



Association des Aidants et Malades à Corps de Lewy

PROJET DE MECENAT

FONDATION ROGER SPOELBERCH

ASSOCIATION DES AIDANTS ET MALADES A
CORPS DE LEWY

PROJET DE RECHERCHE SUR LE DIAGNOSTIC
DE LA MCL

2022 : Projet de recherche sur le diagnostic de la MCL

PLAN

1. TITRE DU PROJET
2. INVESTIGATEUR PRINCIPAL
3. PERIODE DU PROJET
4. BUDGET TOTAL DEMANDE
5. RESUME SCIENTIFIQUE
6. LISTE DES INVESTIGATEURS
7. DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE
 - a. CONTEXTE SCIENTIFIQUE
 - b. TYPE D'ETUDE
 - c. OBJECTIF PRINCIPAL
 - d. OBJECTIFS SECONDAIRES
 - e. POPULATION ETUDIEE
 - f. DEROULEMENT DE L'ETUDE
 - g. INTERPRETATION DE L'EEG
 - h. APPROCHE MACHINE LEARNING BRAIN AGE
 - i. BIOMARQUEURS PLASMATIQUES
 - j. VOLUMETRIE EN IRM CEREBRALE
 - k. ANALYSE MULTIMODALE
8. REFERENCES
9. BUDGET DETAILLE

1. TITRE DU PROJET

Améliorer le diagnostic de la maladie à corps de Lewy en combinant des biomarqueurs multimodaux EEG, biologiques et IRM.

2. INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Nom, prénom : Paquet Claire

Adresse (lieu de la recherche) : Centre de Neurologie Cognitive, GHU AP-HP.Nord, Hôpital Lariboisière, Université de Paris Cité, Paris

Tél, fax : 01.40.05.43.13

Courriel : claire.paquet@inserm.fr

3. PERIODE DU PROJET

Date de début : Septembre 2022

Date de fin : Mars 2025

4. BUDGET TOTAL DEMANDE

COUT PROJET TOTAL M0-M30 : **177.900 euros**

5. RESUME SCIENTIFIQUE

Contexte : La maladie à corps de Lewy (MCL) est la deuxième cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA). Son expression clinique variable rend le diagnostic difficile. A ce jour, il n'existe pas de biomarqueur diagnostique validé de la MCL, malgré plusieurs biomarqueurs intéressants en développement (EEG, IRM, biologie).

Problématique : Les études ont montré qu'une amélioration des performances diagnostiques pouvait être obtenue en combinant plusieurs biomarqueurs de modalités différentes à l'aide du machine learning. Cependant, dans la MCL les bases de données cliniques de taille limitée rendent difficile le développement de modèles prédictifs robustes. Une solution consiste à utiliser le machine learning pour entraîner des modèles sur de larges échantillons issus de la population générale, pour enrichir le signal dans un échantillon clinique.

Objectif : Identifier la meilleure combinaison de biomarqueurs multimodaux pour le diagnostic de MCL (EEG, IRM, biologie, scores cognitifs)

Méthodologie : Etude prospective incluant sur 18 mois au GHU AP-HP.Nord Lariboisière, Centre de Neurologie Cognitive: 60 patients MCL probable, 60 patients MA, 20 patients avec maladie mixte (MCL + MA) et 60 contrôles (dataset clinique total n=200).

- Approche multimodale intégrant 1/ Phénotypage des patients 2/ Développement d'un modèle EEG 3/ Dosages plasmatiques de marqueurs innovants 4/ Etude volumétrique en IRM.
- Construction d'un modèle de prédiction du vieillissement cognitif cérébral par machine learning sur une large base de données EEG, en collaboration avec le laboratoire Pariétal INRIA-Saclay, pour générer des biomarqueurs EEG innovants permettant de caractériser les patients MCL du dataset clinique.
- Examens réalisés : bilan neuropsychologique, EEG 32-électrodes, échantillons biologiques plasmatiques, IRM cérébrale.

Résultats attendus : Amélioration des performances diagnostiques de la MCL grâce à la combinaison de biomarqueurs multimodaux

6. LISTE DES INVESTIGATEURS

Nom, prénom : Gaubert, Sinead

Adresse : Unité INSERM UMRS 1144, 4 Av. de l'Observatoire, 75006 Paris

Courriel : sinead.gaubert@aphp.fr

Nom, prénom : Vrillon, Agathe

Adresse : Centre de Neurologie Cognitive, GHU AP-HP.Nord, Hôpital Lariboisière, Université de Paris Cité

Courriel : agathe.vrillon@aphp.fr

Nom, prénom : Amar Elodie

Adresse : Unité INSERM UMRS 1144, 4 Av. de l'Observatoire, 75006 Paris, Université de Paris Cité

Courriel : elodie.bouaziz@aphp.fr

Nom, prénom : Dumurgier, Julien

Adresse : Centre de Neurologie Cognitive, GHU AP-HP.Nord, Hôpital Lariboisière, Université de Paris Cité

Courriel : julien.dumurgier@aphp.fr

Nom, prénom : Claire Hourregue

Adresse : Centre de Neurologie Cognitive, GHU AP-HP.Nord, Hôpital Lariboisière, Université de Paris Cité

Courriel : julien.dumurgier@aphp.fr

Nom, prénom : Delmaire, Christine

Adresse : Service de Neuroradiologie, Unité INSERM UMRS 1144, 4 Av. de l'Observatoire, 75006 Paris

Courriel : christine.delmaire@gmail.com

Nom, prénom : Luc, Arnal

Adresse : Institut Pasteur Paris

Courriel : luc.arnal@pasteur.fr

Equipes associées :

Nom, prénom : Alexandre, Mebazaa

Adresse : GHU APHP.Nord, Hôpital Lariboisière, service d'anesthésie-réanimation

Courriel : alexandre.mebazaa@aphp.fr

Nom, prénom : Bertrand Thirion

Adresse : Parietal team, INRIA-Saclay

Courriel : bertrand.thirion@inria.fr

7. DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE

a. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

La maladie à corps de Lewy (MCL) est la deuxième cause d'altération cognitive majeure d'origine neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA). Son expression clinique est variable (déclin cognitif, symptômes psychiatriques, fluctuations cognitives, syndrome parkinsonien et/ou trouble du sommeil paradoxal) rendant le diagnostic difficile [1]. A ce jour, bien que plusieurs biomarqueurs intéressants soient en développement (EEG [2–5], IRM [6], biologie dont l' α -synucléine phosphorylée [α -syn] [7]), les données actuelles restent limitées et ne permettent pas d'en faire des biomarqueurs diagnostiques validés. Peu d'études ont utilisé une approche multimodale, combinant différentes modalités d'exams, pour améliorer le diagnostic de MCL [8, 9].

Une approche multimodale utilisant une combinaison de biomarqueurs associé à du machine learning permettent une amélioration des performances cliniques [5]. Cependant, dans la MCL les bases de données cliniques sont de taille limitée, ce qui rend difficile le développement de modèles prédictifs robustes qui généralisent à d'autres cohortes. Une solution consiste à utiliser le machine learning pour entraîner des modèles prédictifs sur de larges échantillons issus de la population générale, afin d'enrichir le signal dans un échantillon clinique.

b. TYPE D'ETUDE

Etude de cohorte non interventionnelle monocentrique prospective.

c. OBJECTIF PRINCIPAL

Identifier la meilleure combinaison de biomarqueurs multimodaux pour le diagnostic de MCL et pour le diagnostic différentiel avec la MA, parmi les biomarqueurs suivants : EEG, IRM cérébrale, biologie plasmatique, scores cognitifs.

d. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Caractériser en EEG quantitatif les patients MCL et MA dans une cohorte clinique.
- Construire un modèle de prédiction du vieillissement cognitif cérébral par machine learning sur de larges bases de données EEG, puis valider ce modèle sur des patients MCL et MA dans une cohorte clinique.
- Décrire le profil et l'association de différentes variables (cognitives, biologiques, électrophysiologiques, neuroimagerie) qui caractérisent la MCL et la MA.

e. POPULATION ETUDIEE

Nombre de sujets : Total : n=200 sujets

- 60 patients MCL probable définie selon les critères de McKeith *et al.*, 2017 [1]
- 60 patients avec une MA définie selon les critères de McKhann *et al.*, 2011 [10] incluant les biomarqueurs du LCS (taux anormal de protéine bêta-amyloïde 1-42 [Ab42] ou ratio Ab42/Ab40 pathologique et taux anormal de protéine tau phosphorylée [p-tau])
- 20 patients avec une maladie mixte (présence des critères de MCL ET de MA)
- 60 sujets contrôles cognitivement sains

Critères d'inclusion :

- Âge : 60-85 ans
- Consentement éclairé écrit signé
- Acuité visuelle et auditive correctes
- Affiliation à une assurance santé
- Présence d'un aidant pouvant accompagner le participant à toutes les visites
- Pour les patients : CDR \leq 1 et MMSE \geq 15
- Pour les sujets contrôles : MMSE \geq 28, examen neurologique normal

Critères de non-inclusion :

- Sous tutelle ou curatelle
- Patient institutionnalisé
- Contre-indication à l'IRM
- Antécédent d'épilepsie, de tumeur cérébrale, d'hématome sous-dural
- AVC dans les 3 derniers mois
- Toute pathologie médicale instable

f. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Durée :

- Inclusion des 200 sujets sur une période de 18 mois, à partir de septembre 2022, jusqu'en mars 2024
- Durée de participation de chaque sujet : 12 mois (fin du dernier suivi en mars 2025)
- Durée totale de l'étude : 30 mois

Etude de cohorte prospective incluant sur 18 mois au GHU AP-HP.Nord Lariboisière, Centre de Neurologie Cognitive: 60 patients MCL probable, 60 patients MA, 20 patients avec maladie mixte (MCL+MA), 60 contrôles sains.

Le volume de consultation de l'Unité Maladie à Corps de Lewy, du Centre de Neurologie Cognitive (environ 4000 consultations par an) et du service d'anesthésie permettra ce recrutement.

Collaboration avec le service d'anesthésie - réanimation de l'hôpital Lariboisière (Pr MEBAZAA), pour le recrutement des sujets contrôles, subissant une rachianesthésie à froid pour pose d'une prothèse de hanche ou de genou programmée.

Examens réalisés à baseline :

- Examen neurologique standardisé (neurologue)
 - Sleep items, NMSS
 - Orthostatic blood pressure, items from NMSS
 - UPDRS III, timed up-and-go
 - Mayo fluctuation scale
 - Quantification des chutes
 - Evaluation fonctionnelle : ADL, IADL
- Bilan neuropsychologique (neuropsychologue), incluant les tests suivants :
 - CDR
 - MMSE
 - CERAD Word list
 - Degraded letter test (VOSP)
 - Similarities (WAIS)
 - Adaptive Digit Ordering
 - Fluency, animals
 - NPI Questionnaire
- EEG 32-électrodes de durée 32 minutes avec : enregistrement au repos (2 min), et lors d'une stimulation auditive passive (15 min) et d'une tâche cognitive active d'exploration visuelle (15 min). (Neurologue)
- Prélèvements biologiques plasmatiques : protéines tau, p-tau217, p-tau181, Ab40, Ab42, α -syn, neurofilaments à chaîne légère (IDE, technicien de laboratoire)
- IRM cérébrale (3DT1, FLAIR, T2*) (Neuroradiologue, Fondation Adolphe de Rothschild)
- Pour les patients chez qui il y a une indication au prélèvement de liquide cérébro-spinal (LCS) en soin courant, un biobanking de LCS sera effectué. (Neurologue)

Examens réalisés à 12 mois de suivi :

- Examen neurologique standardisé (Neurologue)
- Bilan neuropsychologique

g. EEG/INTERPRETATION DE L'EEG

Les données EEG seront acquises avec un système EEG 32 électrodes avec une fréquence d'échantillonnage de 500 Hz. La durée totale de l'enregistrement sera de 32 minutes.

L'acquisition EEG comportera :

- 2 minutes d'enregistrement au repos, les yeux fermés en alternance avec les yeux ouverts toutes les 30 secondes.
- 15 minutes d'enregistrement EEG lors de l'écoute de stimuli sonores de type « bruits rugueux » avec 9 stimuli sonores de fréquences différentes [11]
- 15 minutes d'enregistrement EEG lors d'une tâche cognitive active d'exploration visuelle.

Pour le pré-traitement et les analyses EEG quantitatives, nous utiliserons un pipeline qui automatise le traitement des enregistrements EEG avec suppression des artéfacts et extraction des métriques EEG [2].

Pour l'analyse EEG de repos, dix métriques EEG seront calculées, qui se sont révélées pertinentes pour l'étude de la MA préclinique dans un précédent travail [2]: les puissances spectrales en delta (1-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (12-30 Hz), gamma (30-45 Hz), la fréquence spectrale médiane (MSF), l'entropie spectrale, la complexité algorithmique et l'information mutuelle symbolique pondérée (wSMI) en alpha et thêta, qui est une métrique de connectivité fonctionnelle.

Pour l'analyse EEG lors des stimuli auditifs, les métriques EEG suivantes seront calculées : l'« Auditory steady state response » et la cohérence cérébro-acoustique [11].

Pour l'analyse EEG lors de la tâche cognitive d'exploration visuelle, les métriques EEG suivantes seront calculées : amplitude et latence des potentiels évoqués N2pc et P3. Ces potentiels évoqués ont été montrés comme étant corrélés à la quantité d'attention spatiale déployée vers des cibles visuelles et sont particulièrement pertinents dans la MCL où les troubles attentionnels et visuo-spatiaux sont prépondérants [12, 13].

Tous les marqueurs seront calculés à l'aide du logiciel open source MNE-Python développé par l'équipe Parietal INRIA [14].

Des analyses statistiques seront réalisées pour comparer les métriques EEG entre les groupes de patients et contrôles et pour analyser les performances de l'EEG pour discriminer les différents patients, à l'échelle individuelle.

Résultats attendus : identification de patterns EEG spécifiques à la MCL, permettant d'améliorer son diagnostic positif et son diagnostic différentiel avec d'autres pathologies neurodégénératives.

h. APPROCHE MACHINE LEARNING BRAIN AGE

Nous proposons une approche innovante qui facilitera l'étude EEG dans la cohorte clinique grâce à l'utilisation d'un modèle prédictif du vieillissement cognitif cérébral « Brain Age model » via l'analyse de grandes bases de données EEG par machine learning.

Cette approche multidisciplinaire combine l'expertise clinique du Centre de Neurologie Cognitive APHP Lariboisière, avec l'expertise de l'Equipe Pariétal Inria-Saclay en machine learning, modélisation statistique à grande échelle et traitement du signal EEG. Le « Brain Age » est une mesure du vieillissement cérébral individuel basée la différence entre l'âge physiologique prédit à partir de l'analyse EEG et l'âge chronologique du sujet. Il a été démontré qu'un « Brain Age » élevé prédit les troubles neurocognitifs, car il reflète l'atrophie corticale cérébrale et de nombreuses études ont montré son association avec le déclin cognitif, la morbidité et mortalité [15–17].

L'équipe Parietal Inria-Saclay a récemment montré que les mesures de l'âge cérébral pouvaient être enrichies en associant l'IRM à l'électrophysiologie et a développé des méthodes de modélisation de l'âge cérébral à partir de l'EEG [5, 18].

Dans ce projet, nous développerons un nouveau modèle de population du vieillissement cérébral « Brain Age » en utilisant le machine learning sur de grandes bases de données EEG (Amsterdam Dementia Cohort comprenant environ 5 000 EEG de patients atteints de troubles cognitifs) [19]. Le Brain Age obtenu par ce modèle sera ensuite validé comme biomarqueur pour caractériser les patients de la cohorte clinique.

i. BIOMARQUEURS PLASMATIQUES

Exploration des différents biomarqueurs plasmatiques validés dans la cohorte clinique de MCL: protéines tau, p-tau217, p-tau181, Ab40, Ab42, p α -syn, neurofilaments à chaîne légère. Développement de nouveaux biomarqueurs spécifiques en collaboration avec le Pr K Blennow (Göteborg, Suède) et Dr A Vrillon (PhD).

j. VOLUMETRIE EN IRM CEREBRALE

Extraction de biomarqueurs volumétriques IRM via le logiciel volBrain [20], en collaboration avec le Dr Christine Delmaire.

k. ANALYSE MULTIMODALE

A la suite des analyses précédentes, nous réaliserons une analyse multimodale dans la cohorte clinique, combinant :

- Les biomarqueurs EEG ayant montré les meilleures performances pour le diagnostic de MCL et pour le diagnostic différentiel avec la MA lors des analyses précédentes.
- Le Brain Age estimé par l'EEG.
- Les biomarqueurs plasmatiques, en collaboration avec le Dr A Vrillon (PhD, Inserm U1144)
- Les marqueurs volumétriques cérébraux, en collaboration avec le Dr C Delmaire (Inserm U1144)
- Les scores cognitifs.

Analyses statistiques : combinaison des différents biomarqueurs dans un modèle linéaire généralisé à effet mixte pour classifier les groupes de patients et contrôles.

Résultats attendus : Amélioration des performances diagnostiques de la MCL grâce à la combinaison de biomarqueurs innovants de différentes modalités (EEG, biologie, IRM, scores cognitifs).

8. REFERENCES

1. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89:88–100.
2. Gaubert S, Raimondo F, Houot M, Corsi M-C, Naccache L, Diego Sitt J, et al. EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2019. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>.
3. Bonanni L, Franciotti R, Nobili F, Kramberger MG, Taylor J-P, Garcia-Ptacek S, et al. EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;54:1649–57.
4. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*. 2008;131:690–705.
5. Engemann DA, Kozynets O, Sabbagh D, Lemaître G, Varoquaux G, Liem F, et al. Combining magnetoencephalography with magnetic resonance imaging enhances learning of surrogate biomarkers. *eLife*. 2020;9.
6. Zhong J, Pan P, Dai Z, Shi H. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol*. 2014;83:1870–4.
7. El-Agnaf OMA, Salem SA, Paleologou KE, Cooper LJ, Fullwood NJ, Gibson MJ, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *FASEB J*. 2003;17:1945–7.
8. Colloby SJ, Cromarty RA, Peraza LR, Johnsen K, Jóhannesson G, Bonanni L, et al. Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;78:48–55.
9. Dauwan M, van der Zande JJ, van Dellen E, Sommer IEC, Scheltens P, Lemstra AW, et al. Random forest to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016;4 C:99–106.
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–9.
11. Arnal LH, Kleinschmidt A, Spinelli L, Giraud A-L, Mégevand P. The rough sound of salience enhances aversion through neural synchronisation. *Nat Commun*. 2019;10:3671.
12. Lorenzo-López L, Gutiérrez R, Moratti S, Maestú F, Cadaveira F, Amenedo E. Age-related occipito-temporal hypoactivation during visual search: Relationships between mN2pc sources and performance. *Neuropsychologia*. 2011;49:858–65.
13. Lorenzo-López L, Amenedo E, Cadaveira F. Feature processing during visual search in normal aging: Electrophysiological evidence. *Neurobiology of Aging*. 2008;29:1101–10.

14. Gramfort A, Luessi M, Larson E, Engemann DA, Strohmeier D, Brodbeck C, et al. MNE software for processing MEG and EEG data. *Neuroimage*. 2014;86:446–60.
15. Liem F, Varoquaux G, Kynast J, Beyer F, Kharabian Masouleh S, Huntenburg JM, et al. Predicting brain-age from multimodal imaging data captures cognitive impairment. *Neuroimage*. 2017;148:179–88.
16. Cole JH, Marioni RE, Harris SE, Deary IJ. Brain age and other bodily ‘ages’: implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*. 2019;24:266–81.
17. Cole JH, Ritchie SJ, Bastin ME, Valdés Hernández MC, Muñoz Maniega S, Royle N, et al. Brain age predicts mortality. *Mol Psychiatry*. 2018;23:1385–92.
18. Sabbagh D, Ablin P, Varoquaux G, Gramfort A, Engemann DA. Predictive regression modeling with MEG/EEG: from source power to signals and cognitive states. *Neuroimage*. 2020;222:116893.
19. van der Flier WM, Scheltens P. Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1091–111.
20. José V. Manjón, Pierrick Coupé. *Frontiers | volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System | Frontiers in Neuroinformatics*.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2016.00030/full>. Accessed 21 Apr 2021.

9. BUDGET DETAILLE

PERSONNEL	% temps dédié au projet	Total (EUROS)
Claire PAQUET (PI, HDR)	30%	Non requis
Sinead GAUBERT (MD, PhD)	100%	Non requis (salaire de 3 ans obtenu par la FRM)
Luc Arnal	30%	Non requis
Elodie AMAR (PharmD, PhD)	30%	Non requis
Agathe VRILLON (MD, PhD)	20%	Non requis
Christine DELMAIRE (MD)	20%	Non requis
Julien DUMURGIER (MD, PhD), Claire Hourregue (MD)	20%	Non requis
Assistant de Recherche Clinique (à recruter)	50% pendant 30 mois	56.250
Neuropsychologue (à recruter)	50% pendant 30 mois	37.500
Sous-total		93.750
SERVICES CONTRACTUELS		
Suivi / gestion d'étude / data management / eCRF / assurance (unité de recherche clinique de l'AP-HP et centrale direction de la recherche de l'AP-HP)		30.000
EQUIPEMENT		
EEG actiChamp Plus R-NET 32 électrodes		28.200
PC pour acquisition EEG		1.500
Ecran d'affichage de la tâche visuelle		450
AUTRE		
Remboursement du transport patients à l'hôpital à hauteur de 40 euros aller-retour (deux visites baseline pour HDJ et BNP et une visite M12 pour visite médicale et BNP)		24.000
TOTAL		177.900