**Détection et caractérisation de biomarqueurs numériques de la mémoire par stimulation périodique rapide et l’analyse de signaux électroencéphalographiques multi-échelles**

# Contexte, description et objectif(s) de l’ETUDE

# Contexte scientifique de l’étude

Ce projet de recherche vise à détecter et caractériser des biomarqueurs numériques de la mémoire depuis leur naissance dans le cerveau (population de neurones) jusqu’à leur propagation électrique à la surface du cuir. Grâce à des stimulations visuelles périodiques rapide et à une méthode originale et rare de couplage simultanée de l’électroencéphalographie (EEG) numérique de surface et intracérébrale (EEG multi-échelle), nous étudierons dans un premier temps la genèse et la propagation des biomarqueurs numériques chez des malades épileptiques pharmaco-résistants (population témoin). Ces patients sont les seuls à pouvoir bénéficier d’enregistrements EEG multi-échelles et ils disposent souvent de capacités mnésiques intactes (tests neuropsychologiques à l’appui). Dans un second temps, nous appliquerons les mêmes protocoles de stimulations visuelles chez des patients souffrant de la MA afin de caractériser les biomarqueurs numériques en EEG de surface (uniquement) et nous les comparerons à ceux issus de la population témoin (amplitude, rapport signal à bruit, topographie). Des verrous scientifiques et industriels importants existent en termes d’acquisition (couplage stimulation visuelle périodique et EEG) et de traitement de signaux pour extraire des biomarqueurs sensibles, reproductibles et spécifiques. L’enjeu vis-à-vis de la MA est majeur étant donné le nombre de patients atteints et les limites actuelles du diagnostic et pronostic de la maladie.

## 1.1. Diagnostic et pronostic de la maladie d’Alzheimer

La Maladie d’Alzheimer (MA) est la première cause d’altération cognitive majeure d’origine neurodégénérative. Elle se caractérise par une perte progressive de la mémoire épisodique et d’autres fonctions cognitives (langage, gestes, fonctions exécutives …) ayant des conséquences dramatiques pour la vie des patients de leurs proches. La MA progresse dans la population suite à l’augmentation de l’espérance de vie. Rare avant 50-60 ans, la MA est plus fréquente à partir de l’âge de 70 ans (Ivanoiu, 2014) et touche 23% de la population après 80 ans. En 2015, le nombre total de personnes diagnostiquées avec une MA dans le monde était estimé à 47.5 millions. En 2050, les modèles mathématiques prévoient 640 millions de cas diagnostiqués (Fondation Alzheimer, [www.fondation-alzheimer.org](http://www.fondation-alzheimer.org), Dufouil & Amouyel, 2015). D’après les dernières estimations, 1 200 000 personnes pourraient être touchées en France par la maladie d’Alzheimer ou une maladie apparentée, et 750 000 personnes seraient diagnostiquées ((*https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer*). La MA est une maladie grave qui atteint un grand nombre de personnes nécessitant une prise en charge spécifique et donc une adaptation du système sanitaire et médico-social.

Tant le **diagnostic précoce** que le **pronostic** d’évolution de la MA sont essentiels. Le diagnostic permet d’informer clairement le patient ou de porter un diagnostic différentiel de maladie neurodégénérative, d’administrer des médicaments symptomatiques ou des interventions neuropsychologiques pour retarder la perte d’autonomie, ceci au plus tôt pour une plus grande efficacité. Le pronostic d’évolution permettrait de repérer et prévenir les comportements à risques (médicaments, conduite automobile...), préserver une qualité de vie pour le patient et l’entourage, et anticiper les stades avancés de la maladie (protection juridique, droits des personnes ...).

Le diagnostic de MA repose d’une part sur des **marqueurs biologiques** (plaques séniles composées de peptides beta-amyloïdes et dégénérescences neuro-fibrillaires composées de proteines Tau hyperphosphorylées et les pertes neuronales et synaptiques), et d’autre part sur des **signes cliniques**. Malgré leur intérêt, la réalisation de TEP-amyloïde et/ou TEP-Tau n’est pas autorisée en France pour le diagnostic de MA en pratique clinique de routine. Actuellement, le seul examen disponible en pratique clinique qui permet de visualiser les lésions caractéristiques de la maladie d’Alzheimer in vivo est le dosage des biomarqueurs du liquiqe cephalo-rachidien (LCS), nécessitant une ponction lombaire. Toutefois, les lésions histologiques amyloïdes et tau caractéristiques de la MA peuvent précéder l’apparition des signes cliniques de plusieurs dizaines d’années (Braak et Braak, 1997).

Sur le plan des signes cliniques, **les tests neuropsychologiques** (comportementaux) qui évaluent les fonctions cognitives comme les déficits de mémoire dans la MA concernant les processus de stockage, des tests spécifiques comme le rappel de mots, d’images ou de reconnaissance de figure complexe sont considérés comme critiques pour un diagnostic de MA (McKhann et al., 1984 ; Dubois, 2007). Toutefois, ces tests explicites prennent du temps, et présentent de grandes variabilités d’une personne à l’autre, surtout dans la population âgée, cette variabilité n’étant pas principalement due aux processus visés par le test mais à des facteurs attentionels, de compréhension, de motivation ou de prise de décision. De plus, ces évaluations présentent des effets test-retest importants (e.g., amélioration ou détérioration de la performance dus à l’utilisation des mêmes items cibles ou distracteurs d’une passation à l’autre). De façon générale, le diagnostic de MA reste compliqué parce que les mécanismes susceptibles de provoquer des troubles cognitifs en dehors d’une maladie neurodégénérative sont nombreux. Les évaluations cliniques sont donc non seulement un facteur de stress pour la personne âgée (e.g., encodage explicite de mots ou leurs associations), mais elles manquent de sensibilité, spécificité et fiabilité (Bird et al., 2010).

Au-delà du diagnostic, le **pronostic d’évolution** de la MA est particulièrement problématique : suivant le diagnostic, la maladie peut en effet évoluer très rapidement (dégradation cognitive conséquente en quelques mois) ou très lentement (10 ans ou plus), avec des conséquences sociales importantes pour le patient et son entourage. Pour les raisons mentionnées ci-dessus, les marqueurs biologiques et les tests cognitifs ne constituent actuellement pas de bons prédicteurs de l’évaluation de la MA. Actuellement le suivi de la MA est assuré par la répétition des tests mentionnés ci-dessus.

## 1.2. Intérêt et limites de l’EEG numérique comme biomarqueur cognitif

Dans ce contexte, l’électrophysiologie non-invasive (électroencéphalogramme, **EEG**) est intéressante parce qu’elle peut a priori fournir des indices de l’activité cognitive globale ou spécifique de façon **implicite (c’est-à-dire sans participation active et verbale des patients)**, et donc sans nécessiter l’intervention des facteurs qui compliquent les mesures. Bien que la mémoire implicite ait été traditionnellement considérée comme étant préservée dans la MA, des études plus récentes ont montré des déficits (Koenig et al., 2008 ; mettre d’autres réfs si on dit des études). De plus, la comparaison entre mémoire explicite et implicite, via des examens neuropsychologiques classiques, ne prend pas en compte la difficulté générale de la tâche.

L’EEG numérique consiste en l’enregistrement de l’activité électrique spontanée du cerveau par des électrodes placés sur le cuir chevelu. Il s’agit d’une méthode d’enregistrement non-invasive et directe de l’activité cérébrale. Toutefois, en-dehors d’un rôle crucial de l’EEG pour caractériser les stades du sommeil ou l’activité du cerveau épileptique (pendant et entre les crises), les activités spontanées électrophysiologiques enregistrées sur le scalp manquent de *spécificité* par rapport aux fonctions cognitives et le niveau de rapport signal sur bruit des signaux est généralement faible en raison de la profondeur des structures cérébrales à détecter (régions temporales mésiales). Quant aux potentiels évoqués (PE) standard, reflétant des modifications de l’activité EEG liées à la présentation d’événements cognitifs espacés dans le temps et non-périodiques (Luck, 2005), ils manquent d’objectivité de mesure, sensibilité, spécificité et fiabilité pour servir de biomarqueurs numériques de la fonction cognitive (e.g., Vettori et al., 2019a ; Rossion, 2020). Pour ces raisons, bien que l’EEG standard puisse être présenté comme un marqueur intéressant pour l’étude du vieillissement cérébral normal et pathologique et montrer des anomalies EEG dès le stade le plus précoce de MA (Gaubert et al., 2019), la technique n’a pas délivré de biomarqueurs EEG numériques de la MA et offre très peu d’espoir dans sa configuration classique actuelle pour y parvenir.

## 1.3. L’EEG numérique couplé à la stimulation périodique rapide :

## vers des biomarqueurs numériques cognitifs efficaces

Une technique alternative très puissante existe cependant depuis pratiquement les observations originales de l’EEG: la **stimulation périodique rapide (« Fast Periodic Visual Stimulation », FPVS)**, e.g., une lumière clignotant 17 fois/seconde, donnant lieu à une réponse EEG exactement à cette fréquence (e.g., 17 fois/seconde, ou 17 Hz). Exprimée dans le domaine fréquentiel plutôt que temporel par la transformation de Fourier du signal EEG (Regan, 1966), ce type de réponse, parfois appelée « Potentiel Évoqué Stationnaire » (« Steady-State Evoked Potential ») présente des avantages considérables en terme d’**objectivité** (la réponse étant identifiée uniquement à la fréquence connue de l’évaluateur et quantifiée directement en µV dans le domaine de Fourier à cette fréquence) et de **sensibilité** (avec un rapport signal-sur-bruit qui lors d’enregistrement de quelques minutes peut aller jusqu’à des centaines de fois plus haut que les méthodes classiques de PEs ; Regan, 1989 ; Norcia et al., 2015 ; Rossion et al., 2020).

Jusqu’à présent cette approche FPVS-EEG est restée très rare et cantonnée à l’évaluation des activités sensorielles très basiques (en audiologie et ophtalmologie). Même dans ces domaines, l’approche est sous-optimale en termes de méthodes de stimulation (fréquence, durée, …) et d’analyse/quantification (prise en compte des harmoniques, Retter et al., 2021).

Depuis une dizaine d’année, cette technique de recherche fondamentale a été appliquée à l’exploration de la fonction cognitive, sous la forme de reconnaissances complexes (formes visuelles, visages, lettres, mots, patterns numériques, concepts …) (e.g., la revue de Norcia et al., en 2015 avec près de 600 citations en Septembre2021). De plus, les mesures de fiabilité (stabilité individuelle test-retest) sont excellentes (Dzhelyova et al., 2019 ) et les premières applications à la pathologie neurologique (prosopagnosie, Liu-Shuang et al., 2016 ; troubles de la lecture, Vandewalle et al., 2020) et psychiatrique (spectre autistique, Vettori et al., 2019 ; Vanderdonck et al., 2019) sont très prometteuses pour le développement de véritables biomarqueurs en Santé Numérique : des mesures **sensibles, objectives, fiables** (reproductibles sans modifications test-retest) et **valides** (spécifiques).

Cette approche peut s’appliquer à toutes les modalités (visuelle, auditive, somesthésique) … et toute fonction cognitive qui s’exprime de façon – même partiellement -automatique (sans contrôle volontaire exclusif). La spécificité des effets en fonction de la pathologie peut être exprimée dans les effets obtenus lors de la présentation de différents stimuli, mais également sous la forme de modifications différentielles de réponses (amplitude, pattern d’harmoniques, phase, sensibilité à des variations de fréquence …) sur les même paradigme pour différentes populations cliniques. Enfin, les mesures apparaissent focalisées sur peu de canaux numériques et elles sont obtenues en quelques minutes, avec du matériel technique peu coûteux et simple d’utilisation.

# 2. Description de l’étude

Avec l’EEG-FPVS, le projet visera à développer une approche de Santé Numérique via une mesure **objective, sensible et fiable de nouveaux biomarqueurs numériques de la MA,** qui contribuera, sur une base individuelle au diagnostic précoce et au pronostic de la MA.

Bien que les premières tentatives de développement de biomarqueurs EEG-FPVS de la MA, basées sur la répétition et reconnaissance d’image d’objets identiques, soient très prometteuses (Stothart & Smith, 2020), le potentiel d’optimalisation sur le plan des paramètres de stimulation est considérable : e.g., *fréquence:* chaque activité cognitive étant exprimée par un réseau cérébral caractérisé par une certaine constante de temps qui va déterminer la fréquence optimale pour la réponse au niveau de la population, avec des variabilités interindividuelles ; *durée de stimulation*, liée à la résolution fréquentielle et au rapport signal-sur-bruit de la réponse ; *types de* stimuli et discriminations. A ce niveau, le projet visera à présenter des conditions où le système de reconnaissance (suivant ou pas un encodage implicite) est poussé dans ses limites par la stimulation à fréquence rapide (Retter et al., 2021), tout en évitant de charger les autres fonctions cognitives du patient.

La technique EEG-FPVS s’applique également parfaitement à la **médecine de précision en Santé numérique**: tout en cadrant de façon objective les réponses neurophysiologiques dans des fréquences connues, ces réponses offrent une grande gamme de variabilité interindividuelle en termes d’amplitude (surtout), de patterns d’harmoniques, de phase, de sensibilité à des variations de fréquence … Par exemple, chaque individu sain ou pathologique peut être caractérisé par sa réponse un paradigme donné en terme de « fingerprint neurologique » exprimé sous une forme schématique en combinaisons 2D de valeurs d’amplitudes et phase de la réponse (e.g., Vandewalle de Ghelke et al., 2021). Une modification abrupte et importante de ce fingerprint EEG au cours de l’évolution de la MA devrait signaler une altération de la fonction cognitive.

La performance diagnostique/pronostique pourrait être également améliorée en combinant des biomarqueurs de modalités différentes (biologie, imagerie, électrophysiologie, comportement), permettant de mettre en relation des données apportant des informations complémentaires, en utilisant des approches d’intelligence artificielle comme le machine learning. Cependant, dans la MA les bases de données cliniques sont de taille limitée, ce qui réduit le potentiel d’une analyse par machine learning et rend difficile le développement de modèles prédictifs robustes qui généralisent à d’autres cohortes. Une solution pour contourner ce problème 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.

Enfin, la détection des régions temporales mésiales, atteintes dans la TA, n’est pas encore bien connue et définie en EEG de surface. Une étude récente menée dans notre laboratoire a montré la contribution en EEG de surface de ces régions dans la maladie épileptique (Koessler et al., 2015). Étant donné la complexité d’organisation anatomique de ces régions et la différence d’amplitude entre des décharges épileptiques spontanées (plusieurs centaines de microvolts) et des décharges cognitives évoquées (quelques microvolts ou dizaines de microvolts), il existe un challenge dans l’analyse des signaux EEG numériques pour extraire les biomarqueurs numériques de la MA. Les mêmes protocoles EEG-FVPS pourraient être réalisés avec des patients souffrant de la MA et d’épilepsie pharmaco-résistantes. Chez les patients épileptiques pharmaco-résistants, l’EEG peut être enregistré simultanément en surface et en intracérébral lors des bilans pré-chirurgicaux indiquées pour cette maladie. Les épilepsies que nous choisirons d’explorer simultanément en surface et en profondeur seront celles dont les structures temporales mésiales sont considérées comme saines (exemple : épilepsie insulaire ou frontale). Cette approche innovante d’EEG simultanée intracérébrale et de surface pourrait permettre de mieux comprendre, corréler et caractériser (amplitude, rapport signal sur bruit, topographie) les biomarqueurs numériques générés en EEG de surface par les régions temporales mésiales saines (étude profondeur-surface). Une fois ces biomarqueurs caractérisés parfaitement en EEG de surface (« fingerprint »), une méthodologie d’extraction fiable et robuste pourra être mise en place dans la MA. Pour finir, une analyse comparative des biomarqueurs en EEG surface pourra être menées pour comprendre les altérations électrophysiologiques (en termes d’amplitude, de rapport signal à bruit ou de topographie) due à la MA.

# Mots clés : Santé numérique, Maladies neurodégénératives, Électroencéphalographie, Médecine de précision, Biomarqueurs

# 3. Collaborations pré-existantes

Ce projet de recherche s’intègre dans un projet plus grand de recherche de biomarqueurs EEG numériques des fonctions cognitives en Neurologie.

Un projet de recherche complémentaire avec Bioserenity existe autour du diagnostic et pronostic de la Maladie d’Alzheimer par stimulation périodique rapide et l’analyse de signaux électroencéphalographique numérique (Plan de Relance). Les objectifs industriels en Santé Numérique sont de même nature que ce projet à savoir l’utilisation de l’EEG numérique et le traitement du signal pour améliorer le diagnostic et le suivi des pathologies neurologiques. Enfin ce projet de recherche s’intègre aussi en lien avec un projet de recherche, en contrat CIFRE avec Bioserenity, autour de l’étude instrumentale et électrophysiologique de la stimulation électrique transcrânienne sur le cerveau humain et la comparaison méthodologique des signaux EEG numériques enregistré par un système de pointe utilisé en recherche et le système innovant Neuronaute® de l’entreprise Bioserenity.

# 4. Objectifs recherchés

1. Identifier des « signatures spectrales numériques » des régions temporales mésiales saines par l’étude de patients épileptiques pharmaco-résistants et l’utilisation d’enregistrements EEG numériques multi-échelles (en surface et en profondeur)

2. Identifier des « signatures spectrales numériques » en EEG de surface de la MA (combinaisons d’amplitude et phases de différentes harmoniques), permettant de la différencier des autres pathologies y compris les autres démences.

3. Comparer les signatures spectrales numériques saines et pathologiques et mettre en relation les signatures de la MA avec les marqueurs biologiques (sanguins et liquide cérébro-spinal) et les scores neuropsychologiques.

4. Évaluer la valeur pronostique des biomarqueurs EEG sur une base individuelle.

5. Construire un nouveau modèle de pronostic de la MA à l’aide d’une analyse par machine learning (intelligence artificielle) sur des larges bases de données neuroscientifiques.

6. Développer un système industriel intégré de stimulation, enregistrement et analyse fréquentielle compact et portatif (basé sur le Neuronaute développé par *Bioserenity*).

# 5. Description des travaux

**Population clinique :** Nous créerons une nouvelle banque de données cliniques de haute qualitépar uneétude prospective incluant sur une période de 24 mois :

* 80 patients avec une MA définie selon prélèvement de LCS (PL), tests neuropsychologiques, entre 55 & 80 ans
* 80 sujets sans trouble cognitifs, appariés en sexe et en âge aux patients MA : Mini-mental State ≥ 28, examen neurologique normal
* 40 patients avec une épilepsie pharmaco-résistante et une exploration intracérébrale des régions temporales mésiales saines. Ce dataset nous permettra 1) la validation fine du modèle de population 2) l’investigation des signatures permettant la discrimination entre le vieillissement normal et la MA.

**Évaluations réalisées chez les patients et les sujets contrôles :**

Recueil de données démographiques et cliniques neurologiques; bilan neuropsychologique.

IRM cérébrale (séquences: 3DT1, FLAIR), réalisée dans le cadre du soin courant.

Enregistrement EEG 64-électrodes en FPVS dans plusieurs paradigmes courts de mémoire visuelle avec stimuli complexes (visages et mots).

Enregistrement EEG 256-életrodes (simultané : surface et intracérébral) en FPVS dans plusieurs paradigmes courts de mémoire visuelle avec stimuli complexes (visages et mots).

Exemple de protocoles FPVS :

**Paradigme « oddball » visages non-familiers** (Liu-Shuang et al., 2014; revue: Rossion, Retter & Liu-Shuang, 2020).

Diagram

Description automatically generated

🡪 Pas d’apprentissage

🡪 Une réponse à 1.18 Hz reflète une discirmination visuelle complexe + apprentissage à court-terme, sensible dans la MA (Lavallée et al., 2016)

🡪 3 ou 4 séquences, visages endroit et envers

🡪 = 8 x 64 sec = **10-15** **min** avec pauses brèves entre séquences

🡪 25 visages de femmes + 25 visages d’hommes (50 visages)

🡪 Fréquence de stimulation : 6Hz, oddball tous les 5 items

🡪 Possibilité d’étudier la stabilité des réponses en faisant passer la moitié des séquences au début et l’autre moitié en fin de séance

Étapes d’analyse simples, basée sur une analyse spectrale et combinaison d’harmoniques

|  |
| --- |
| Diagram  Description automatically generated |

Hypothèses: réponse réduite dans MA, effet d’inversion réduit, réponse moins stable dans le temps, pattern d’harmoniques caractéristiques de la MA, avec modifications au cours de l’évolution de la maladie. Corrélation significatives mais limitées avec scores composites de mesures neuropsychologiques.

**Adaptation avec alternance de deux visages** (Retter & Rossion, 2016):

A picture containing graphical user interface

Description automatically generated

🡪 8 séquences de 34 sec avec adaptation: 2 sec fade-in > adaptation à un visage pendant 10 sec > alternance entre ce visage et un autre pendant 20 sec > 2 sec fade-out

+ 8 séquences non-adaptées

🡪 Environ **15** **min** avec pauses

🡪 Besoin de 16 paires de visages

🡪 Fréquence de stimulation : 6Hz

🡪 Hypothèse : si le système des patients MA s’adapte moins bien au visage A, on devrait obtenir une réponse d’adaptation plus faible par rapport aux contrôles. Comme les patients apprennent moins bien que les contrôles, il est également possible que les patients aient besoin de plus de temps/présentations pour apprendre le visage B durant la séquence FPVS, donc une persistance dans le temps de cette réponse plus faible.

D’autres paradigmes similaires basé sur la présentation de visages, objets et mots écrits, avec et sans apprentissage implicite, seront développé dans le cadre du projet de thèse.

En parallèle, nous développerons **un système industriel intégré simple de stimulation visuelle, enregistrement et analyse de biomarqueurs EEG de la mémoire** (et de la cognition en général).

Sur le plan de la *stimulation visuelle*, un programme en Java ou Python, avec une interface simple (« user-friendly ») et des séquences de stimulation pré-programmées, sera développé. Ce système nécessitera des inputs minimaux de l’utilisateur, et aura une flexibilité de manipulation limitée (ex., durée des séquences, fréquence, type de contraste, …). Un système de lunettes LED pour la stimulation visuelle (ex. <https://neurosoft.com/en/catalog/accessory/277>) sera développé et validé. L’objectif final étant de pouvoir réaliser simplement et très largement ces enregistrements dans des filières de soins.

Sur le plan de l’enregistrement, même avec un nombre limité de canaux, les systèmes EEG actuels demandent à peu près 25 minutes d’installation pour 32 canaux, ce qui est un facteur limitant étant donné la vitesse très rapide d’enregistrement des données avec notre approche après installation. De plus, même si la méthode est non-invasive, elle un peu inconfortable, surtout pour un participant âgé avec (potentiellement) un diagnostic de MA (exemple : gel entre les électrodes et le cuir chevelu qui nécessite un lavage des cheveux à la fin de la session). C’est pourquoi nous développerons un simple système d’enregistrement EEG sans fil pour nos mesures de mémoire, permettant des études en-dehors d’un contexte de laboratoire. Ce système comprendra quelques électrodes qui seront connectées sans fil au programme d’acquisition sur un ordinateur portable.

Dans ce projet de recherche, le candidat doctorant comparera systématiquement le système EEG sans fil Bioserenity et un système EEG classique (Biosemi®) dans différentes sessions afin de valider le premier (estimation objective de la perte de signal). Ce système sans fil sera le “Neuronaute”, développé par le partenaire industriel *Bioserenity* ([*https://www.bioserenity.com/en/neuro/*](https://www.bioserenity.com/en/neuro/)*).*

|  |
| --- |
| Diagram  Description automatically generated with low confidence |
| *En haut (A) : caractéristiques du système d’enregistrement ‘Neuronaute’ développé par Bioserenity.* ***B****. Exemple de validation d’un système EEG sans fil, avec presqu’aucune perte de signal par rapport à un système EEG standard (ici pour stimulation auditive, Badcock et al, 2013).* |

Le casque Neuronaute actuel comprend 21 électrodes alignées sur un système EEG classique 10-20, et incluant les électrodes occipito-temporales qui sont les plus importantes pour l’évaluation de la fonction de mémoire. Ce système sera néanmoins modifié dans le projet pour ajouter des électrodes qui enregistrent les réponses de façon optimale (i.e., estimé avec le système de 128 canaux chez les mêmes participants).

Enfin, l’analyse de données est simple et direct avec l’approche FPVS-EEG : les séquences enregistrées sont segmentées en un nombre entier de cycles de stimulation, moyennées dans le domaine temporel pour augmenter le rapport signal-sur-bruit et transformées dans le domaine fréquentiel (transformée de Fourier). Les pics d’EEG correspondant à la stimulation sont identifiés objectivement (aux fréquences pré-déterminées) et leur amplitude ne microvolts (µV) sommées à travers les harmoniques significatives (i.e., au-delà d’un seuil déterminé) pour quantifier le biomarqueur EEG numérique (Rossion et al., 2020; Retter et al., 2021). Des études comparatives de signaux EEG seront réalisées entre les deux cohortes (MA et épilepsie pharmaco-résistante) afin de définir un « fingerprint » précis à détecter automatiquement.

Ces étapes d’analyse seront complètement automatisées afin de fournir une mesure quantifiable de reconnaissance visuelle dans les quelques minutes suivant l’enregistrement, et comparable à un seuil obtenu sur une population témoin (e.g., réponse en-dessous de 3 déviations standard de la moyenne). La stabilité interne (test-retest) (i.e., stabilité d’amplitude et de topographie à travers les séquences ou les sessions pour un individu donné) (Dzhelyova et al., 2019) sera également disponible sous forme numérique automatiquement. En cas d’activité neurale atypique ou instable, une investigation approfondie peut être réalisée par un chercheur expérimenté pour vérifier la qualité du signal et la contamination éventuelle par des artefacts importants. L’objectif a terme étant de développer un outil d’analyse automatique des signaux EEG numériques en E-santé avec une base de données importantes (« data lake ») nécessaire aux méthodes d’apprentissage en intelligence artificielle.

# 6. Répartition des travaux entre les parties

**Les travaux seront réalisés par les parties suivantes :**

**Le groupe Neurosciences des Systèmes et de la Cognition (Drs B. Rossion, L. Koessler, J. Jonas, Pr. L. Maillard) du département Biologie, Santé, Signal (BioSis) du Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN).** Le CRAN est une unité mixte de recherche (UMR 7039) qui mène des recherches interdisciplinaires associant l'automatique, le traitement du signal et de l'Image avec la biologie et la médecine. Le groupe de recherche en Neurosciences des Systèmes et de la Cognition est leader international sur le développement de la technique FPVS-EEG et de son application à la cognition visuelle. En outre, le CRAN a développé une méthode unique au monde d’enregistrement EEG numérique synchrone en surface et en intracérébral ce qui permet d’étudier les biomarqueurs numériques depuis leur génération dans le cerveau jusqu’à la surface du cuir chevelu.

**Le CHRU-Nancy, Service de Neurologie (Drs. T. Jonveaux, Dr. L. Hopes ; Pr. Maillard).** Le recrutement de la majorité des patients aura lieu au Service de Neurologie du Pr M. Debouverie, au CHRU Nancy. Expertise clinique dans la prise en charge des patients MA, dans les biomarqueurs des maladies neurodégénératives et les évaluations neuropsychologiques. Expertise électroencéphalographique intracérébrale dans la prise en charge des patients épileptiques pharmaco-résistants. Le recrutement des contrôles sera effectué dans le service.

**L’entreprise BioSerenity (N Jurado, U Saleem):** startup établie en Ile-de-France, ayant développé le Neuronaute, un système EEG portable 21-capteurs permettant d’acquérir des signaux cérébraux de qualité optimale pour l’utilisation en recherche dans les situations du quotidien. Comme indiqué ci-dessus, les avantages de ce système EEG sont le temps de pose court (quelques minutes), système léger et transportable (sans câble, connexion Wifi) permettant l’enregistrement en consultation médicale et surtout un appareil confortable à porter, essentiel pour une bonne tolérance de l’examen par des patients présentant des troubles cognitivo-comportementaux.

# 7. Faisabilité

Le recrutement des patients et l’acquisition des données seront effectués par le doctorant au sein du CHRU-Nancy et en collaboration avec les Cliniques Universitaires StLuc à Bruxelles.L’acquisition des données EEG sera réalisée au laboratoire CRAN (Neurosciences des systèmes et de la cognition) localisé au CHRU Nancy et aux Cliniques Universitaires StLuc à Bruxelles sur des systèmes 128 canaux Biosemi identiques déjà disponibles. Les conditions de stimulation seront identiques sur les deux sites. Les dosages biologiques et les examens neuropsychologique standard seront réalisés par le service de Neurologie au CHRU-Nancy et mis en relation avec les mesures EEG par le doctorant. La modélisation statistique sera effectuée par le doctorant sous la direction des Drs. B. Rossion et L. Koessler en partenariat avec BioSerenity. Les patients épileptiques pharmaco-résistants seront exclusivement inclus et étudié au CHRU de Nancy via l’utilisation d’un système EEG numériques à 256 canaux.

# 8. Perspectives

Le projet pourra être étendu dans le domaine du machine learning (méthodes d’apprentissage de biomarqueurs) appliqué aux neurosciences, de la modélisation statistique à grande échelle et en traitement du signal EEG.

# 9. Diffusion, valorisation, impact sociétal

Nous envisageons plusieurs publications scientifiques dont les cibles sont les journaux internationaux de premier rang (*SCImago*) en neuroscience (*e.g.* *eLife, NeuroImage*) et neurologie (*e.g.* *Brain, Annals of Neurology, Journal of Alzheimer's Disease*). Les résultats seront publiés sur les archives de preprint (*HAL, bioRxiv, medRxiv*). Les logiciels de stimulation et d’analyse de données seront publiés sur GitHub (e.g., Letswave 6 : https://github.com/NOCIONS/letswave6).

Ce projet a le potentiel de fournir des résultats pertinents pour stimuler un développement technologique et industriel. Après la thèse de sciences, le modèle de population enrichi par les résultats cliniques pourra être intégré dans le **Neuronaute** pour rendre possible un dépistage par l’EEG de pathologies neurocognitives en temps réel. Notre projet devrait pouvoir conduire au dépôt d’un brevet. À long terme, les résultats scientifiques et industriels du projet proposé ont le potentiel de servir à des millions de patients en France, en Europe et ailleurs, soutenus par Bioserenity et son réseau mondial.

# 10. Description des activités/tâches exercées par le salarié en MAD/personnel en CDD accueilli dans la SOCIETE

* Acquisition et traitement des signaux EEG numériques avec le système industriel Bioserenity (par comparaison avec le système de recherche du CRAN) (recherche industrielle)
* Interprétation des résultats et définition des biomarqueurs numériques cognitifs (topographie et amplitude) (recherche industrielle)
* Définition du cahier des charges pour le développement du nouveau dispositif industriel EEG-FPVS (de la recherche vers l’industrie)
* Définition du cahier des charges pour le développement des programmes d’analyse automatique des signaux numériques en vue de l’extraction des biomarqueurs de la mémoire (de la recherche vers l’industrie)

# 11. Lieu et calendrier d’exécution de l’ETUDE



Les Lieux d’exercice :

* CRAN CNRS - Université de Lorraine, Bâtiment KRUG, Hôpital Central Neurologie 29 Avenue du Maréchalde Lattre de Tassigny 54000 Nancy
* Service de Neurologie, Bâtiment J. LEPOIRE, Hôpital Central Neurologie 29 Avenue du Maréchalde Lattre de Tassigny 54000 Nancy
* BIOSERENITY, 47 Boulevard de l’hôpital 75013 Paris

# 12. Moyens mis à disposition par les Parties pour mener à bien l’ETUDE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Personnel | - Chercheurs du CRAN  - Hospitalo-Universitaires du CHRU de Nancy | - Ingénieurs R&D Bioserenity  - Informaticiens  - Électroniciens/Développeurs |
| Équipements | - Stimulateurs visuels périodiques  - Consommables (Capteurs, gel de conduction, bonnets, …)  - EEG numérique Micromed (256 canaux) et Biosemi (64 canaux)  - IRM clinique 3 Tesla  - PET scan FDG et/ou Tau  - Serveur de données cliniques  - Accessoires EEG  -Tests neuropsychologiques | - EEG Neuronaute Bioserenity  - Lunettes ou tablettes numérique  - Serveur de données  - Consommables |
| Coûts de fonctionnement | 200 000 euros | 150 000 euros |

# 13. Position de l’ETUDE au regard du plan territorial de transition juste[[1]](#footnote-1) et du plan Energie-Climat[[2]](#footnote-2)

**NA**

X Je déclare que l’ETUDE n’est pas contraire à l’esprit du plan territorial de transition juste et du plan Energie-Climat

# 14. Estimation de la part de l’ETUDE liée au numérique

La part de l’étude liée au numérique sera de 80% en raison de :

* L’acquisition de signaux multi-dimensionnels EEG numérique dans la MA (cohorte étudiée) et l’épilepsie (cohorte de référence). Ces signaux seront enregistrés à haute résolution spatiale (centaine de capteurs) et temporelle (1 kHz d’échantillonnage)
* Le traitement de signaux numériques et l’extraction de biomarqueurs numériques. Des analyses par transformée de Fourier seront réalisés sur les signaux ainsi que des analyses statistiques. Des mesures de phase et de rapport signal sur bruit seront aussi réalisés afin de comprendre comment les sources cérébrales impliquées se projettent sur le cuir chevelu (atténuation d’amplitude ; loi de Maxwell)
* La définition de méthode automatique d’extractions des biomarqueurs numériques avec la mise en œuvre d’algorithmes d’intelligence artificielle (machine learning) sur un data lake d’EEG et de données multimodales numériques (ex : IRM, PET-scan, données comportementales)
* La conception d’un prototype numérique permettant le couplage EEG-FPVS. Des capteurs actifs à impédance contrôlée et des amplificateurs haute précision seront embarqués dans un dispositif ergonomique (type « lunette de réalité virtuelle ») et autoalimenté (batteries). Des programmes informatiques prédéfinis de présentation de stimuli visuels complexes (images contrastées et périodiques) seront aussi intégré au système et seront synchronisés au niveau des horloges d’échantillonnage.

Les champs de compétence à mettre en œuvre au niveau numérique dans ce projet seront : informatique, électronique, traitement du signal, automatique et intelligence artificielle.

# *Bibliographie*

Badcock, N.A., Mousikou, P., Mahajan, Y., de Lissa, P., Thie, J., McArthur, G. (2013). Validation of the Emotiv EPOC®EEGgaming system for measuring researchquality auditory ERPs. PeerJ. 1:e38.  doi: 10.7717/peerj.38.

Bird, C.M., Chan, D., Hartley, T., Pijnenburg, Y.A., Rossor, M.N., Burgess, N. (2010). Topographical short‐term memory differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration. Hippocampus, 20, 1154-69

Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging. 1997c;18(Suppl 4):85–88

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology, 6*, 734-746.

Dufouil, C., & Amouyel, P. (2015). Epidémiologie. In. Paris: Fondation Plan Alzheimer.

Dzhelyova, M., Jacques, C., Dormal, G., Michel, C., Schiltz, C., & Rossion, B. (2019). High test-retest reliability of a neural index of rapid automatic discrimination of unfamiliar individual faces. Visual Cognition, 27, 127-141.Fleischman DA. et al. Curr Opin Neurobiol. 1999. 9(2):240-244

Gaubert S, Raimondo F, Houot M, Corsi M-C, Naccache L, Diego Sitt J, et al. (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer’s disease. Brain,142: 2096–112.

Ivanoiu, A. (2014). Etiopathogénie et sémiologie des démences. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte - Tome 1 - Evaluation (Vol. 1, pp. 543-573). Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur.

Koenig, P., Smith, E. E., Troiani, V., Anderson, C., Moore, P., & Grossman, M. (2008). Medial temporal lobe involvement in an implicit memory task: Evidence of collaborating implicit and explicit memory systems from fMRI and Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex, 18*(12), 2831–2843

Koessler L, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Catching the invisible: mesial temporal source contribution to simultaneous EEG and SEEG recordings. Brain Topogr. 2015 Jan;28(1):5-20.

Lavallée, M.M., Gandini, D., Rouleau, I., Vallet, G.T., Joannette, M., Kergoat, M.-J., Busigny, T., Rossion, B., Joubert, S. (2016). A qualitative impairment in face perception in Alzheimer's disease: Evidence from a reduced face inversion effect. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51, 1225-1236

Liu-Shuang, J., Norcia, A.M., Rossion, B. (2014). An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia*, 52, 57-72.

Liu-Shuang, J., Torfs, K., Rossion, B. (2016). An objective electrophysiological marker of face individualisation impairment in acquired prosopagnosia with fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia*, 83, 100-113.

Luck, S. (2005). An introduction ot the event-related potential technique. MIT Press. Cambridge MA.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., et al. (2011). 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, 7*, 263-269.

Norcia, A.M., Appelbaum, G., Ales, J., Cottereau, B., Rossion, B. (2015). The Steady-State Visual Evoked Potential in Vision Research: a Review. *Journal of Vision*, 15(6):4, 1-46.

Regan, D. (1966). Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 20*, 238-248.

Regan, D. (1989). Human brain electrophysiology: Evoked potentials and evoked magnetic fields in

science and medicine. Amsterdam, the Netherlands:Elsevier.Retter, T., Rossion, B. (2016). Visual adaptation provides objective electrophysiological evidence of facial identity discrimination. *Cortex*, 80, 35-50.

Retter, T.L., Rossion, B., & Schiltz, C. (2021, March 16). Harmonic amplitude summation for frequency-tagging analysis. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4600949>

Rossion, B., Retter, T.L., Liu-Shuang, J. (2020). Understanding human individuation of unfamiliar faces with oddball fast periodic visual stimulation and electroencephalography. *European Journal of Neuroscience*, 52, 4283-4344.

Rossion, B. (2020). Biomarkers of face perception in Autism Spectrum Disorder: time to shift to fast periodic visual stimulation with electroencephalography? *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5, 258-260.

Stothart, G. & Smith, L. (2020). A new functional biomarker of cognitive impairment in Alzheimer's disease. Biomarkers. <https://doi.org/10.1002/alz.041056>

Van der Donck, S., Dzhelyova, M., Vettori, S., Thielen, H., Steyaert, J., Rossion, B., Boets, B. (2019). Fast Periodic Visual Stimulation EEG Reveals Reduced Neural Sensitivity to Fearful Faces in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. *J. Autism Dev Disorders*, 49, 4658-4673.

van de Walle de Ghelcke, A, Rossion, B, Schiltz C, Lochy A. (2021). Developmental changes in letter-selective neural sensitivity: a one-year follow-up of beginning readers. *Developmental Science*. 24(1):e12999

van de Walle de Ghelcke, A, Rossion B, Schiltz C, Lochy A. (2020). Impact of Learning to Read in a Mixed Approach on Neural Tuning to Words in Beginning Readers. *Front Psychol*. 10:3043

Vettori, S., Jacques, C. Boets, B., Rossion, B. (2019). Can the N170 be used as an electrophysiological biomarker indexing face processing difficulties in ASD? *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4, 321-323.

Vettori, S., Dzhelyova, M., Van der Donck, S., Jacques, C., Steyaert, J., Rossion, B., & Boets B. (2019). Reduced neural sensitivity to rapid individual face discrimination in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clinical,* 21, 101613.

1. <https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/fs_20_39> [↑](#footnote-ref-1)
2. <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/fr_final_necp_main_fr.pdf> [↑](#footnote-ref-2)