

Titre du projet

**Contrat post-doctoral
Appel à projets 2021-2022**

Titre du projet :

Approche multimodale dans le diagnostic de la plainte cognitive

Société présentant le projet

Sigle	ExoStim
Nom complet	Sas GlobalStim
Adresse	6, route de Valbrillant, Europarc, 13590 Meyreuil
Directeur	Lionel Lamothe
Directeur du projet	Lionel Lamothe et Béatrice Alescio-Lautier
Effectif en région Sud -PACA	8
Courriel	Lionel.lamothe@exostim.com
Téléphone	0784148701

Responsable de l'équipe/service/unité
Laboratoire de Neurosciences Cognitives, LNC-UMR7291
Béatrice Alescio-Lautier

Responsable du post-doctorant (N+1)

Béatrice Alescio-Lautier pour le laboratoire
Lionel Lamothe pour la société

Présentation du projet de recherche

Titre du projet

Approche multimodale dans le diagnostic de la plainte cognitive

Domaine principal

Sciences de la vie et de la santé

Domaine secondaire

Neurosciences

Description résumée du projet (250 mots)

Joindre une présentation détaillée du projet (2 pages) en annexe n°1. Faire ressortir le lien avec les neurosciences.

Avec le vieillissement de la population, de plus en plus de personnes se plaignent de troubles cognitifs. Les personnes présentant une plainte mnésique sont connues sous le nom de personnes à « déclin cognitif subjectif » (SCD : Subjective Cognitive Decline). Il a été démontré que 10 à 15 % des personnes atteintes de SCD vont développer la maladie d'Alzheimer chaque année. Les critères de diagnostic de cette population sont imprécis et demandent largement à être précisés. Dans ce contexte, ce projet consiste à développer une évaluation multimodale issue de mesures subjectives (questionnaires) et objectives (tests cognitifs, électroencéphalographie et électrocardiographie) afin de mieux étudier cette population ainsi que de proposer à terme d'un outil simplifié d'évaluation qui prendra en compte la signature multimodale du déclin cognitif subjectif. Cette étude apportera une meilleure connaissance des corrélats électrophysiologiques et psychologiques de la plainte cognitive subjective et un meilleur outil de diagnostic à large spectre et facile d'utilisation au monde médical.

Conséquences attendues sur les plans scientifique, commercial et/ou clinique

Sur le **plan scientifique** ce projet permettra d'améliorer notre connaissance sur les changements de connectivité fonctionnelle cérébrale associés à la plainte cognitive subjective. Ces changements corrélés au profil psycho-cognitif des sujets précisera le rôle des réseaux cérébraux impliqués et participera à produire une signature multimodale pour la détection de ces sujets à risque d'évoluer vers une démence de type Alzheimer.

Sur le **plan clinique**, la première partie de ces travaux amélioreront le diagnostic des personnes présentant une plainte cognitive subjective en proposant une évaluation cognitive ciblée à large spectre et facile d'utilisation. Téléchargeable sur une variété de supports, elle sera facilement accessible et pourra être utilisée par de nombreux professionnels de santé travaillant en institutions ou en libéral. A plus long terme, la deuxième partie de ces travaux pourrait servir de base pour le développement d'un outil simplifié d'évaluation qui prendra en compte la signature multimodale du déclin cognitif subjectif.

Sur le **plan commercial**, une évaluation psycho-cognitive ciblée normée et ayant fait l'objet d'une étude scientifique qui l'inscrira dans la problématique du diagnostic précoce dans les pathologies cognitives sera un atout pour notre société. Le modèle économique pressenti sera accessible au plus grand nombre (services hospitalier, EPHAD, libéraux...) sous forme d'évaluation gratuite annuelle pour le particulier ou en mode global (évaluation, entraînement, suivi par un soignant) en version professionnelle.

En quoi le projet est-il innovant ?

(saut technologique, acquisition de nouvelles compétences, mise en place de partenariats technologiques)

Le projet est innovant de par **l'intégration d'une approche multimodale** dans le domaine du diagnostic de la plainte cognitive.

Cette intégration passera dans le futur par le développement par Globalstim d'un outil unique associant à la fois des mesures électrophysiologiques et psycho-cognitives (Exostim et questionnaires) simple et facile d'utilisation.

S'agissant des aspects électrophysiologiques, l'outil devra avoir un nombre limité d'électrodes, ne pas être dépendants des champs électromagnétiques environnants...

Liste des contrats obtenus au cours des 5 dernières années.

Pour le laboratoire :

ANR SYNCHRO-TC (2016-2023): SYstème Numérique de Rééducation Holistique des Réseaux cOgnitifs à destination du Traumatisé Crânien

ANR AGING (2016-2022): The potential impact of aging stereotypes in the assessment of memory deficits and screening for prodromal state of Alzheimer's disease

Janssen-Horizon (2022-2025): Déclin cognitif subjectif : Réhabilitation par le Neurofeedback

Pour Globalstim :

B2b : 140 clients (établissements médico-sociaux, établissements sanitaires, prestataires de service à la personne) en cours

B2B2C : conventionnement Carsat Sud Est, conventionnement Ag2r, conventionnement VivaLb (Assurance Retraite-Aggirc Arrco-Msa-CNAV)

Contrat Satt (Mémotechnik, Brique techno LNSC)

Profil de candidat recherché (lister au moins 4 compétences et techniques maîtrisées attendues)

Le candidat devra avoir des compétences avérées en cognition et électroencéphalographie (acquisition et traitement du signal).

Le candidat devra travailler avec des personnes âgées et donc avoir des connaissances dans le domaine du vieillissement cognitif.

Une bonne connaissance en statistique est souhaitée.

Intérêt du projet pour la société de biotechnologie et pour le candidat

Société :

A court terme, positionnement fort sur le marché du diagnostic en proposant un outil d'évaluation cognitive à large spectre.

A long terme, développer un outil simplifié de la signature multimodale du déclin cognitif subjectif par la collaboration avec de nouveaux partenaires.

Candidat : Possibilité d'élargir son champ expérimental, du fondamental à l'application.

Publications scientifiques

Ouverture au monde de l'entreprise avec intégration éventuelle.

Quelles sont les perspectives d'emploi à l'issue du contrat postdoctoral ?

Un des objectifs d'ExoStim est de pérenniser ce poste au travers d'un binôme docteur/data analyst sur une valorisation de nos datas consécutives au projet « Approche multimodale dans le diagnostic de la plainte cognitive », valorisation de datas visant des éléments prédictifs à la plainte mnésique voire au repérage de la fragilité.

Un objectif secondaire à la pérennisation du poste est d'établir un lien opérationnel supplémentaire entre le LNC et notre société.

Engagement de la société

Je, soussigné(e), Lamothe Lionel.

* demande à NeuroSchool d'examiner le présent projet en vue de l'obtention d'un contrat postdoctoral pour le projet,

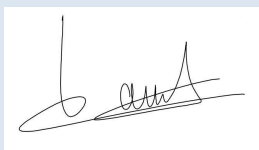
* déclare avoir pris connaissance des modalités d'attribution et de financement dudit contrat,

* m'engage à fournir les conditions indispensables au bon déroulement du contrat,

* m'engage à informer au plus tôt NeuroSchool de toute modification apportée au projet.

Fait à Meyreuil , le 14/11/2021.

Signature du directeur :



Cachet de la société :

SAS GLOBALSTIM
Europarc Sainte-Victoire, bât 6
Route de Valbrillant, 13590 MEYREUIL
www.exostim.com
SIRET : 805 224 433 000 13

Modalités

*Documents à transmettre par voie électronique avant le **15 novembre 2021** minuit à l'adresse suivante : neuroschool-candidature@univ-amu.fr*

Joindre en annexe du dossier une présentation détaillée du projet (2 pages max).

Approche multimodale dans le diagnostic de la plainte cognitive

Avec le vieillissement de la population, de plus en plus de personnes se plaignent de troubles cognitifs. Les troubles de la mémoire prennent de plus en plus d'importance. Ils perturbent les personnes dans leur quotidien et engendrent une certaine détresse causée par la peur d'être touchée par la maladie d'Alzheimer.

Les personnes présentant une plainte mnésique sont connues sous le nom de personnes à « déclin cognitif subjectif » (SCD : Subjective Cognitive Decline). Le concept de **SCD** fait référence à la présence chez une personne âgée d'un sentiment de déclin cognitif plus important que ce qui est attendu chez des individus du même âge et du même niveau de scolarité. Il a été démontré que 10 à 15 % des personnes atteintes de SCD vont développer la maladie d'Alzheimer chaque année, comparativement à 1 ou 2 % des individus dans la population générale (Petersen et al., 2001).

Dans les premiers critères diagnostiques du SCD formulés par Petersen et al. (2009), l'individu avec SCD devait rapporter une plainte liée à la mémoire, de préférence corroborée par un tiers. Les nouveaux critères stipulent que la plainte caractérisant le SCD n'est plus limitée aux difficultés de mémoire. La perception d'un déclin cognitif par rapport au niveau de fonctionnement cognitif antérieur peut être rapportée par la personne avec SCD, par un proche qui la connaît bien et/ou par un clinicien expérimenté (Albert et al., 2011). On peut se rendre compte que la base sur laquelle repose le diagnostic de SCD est floue et donc fragile et demande à être précisée. Le choix des tests utilisés par les praticiens est fait de façon plus habituelle que consensuelle. La liste de ces tests n'est pas exhaustive et ils sont souvent choisis en fonction de la préférence du praticien. De plus, l'ancienneté de certains tests fait qu'ils ne tiennent pas compte de l'évolution des technologies actuelles qui font que les personnes par exemple ne pratiquent plus le calcul mental ou ne font plus d'efforts pour mémoriser certaines informations. Compte tenu de ces considérations, il est important de bien cerner les profils cognitifs de cette population pour pouvoir proposer à terme une évaluation qui serait plus sensible pour sa détection que les évaluations actuelles.

Certains travaux de la littérature montrent la supériorité d'une **approche multimodale** afin d'établir des profils. L'approche qui associe des mesures psychologiques, cognitives et électrophysiologiques a fait ses preuves dans de nombreux contextes (Laurent et al., 2013 ; Vanneste et al., 2020). Les mesures psychologiques renseignent sur les variables de trait ou d'état du contenu affectif et sont appréhendées au travers de questionnaires mesurant l'anxiété, la personnalité... Les mesures issues de l'électroencéphalographie (EEG) permettent une meilleure compréhension du fonctionnement cognitif. Grâce à son excellente résolution temporelle, l'EEG est devenu l'une des méthodes non invasives les plus couramment utilisées. Des méthodes d'analyse ont émergé ces dernières années afin d'améliorer la résolution spatiale de l'EEG tout en conservant son excellente résolution temporelle (Hassan et al., 2014). La mesure de l'électrocardiogramme (ECG) durant l'EEG est précieuse car l'analyse et l'interprétation de la fréquence cardiaque et des différentes mesures de la variabilité cardiaque, aussi bien temporelles que fréquentielles, permettent d'évaluer les processus physiologiques du cœur et de l'activité du système nerveux neurovégétatif afin de mieux comprendre certains processus d'adaptation. Il a été montré que la combinaison de données EEG et ECG favorise l'évaluation de la charge mentale (Minet et al., en révision). Si l'on connaît bien les changements EEG qui surviennent au cours de la maladie d'Alzheimer, les données sont quasi inexistantes concernant les personnes présentant une plainte mnésique. A ce jour, toute l'attention s'est portée sur les phases précoces dites de mild cognitive impairment (MCI). Les résultats obtenus sont souvent très contradictoires (Smailovic et al., 2017).

Compte tenu de l'ensemble de ces données, nous pensons qu'une évaluation multimodale issue de mesures subjectives (questionnaires) et objectives (tests cognitifs, EEG et ECG) permettrait de mieux détecter et étudier cette population de personnes présentant un SCD. Notre société a développé une application téléchargeable sur smartphone, Exostim, proposant une évaluation cognitive qui couvre un large spectre de fonctions mentales. C'est une batterie qui comporte 44 exercices cognitifs. Dans le cadre d'un partenariat, cette batterie est en cours de normalisation par le Laboratoire de Neurosciences

Cognitives (LNC, UMR 7291). Nous avons à ce jour une population d'environ 200 sujets adultes sains qui ont réalisés entièrement l'évaluation. Nous visons une population de 800 sujets répartis par tranche d'âge et niveau socioculturel qui servira à normaliser chacun des 44 exercices. L'utilisation de cette batterie permettra d'objectiver de façon fine les capacités cognitives.

L'objectif de cette étude sera de comparer une évaluation neuropsychologique classique avec l'évaluation Exostim et de déterminer leur potentialité à identifier les SCD au regard des critères en vigueur (Jessen et al., 2014). Il est très important de rappeler que la plainte est subjective. C'est un ressenti de la personne qui n'est pas corroboré par des déficits aux tests cognitifs. Cependant, ce ressenti repose bien sur un phénomène réel que les tests classiquement utilisés ne mettent pas en évidence. De par le large screening des fonctions mentales que permet l'application Exostim, nous pensons qu'il pourrait être possible de détecter des « faiblesses cognitives » caractéristiques de cette population. Si tel est le cas, la suite sera alors d'effectuer une étude multimodale sur les faiblesses identifiées afin de proposer à terme une **signature multimodale des SCD**.

Ainsi, ce projet se déroulera en deux phases :

- 1- Dans une première phase, 30 sujets présentant une plainte cognitive subjective seront recrutés. Ils effectueront alors une évaluation classique et l'évaluation Exostim. L'ordre de passation de ces 2 évaluations sera contrebalancé. Les résultats obtenus dans les 2 évaluations seront alors analysés et comparés entre eux ainsi qu'aux bases normées issues de la littérature et d'Exostim.
- 2- Dans une seconde phase, si une ou des faiblesses cognitives sont détectées, nous effectuerons une étude plus approfondie chez ces personnes afin d'en déterminer les corrélats électrophysiologiques et psychologiques. Pour cela ces sujets seront soumis à un enregistrement EEG et ECG durant une tâche cognitive mettant en évidence ces faiblesses. Ils devront également remplir une série de questionnaires rendant compte de la perception d'un déclin cognitif, de la qualité de vie ...

Les expérimentations et le traitement des données se dérouleront au laboratoire de Neurosciences Cognitives sous la direction de Béatrice Alescio-Lautier. Le candidat se rendra régulièrement dans les locaux de GlobalStim, dans le but de comprendre les enjeux que la société a dans cette étude ainsi que mieux intégrer sa problématique générale. Il se devra également de lui apporter la méthodologie et la technologie liée à l'étude, en particulier celle associée à l'électrophysiologie.

Enjeux et perspectives

Un des enjeux à court terme est de proposer un **outil d'évaluation cognitive à large spectre et facile d'utilisation** aux médecins et professionnels de santé, qu'ils exercent en institution ou en profession libérale.

A plus long terme, nous espérons que cette étude servira de base pour le développement d'un **outil simplifié d'évaluation** qui prendra en compte la **signature multimodale du déclin cognitif subjectif**.

Bibliographie

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., et Phelps, C. H. (2011). Alzheimer & Dementia, 7, 270-279.
- Hassan, M., Wendling, F. (2018). IEEE Signal Process. Mag. 35(3), 81-96.
- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, et Wagner M. (2014). Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group.
- Laurent F, Valderrama M, Besserve M, Guillard M, Lachaux J-P, Martinerie J, Florence G. 2013. Biomed Signal Process Control. 8:400-408.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. (2001). Arch Neurol. 58(12), 1985-92.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., et Jack Jr, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later Archives of Neurology, 66, 1447-1455.
- Smailovic U, Koenig T, Kåreholt I, Andersson T, Kramberger MG, Winblad B, Jelic V. (2018). Neurobiol Aging. 63, 88-95.
- Vanneste, P., Raes, A., Morton, J., Bombeke, K., Van Acker, B.B., Larmuseau, C., Depaepe, F., Van den Noortgate, W., 2020. Cogn Tech Work. <https://doi.org/10.1007/s10111-020-00641-0>