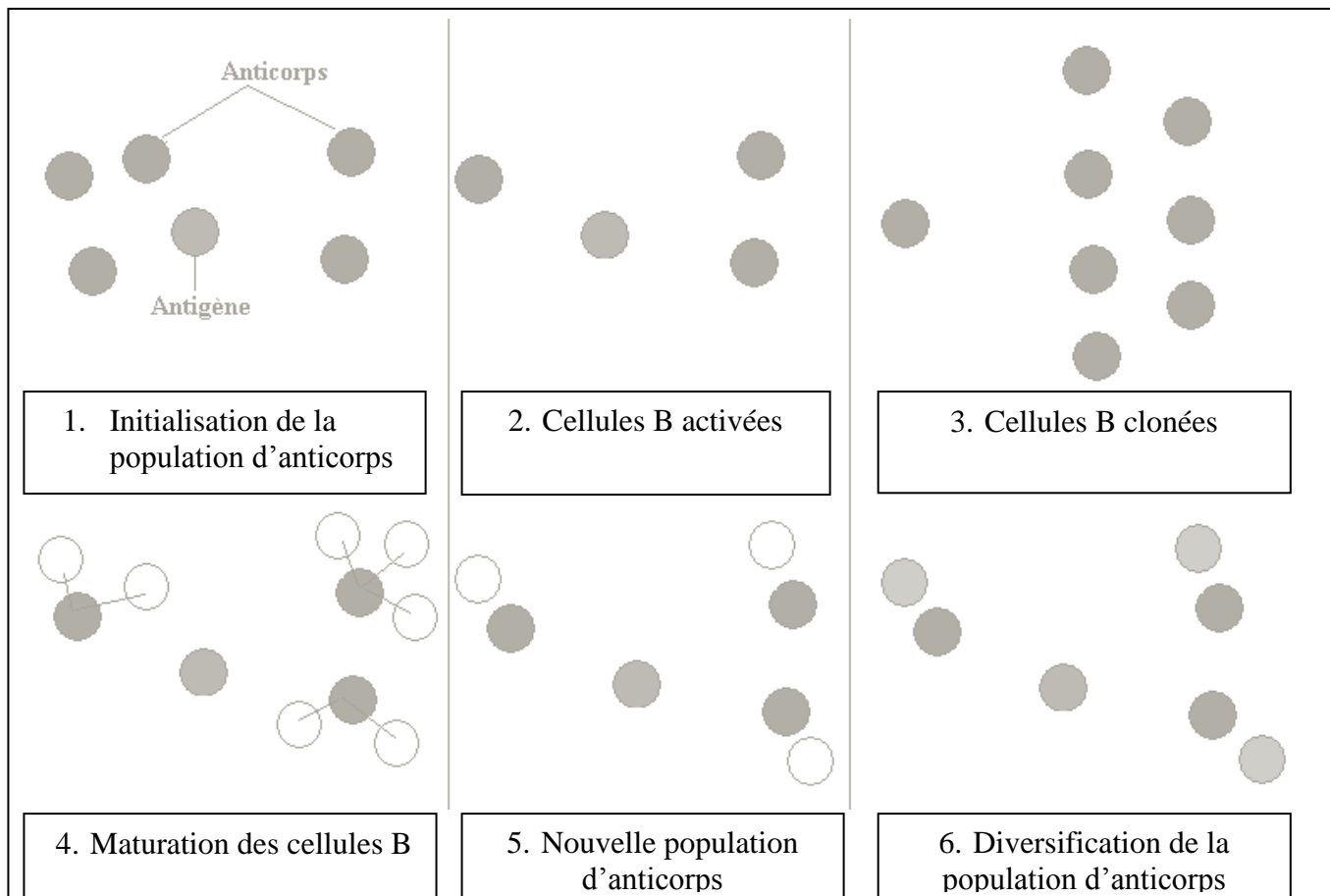


Fig II.7. L'algorithme de la sélection clonale

```

Function CLONALG (S, g, N, n1, n2)
Entrées: S      Modèles à reconnaître.
           G      Nombre d'itération.
           N      Taille de la population.
           n1     Nombre d'éléments d'affinité maximale à choisir pour le clonage.
           n2     Nombre d'éléments d'affinité minimale à remplacer à la fin de l'itération.

Begin
J ← 0
P ← rand (N, L) // Initialisation
While J < g do // Antegenic presentation
  For each s of S do // Affinity evaluation
    For each p of P do
      aff(p) ← match (s, p);
    endFor
  P ← sort (P, aff) // Clonal selection
  P1 ← select (P, n1)
  For I < n1 do // Clonal expansion
    C ← clone (P1, aff (P1))
  endFor // Affinity maturation
  for every c of C do
    C1 ← hypermut (c, aff (P1))
  endFor
  for each c1 of C1 do
    aff(c1) ← affinity (c1, s)
  endFor
  M1 ← sort (aff (C1))
  M(s) ← select (M1, 1)
  m ← rand (n2, L) // Metadynamics
  P ← replace (P, m, n2)
  endFor
  j ← j+1
endWhile
return M
end

```

Fig II.8. Pseudo-code de l'algorithme de la sélection clonale.

Notez que cet algorithme permet au système immunitaire artificiel de devenir plus performant à sa tâche de reconnaissance des schémas (antigènes). Ainsi, en fonction d'un comportement évolutif, CLONALG apprend à reconnaître les modes.

II.II.4.3. Les modèles de réseaux immunitaires artificiels :

- **Principe des modèles des réseaux immunitaires artificiels :**

De Castro et VonZuben, en 2001, on proposé aiNet, un algorithme qui combine la théorie des réseaux immunitaires et la sélection clonale. AiNet utilise la notion d'image interne pour représenter les regroupements de données dans un réseau. L'algorithme de aiNet est comme suit : [11]

➤ **Initialisation :**

- La population d'anticorps est générée aléatoirement ;
- La population de cellules mémoire est initialement vide ;
- La population d'antigènes contient les données d'apprentissage.

Pour chaque antigène, faire :

Répéter pour un certain nombre d'itérations :

➤ **Evaluation et sélection 1**

- Evaluer l'affinité de tous les anticorps pour l'antigène courant ;
- Sélectionner **n** anticorps qui ont les plus grandes affinités.

➤ **Clonage**

- Cloner les anticorps proportionnellement à leurs affinités.

➤ **Mutation**

- Muter les anticorps clonés avec un taux inversement proportionnel à leur affinité pour obtenir une population mature.

➤ **Evaluation et sélection 2**

- Evaluer l'affinité des anticorps matures pour l'antigène courant ;
- Sélectionner les anticorps qui ont les meilleures affinités pour obtenir les cellules mémoire.

➤ **Suppression clonale 1**

- Eliminer les cellules mémoire qui sont très similaires les unes aux autres.

➤ **Mémorisation**

- Ajouter les cellules mémoire qui ont une affinité qui dépasse un certain seuil à la population de cellules mémoire.

➤ **Mort**

- Les anticorps et cellules mémoire non mémorisés sont éliminés.

➤ **Suppression clonale 2**

- Eliminer les cellules mémoire (de la population de cellules mémoire) très similaires les unes aux autres.

Il y a beaucoup de similarité entre aiNet et les algorithmes de sélection clonale. En fait, la sélection clonale artificielle est un cas particulier des réseaux immunitaires.

Dans aiNet, ce sont les étapes de suppression clonales qui distinguent cet algorithme de la sélection clonale puisqu'elles expriment des interactions explicites entre les anticorps (cellules mémoire) dans le réseau. Alors que dans les algorithmes de sélection clonale aucune interaction explicite ne se fait entre les anticorps. [20]

II.II.5. Domaine d'utilisation des algorithmes des AIS :

La sélection clonale a été appliquée pour solutionner des problèmes d'optimisation, d'apprentissage et à la résolution de problèmes multi objectifs. Pour résoudre ces derniers, chaque solution possible est représentée par un anticorps et le problème est un antigène ; les meilleures solutions ont les plus grandes affinités.

Par ailleurs, la sélection négative a été appliquée aux bases de données -négatives – qui permettent de les stocker dans une forme -négative de façon à ce que la récupération des données sous leur forme d'origine est un problème. Les bases de données négatives sont très utiles dans le domaine de la sécurité. [11] [14] [15] [16]

Ces deux sélections (clonale et négative) permettent également la résolution des problèmes de détection d'intrusions dans un réseau informatique

L'approche réseau est particulièrement intéressante pour le développement d'outils de calcul parce qu'elle tient compte, potentiellement, de propriétés émergentes telles que l'apprentissage et la mémorisation, la tolérance au soi, la gestion de la taille de la population de cellules ainsi que de la diversité.

Nasraoui et al, ont appliqué les réseaux immunitaires artificiels à l'analyse des activités d'un serveur web. Le but du système est de détecter les types d'utilisateurs à travers le parcours des utilisateurs dans le serveur. Ce système permet aux gestionnaires du système de mieux organiser les pages selon les types utilisateurs les plus fréquents. Le serveur pourra aussi prédire le type d'un nouvel utilisateur et adapter son interface pour ce dernier. [11] [14] [15] [16]

II.II.7. Conclusion :

Les systèmes immunitaires sont des exemples de systèmes naturels qui ont servi de source d'inspiration pour résoudre une grande variété de problèmes informatiques. Dans le cadre de la reconnaissance des formes, les systèmes immunitaires naturels présentent plusieurs propriétés très intéressantes comme la distinction entre le soi et le non soi, la détection de changement, la mémorisation, l'adaptabilité ainsi que la gestion des ressources.

Les systèmes immunitaires artificiels se divisent en trois grandes familles : la sélection négative, qui s'inspire des mécanismes naturels de distinction entre soi et non soi, pour résoudre des problèmes de surveillance et de détection de changement. La sélection clonale artificielle, qui s'inspire des mécanismes naturels de mémorisation pour résoudre des problèmes d'optimisation. Les réseaux immunitaires artificiels, qui s'inspirent de la théorie des réseaux immunitaires pour construire des systèmes qui permettent la distinction et la mémorisation, ces derniers ont surtout été utilisés pour l'analyse de données.

III.1. Introduction

Les machines à vecteurs de support sont un ensemble de techniques d'apprentissage destinées à résoudre des problèmes de discrimination, c'est-à-dire décider à quelle classe appartient un échantillon, ou de régression, c'est-à-dire prédire la valeur numérique d'une variable. Le succès de cette méthode est justifié par les solides bases théoriques qui la soutiennent.

SVM est une méthode de classification particulièrement bien adaptée pour traiter des données de très hautes dimensions telles que les textes, les images et la voix...etc. Dans ce qui suit nous présentons les aspects théoriques de la méthode SVM. [28]

III.2. Historique

Les séparateurs à vastes marges reposent sur deux idées clés : la notion de marge maximale et la notion de fonction noyau. Ces deux notions existaient depuis plusieurs années avant qu'elles ne soient mises en commun pour construire les SVM. [30]

L'idée des hyperplans à marge maximale a été explorée dès 1963 par Vladimir Vapnik et A. Lerner, et en 1973 par Richard Duda et Peter Hart dans leur livre *Pattern Classification*. Les fondations théoriques des SVM ont été explorées par Vapnik et ses collègues dans les années 70 avec le développement de la Théorie de Vapnik-Chervonenkis, et par Valiant et la théorie de l'apprentissage PAC. [36]

L'idée des fonctions noyaux n'est pas non plus nouvelle: le théorème de Mercer date de 1909, et l'utilité des fonctions noyaux dans le contexte de l'apprentissage artificiel a été montrée dès 1964 par Aizermann, Bravermann et Rozoener.

Ce n'est toutefois qu'en 1992 que ces idées seront bien comprises et rassemblées par Boser, Guyon et Vapnik dans un article, qui est l'article fondateur des séparateurs à vaste marge. L'idée des variables ressorts, qui permet de résoudre certaines limitations pratiques importantes, ne sera introduite qu'en 1995. À partir de cette date, qui correspond à la publication du livre de Vapnik, les SVM gagnent en popularité et sont utilisés dans de nombreuses applications. [37]

III.3. Principe de fonctionnement

Un SVM, comme un perceptron, trouve un séparateur linéaire entre les points de données de deux classes différentes. En général, il peut y avoir plusieurs séparateurs possibles entre les classes (en supposant le problème linéairement séparable) et qu'un perceptron n'a pas de préférence parmi celles-ci. Dans les SVMs, cependant, nous faisons un choix particulier parmi tous les séparateurs possibles : nous voulons celui avec la "marge" maximale. [29]

III.4. Notions de base :

III.4.1. Hyperplan:

Dans le cas d'une classification binaire, on appelle *hyperplan séparateur* un hyperplan qui sépare les deux classes, en particulier il sépare leurs points d'apprentissage. Comme il n'est en général pas possible d'en trouver un, on se contentera donc de chercher un hyperplan discriminant qui est une approximation au sens d'un critère à fixer (maximiser la distance entre ces deux classes). [32]

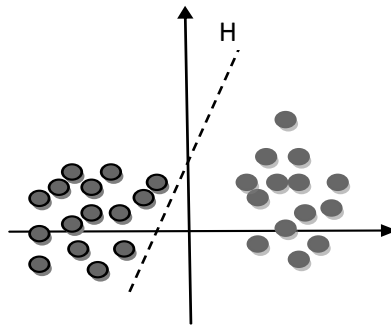


Fig III.1 L'hyperplan H qui sépare les deux ensembles de points.

III.4.2. Vecteurs de support :

Pour une tâche de détermination de l'hyperplan séparable des SVM est d'utiliser seulement les points les plus proches (i.e. les points de la frontière entre les deux classes des données) parmi l'ensemble total d'apprentissage, ces points sont appelés vecteurs de support. [36]

III.4.3. Marge :

Il existe une infinité d'hyperplans capable de séparer parfaitement les deux classes d'exemples. Le principe des SVM est de choisir celui qui va maximiser la distance minimale entre l'hyperplan et les exemples d'apprentissage (i.e. la distance entre l'hyperplan et les vecteurs de support), cette distance est appelée la marge. [36]

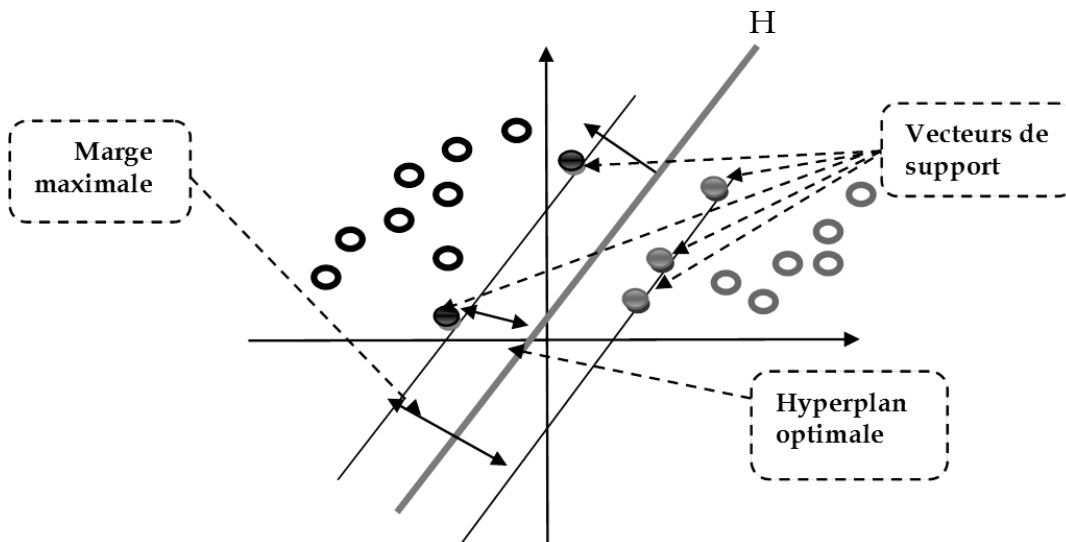


Fig III.2 L'hyperplan optimal, vecteurs de support et marge maximale.

III.5. Propriétés fondamentales :

❖ Pourquoi maximiser la marge ? :

Intuitivement, le fait d'avoir une marge plus large procure plus de sécurité lorsque l'on classe un nouvel exemple. De plus, si l'on trouve le classificateur qui se comporte le mieux vis-à-vis des données d'apprentissage, il est clair qu'il sera aussi celui qui permettra au mieux de classer les nouveaux exemples. Dans le schéma **figure III.3**, la partie droite nous montre qu'avec un hyperplan optimal, un nouvel exemple reste bien classé alors qu'il tombe dans la marge. On constate sur la partie gauche qu'avec une plus petite marge, l'exemple se voit mal classé. [34]

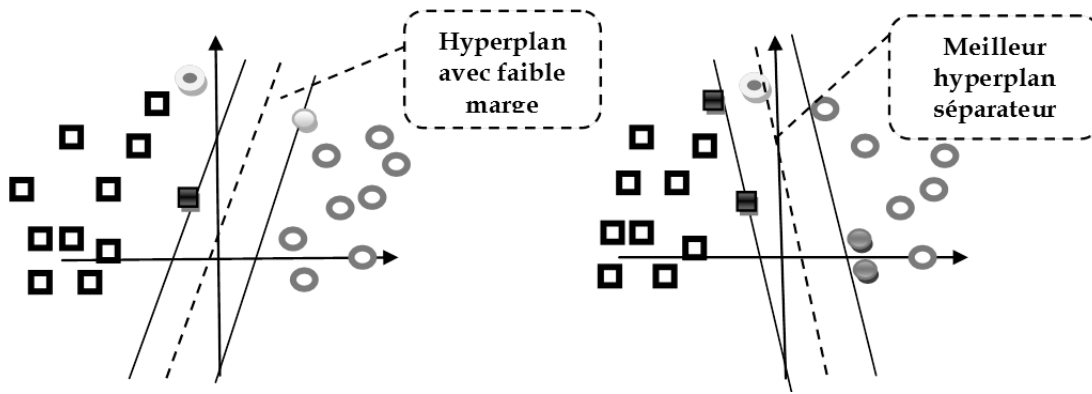


Fig III.3 Meilleur hyperplan séparateur.

❖ **Linéarité et non-linéarité :**

Parmi les modèles des SVM, on constate les cas linéairement séparables et les cas non linéairement séparables. Les premiers sont les plus simples des SVM car ils permettent de trouver facilement le classificateur linéaire. Dans la plupart des problèmes réels il n'y a pas de séparation linéaire possible entre les données, le classificateur de marge maximale ne peut pas être utilisé car il fonctionne seulement si les classes de données d'apprentissage sont linéairement séparables. [27]

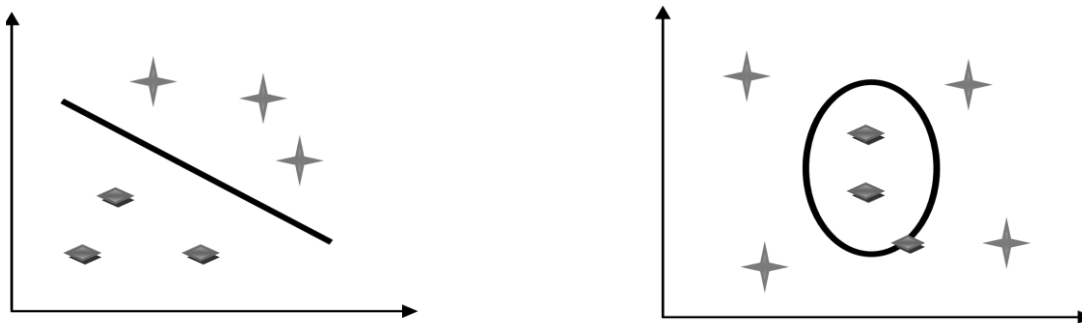


Fig III.4 Les cas linéairement et non linéairement séparables.

❖ **Cas non linéaire :**

Pour surmonter les inconvénients des cas non linéairement séparables, l'idée des SVM est de changer l'espace des données. La transformation non linéaire des données peut permettre une séparation linéaire des exemples dans un nouvel espace. On va donc avoir un changement de dimension. Cette nouvelle dimension est appelée « espace de re-description ».

En effet, intuitivement, plus la dimension de l'espace de re-description est grande, plus la probabilité de pouvoir trouver un hyperplan séparateur entre les exemples est élevée.

On a donc une transformation d'un problème de séparation non linéaire dans l'espace de représentation en un problème de séparation linéaire dans un espace de re-description de plus grande dimension. Cette transformation non linéaire est réalisée *via* une fonction noyau. En pratique, quelques familles de fonctions noyau paramétrables sont connues et il revient à l'utilisateur de SVM d'effectuer des tests pour déterminer celle qui convient le mieux pour son application. On peut citer les exemples de noyaux suivants : polynomiale, gaussien, sigmoïde et laplacien. [28]

III.6. Fondements mathématiques:

❖ **Le cas linéairement séparable :**

Si les données sont linéairement séparables, alors il existe un hyperplan d'équation $\langle W, X \rangle + b = 0$ tel que :

$$\begin{cases} W \cdot X + b \geq 1 & \text{et} & \text{si } y_i = +1 \\ W \cdot X + b \leq -1 & & \text{si } y_i = -1 \end{cases}$$

On peut combiner ces deux inéquations en une seule :

$$y_i(W \cdot X + b) \geq +1$$

La distance perpendiculaire de l'origine à l'hyperplan :

$$H_1: W \cdot X + b = 1 \quad \text{est} \quad \frac{|1 - b|}{\|w\|}$$

De même pour :

$$H_2: W \cdot X + b = -1 \quad \text{est} \quad \frac{|1 + b|}{\|w\|}$$

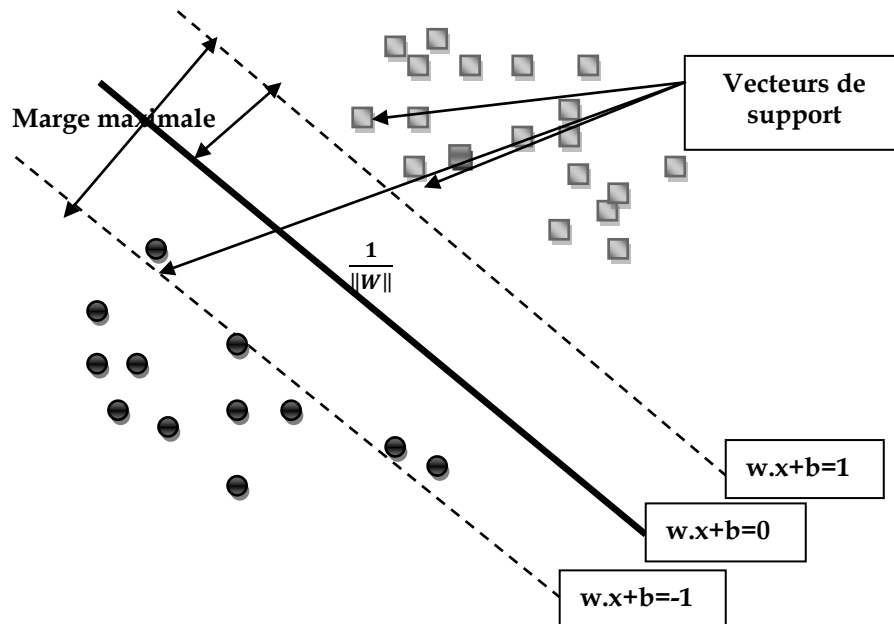


Fig III.5 Exemple graphique des données linéairement séparables

❖ Calcul de la marge :

Rappelons que (en deux dimensions) la distance entre un point (x_0, y_0) et une droite $Ax + By + c = 0$ est donnée par la relation suivant :

$$\frac{|Ax_0 + By_0 + c|}{\sqrt{A^2 + B^2}}$$

De façon similaire, la distance entre un point situé sur H_1 et l'hyperplan H_0 est donnée par :

$$\frac{|w \cdot x + b|}{\|w\|} = \frac{1}{\|w\|}$$

Donc la marge (la distance entre les deux hyperplans H_1 et H_2) est : $\frac{2}{\|w\|}$.

La maximisation de cette quantité revient à minimiser l'inverse $\frac{\|w\|}{2}$, Donc finalement notre problème peut être formulé comme suit : $\min \frac{1}{2} w^T w$ toujours en restant dans le cadre de la condition initiale qui est :

$$y_i(w \cdot x + b) \geq +1$$

On a :

$$\begin{cases} \min \left(\frac{1}{2} w^T w \right) \\ \text{sous la contrainte} \\ y_i(w \cdot x + b) \geq +1 \end{cases}$$

Ce genre de problème d'optimisation peut être résolu en associant un multiplicateur de Lagrange α_i à chaque contrainte ($\alpha_i \geq 0$). Le lagrangien est donnée par :

$$L(w, s, \alpha) = \frac{1}{2} w^t w - \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i (w \cdot x_i + b) + \sum_{i=1}^N \alpha_i$$

En passant à la formulation duale, le problème devient : maximiser le Lagrangien, cela revient à dire, de trouver les α_i et w qui annulent ses dérivées partielles:

$$\frac{\partial L(w, b, \alpha)}{\partial w} = 0, \frac{\partial L(w, b, \alpha)}{\partial b} = 0 \text{ et } \alpha_i \geq 0$$

On trouve :

$$w = \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i x_i \text{ et } \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i = 0$$

Et en les réinjectant dans le Lagrangien on obtient le Lagrangien dual :

$$L(w, b, \alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i \cdot x_j$$

La résolution des α_i donne la valeur du vecteur $w = \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i x_i$ et peut classer une nouvelle cible suivant son vecteur de caractéristique x selon la fonction :

$$f(x) = \text{signe}(w \cdot x + b) = \text{signe}(\sum_{i=1}^N \alpha_i y_i x_i \cdot x + b)$$

❖ **Le cas linéairement non séparable :**

Dans le cas non linéairement séparable, on introduit des variables d'écart $\xi_i (i = 1..N)$ avec $\xi > 0$ dans les contraintes, qui deviennent :

$$\begin{cases} w \cdot x + b \geq 1 - \xi_i & \text{si } y_i = +1 \\ w \cdot x + b \leq -1 + \xi_i & \text{si } y_i = -1 \end{cases} \text{ et}$$

Un moyen naturel de donner un coût aux erreurs est de remplacer la fonction à minimiser précédente par :

$$\frac{\|w\|^2}{2} + C(\sum \xi_i)^K$$

Dans le cas où les données sont non linéairement séparables, c'est-à-dire la surface séparatrice est non linéaire, on transpose le problème dans un autre espace F de dimension plus élevée pour rendre les nuages de points des deux classes linéairement séparable au moyen d'une transformation Φ tel que :

$$\Phi : x \rightarrow \Phi \in F$$

Le calcul de la surface de séparation revient alors à chercher l'hyperplan optimal dans ce nouvel espace F .

La fonction de décision peut être représentée par le produit scalaire :

$$\Phi^T(x_i) * \Phi(x_j)$$

Cette dernière quantité peut être remplacée par une fonction de la forme $K(x_i, y_i)$ (Les fonctions scalaires symétriques et définies positives, que l'on désigne souvent simplement par "noyaux", sont plus précisément des "noyaux de Mercer"), c'est ce qu'on appelle le noyau

Donc :

$$K(x_i, x_j) = \Phi^T(x_i) * \Phi(x_j)$$

Le lagrangien devient alors :

$$L(w, b, \alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, y_j)$$

A ce stade, le problème se situe dans le choix de la transformation Φ ou plus généralement à la fonction noyau K . Ils existent peu de noyaux régulièrement utilisés avec les SVM. [28][30][35] [36]

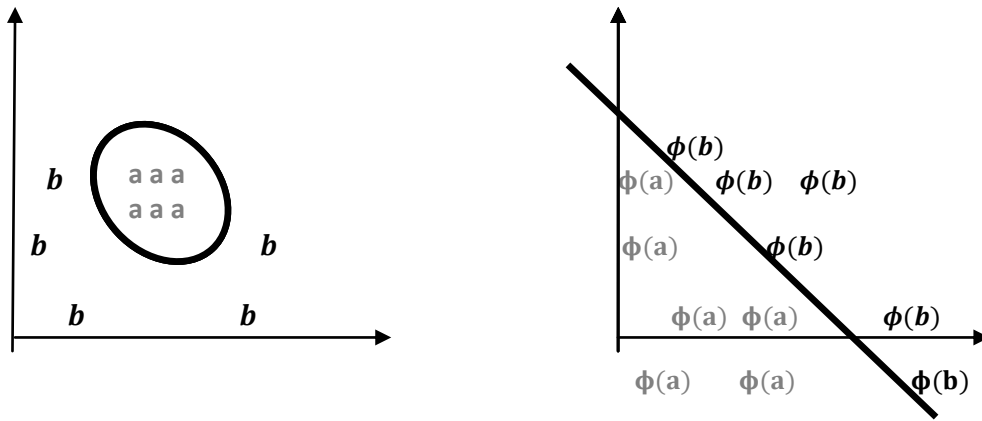


Fig III.6 Espace de projection des données non linéairement séparable.

❖ **Les fonctions Noyau (Kernel) :**

En pratique, l'astuce du noyau consiste à réécrire un algorithme ou toutes les relations entre données d'entrée peuvent s'écrire sous forme de produits scalaires, en remplaçant ce produit scalaire par une fonction scalaire de deux variables (noyau) comme nous l'avons cité dans la partie précédente. L'astuce du noyau permet ainsi de généraliser un algorithme linéaire manipulant des vecteurs :

- 1) pour traiter les vecteurs de façon non linéaire (parce que les données présentent des non linéarités qu'il est utile d'exploiter pour le problème visé) ;
- 2) pour manipuler d'autres types d'objets que les vecteurs, c'est-à-dire prendre en compte des structures de données assez complexes et non homogènes (séquences, chaînes, graphes,...etc.). Donc il suffit de trouver la bonne fonction noyau qui exprime le mieux la similarité entre les différentes structures.

L'idée retenue dans SVM va dans un autre sens : on va tenter de trouver un mapping de l'espace d'entrée vers un autre espace (feature space) dans lequel les données sont linéairement séparables. [28][30][35] [36]

- Linéaire $k(x, x') = x \cdot x'$
- Polynomial $k(x, x') = (x \cdot x')^d$ ou $(c + x \cdot x')^d$
- Gaussien $k(x, x') = e^{-\|x-x'\|^2 / \sigma}$
- Laplacien $k(x, x') = e^{-\|x-x'\| / \sigma}$
- Sigmoidale $k(x, x') = \tanh(\alpha_0(x \cdot x') + \beta_0)$

III.7. SVM à plusieurs classes :

Le principe du SVM expliqué dans la partie précédente se résume dans la résolution des problèmes de classification binaire, or les problèmes rencontrés dans la réalité, sont de type multi classes. D'où l'importance d'étendre le principe du SVM aux problèmes de plus de deux classes, il y a eu plusieurs tentatives pour combiner des classificateurs binaires pour cerner ce problème (multi classes), il y a également des essais pour incorporer la classification de plusieurs classes dans le processus du SVM de sorte que toutes les classes soient traitées simultanément. Nous allons par suite expliquer brièvement quelques méthodes parmi les plus utilisées : [35] [36]

III.7.1. Un contre tous (One versus All) :

La méthode la plus intuitive pour la gestion de la multi-classe consiste à construire autant de classifieurs SVM que de classes. Chaque classifieur renvoie 1 si la forme à reconnaître appartient à la classe, -1 sinon. Il faut donc pour reconnaître une forme, la soumettre à tous les classifieurs, le meilleur

remportant la décision. Il est évident qu'avec un nombre de classe élevé, la combinatoire peut devenir énorme. Cette méthode est appelée en anglais *One-Versus-All (1-vs-A)* et suppose donc la construction de N classifieurs et N comparaisons pour la décision. [36]

III.7.2. Un contre un (*One versus One*) :

Il est également possible de concevoir des classifieurs spécialisés dans la comparaison classe à classe (méthode *One-versus-One (1-vs-1)* en anglais). Pour un problème à N classes, On a $N(N - 1)/2$ classifieurs. On soumet la forme à reconnaître à tous ces classifieurs 1-vs-1, la classe remportant le plus de suffrage remporte la décision. Cette méthode possède un gros inconvénient : sa complexité augmente rapidement avec N puisqu'elle nécessite $N(N - 1)$ comparaisons. [36]

III.8. Quelques types des SVM :

Les Séparateurs à vaste marge standards constituent un outil très puissant pour la classification binaire en associant chaque point au plan approprié. Récemment plusieurs classifieurs tel que la machine avec vecteurs de support proximale ou avec lissage... ont été mises en place en utilisant les bases mathématiques des SVM.

III.8.1. La machine des vecteurs de support proximale :

PSVM associe chaque classe d'un de deux plans parallèles et des erreurs dans les deux classes sont pénalisées de façon similaire dans la fonction objectif. En raison des classes non équilibrées, PSVM tend à accorder mieux les points à la classe qui a plus de points de repères et il ignore l'erreur globale de la classe avec peu de points de repères. [39]

PSVM peut être interprété comme régression d'arête (Hoerl et Kennard, 1952) qui est essentiellement régularisé dans les moindres carrés (Tikhonov et Arsenin, 1977). Cependant, la régression d'arête sous sa forme générale manque de justification et d'interprétation géométriques de PSVM qui consiste à construire deux plans parallèles, chacun proximal à une de deux classes des points de repères, tout en poussant simultanément ces derniers comme possible. [39]

Nous considérons le problème de classification de m points dans un espace dimensionnel R^n , représenté par la matrice A ($n \times m$). Pour ce problème, la machine des vecteurs support proximale (Fung et Mangasarian, 2001) avec un kernel linéaire est donnée par le programme quadratique suivant avec le paramètre $\gamma > 0$ et la contrainte linéaire d'égalité :

$$\min_{(w, \gamma, y) \in R^{n+1+m}} \frac{\nu}{2} \|y\|^2 + \frac{1}{2} \|w\|^2$$

$$D(Aw, e\gamma) + y = e$$

Où e est un vecteur de uns. Comme c'était représenté, $\begin{pmatrix} w \\ \gamma \end{pmatrix}$ est normal au plan proximal :

$$\begin{cases} x' \cdot w - 1 \cdot \gamma = +1 \\ x' \cdot w + 1 \cdot \gamma = -1 \end{cases}$$

Qui sont proximaux aux points appartenant aux ensembles $A +$ et $A -$ respectivement. L'erreur variable y est une mesure de distance du plan $x' \cdot w - 1 \cdot \gamma = +1$ des points de la classe $A +$ et du plan $x' \cdot w +$

1. $\gamma = -1$ de points de classe A -. En conséquence, le plan : $x'w - 1.\gamma = 0$ représente le plan sérateur qui sépare approximativement les classes A+ et A-.

Remplacer y en termes de W et γ de la contrainte linéaire dans la fonction objectif de (2) donne le problème *sans contrainte* de minimisation :

$$\min_{(w,\gamma) \in R^{n+1}} \frac{\nu}{2} \|D(Aw - e\gamma) - e\|^2 + \frac{1}{2} \|w\|^2$$

Afin d'améliorer l'exécution de PSVM quand une de classes a beaucoup plus de points de repères que les autres, qui est habituellement le cas dans les sous-problèmes de deux-classe on propose l'approche d'équilibrage simple suivante Furey et autres (2000).

$$N_{ii} = \begin{cases} \frac{1}{m_1}, & \text{if } d_{ii} = +1 \\ \frac{1}{m_2}, & \text{if } d_{ii} = -1 \end{cases}$$

Et la formule du PSVM devient :

$$\min_{(w,\gamma) \in R^{n+1}} \frac{\nu}{2} (D(Aw - e\gamma) - e)'N(D(Aw - e\gamma) - e) + \frac{1}{2} \|w\|^2$$

Une différence principale entre PSVM et SVM, est que avec PSVM que le concept conventionnel des vecteurs support (les points de repères correspondent aux multiplicateurs positifs) ne se tient pas (Fung et Mangasarian, 2001).Cependant, il est intéressant de noter qu'après que ce raffinement soit appliqué à la solution de PSVM, le concept des vecteurs de support s'applique à la nouvelle solution. Si la paire (λ^*, γ^*) est la solution obtenue près (12), puis les multiplicateurs duels correspondants liés au ce des problèmes sont donnés par Lee et Mangasarian [39]

III.8.2. La machine des vecteurs de support avec lissage :

Les méthodes de lissage ont été intensivement employées pour résoudre les problèmes de programmation mathématiques. Dans cette partie on présente une nouvelle formulation des sérateurs à vaste marge pour la reconnaissance des formes.

La machine de vecteur support avec lissage a des propriétés mathématiques importantes telles que la forte convexité et la différentiabilité .

En se basant sur ces propriétés, on peut prouver que lorsque le paramètre de lissage α converge vers l'infinie la solution unique du SSVM converge vers la solution unique du problème original d'optimisation .On va décrire aussi la règle de Newton-Armijo pour résoudre notre SSVM. Pour construire un classifieur non-linéaire, un noyau non-linéaire est employé pour obtenir la machine à vecteurs de support non-linéaire et sa version avec lissage avec un noyau arbitraire .La formulation avec lissage avec un noyau non-linéaire maintient la convexité et deux fois la différentiabilité et ainsi on peut appliquer l'algorithme de Newton-Armijo pour le résoudre. [38]

Dans l'approche de lissage, le carré de 2-norm de la variable y est minimisé par le poids $\gamma/2$ au lieu de 1-norm de y . En plus la distance entre les plans est mesurée dans l'espace de dimension $(n+1)$ de

$$(w, \gamma) \in R^{n+1} \quad \text{est} \quad \frac{2}{\|w, \gamma\|_2}$$

Calculant la marge dans cet espace de dimension $(n+1)$ au lieu de R^n

Introduit une forte convexité et a un simple ou pas d'effet sur le probleme comme c'est démontré en [38]

$$\min_{w, \gamma, y} \frac{\nu}{2} y' y + \frac{1}{2} (w' w + \gamma^2)$$

$$D(Aw - e\gamma) + y \geq e$$

$$y \geq 0$$

Et comme solution de ce problème on définit y par :

$$y = (e - D(Aw - e\gamma))_+$$

On définit la fonction $(\cdot)_+$ qui remplace les composantes négatives du vecteur par des zéros. Ainsi, on peut remplacer y par

$$(e - D(Aw - e\gamma))_+$$

et convertir le problème SVM à un SVM équivalent qui est un problème d'optimisation sans contraintes :

$$\min_{w, \gamma} \frac{\nu}{2} \|(e - D(Aw - e\gamma))_+\|_2^2 + \frac{1}{2} (w' w + \gamma^2)$$

Ce problème est un problème fortement convexe de minimisation sans aucune contrainte. Il est facile de prouver qu'il a une solution unique. Cependant, la fonction objectif n'est pas deux fois différentiable qui exclut l'utilisation d'une méthode rapide de Newton. On va appliquer ainsi les techniques de lissage et remplacer x_+ par une approximation de lissage très précise donnée par $p(x, \alpha)$

$$p(x, \alpha) = x + \frac{1}{\alpha} \log(1 + e^{-\alpha x}), \quad \alpha > 0.$$

Cette fonction de p avec un paramètre de lissage α est utilisée ici pour remplacer la fonction positive de pour obtenir une machine de vecteurs support avec lissage (SSVM) :

$$\min_{(w, \gamma) \in \mathcal{R}^{n+1}} \phi_\alpha(w, \gamma) := \min_{(w, \gamma) \in \mathcal{R}^{n+1}} \frac{\nu}{2} \|p(e - D(Aw - e\gamma), \alpha)\|_2^2 + \frac{1}{2} (w' w + \gamma^2)$$

❖ L'algorithme de Newton-Armijo pour les machines des vecteurs support avec lissage :

En se servant des résultats de la section précédente et en profitant de la différentiabilité en deux fois de la fonction objectif du problème, on cite un algorithme quadratiquement convergent de Newton avec un pas de Armijo qui donne un algorithme qui converge globalement. [38]

L'algorithme :

On commence par $(w^0, \gamma^0) \in \mathcal{R}^{n+1}$

Ayant (w^i, γ^i)

Arrêt si le gradient de la fonction objectif (9) est égal à zéro $\nabla \phi_\alpha(w^i, \gamma^i) = 0$

Sinon calculer (w^{i+1}, γ^{i+1}) comme suit :

Direction de Newton :

Déterminer la direction $d^i \in \mathcal{R}^{n+1}$ en mettant à nul la linéarisation de

$\nabla \phi_\alpha(w, \gamma)$ autour de (w^i, γ^i) qui donne $n+1$ équations linéaires avec $n+1$ les variables:

$$\nabla^2 \phi_\alpha(w^i, \gamma^i) d^i = -\nabla \phi_\alpha(w^i, \gamma^i)'$$

Pas de Armijo

Choisir un pas $\lambda^i \in \mathcal{R}$ telque

$$(w^{i+1}, \gamma^{i+1}) = (w^i, \gamma^i) + \lambda_i d^i$$

Ou $\lambda_i = \max\left\{1, \frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \dots\right\}$ telque

$$\phi_{\alpha}(w^i, \gamma^i) - \phi_{\alpha}((w^i, \gamma^i) + \lambda_i d^i) \geq -\delta \lambda_i \nabla \phi_{\alpha}(w^i, \gamma^i) d^i$$

Ou $\delta \in (0, \frac{1}{2})$

Noter qu'une différence principale entre l'approche de lissage et du SVM classique est que nous résolvons ici un système linéaire d'équations au lieu de résoudre un programme quadratique comme cela est le cas pour les SVM classiques. [38]

III.9. Conclusion

Les séparateurs à vaste marge sont une méthode de classification qui montre de bonnes performances dans la résolution de problèmes variés. Cette méthode a montré son efficacité dans de nombreux domaines d'application tels que le traitement d'images, la catégorisation de textes ou le diagnostic médical, et ce même sur des ensembles de données de très grande dimensions.

La réalisation d'un programme d'apprentissage pas les SVM se ramène à résoudre un problème d'optimisation impliquant un système de résolution dans un espace de dimension conséquente. L'utilisation de ces programmes revient surtout à sélectionner une bonne famille de fonctions noyau et à régler les paramètres de ces fonctions.

IV.1. Introduction :

La plupart des personnes avec la maladie de Parkinson (PWP) dépendant essentiellement de l'interposition clinique, comme la maladie de Parkinson apparaît graduellement alors les mesures vocales ont un rôle important dans la détection prématurée de cette maladie. Dans ce chapitre on va décrire les techniques d'extraction des paramètres utiles à partir d'un signal de parole afin de discriminer entre les personnes normales et les personnes ayant la maladie de Parkinson en utilisant différentes techniques d'intelligence artificielle.

IV.2. Matériel et langage de programmation :

Nous avons réalisé notre application sur un micro ordinateur ayant les caractéristiques suivantes :

- Micro processeur Intel Pentium4 (1.8GHz),
- RAM 512 Mo,
- Disque dur 40Go,
- Système d'exploitation Windows XP.

Pour le langage de programmation nous avons opté pour le MATLAB, car ce langage évolue nos recherches et nous fait gagner du temps grâce à ses fonctions prédéfinies.

MATLAB est un langage de calcul scientifique de haut niveau et un environnement interactif pour le développement d'algorithmes, la visualisation et l'analyse de données, ou encore le calcul numérique. En utilisant MATLAB, on peut résoudre des problèmes de calcul scientifique plus rapidement qu'avec les langages de programmation traditionnels, tels que C, C++.

IV.3. But du logiciel :

Le but de notre étude est de développer une application qui permet l'identification prématurée des personnes ayant la maladie de Parkinson à partir des mesures vocales en utilisant une technique bio-inspirée qui consiste en système immunitaire et comme algorithme on a choisi Clonclasp et une technique statique qui consiste en Machine à Vecteurs de Support et comme algorithme on a choisi le SVM avec lissage et le SVM proximal.

IV.4. Structure générale l'application :

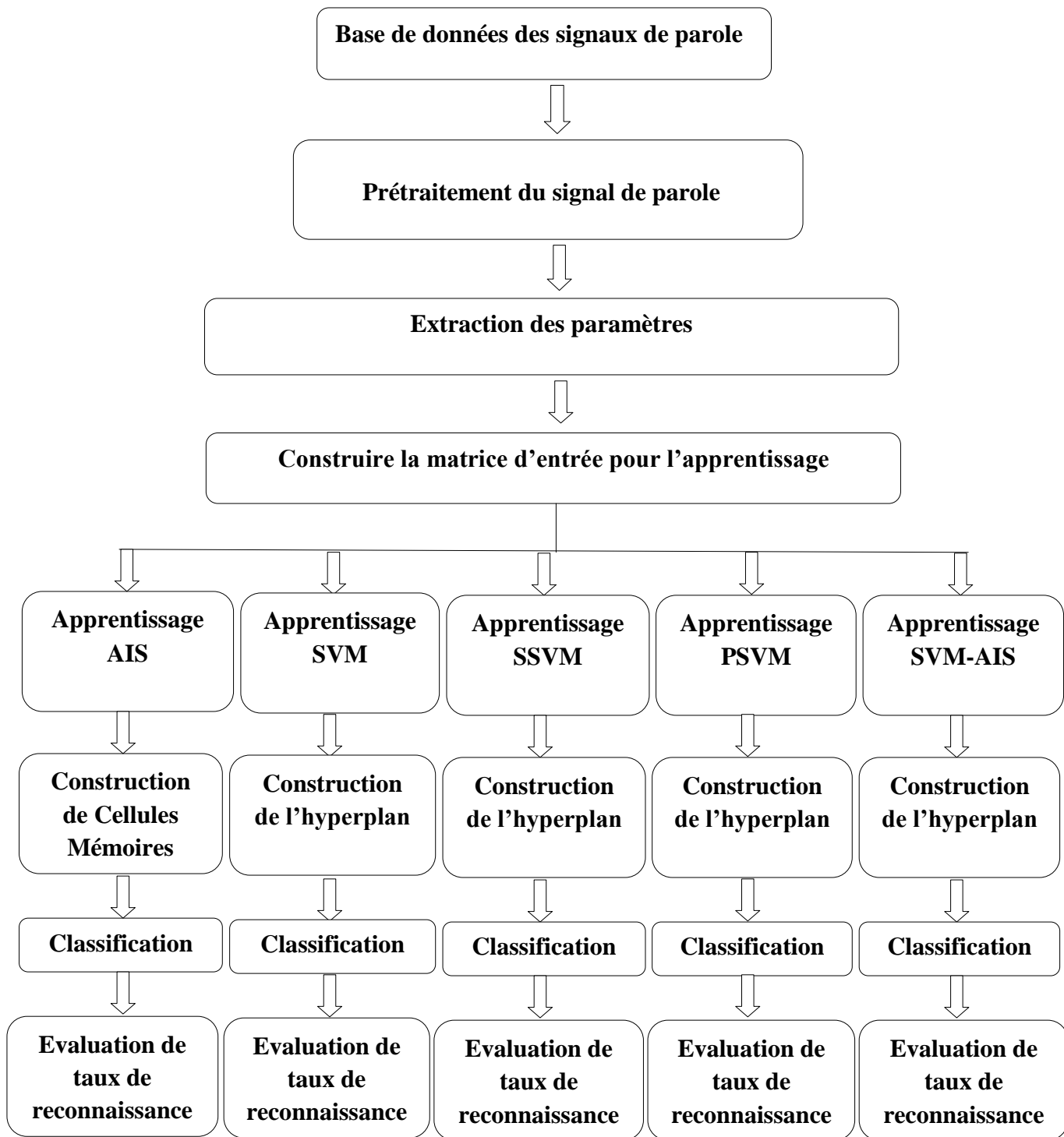


Fig IV.1. Structure générale de l'application.

IV.5. Traitement de la parole :

La parole est l'un des principaux moyens de communication entre êtres humains, sa simplicité en fait d'ailleurs le moyen de communication le plus populaire dans la société humaine. Néanmoins, cette simplicité renferme un traitement très complexe fait par notre cerveau, de la production de la parole jusqu'à sa perception et sa compréhension, ce qui rend la parole difficilement automatisable pour une machine.

IV.5.1. Les sons de la parole :

Lors de la production de la parole, un flot d'air s'échappe des poumons et traverse le larynx où se trouvent les cordes vocales. Ce sont le débit de ce flot d'air et le degré d'ouverture des cordes vocales qui conditionnent l'intensité de l'onde ainsi produite. Par ailleurs, si les cordes vocales vibrent (sons voisés), cette onde est quasi périodique et sa fréquence correspond à la hauteur (notion de grave et aigu). L'onde est ensuite modulée par le conduit oral (et éventuellement le conduit nasal pour certains sons). La forme de ces conduits donne aux sons les caractéristiques de timbre qui permettent de les différencier entre eux.

IV.5.2. Modèles de représentation :

Le signal de la parole à la sortie du microphone, est une courbe temporelle très complexe et très dense en informations pertinentes.

L'enregistrement d'une suite de spectres instantanés donne une représentation du signal de parole dans l'espace à trois dimensions : temps-fréquence-densité spectrale ou amplitude. Cette représentation tridimensionnelle est visualisée en effectuant une projection de l'objet sonore ainsi obtenu sur le plan des deux dimensions les plus pertinentes : le temps et la fréquence. La troisième dimension, amplitude ou puissance, est représentée par un noircissement plus ou moins important dans le plan de la projection. Cette projection est appelée spectrogramme. Le signal doit d'abord être pré accentué par un filtre du premier ordre pour égaliser les hautes fréquences dont l'énergie est toujours plus faible que celles des basses fréquences. Cette phase de préaccentuation est suivie par une phase de fenêtrage.

IV.5.3. Les caractéristiques de l'onde sonore :

L'amplitude : correspond à la variation de pression maximale de l'air engendrée par les oscillations, et donc au volume sonore. L'amplitude d'une vibration peut être exprimée objectivement par le calcul des variations de pression d'air (exprimée en Micron Bar et convertie en watt/cm^2). on utilise toutefois plus fréquemment une unité de mesure relative, le décibel (dB), pour rendre compte de l'intensité d'un son.

La fréquence : la vitesse des mouvements d'aller et de retour des vibrations est responsable de la sensation de hauteur. plus les mouvements vibratoires sont rapides, plus le son sera aigu. À l'inverse, un mouvement plus lent engendre un son plus grave. De façon objective, la hauteur d'un son correspond à sa fréquence et est exprimée en cycles par secondes ou Hertz.

Le timbre : est un paramètre beaucoup plus subjectif : il s'agit de ce qui différencie deux sons de même hauteur et de même amplitude.

IV.5.4. La fréquence fondamentale :

Correspond à la période de l'onde. c'est la fréquence de cette onde qui nous permet d'évaluer, de façon globale, la hauteur du son. les ondes qui accompagnent le fondamental sont appelées les harmoniques. la fréquence de chacune des harmoniques est un multiple entier de la fréquence du fondamental. les harmoniques possèdent ainsi des fréquences propres qui sont plus élevées que celle du fondamental. Leur intensité est, par contre, moins importante que l'intensité du fondamental. ces

harmoniques sont générées par des vibrations des cordes vocales, donc la fourniture laryngée ou, si l'on préfère, le voisement produit donc un son riche, composé de la fréquence du fondamental et d'harmoniques.

IV.6. La base de données utilisée :

En se basant sur l'étude qui a trouvé que la maladie de Parkinson affecte la voix comme c'est montré dans la figure suivante on a utilisé une base de données qui a été créée à l'université d'Oxford, en collaboration avec le centre national de la voix et la parole, de Colorado elle a été mise online en Juin 2008.

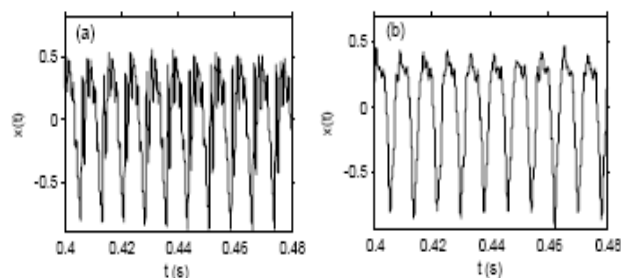


Fig IV.2 Exemples de signal de parole (a)normal, (b) atteint par la maladie de Parkinson

Les données explorées dans ce travail entrent dans le cadre de données biomédicales qui représentent des mesures de la voix pour 31 personnes dont 23 avec la maladie de Parkinson. Chaque personne prononce six phonations de la voyelle /a/. Le but du traitement de ces données est la discrimination entre personnes normales et celles ayant la maladie de Parkinson en respectant l'attribut "statut" qui représente la classe de l'individu.

IV.6.1. L'extraction de paramètres

Pour pouvoir faire la classification il faut extraire les informations utiles des enregistrements de la voix, les mesures de dysphonia pour chaque phonation ont donné un vecteur de caractéristiques.

On a utilisé les mesures de dysphonia qui ont été utilisées dans des problèmes similaires de détection de personnes qui ont la maladie de Parkinson. On a utilisé les mesures classiques de dysphonia qui regroupe la perturbation fondamentale de fréquence (*jitter*), perturbations d'amplitude (*shimmer*), et le ratio signal au bruit (*harmonics to noise ratio*). On utilise le préfixe 'MDVP' pour associer les mesures qui sont équivalents aux résultats de Kay Pentax Multi-Dimensional Voice Program.

IV.6.2. L'analyse instrumentale de la voix avec Praat

Praat est un excellent logiciel d'analyse de la parole, mais c'est aussi devenu un outil de choix pour représenter et mesurer différents paramètres de la voix normale et pathologique.

La fenêtre Objects est en revanche très importante. C'est à partir de cette fenêtre qu'on peut charger en mémoire les sons que l'on veut analyser, enregistrer des sons avec un micro, ou encore, manipuler les différents objets graphiques (spectres, spectrogrammes...) que l'on sera amené à créer.

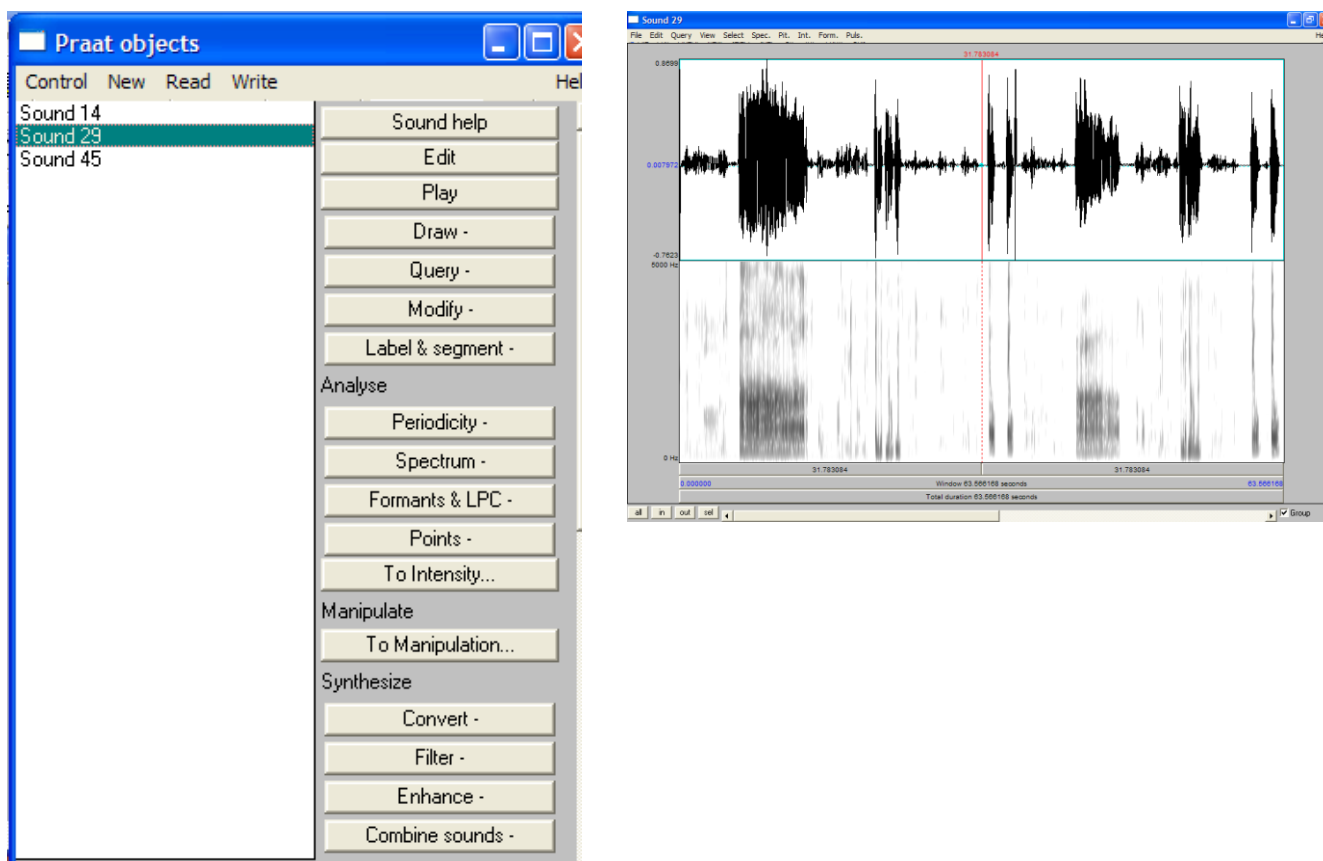


Fig IV.3 Quelques fenêtres du Praat

DESCRIPTION	ATTRIBUT	MIN	MAX	MOY
Average vocal fundamental freq	MDVP : Fo(Hz)	88.33	260.11	154.23
Max vocal fundamental freq	MDVP : Fhi(Hz)	102.15	592.03	197.11
Min vocal fundamental freq frequency	MDVP : Flo(Hz)	65.48	239.17	116.33
Several measures of variation in fundamental frequency	MDVP :Jitter(%)	0.002	0.033	0.006
	MDVP :Jitter(Abs)	7E-06	26E-05	4.4E-05
	MDVP :RAP	0.001	0.021	0.003
	MDVP :PPQ	0.001	0.020	0.003
	Jitter : DDP	0.002	0.064	0.010
Several measures of variation in amplitude	MDVP :Shimmer	0.01	0.119	0.03
	MDVP :Shimmer(dB)	0.085	1.302	0.282
	Shimmer : APQ3	0.005	0.056	0.016
	Shimmer : APQ5	0.006	0.079	0.018
	MDVP : APQ	0.007	0.138	0.024
	Shimmer : DDA	0.014	0.169	0.047
Two measures of ratio of noise to tonal components in the voice	NHR	0.001	0.315	0.025
	HNR	8.441	33.047	21.886
Two nonlinear dynamical complexity measures	RPDE	0.257	0.685	0.499
	D2	1.423	3.671	2.328
Signal fractal scaling exponent	DFA	0.574	0.825	0.718
Three nonlinear measures of fundamental frequency variation	Spread1	-7.965	-2.434	-5.684
	Spread2	0.006	0.450	0.227
	PPE	0.045	0.527	0.207

Tab IV.1 Description des mesures vocales utilisées

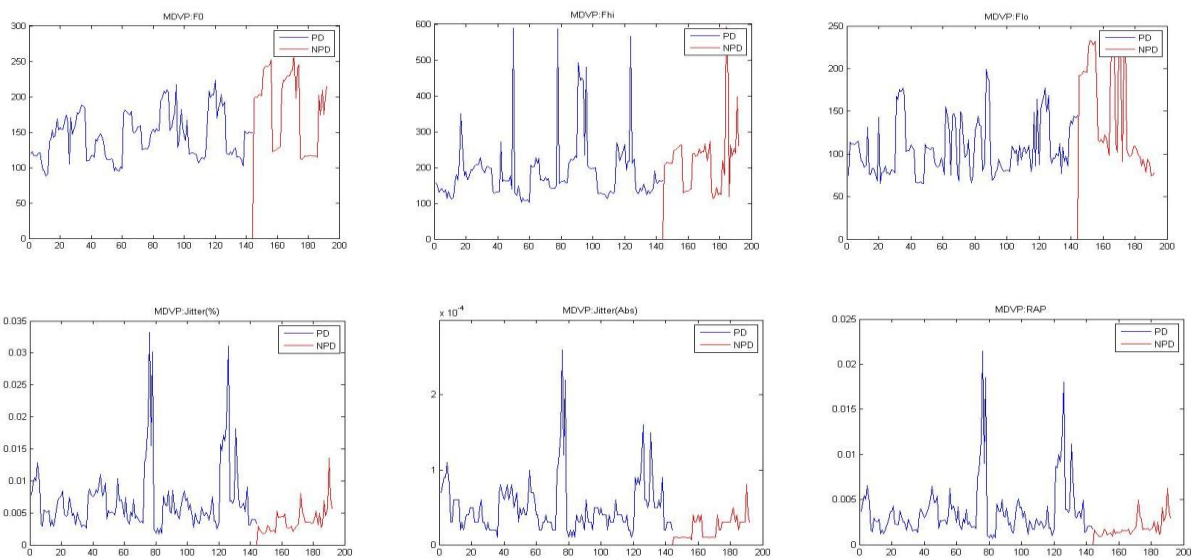
IV.6.3. Calcul de corrélation :

On a Calculé le coefficient de corrélation entre les différentes entrées et la classe de sortie pour sélectionner les paramètres les plus pertinents :

Les attributs	La corrélation
MDVP : Fo(Hz)	-0.3918
MDVP : Fhi(Hz)	-0.1687
MDVP : Flo(Hz)	-0.3834
MDVP :Jitter(%)	0.2803
MDVP :Jitter(Abs)	0.3397
MDVP :RAP	0.2680
MDVP :PPQ	0.2942
Jitter : DDP	0.2680
MDVP :Shimmer	0.3699
MDVP :Shimmer(dB)	0.3546
Shimmer : APQ3	0.3488
Shimmer : APQ5	0.3534
MDVP : APQ	0.3672
Shimmer : DDA	0.3488
NHR	0.1829
HNR	-0.3648
RPDE	0.3083
DFA	0.2340
Spread1	0.5657
Spread2	0.4515
D2	0.3350
PPE	0.5324

Tab IV.2 La corrélation entre chaque attribut et la classe de sortie.

La corrélation élevée entre l'attribut et la classe de sortie signifie un rapport linéaire entre les deux variables pour cela on a fait une réduction de la base de données en gardant les paramètres les plus pertinents.



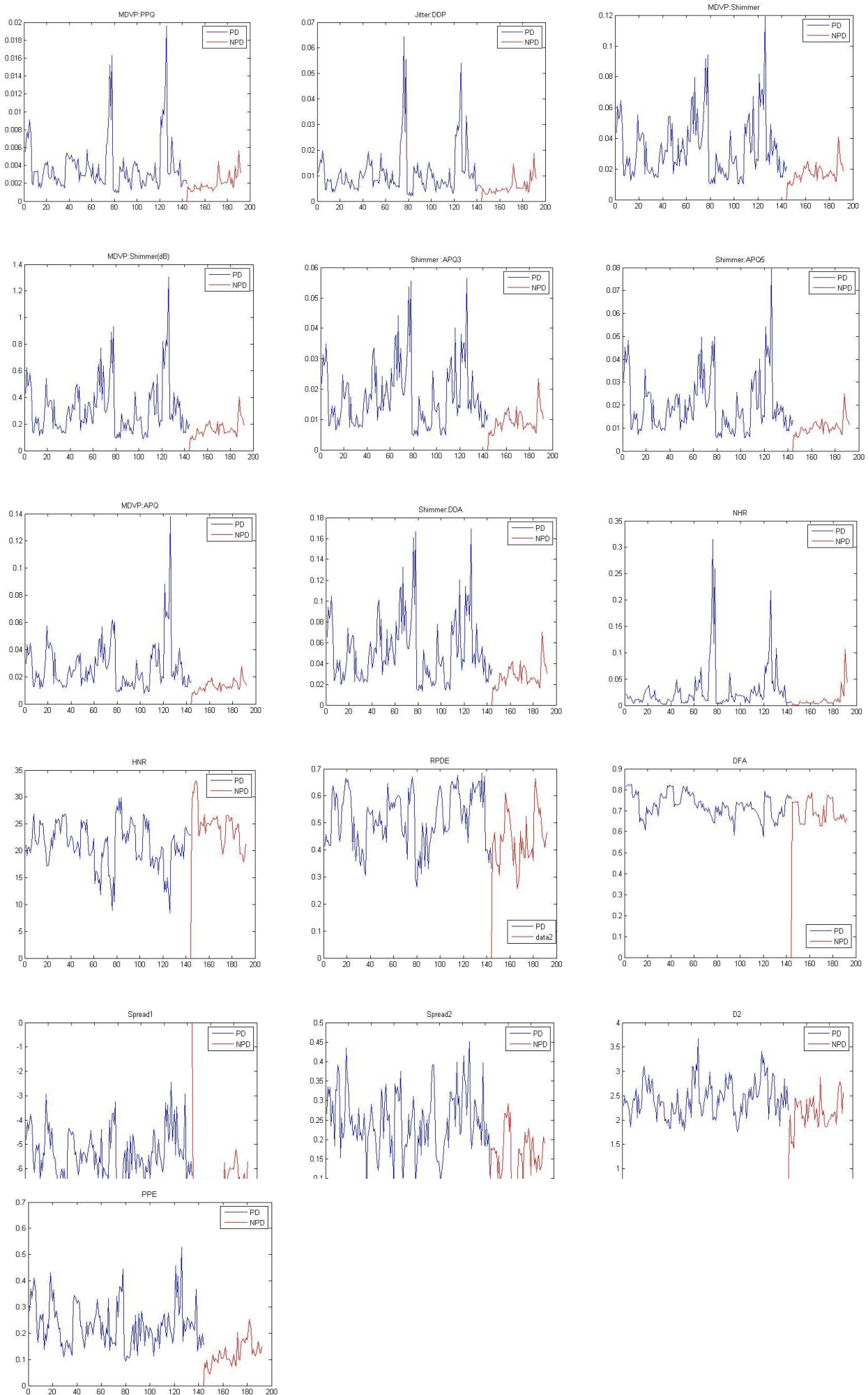


Fig IV.4 Les variations des attributs des personnes saines et avec la maladie de Parkinson.

IV.6.4. Réduction de la base de données :

Après avoir calculé la corrélation entre chaque attribut et la classe de sortie on a sélectionné trois attributs dont la corrélation est meilleure : Spread1, Spread2 et PPE, pour être utilisés dans la classification.

IV.6.5. Normalisation de la base de données :

Pour limiter les valeurs des attributs dans un intervalle défini [0-1] on a appliqué une normalisation sur la base de données. Pour la normalisation d'une matrice, on procède ainsi :

$$M = M - \min(M(:));$$

$$M = M / \max(M(:));$$

IV.7. Utilisation de l'AIS :

Notre système de la reconnaissance des formes (détection de la maladie de Parkinson) est basé sur une approche de reconnaissance par prototypes. Pour pouvoir utiliser les principes de la sélection clonale dans ce système, on a défini les correspondances suivantes:

- **Antigène**

Représente l'exemple d'apprentissage pour lequel nous voulons calculer le modèle, chaque antigène étant traité indépendamment des autres. Concrètement l'antigène *Agi* est l'exemple

d'entraînement de la classe *Clai*. Chaque exemple est un vecteur caractéristique de cet antigène.

- **Anticorps**

Représente une solution possible pour le problème courant. Si le système est confronté à l'antigène *Agi*, chaque anticorps *Abj* représente un modèle possible pour la classe *clai*. Un anticorps est un vecteur caractéristique de même type que l'antigène.

- **Cellule mémoire**

La cellule mémoire *Abmi* représente le meilleur modèle trouvé pour la classe *clai*.

- **Affinité anticorps-antigène**

L'affinité entre un anticorps *Abj* et un antigène *Agi* indique le degré de similarité entre le modèle représenté par l'anticorps *Abj* et le meilleur modèle possible pour *Agi*. Plus l'affinité est grande plus *Abj* a de chances d'être le meilleur modèle de *Agi*.

- **Mesure d'affinité**

De nombreuses mesures de distance ou d'indices de similarité existent, dans notre projet on a utilisé deux distances :

- Distance euclidienne : $d = [\sum (val_1 - val_2)^2]^{1/2}$
- Distance de Hamming : $d = \sum |val_1 - val_2|$

Affinité = -d

- **Formule pour le nombre de clones**

La formule qui donne le nombre de clones dans l'algorithme de CLONALG, a été améliorée dans CLONCLAS selon la formule:

$$\text{Nombre de clones} = \left(B * \frac{\text{affinite}_i^2}{\sum_j \text{affinite}_j^2} \right), \forall$$

Où *affinité_i* est l'affinité de l'anticorps cloné et *B* la taille désirée de la population totale de clones.

La signification de cette formule est comme suit : la taille maximale de la population de clones *C* est bornée à *B*. Les anticorps sont en concurrence pour se partager cette population, les anticorps qui ont les plus grandes affinités présentent la plus grande portion dans *C*.

IV.8. Apprentissage de Clonclas :

Notre algorithme utilise les principes de la sélection clonale artificielle pour générer des cellules mémoires dans la phase d'apprentissage qui seront utilisées dans la phase de test :

- Créer un ensemble d'antigènes *Ag* à partir des exemples d'entraînement;
- Initialiser la population d'anticorps, *Abi*;
- Sélectionner un antigène *Ag_i* de la population *Ag*;
- Pour *G* générations faire :
 - Pour chaque membre de *Ab*, calculer son affinité avec l'antigène *Ag_i* en utilisant une certaine fonction de similarité (distance);
 - Sélectionner les *n* anticorps avec la meilleure affinité, cloner chaque anticorps proportionnellement à son affinité, placer les clones dans une nouvelle population *C_i*;
 - Muter les éléments de *C_i* avec un degré inversement proportionnel à leurs affinités pour produire une population mature *C_i** ;
 - Calculer l'affinité de *C_i** avec *i Ag* et choisir le meilleur anticorps comme candidat. Si son affinité est meilleure que celle de *Abi*, le candidat remplace *Abi*
- Retourner à l'étape 3 tant qu'il reste des antigènes dans *Ag*.

IV.9. Résultats des AIS :

A la fin de l'apprentissage nous disposons d'un ensemble de cellules mémoire. Cet ensemble sera utilisé pour classer les formes inconnues, pour cela on a utilisé une mesure d'affinité en utilisant la distance Euclidienne et la distance de Hamming. On aura :

ALGORITHME	AFFINITE	TRAIN	TEST
CLONCLAS	EUCLIDIENNE	100 %	88.54 %
CLONCLAS	HAMMING	100 %	87.50 %

Tab IV.3 Résultats De L'algorithme De ClonClas

Dans le but d'améliorer les résultats obtenus on a normalisé les données en les limitant dans l'intervalle [0-1]. On aura :

AFFINITE	TRAIN	TEST	PD	NPD
EUCLIDIENNE	100%	92.70 %	94.44%	87.50%
HAMMING	100 %	90.63 %	91.67%	87.50%

Tab IV.4 Résultats De L'algorithme De ClonClas Après Normalisation

IV.10. Utilisation des SVM :

Pour notre problème de classification on a testé aussi les SVM en fixant le coefficient de régularisation ($c=1000$) et le $\sigma=3$

IV.11. Résultats des SVM :

ALGORITHME	KERNEL	TAUX DE RECONNAISSANCE	TAUX APRES NORMALISATION
SVM	POLYNOMIAL	74.70%	81.25 %
SVM	GAUSSIAN	75.00%	84.37 %
SSVM		83.85%	86.00 %
PSVM		84.38%	85.94 %

Tab IV.5 Résultats Des Différents Types SVM

IV.12. L'hybridation SVM-AIS:

Dans cette section on va décrire notre système SVM-AIS qui consiste à optimiser la précision du classifieur SVM c'est-à-dire la détermination des paramètres libres (le coefficient de régularisation et le σ) en se basant sur une méthode immunitaire utilisant l'algorithme de sélection clonale Clonclas.

Notre algorithme de sélection clonale commence par une initialisation aléatoire des anticorps et à chaque itération l'algorithme Clonclas choisi les meilleurs anticorps à partir de la population générée pour les utiliser dans la prochaine génération pour créer des cellules mémoires qui seront tester par notre SVM jusqu'à atteindre un meilleur taux de reconnaissance.

IV.13. Résultats des SVM-AIS:

On a effectué plusieurs expériences sur la base de données tout en changeant le nombre de générations lors la création de cellules mémoires, les résultats trouvés sont les suivants :

ALGORITHME	NOMBRE DE GENERATION	TAUX DE RECONNAISSANCE
SVM-AIS	G=10	76.04%
SVM-AIS	G=50	84.37%
SVM-AIS	G=60	86.46%
SVM-AIS	G=70	88.54%
SVM-AIS	G=90	91.67%
SVM-AIS	G=100	91.67%
SVM-AIS	G=110	90.62%
SVM-AIS	G=150	87.50%
SVM-AIS	G=200	86.45%

Tab IV. 6 Résultats De l'Hybridation SVM-AIS Avec Changement de Nombre De Générations

Et voici le graphe qui récapitule tous résultats de ces expériences :

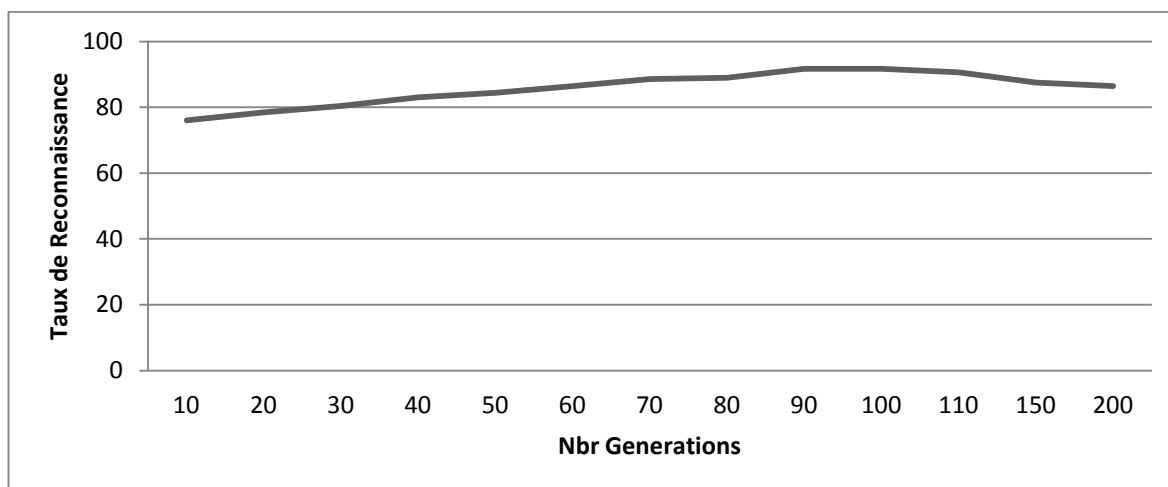


Fig IV.5 Les Résultats de SVM-AIS Avec Changement de Nombre de Générations.

On a constaté que le processus d'apprentissage artificiel converge vers un bon résultat seulement après quelques générations, c'est exactement similaire aux mécanismes de l'immunité naturelle.

ALGORITHME	TAUX DE RECONNAISSANCE	PD	NPD
SVM-AIS	91.66 %	98.61%	70.83%

Tab IV. 7 Résultats De l'Hybridation SVM-AIS

IV.14. Résultats et discussion :

METHODE	ALGORITHME	AFFINITE	TAUX DE RECONNAISSANCE	TAUX APRES REDUCTION
AIS	CLONCLAS	EUCLIDIENNE	92.70 %	92.70 %
AIS	CLONCLAS	HAMMING	90.63 %	91.67%
SVM	SVM		84.37%	85.42 %
SVM	SSVM		86.00%	86.97 %
SVM	PSVM		85.94%	87.53 %
HYBRIDATION	SVM-AIS		91.67%	91.88%

Tab IV. 8 Tableau Récapitulatif des Résultats.

L'évaluation de tout système de reconnaissance revient à déterminer le taux de reconnaissance qui représente la probabilité avec laquelle le système peut reconnaître si la personne est atteinte par la maladie de Parkinson ou pas.

D'après les résultats on peut constater que l'optimisation des SVM par l'algorithme de la sélection clonale Clonclas a apporté des améliorations du taux de reconnaissance des SVM. On peut encore constater que les algorithmes d'optimisation des SVM (SSVM et PSVM) ont donné des bons résultats pour ce type de problème.

IV.15. Validation des résultats sur d'autres bases de données :

Afin de valider nos résultats on a testé notre système sur une base de données créée par nos propres moyens, elle est constituée de 10 enregistrements pathologiques et 20 enregistrements de personnes saines. Pour chaque locuteur on a pris l'enregistrement de la phonation /a/ par un microphone PLATINUM 928.

On a utilisé PRAAT pour faire l'extraction des paramètres utiles des signaux de parole. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau suivant :

ALGORITHME	TAUX DE RECONNAISSANCE
AIS	73.33 %
SVM	93.33%
SSVM	74.11%
PSVM	75.00%
SVM-AIS	100%

Tab IV. 9 Résultats pour une base de données réelle.

IV.16. Etude comparative :

On a comparé nos résultats avec ceux des autres méthodes développées sur la même base de données.

TECHNIQUES	TAUX DE RECONNAISSANCE
ClonClas	92.70 %
SVM	84.37%
SVM-AIS	91.67%
SSVM	86.00%
PSVM	85.94%
Leaveoneindividual-out [43]	81.53%
Bootstrap resampling [40]	91.40 %
Leaveoneindividual-out [40]	65.13%
PNN-IS [45]	79.78%
PNN-MCS [45]	80.92%
PNN-HS [45]	81.28%

AIS: Artificial Immune System.
 SVM: Support Vector Machine
 SSVM: Smooth Support Vector Machine
 PSVM: Proximal Support Vector Machine
 PNN: Probabilistic Neural Network
 IS: Incremental Search.
 MCS: Monte Carlo Search.
 HS: Hybrid search.

Tab IV.10 Résultats pour les différentes techniques

Voici un graphe qui reprend la comparaison entre ces différentes techniques en terme de taux de reconnaissance :

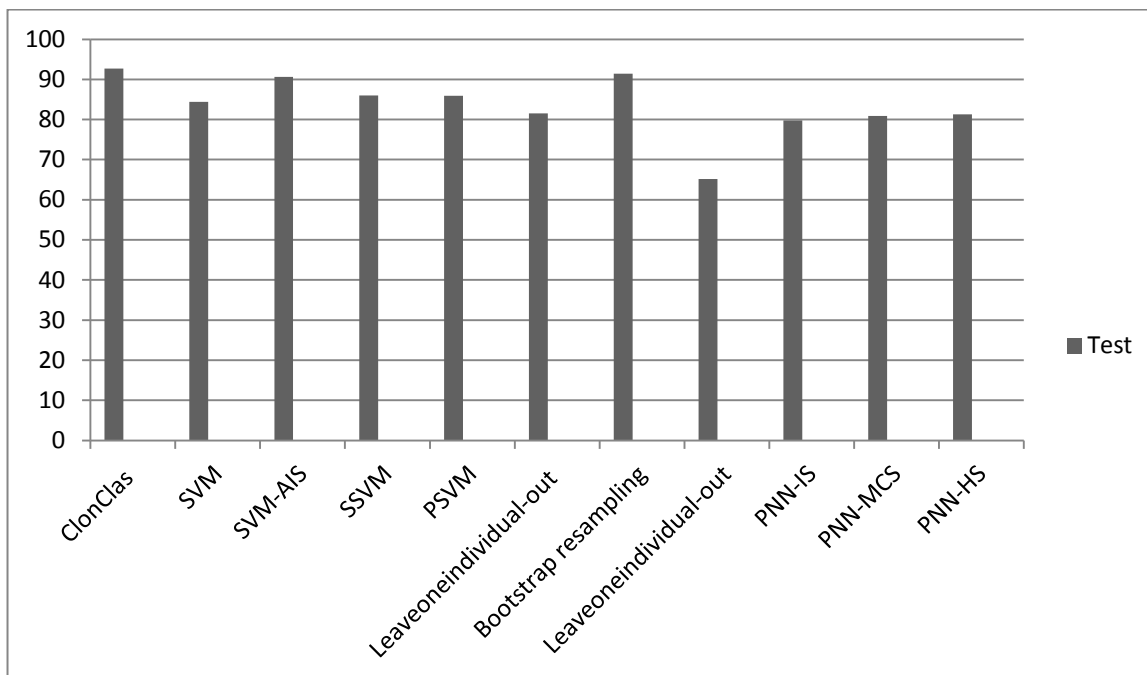


Fig IV.6 Graphe comparatif des différentes méthodes.

D'après les résultats des différentes méthodes sur la même base de données, on constate bien que les taux de reconnaissance sont bien meilleurs dans les approches immunitaires, l'optimisation des SVM par les AIS était bénéfique vu l'augmentation du taux de reconnaissance.

IV.17. Conclusion :

Les expériences établies dans notre étude nous permettent d'extraire plusieurs caractéristiques des systèmes immunitaires artificiels. Nous avons constaté que le processus d'apprentissage artificiel converge vers un bon résultat seulement après quelques générations, c'est exactement similaire aux mécanismes de l'immunité naturelle.

Dans cette étude on a pu optimiser les performances du classifieur SVM en utilisant les principes du système immunitaire artificiel et comme algorithme la sélection clonale dans le choix des paramètres du classifieur SVM.

CONCLUSION GENERALE

Les perturbations vocales sont causées pour approximativement 90% de patients souffrant de la maladie de Parkinson (PD). Par conséquent, le diagnostic de la PD en utilisant des mesures de dysphonia soulagera la surveillance clinique de vieilles personnes et augmentera les chances de son diagnostic tôt.

Dans notre étude, on a essayé d'introduire des nouvelles techniques tels que l'algorithme de la sélection clonale et les différents types des SVM notamment le SVM proximal et le SVM avec lissage qui montrent une nette amélioration du taux de reconnaissance.

Dans notre travail, les taux élevés lors de l'utilisation de l'algorithme de la sélection clonale pour améliorer les performances des machines avec vecteurs de support nous a donné la certitude qu'en s'approchant plus au bio-inspiré, on arrive de plus en plus à améliorer les performances des machines.

Les expériences établies dans notre étude nous permettent d'extraire plusieurs caractéristiques des systèmes immunitaires artificiels. Nous avons constaté que le processus converge vers un bon résultat seulement après quelques générations, c'est exactement similaire aux mécanismes de l'immunité naturelle.

Pour évaluer notre système de reconnaissance des formes, on a enregistré la voix de quelques personnes normales et ceux ayant la maladie de Parkinson pour faire la reconnaissance de cette dernière.

Comme perspective, on propose de faire une étude approfondie sur les paramètres vocaux affectés par la maladie de Parkinson en collaboration avec un centre de recherche médical. On propose aussi l'utilisation d'autres algorithmes évolutionnaires pour améliorer l'apprentissage des machines avec vecteurs de support.

REFERENCES

- [1] Patrice D. Smith ; *Cyclin-dependent kinase 5 is a mediator of dopaminergic neuron loss in a mouse model of Parkinson's disease* ; PNAS vol. 100 no. 23 13650-13655 ; doi:10.1073.
- [2] Dianbo Qu et al. ; *Role of Cdk5-Mediated Phosphorylation of Prx2 in MPTP Toxicity and Parkinson's Disease* ; Neuron, Volume 55, Issue 1, doi:10.1016; 2007
- [3] Serge Przedborski; *Peroxiredoxin-2 links Cdk5 to neurodegeneration* ; . Nat. Med. 13, 907 - 909; doi: 10.1038; 2007
- [4] Rugbjerg K, Ritz B, Korbo L, Martinussen N, Olsen JH; *Risk of Parkinson's disease after hospital contact for head injury: population based case-control study*, BMJ;337:a2494; 2008
- [5] Meseguer E, Taboara R, Sánchez V, Mena MA, Campos V, De Yébenes J García; *Life-threatening Parkinsonism*, Mov Disord, 2002;17:193-196
- [6] Goetz CG, Wu J, McDermott MP et als; *Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions*, Mov Disord, 2008;23:690-699
- [7] Marks WJ, Ostrem JL, Verhagen L et als; *Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial*, Lancet Neurol,7:400-408; 2008
- [8] Freed CR, Greene PE, Breeze RE et als; *Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease*, N Engl J Med,344:710-719; 2001
- [9] Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicolelis MA; *Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease*; Science,323:1578-1582 sciencemag.org] ;2009
- [10] J. A. White and S. M. Garrett; *Improved pattern recognition with artificial clonal selection*; Proceedings of the 2nd International Conference on Artificial Immune Systems (ICARIS-03), LNCS 2787,
- [11] A.Deneche ; *approche bio inspirées pour la reconnaissance de formes* ; Thèse de magistère, Université Mentouri de Constantine ;2006.
- [12] L.Castro, J. Timmis; *Artificial Immune System, A new computational intelligence Approach*; Edition Springer; 2002.
- [13] D.Goodman., L.Bogges , A.Watkins ;*Artificial immune system classification of multiple class problems*; Journal Intelligent Engineering Systems Through Artificial Neural; 2002.
- [14] H.Yahyaoui, "*Reconnaissance de la parole par les systèmes immunitaire artificiels*"; USTO, 2007.
- [15] Amroun, "*Classification des images médicales par les systèmes immunitaires artificiels*" ; mémoire de PFE USTO, 2008.

- [16] B.Khellat Kihel, " *Sécurisation des reseaux wifi par authentification biometrique par empreinte digitale* " ; Mémoire de PFE USTO ; 2009.
- [17] E.Charton, " *Approche immunitaire pour la classification, application à la reconnaissance du locuteur*", Mémoire de stage de Master Recherche ; Université d'Avignon 2007.
- [18] A Acan; *Clonal selection algorithm with operator multiplicity*; CEC2004; Congress on Evolutionary Computation, pp. 1909-1915; 2004.
- [19] A. Akdagli, K. Guney, and B. Babayigit; *Clonal Selection Algorithm for Design of Reconfigurable Antenna Array with Discrete Phase Shifters*; Journal of Electromagnetic Waves and Applications, vol. 21, pp. 215-227; 2007.
- [20] A.M. Anile, V. Cutello, G. Narzisi, G. Nicosia, and S. Spinella; *Lipschitzian pattern search and Immunological Algorithm with quasi-Newton method for the Protein Folding Problem: An innovative multistage approach*; Proceedings of the International Workshop on Natural and Artificial Immune Systems; Italy, pp. 307-323; 2006.
- [21] Arthur M. Silverstein; *The Clonal Selection Theory: what it really is and why modern challenges are misplaced*; Nature Immunology, vol. 3, pp. 793-796; 2002.
- [22] B. Babayigit, A. Akdagli, and K. Guney; *A clonal selection algorithm for null synthesizing of linear antenna arrays by amplitude control* ; Journal of Electromagnetic Waves and Applications, vol. 20, pp. 1007-1020; 2006.
- [23] B.K. Panigraha, Salik R. Yadav, Shubham Agrawal, and M.K. Tiwari; *A clonal algorithm to solve economic load dispatch*; Electric Power Systems Research; 2006.
- [24] Bin Lu, Licheng Jiao, Haifeng Du, and Maoguo Gong; *IFMOA: Immune Forgetting Multiobjective Optimization Algorithm*; First International Conference, ICNC 2005, Changsha, China, pp. 399-408; 2005.
- [25] Caihong Mu and Mingming Zhu; *Clonal Selection Detection Algorithm for the V-BLAST System*; Advances in Natural Computation, pp. 402-411; 2006.
- [26] Carlos A. Coello and Nareli Cruz Cortes; *An Approach to Solve Multiobjective Optimization Problems Based on an Artificial Immune System*; First International Conference on Artificial Immune Systems, pp. 212-221; 2002.
- [27] N.Ayat, *sélection de modèle automatique des machines à vecteurs de support : application à la reconnaissance d'images de chiffres manuscrits*, Thèse de doctorat, Ecole De Technologie Supérieure, Québec, 2004.
- [28] J.Callut, *Implémentation efficace des Support Vector Machines pour la classification*, mémoire de maîtrise, Université De Bruxelles, 2003.
- [29] A.Cornuejols, *Une nouvelle méthode d'apprentissage : Les SVMs Séparateurs à vaste marge*, Université de Paris-Sud, Orsay, 2002.
- [30] J.Kharroubi, *Etude de Techniques de Classement Machines à Vecteurs Supports pour la Vérification Automatique du Locuteur*, thèse de doctorat, Ecole nationale supérieure des télécommunications, 2002.

- [31] D.Lukas, *Least squares support vector machines classification applied to brain tumour recognition using magnetic resonance spectroscopy*, Thèse de doctorat, elgium, 2003.
- [32] A.Statnikov, *Automatic cancer diagnostic decision support system for gene expression domain, thèse de mastère*, Université de Vanderbilt ; 2005.
- [33] A.Benishak ; *sélection de variables par les machines à vecteurs supports pour la discrimination binaire et multi classe en grande dimension* ; Thèse de Doctorat ; Université de Tunis ; 2007.
- [34] B.Taachouche, O .Douak ; *La reconnaissance automatique du locuteur en mode indépendant du texte en utilisant les méthodes a noyaux (Application du classifieur SVM)* ; Mémoire de fin d'étude Ecole Militaire Polytechnique ; 2009.
- [35] C.Bentaouza ; *Classification des images médicales par les séparateurs à vaste marge* ; Thèse de magister USTO ; 2007.
- [36] S.Khellat Kihel, A.Merzoug ; *Reconnaissance automatique du diabète* ; mémoire de fin d'étude USTO ; 2010.
- [37] F.Ardjani ; *Optimisation des SVM multi classes par des méthodes évolutionnaires (PSO-SVM)* ; Thèse de magister USTO ; 2011.
- [38] Y.Lee, O.Mangasarian ; *SSVM : A smooth support vector machine for classification* ; Université de Wisconsin.
- [39] G.Fung, O.Mangasarian ; *Multicategory proximal Support vector machine classifiers* ; Springer 2005.
- [40] Max A Little, Patrick E McSharry , al, « Suitability of dysphonia measurments for telemonitoring of Parkinson disease » , IEEE Transactions on Biomedical Engineering.2009.
- [41] Max A Little, Patrick E McSharry , al, « Suitability of dysphonia measurments for telemonitoring of Parkinson disease » Nature Proceidings: hdl:10101/npre.2008.2298.1
- [42] Athanasios Tsanas, Max A Little, al, “ Enhanced classical dysphonia measures and sparse regression for telemonitoring of Parkinson’s disease progression”
- [43] C. Okan Sakar, Olcay Kursun, “ Telediagnosis of Parkinson’s disease using measurements of dysphonia” Journal Springer, 2009.

[44] Kenneth Revett, al, "Feature selection in Parkinson's disease: a rough sets approach", Proceedings of the international Multiconference on Computer Science and Information Technology, pp. 425-428.2009

[45] Marius ene, "Neural network-based approach to discriminate healthy people from those with Parkinson's disease", Annals of the university of Craiova, Math.Comp-Sci.Scr, pages 112-116. 2008

[46] Max A Little, Patrick E McSharry , al, «Exploiting Nonlinear Recurrence and Fractal Scaling Properties for Voice Disorder Detection», BioMedical Engineering OnLine 2007