



FACTEURS PRÉDICTIFS D'UN DÉCLIN COGNITIF DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PREDICTIVE FACTORS OF COGNITIVE DECLINE IN MULTIPLE SCLEROSIS

Établissement **Université de Bordeaux**

École doctorale **Sciences de la Vie et de la Santé**

Spécialité **Neurosciences**

Unité de recherche **Physiopathologie de la plasticité neuronale - Neurocentre Magendie**

Encadrement de la thèse Aurélie RUET

Financement du 01-10-2020 au 01-10-2023 origine **Bourses de recherche Employeur Université de Bordeaux**

Début de la thèse le **1 octobre 2020**

Mots clés - Keywords

sclérose en plaques, cognition, imagerie fonctionnelle, réseaux cérébraux, connectivité, médecine prédictive
 multiple sclerosis, cognition, functional imaging, brain networks, connectivity, predictive medicine

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Formation en neurosciences, compétences en traitement du signal et imagerie médicale
Neuroscience training: Skills in medical image analysis and post processing analysis

Description de la problématique de recherche - Project description

Ce projet de thèse a pour objectif de déterminer les facteurs prédictifs du déclin cognitif dans la sclérose en plaques (SEP).
(Voir méthodes pour le détail du protocole)

Faisabilité du projet:

Ce projet utilisera des données cliniques, neuropsychologiques, et d'imagerie issues d'études de recherche incluant des patients ayant différentes formes de SEP et des sujets sains témoins appariés en âge, sexe, niveau d'éducation (groupe contrôle).

Ces études ont déjà obtenu l'avis favorable du comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale (CPP) et ont déjà obtenu des financements pour le personnel et les moyens techniques. Il s'agit d'études qui sont donc soit en cours d'inclusion soit en cours de suivi pour la partie longitudinale.

La population cible sera des patients ayant une SEP rémittente, qui est la plus fréquente de SEP, et des patients ayant une SEP progressive primaire dans les premières années suivant le diagnostic.

Innovation:

Des méthodes innovantes d'analyse d'images seront utilisées avec application de l'intelligence artificielle au sein d'une équipe de recherche pluridisciplinaire.

Des outils neuropsychologiques innovants ont été ou seront utilisés pour rechercher une atteinte cognitive chez les patients.

Travail du doctorant:

Elle/Il participera au recueil des données de l'étude, à l'analyse des données avec un travail axé sur le traitement des images en imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) structurale et fonctionnelle. Elle/Il participera à la formulation d'hypothèses, à l'interprétation des résultats issus des données neuropsychologiques et d'imagerie.

Le doctorant devra s'intégrer à l'équipe et s'impliquer pour le bon déroulement de ces études en respectant le secret professionnel et les règles de bonne pratique de la recherche.

The aim of this thesis project is to determine the predictive factors for cognitive decline in multiple sclerosis (MS).

(See method section for the procedure)

Feasibility of the project:

This project will use clinical, neuropsychological, and imaging data from research studies including patients with different forms of MS and healthy control subjects matched on age, gender, and level of education (control group).

These studies have already obtained the favorable opinion of the Advisory Committee for the Protection of Persons and have already obtained funding for staff and technical procedure. Some studies are still ongoing for the longitudinal part.

The target population will be patients with relapsing-remitting MS, which is the most common type of MS, and patients with primary progressive MS in the first years after diagnosis.

Innovation:

Innovative methods of image analysis will be used with the application of artificial intelligence within a multidisciplinary research team.

Innovative neuropsychological tools have been or will be used to assess cognitive impairment in patients.

Doctoral student work:

She/ He will participate in the collection of study data, in data analysis with a work focused on image processing in structural and functional nuclear magnetic resonance imaging (MRI). She/He will participate in the formulation of hypotheses, in the interpretation of the results from neuropsychological and imaging data.

The doctoral student will have to integrate into the team and be involved in the smooth running of these studies while respecting professional secrecy and the rules of good research practice.

Thématique / Domaine / Contexte

Multiple sclerosis:

- Cognition (information processing speed, episodic memory)
- Brain magnetic resonance imaging (structural and functional)

Neurosciences

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap chez le sujet jeune en dehors des causes traumatiques. L'atteinte cognitive longtemps sous-estimée est maintenant reconnue comme un symptôme fréquent et invalidant de la maladie.

L'atteinte cognitive représente un marqueur pronostique de la maladie, et est associée à une altération de la qualité de vie liée à la santé et a un impact négatif dans la vie quotidienne sociale et professionnelle des patients.

Il existe différentes formes de SEP qui associent à des degrés variables une atteinte neuro-inflammatoire avec une inflammation dite focale (les 'plaques') et une inflammation diffuse (dont l'activation microgliale) et une atteinte neuro-dégénérative. La forme par poussée dite SEP rémittente est la plus fréquente et est associée à une atteinte cognitive dans plus de la moitié des cas dominée par l'atteinte de la vitesse de traitement de l'information, l'atteinte de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale. La forme progressive primaire correspond au mode de début plus rare et concerne environ 15% des patients. Cette forme est associée à un pronostic plus péjoratif que la SEP rémittente et comprend une atteinte neurodégénérative au moins en partie indépendante de l'inflammation. Les déficits cognitifs des patients ayant une SEP progressive sont en moyenne plus marqués et plus étendus que ceux ayant une SEP rémittente.

A ce jour, il manque d'études au stade précoce de la SEP, moment clef pendant lequel les troubles cognitifs peuvent apparaître. Il manque d'études longitudinales pour comprendre l'installation et l'évolution des troubles cognitifs dans la SEP et la progression de la maladie pouvant être estimés in vivo par des méthodes d'imagerie non invasive. De plus, il manque d'études sur les formes progressives de SEP.

Par ailleurs, il n'existe pas de traitement médicamenteux efficace pour traiter les troubles cognitifs dans la SEP. Des résultats encourageants issus des protocoles de remédiation cognitive suggèrent des possibilités de neuroplasticité et de compensation cérébrale.

Il apparaît donc primordial de pouvoir mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un déclin cognitif invalidant afin de pouvoir proposer une approche thérapeutique ciblée et adaptée aux patients.

Objectifs

Identifying multiple sclerosis patients at risk of cognitive decline

Méthode

Sujets:

- Groupes de patients:

Patients après un premier évènement évocateur de SEP appelé syndrome clinique isolé (SCI),

Patients ayant un diagnostic de SEP selon les critères diagnostiques actuels -Groupes de sujets sains appariés à des groupes de patients selon leurs caractéristiques démographiques (âge et sexe) et leur niveau d'éducation

Évaluation clinique avec un examen neurologique standardisé par un médecin neurologue sénior

Évaluation neuropsychologique comprenant les évaluations suivantes:

- Mémoire épisodique verbale : California Verbal Learning Test-Second version (CVLT-II)
- Mémoire épisodique visuospatiale: Brief Visual Memory Test-Revised (BVMT-R), Memonic Similarity Task (MST)
- Vitesse de traitement de l'information et attention: Computerized Speed Cognitive Test (CSCT), alerte et balayage visuel de la batterie informatisée de l'attention de Zimmerman (TAP)
- Mémoire de travail : Paced-Auditory-Serial-Addition-Test (PASAT) 3 secondes, empanx envers
- Tests écologiques avec utilisation de la réalité virtuelle (outils innovants)
- Évaluation de l'humeur, de l'anxiété et de la fatigue

Imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire (IRM)

-IRM cérébrale morphologique avec étude de la volumétrie, étude microstructurale avec étude de la diffusion avec des techniques avancées innovantes

- IRM cérébrale fonctionnelle avec étude au repos (resting-state fMRI) et analyse d'image innovante

Au total l'examen d'imagerie par IRM encéphalique (3 Tesla) comprendra les séquences suivantes : 3D- FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), 3D- Double Inversion Recovery (DIR), 3D-T1 Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo (MPRAGE), 3D White-Matter nul Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo (WMn-MPRAGE), 3D-T2 high resolution, diffusion, séquence IRM fonctionnelle de repos.

Analyses de différents paramètres d'imagerie dont le volume lésionnel, la recherche d'atrophie de la substance grise (SG) (corticale, SG profonde dont thalamus, hippocampes, et cervelet) et étude de la connectivité anatomique et fonctionnelle (exploration des différents réseaux cérébraux impliqués dans la cognition)

Utilisation de méthodes d'intelligence artificielle (machine, deep Learning) et de méthodes d'analyse statistique avancées de type stratification du risque (médecine personnalisée, prédictive)

Résultats attendus - Expected results

Pour le patient, les retombées attendues sont l'optimisation de sa prise en charge thérapeutique avec amélioration possible de sa vie quotidienne, sociale, et professionnelle impactée par les troubles cognitifs. L'identification de marqueurs prédictif d'une atteinte et d'une détérioration cognitive est cliniquement pertinente au stade précoce de la SEP affectant le plus souvent des sujets jeunes actifs. Des implications thérapeutiques sont envisagées avec le développement des traitements à visée neuro-protectrice à proposer avant l'installation d'une atrophie irréversible. Une prise en charge précoce de type rééducative cognitive pourrait être bénéfique en s'appuyant

sur les mécanismes de compensation et de plasticité cérébrale.

En terme de santé publique, les retombées seront l'identification de biomarqueurs utiles au pronostic et à la prise en charge thérapeutique des patients ayant une SEP qui représente la première cause de handicap neurologique non traumatique chez l'adulte jeune.

Au niveau scientifique, les applications à d'autres pathologies neurodégénératives sont envisageables (exemple: maladie d'Alzheimer).

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

Encadrement du doctorant conformément à la charte des thèses et à la convention de formation qui sera signée par le doctorant et l'encadrant. Suivi régulier de la formation avec entretiens au moins hebdomadaires avec le doctorant et présentation régulière de l'état d'avancement du projet de thèse lors des entretiens individuels et lors des réunions d'équipe du laboratoire. Le doctorant bénéficiera d'un environnement scientifique pluridisciplinaire (scientifiques, ingénieur de recherche, neuropsychologues, neurologues, neuroradiologues, et autres personnels de recherche).

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Bonnes conditions de travail avec riche environnement scientifique au Neurocentre Magendie dirigé par le Dr Olié qui est aussi directeur de l'équipe de recherche INSERM U1215 reconnue au niveau international. Au sein de cette unité INSERM U1215, il existe un travail d'équipe pluridisciplinaire (neuroscientifiques, ingénieur, neuroradiologues, neurologues, techniciens de recherche) avec une approche translationnelle (de l'animal à l'homme et inversement) ayant conduit à des avancées sur la compréhension notamment des troubles mnésiques dans un modèle animal de SEP avec démonstration d'une activation microgliale avec des applications chez l'homme en termes de diagnostic, pronostic et de prise en charge thérapeutique. Notre équipe a publié de nombreux travaux dans des journaux à comité de lecture au sujet de l'atteinte cognitive dans la SEP notamment.

Projet de recherche: études de recherche clinique déjà financées, il reste à trouver un financement personnel pour le candidat dans le cadre d'appels d'offre ouverts prochainement

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Valorisation des travaux de recherche du doctorant:

présentation des travaux de recherche dans des congrès nationaux et internationaux sous forme de communications affichées et orales
publication d'articles scientifiques dans des journaux à comité de lecture

Collaborations envisagées

Oui, collaborations envisagées au niveau international avec notamment l'équipe de Stanford, d'Harvard et d'Amsterdam (qui fait partie du groupe MAGNIMS qui est un groupe de recherche spécialisé dans l'imagerie de la sclérose en plaques). Ces équipes sont reconnues pour leur expertise dans le domaine de l'imagerie, et/ou cognition dans la SEP et collaborations au niveau national dans le cadre de l'OFSEP (observatoire français de la sclérose en plaques).

Collaborations locales avec le LABRI (laboratoire bordelais de recherche en informatique).

Ouverture Internationale

Oui, via les collaborations internationales décrites ci-dessous et la diffusion des travaux de recherche dans le cadre de congrès scientifiques internationaux (ECTRIMS, IMSCOGS, AAN, EAN, et autres congrès dédiés)

Références bibliographiques

- 1) Koubiyr I, Besson P, Deloire M, Charre-Morin J, Saubusse A, Tourdias T, Brochet B, Ruet A. Dynamic modular-level alterations of structural-functional coupling in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2019; 142(11):3428-3439. IF 11,84. Rang A.
- 2) Koubiyr I, Deloire M, Besson P, Coupé P, Dulau C, Pelletier J, Tourdias T, Audoin B, Brochet B, Ranjeva JP and Ruet A. Longitudinal study of functional brain network reorganization in clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2018;1352458518813108. IF 5,28. Rang B.
- 3) Planche V, Koubiyr I, Romero JE, Manjon JV, Coupé P, Deloire M, Dousset V, Brochet B, Ruet A*, Tourdias T*. Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Hum Brain Mapp*. 2018; 39(4):1814-1824. IF 4,927. Rang B.
- 4) Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Coupé P, Ouallet JC, Planche V, Moscufo N, Meier DS, Tourdias T, Guttmann CR, Dousset V, Brochet B. Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2017; 88 (2): 146–51. IF 7,144. Rang A.
- 5) Planche V, Ruet A, Coupé P, Lamargue-Hamel D, Deloire M, Pereira B, Pereira B, Manjon JV, Munsch F, Moscufo N, Meier DS, Guttmann CR, Dousset V, Brochet B, Tourdias T. Hippocampal microstructural damage correlates with memory impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23 (9): 1214–24. IF 5,28. Rang B.

Dernière mise à jour le 24 janvier 2020