

Titre : Pronostic et phénotypes **cognitifs** de la Maladie d'Alzheimer en intégrant les évaluations neuropsychologiques et les méthodes d'apprentissage automatique à partir des données de la cohorte MEMENTO

Abréviation : PROCOG

Équipes impliquées :

LABORATOIRE DE PSYCHOLOGIE ET NEUROCOGNITION

LPNC UMR CNRS 5105

Pr. Monica BACIU Professeur Neurosciences Cognitives

Romain GRANDCHAMP IR CNRS

1251 Avenue Centrale Bâtiment Michel Dubois

CS 40700 - 38058 Grenoble cedex 9

Téléphone : 04 76 74 81 45

monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr

romain.grandchamp@univ-grenoble-alpes.fr

CMRR CHU GRENOBLE ALPES

Dr. Mathilde SAUVEE

CHU Grenoble-Alpes CS 10217

38043 Grenoble cedex 9

Téléphone : 04 76 76 59 57

Contexte

Le vieillissement de la population accroît la pression sur les systèmes de santé et économiques. En effet, les démographies mondiales évoluent vers une population vieillissante, et les projections indiquent que la proportion d'individus de plus de 60 ans doublera de à 22% d'ici 2050 (Bloom et al., 2011). Ce changement démographique entraîne une prévalence croissante du vieillissement pathologique, conduisant à des maladies neurodégénératives caractérisées par une dégénérescence neuronale progressive générant des dysfonctionnements cognitifs et une baisse de l'autonomie. Bien que la maladie d'Alzheimer (MA) soit majoritaire (60-70%), il existe un d'autres formes similaires à la MA, qu'on appelle MAMA (Maladie Apparentées à la Maladie d'Alzheimer). Les conséquences de ces maladies vont au-delà du déclin cognitif mais touche significativement le bien-être physique, l'autonomie, le comportement, la dynamique familiale et les interactions sociales. L'impact s'étend au domaine socio-économique, car les handicaps résultants imposent des charges aux aidants et à la société dans son ensemble. On estime que le coût annuel mondial de la maladie d'Alzheimer à plus de 1% du PIB mondial. Cela souligne l'urgence de développer des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces pour alléger le fardeau que ces maladies et principalement la MA, imposent aux individus et à la société. La MA est une condition neurodégénérative caractérisée par un déclin cognitif inéluctablement progressif mais variable d'un patient à l'autre. Envisager une prédiction plus précise des trajectoires cognitives dans la MA est cruciale pour la planification des soins personnalisés et l'allocation de ressources, sans oublier l'imminence du traitement médicamenteux curatif qui arrivera avec une multitude de questions quant à son administration personnalisée.

Objectif du PROCOG

Nous proposons d'explorer le potentiel d'analyser les résultats des évaluations neuropsychologiques (scores cognitifs) avec des algorithmes d'apprentissage automatique prédictifs pour estimer le statut cognitif à des intervalles temporels spécifiques pour

caractériser l'évolution cognitive des patients atteints de MA à partir du stade de trouble cognitif mineur vers majeur.

Les **bilans neuropsychologiques** représentent un pilier dans l'évaluation de la fonction cognitive à travers divers domaines affectés par la MA. Ces évaluations impliquent une batterie de tests standardisés ciblant des fonctions cognitives spécifiques. Les domaines clés évalués comprennent la mémoire, le langage, les fonctions exécutives et les capacités visuo-spatiales (Hammers et al., 2011). En évaluant systématiquement ces domaines, les cliniciens obtiennent une compréhension nuancée des forces et faiblesses cognitives chez un patient donné, permettant un suivi précis de la progression de la maladie.

Les modèles d'apprentissage automatique se sont révélés être des outils puissants pour détecter des profils complexes au sein des données neuropsychologiques. À titre d'exemple, les modèles de régression ont montré une bonne capacité de prédiction de l'évolution cognitive future en se basant sur des évaluations actuelles à un moment préalable donné. Ces modèles peuvent intégrer, au-delà des scores cognitifs, des facteurs comportementaux, démographiques, comorbidités et d'autonomie. La sélection des caractéristiques joue un rôle central dans l'amélioration de la performance du modèle. Des algorithmes variés permettent d'identifier les tests neuropsychologiques les plus influents et les domaines cognitifs pour des prédictions précises.

La collecte de données longitudinales est essentielle pour appliquer des modèles prédictifs robustes. Ces données acquises de façon longitudinale, permettent de modéliser les trajectoires cognitives individualisées. Dans ce cadre, nous envisageons d'utiliser les données de la **cohorte MEMENTO** qui a permis une acquisition des données auprès des patients MA, dans une perspective longitudinale.

À titre d'exemple, un ensemble de données collectées chez les MA de cette cohorte comprenant les scores cognitifs mesurés à partir des stades initiaux de trouble cognitif mineur, nous permettra de modéliser la trajectoire cognitive de ces patients vers des stades de trouble cognitifs mineurs vers majeurs, typiquement et de manière arbitraire, à 6 mois, à un an, et à deux ans.

Présentation succincte de la méthodologie de travail

Nous allons d'abord identifier les prédicteurs **cognitifs** (PC), **comportementaux** (PCO) et **associés** (PA ; démographiques, comorbidités, autonomie) à un stade de trouble cognitif mineur et ensuite à 6 mois, 1 an et 2 ans.

Le stade de la maladie se basera sur les diagnostics cliniques formulés pour ces patients. Nous utiliserons des algorithmes **d'apprentissage automatique (machine learning ML)** pour identifier les relations latentes entre nos facteurs sélectionnés et faire des prédictions concernant les résultats. Nous appliquerons des méthodes agnostiques par rapport au modèle pour faciliter l'interprétation des résultats ML (compréhension des "boîtes noires" ; Molnar, 2018) et des phénotypes cognitifs.

Enfin, en complément et pour identifier les relations existantes entre les facteurs liés aux différentes trajectoires cognitives, nous allons **modéliser les réseaux neuropsychologiques basés sur les PC principalement) aux différents moments temporels considérés**. Pour comprendre ces réseaux, nous avons réalisé des analyses de théorie des graphes (graph theory, GT ; Achard et al., 2007) pour définir des phénotypes et caractériser les différences fondamentales concernant l'architecture neuropsychologique selon le stade clinique de gravité de la maladie. La GT appliquée aux scores neuropsychologiques offre en effet un angle de vue optimal, adapté à la vision actuelle du système cognitif comme une structure de liens interactifs entre les domaines cognitifs (Garcia-Ramos et al., 2016a ; Königs et al., 2021 ; Tosi et al., 2020).

Objectifs opérationnels

Objectif 1 : Classification et phénotypage MA en longitudinal

Nous appliquerons des algorithmes d'apprentissage automatique qui apprennent à attribuer une étiquette de classe aux exemples d'une base). Nous allons réaliser une **classification multi-classes**. Au moins **deux types d'algorithmes seront utilisés**, SVM (Support Vector Machine) et XGBoost (Roger et al., 2020 ; Roger et al., 2021 ; Torlay et al., 2017). Avec ces algorithmes, notre objectif est de déterminer sur quels ensembles de paramètres (PC, PCO et PA) on peut caractériser le plus robustement la MA à différents moments d'évolution. L'approche ML implique deux étapes et nous indiquons les mesures d'évaluation qui nous permettront d'appréhender les critères d'évaluation : **(a)** Pour la première étape de classifications binaires des paramètres avec schéma classique de validation croisée en 10 plis, répétés 100 fois, nous utiliserons deux métriques pour évaluer la précision de classification multi-classes: métrique AUROC (Area Under the Curve of the Receiving Operator Curve) et métrique BACC % (Balanced Accuracy) ou précision équilibrée, particulièrement utile lorsque les classes sont déséquilibrées, ce qui est souvent le cas en clinique. Pour des résultats robustes, les deux doivent dépasser 80%. **(b)** Pour la deuxième étape de feature selection, sélection des caractéristiques les plus contributives pour différencier les phénotypes, nous utiliserons deux métriques de stabilité de la sélection et de sa robustesse : fréquence et ϕ , calculées sur les 1000 itérations. Une fois les *features* sélectionnés, une nouvelle classification binaire limitée aux *features* sélectionnées, sera réalisée. En termes de mesure de stabilité de la sélection des biomarqueurs, une valeur au-delà de 0.6 indiquera des résultats robustes. Pour illustrer les deux étapes de l'analyse ML, on montre dans la **Figure 1** quelques résultats obtenus avec cette méthode, pour une autre pathologie (Roger et al., 2021) pour souligner que notre équipe possède une expérience validée par des publications scientifiques, pour aborder ce projet.

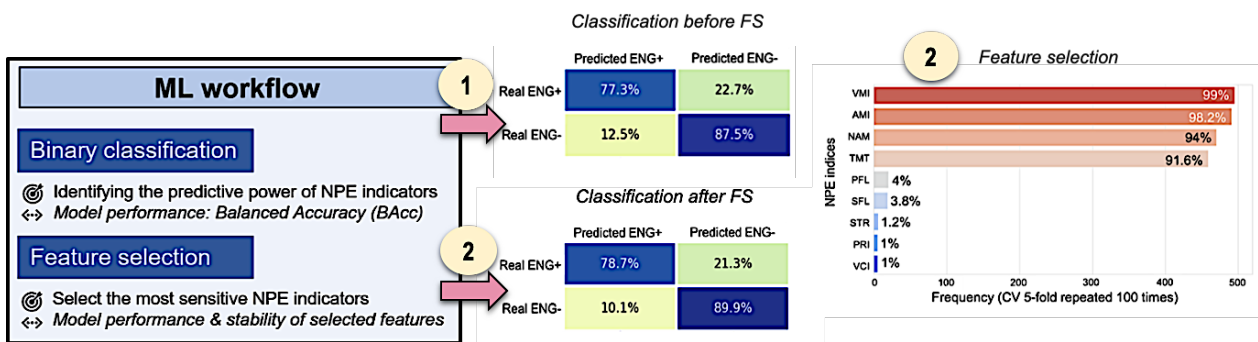


Figure 1. Illustration des principales étapes de l'application du *machine learning* de type supervisé que nous souhaitons appliquer sur la base BIOMOD pour identifier les biomarqueurs qui caractérisent les phénotypes correspondant aux trois pathologies examinées MAt, MAat et DLFT. L'exemple fourni correspond à une autre pathologie examinée par notre équipe (Roger et al., 2021 *Epilepsy Behavior*)

Objectif 2. Comprendre les interactions entre les variables qui caractérisent les phénotypes MA en longitudinal

Il s'agit en effet d'une étape ML qui permet un aperçu des relations entre les features sélectionnés. Nous utiliserons soit des diagrammes de dépendance partielle (PDP, *Partial Dependence Plot*) ou à titre plus illustratif, les nomogrammes. Plus spécifiquement, les PDP montrent si la relation entre la cible et un élément est linéaire, monotone ou

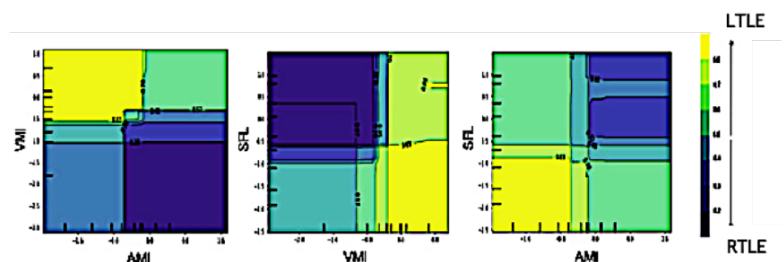


Figure 2. Illustration d'un diagramme PDP pour une autre pathologie que les MAMA, pour illustrer comment on peut visualiser les relations entre les caractéristiques (variables, biomarqueurs) qui caractérisent les phénotypes spécifiques aux trois pathologies qui seront focalisées dans cette étude. Typiquement, dans cet exemple, les PDP indiquent comment les interactions entre les scores neuropsychologiques sont spécifiques pour une épilepsie temporaire gauche ou droite (voir Roger et al., 2020, *Neuropsychologia*)

plus complexe. Au-delà de cet objectif, cette étape permet aussi d'observer comment les valeurs des caractéristiques sélectionnées peuvent être envisagées pour la prédiction, en interagissant les unes avec les autres. La métrique utilisée est l'effet de F sur la classification. La **Figure 2** est une illustration de PDPs obtenus dans nos travaux précédents pour une autre pathologie (Roger et al., 2020). L'illustration graphique sous la forme de nomogramme est une représentation picturale d'un modèle et fournissent des informations complémentaires et utiles sur la prédiction (la probabilité d'un événement). La **Figure 3** est un exemple de nomogramme obtenu dans une étude précédente réalisée par notre équipe (Roger et al., 2021).

Objectif 3 : Évaluer l'interaction inter-cognitive (langage, mémoire et fonctionnement exécutif) dans la MA en longitudinal

Nous allons identifier les interactions cognitives sur la base de scores neuropsychologiques (cognitifs) pour les trois pathologies considérées, grâce à la GT. Ceci sera illustré en tant que représentations spatiales cognitives dans une perspective connectomique. Les mesures d'évaluation ou les métriques qui nous permettront d'appréhender les liens entre les scores neuropsychologiques reflétant le langage, la mémoire et le fonctionnement exécutif, sont les suivants : (a) *Modularité ou détection des communautés*, les sous-ensembles qui tendent à se regrouper et se distinguer des autres ; (b) *Degré de connexion (degree)*, mesure hautement informative de l'architecture du réseau et des interactions entre les paramètres multimodaux ; (c) *Coefficient de regroupement (clustering coefficient)* indique le degré avec lequel les nœuds (scores cognitifs) d'un graphe tendent à se regrouper ensemble ; (d) *Effizienz du réseau*, mesure qui indique à quel point le réseau échange de l'information de façon efficace au niveau global ou au niveau plus local. La **Figure 4** est une illustration du type de résultats sous la forme de graphes, obtenus avec cette approche par notre équipe pour une autre pathologie (Roger et al., 2021 ; Roger et al., 2022) dans nos travaux précédents.

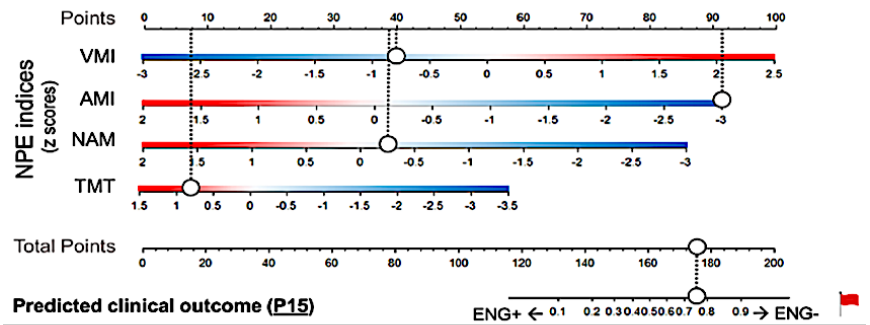


Figure 3. Illustration d'un nomogramme obtenue pour une autre pathologie (voir Roger et al., 2021 *Epilepsy Behavior*). Dans cet exemple, on note sur les différentes lignes, les valeurs des scores neuropsychologiques (z-score). Une somme des points additionnés est obtenue (ligne du haut), traduite dans un modèle de probabilité de 0.1 à 0.9. Il s'agit dans cet exemple, de la probabilité d'une atteinte cognitive après chirurgie (épilepsie focale)

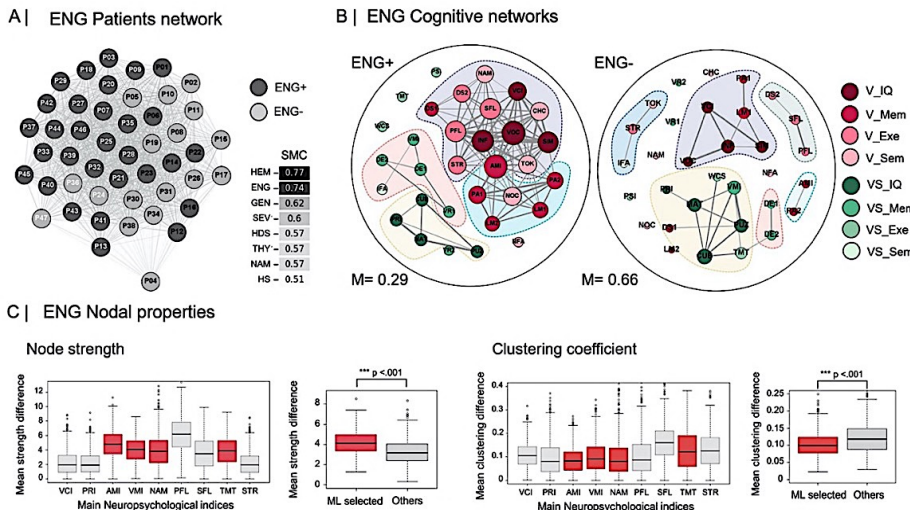


Figure 4. Illustration de résultats obtenus avec la théorie de réseaux pour une autre pathologie (épilepsie). Cette image montre en haut A des communautés de patients sur la base des scores neuropsychologiques. Le panel B indique les caractéristiques cognitives (neuropsychologiques) en interaction de chaque communauté de patients (selon leur tableau clinique). Le panel C montre les caractéristiques des nœuds représentés par les valeurs des scores neuropsychologiques (pour plus de détails, voir Roger et al., 2021 *Epilepsy and Behavior*)

Retombés potentiels du projet

Des études récentes ont démontré le potentiel de cette approche intégrée. Par exemple, Doe et al. (2022) ont utilisé une combinaison d'évaluations neuropsychologiques longitudinales et d'apprentissage automatique pour prédire le déclin cognitif dans une cohorte de patients atteints de MA. Leur modèle a atteint un taux de précision de 85% pour la prévision du statut cognitif à un an. Cela souligne la puissance de l'intégration des évaluations neuropsychologiques avec des techniques avancées de modélisation prédictive. La convergence des évaluations neuropsychologiques et de l'apprentissage automatique représente une avancée significative dans la prédiction des trajectoires cognitives dans la maladie d'Alzheimer. En exploitant des profils cognitifs détaillés obtenus grâce à des évaluations standardisées, nous pouvons développer des modèles capables d'estimer le statut cognitif à des moments spécifiques. Cette capacité prédictive a des implications profondes pour l'adaptation des interventions et l'amélioration des résultats pour les patients dans la gestion de la MA.

Travail demandé à l'étudiant (e) :

- Travail bibliographique
- Familiarisation avec la base de données MEMENTO
- Analyses de données en machine learning et théorie de réseau

Compétences attendues :

- Bonne connaissance des approches machine learning et théorie de réseaux
- Maîtrise des analyses statistiques et de logiciels ad-hoc
- Rigueur dans l'organisation du travail en général, travail bibliographiques en autonomie, efficacité, respect de deadlines.

Contact :

monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr
romain.grandchamp@univ-grenoble-alpes.fr

Références

- Achard, S., Bullmore, E. (2007). Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017>.
- Doe, J. et al. (2022). Prédire les Trajectoires Cognitives dans la Maladie d'Alzheimer : Intégration des Évaluations Neuropsychologiques et de l'Apprentissage Automatique. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(3), 789-801.
- Hammers, D. B. et al. (2011). The Cognitive Neuroscience of Human Memory since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 259-288.
- Roger, E. et al. (2020). A machine learning approach to explore cognitive signatures in patients with temporo-mesial epilepsy. *Neuropsychologia*, doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107455.
- Roger, E. et al. (2021). Prediction of the clinical and naming status after anterior temporal lobe resection in patients with epilepsy, *Epilepsy Behav* Oct 27 ;124:108357. doi : 10.1016/j.yebeh.2021.108357.
- Roger E. et al. (2022). Unraveling the functional attributes of the language connectome: crucial subnetworks, flexibility and variability. *Neuroimage*. 2022 Nov;263:119672. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119672. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36209795.
- Roger E. et al. (2022). Missing links: The functional unification of language and memory (LUM). *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 Feb;133:104489. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.012. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34929226.
- Torlay, L. et al. (2017). Machine Learning XGBoost Analysis of language networks to classify patients with epilepsy. *Brain Informatics*. doi.10.10007/s40708-017-0065-7.