Un nouveau CIC

Quelle place pour les Neurosciences ?

D. DEPLANQUE

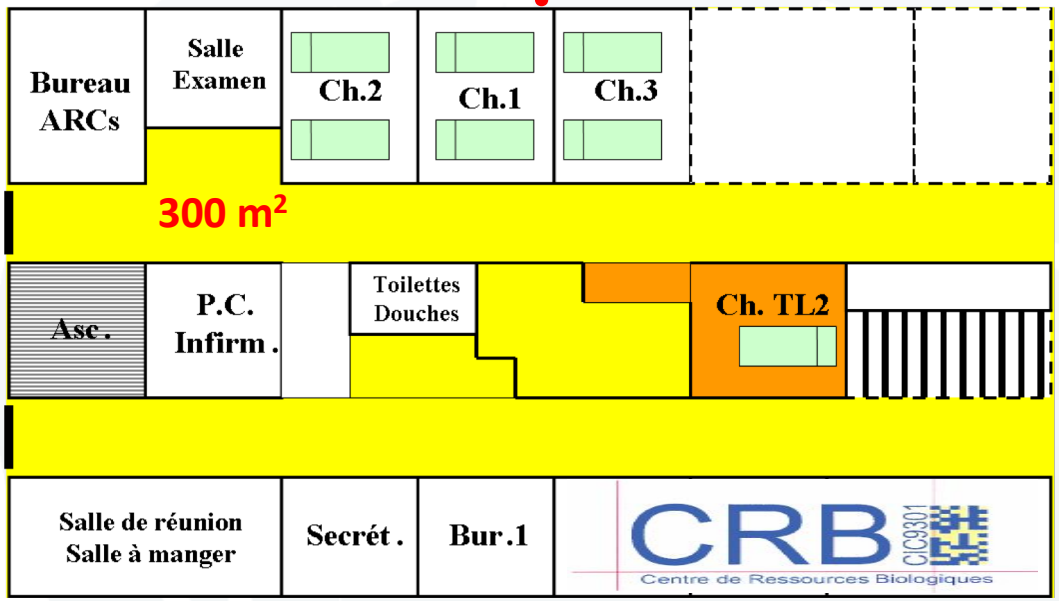
U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

Inserm
La science pour la santé
From science to health

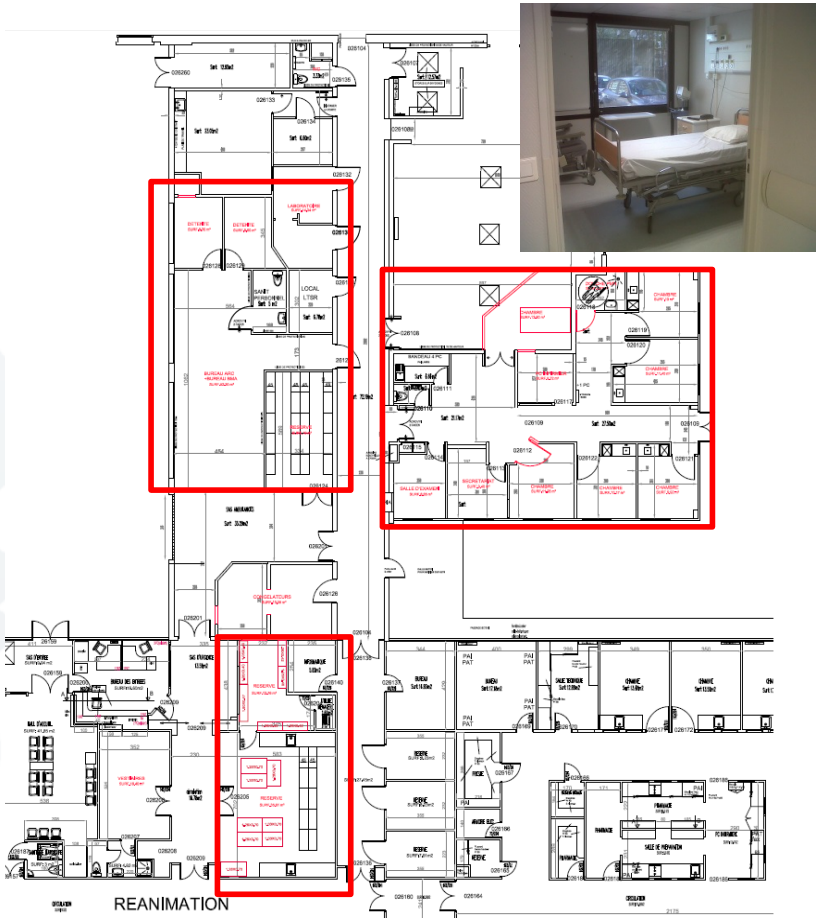
Université de Lille

CHU LILLE

Ce n'était pas mieux avant …



Calmette 2016-2018



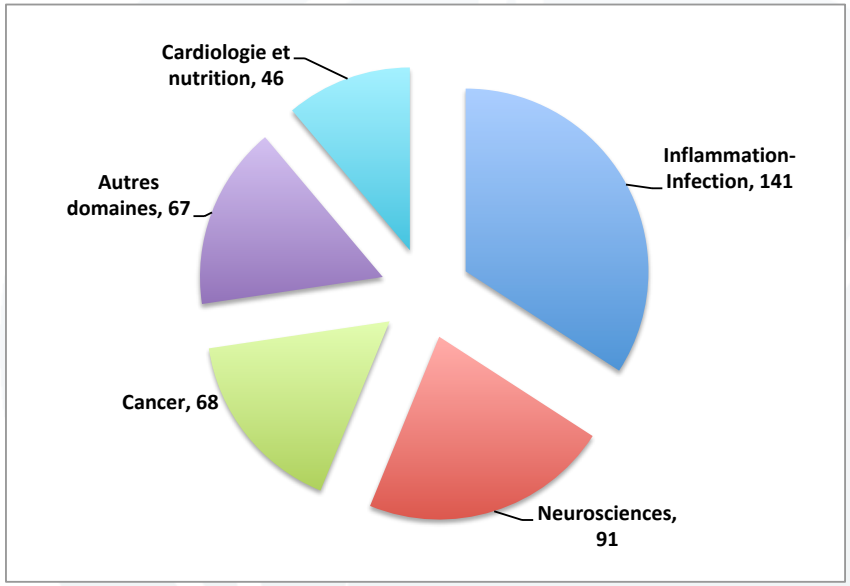
Cardio -2016

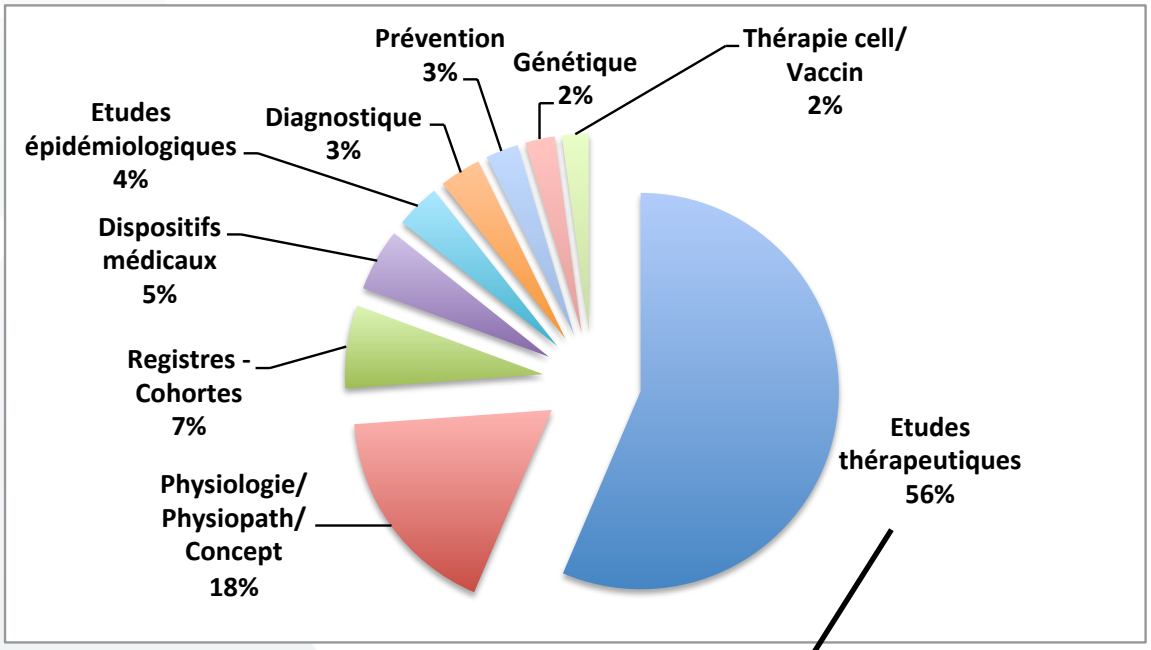
Troubles cognitifs
U1171 dégénératifs et vasculaires

Nouveaux locaux à l'ICP (juin 2018)

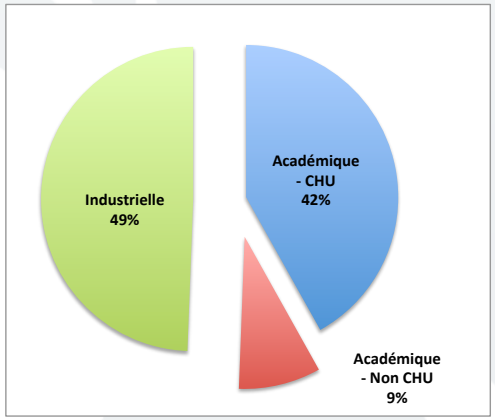
U1171 dégénératifs et vasculaires

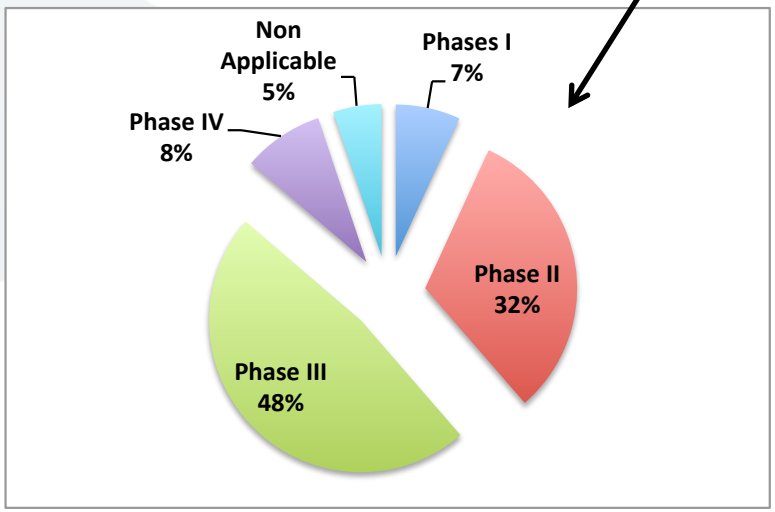
Bilan CIC antenne adultes 2013-2018





413 études sur la période

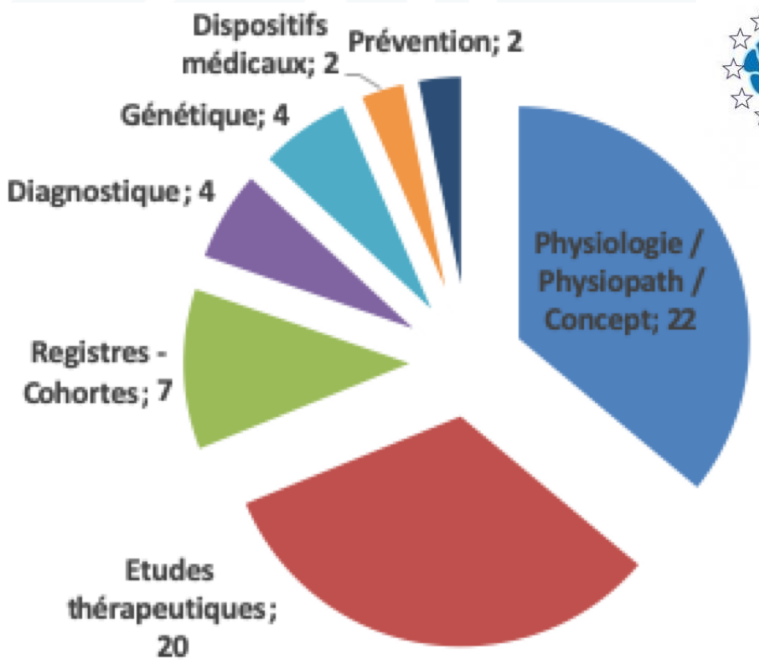




U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

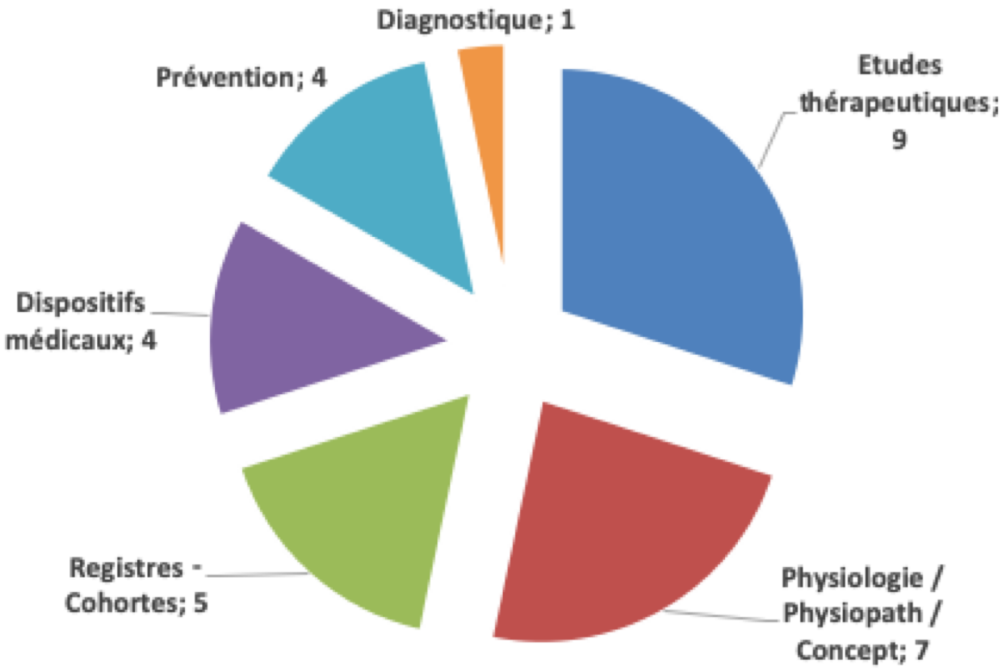
Focus sur les Neurosciences

Pathologies neurologiques – 61 études



PharmaCog
Advancing science and treatment of Alzheimer's Disease

Santé mentale – 30 études



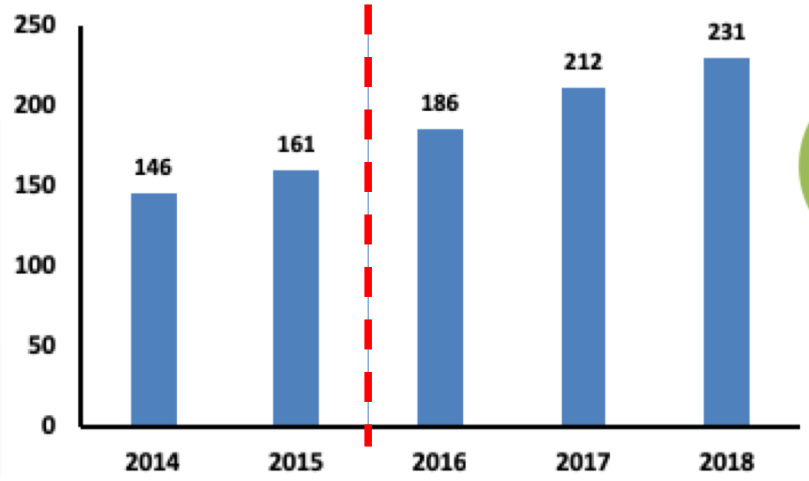
LiCEND
LILLE CENTRE OF EXCELLENCE FOR NEURODEGENERATIVE DISORDERS

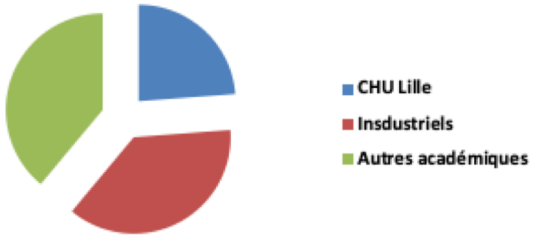
Lille FHU-VasCog
Lille - Projet Fédératif Hospitalo-Universitaire VasCog

U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

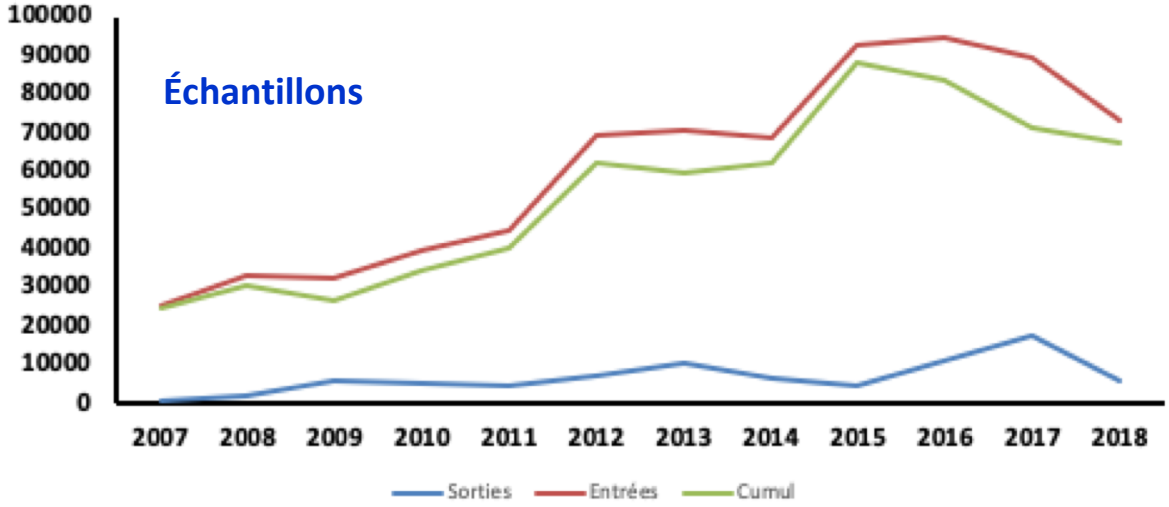
33 protocoles de Neurosciences en Pédiatrie

CRB – Biothèque Recherche





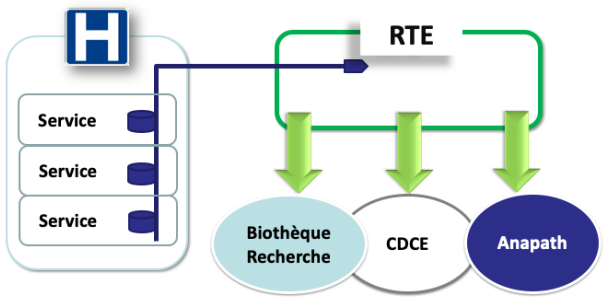
Protocoles



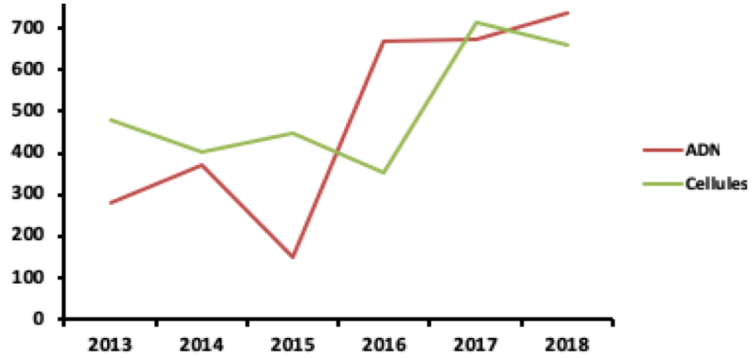
Échantillons

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Total	715096	745948	772559	806757	846726	909031	968828	1031027	1118925	1202281	1273935	1341328

T.A.L Biothèque et Traçabilité



Développement d'une traçabilité des prélèvements à partir du système d'information hospitalier

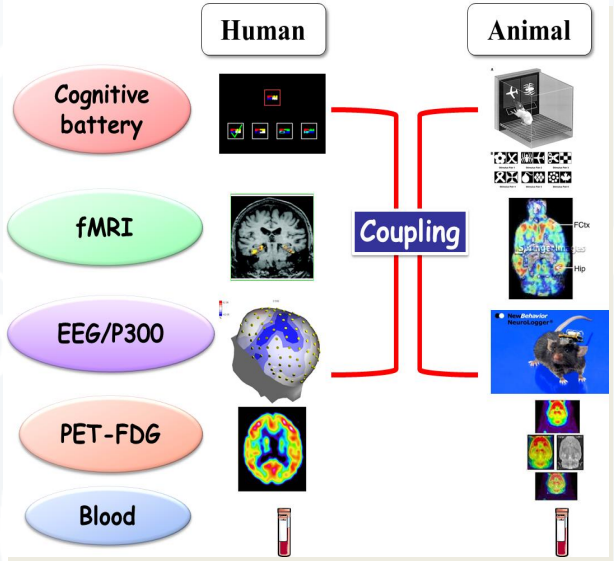


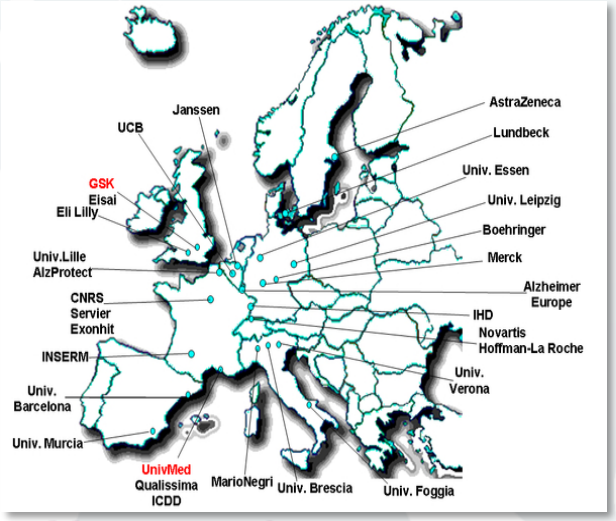
Collections emblématiques

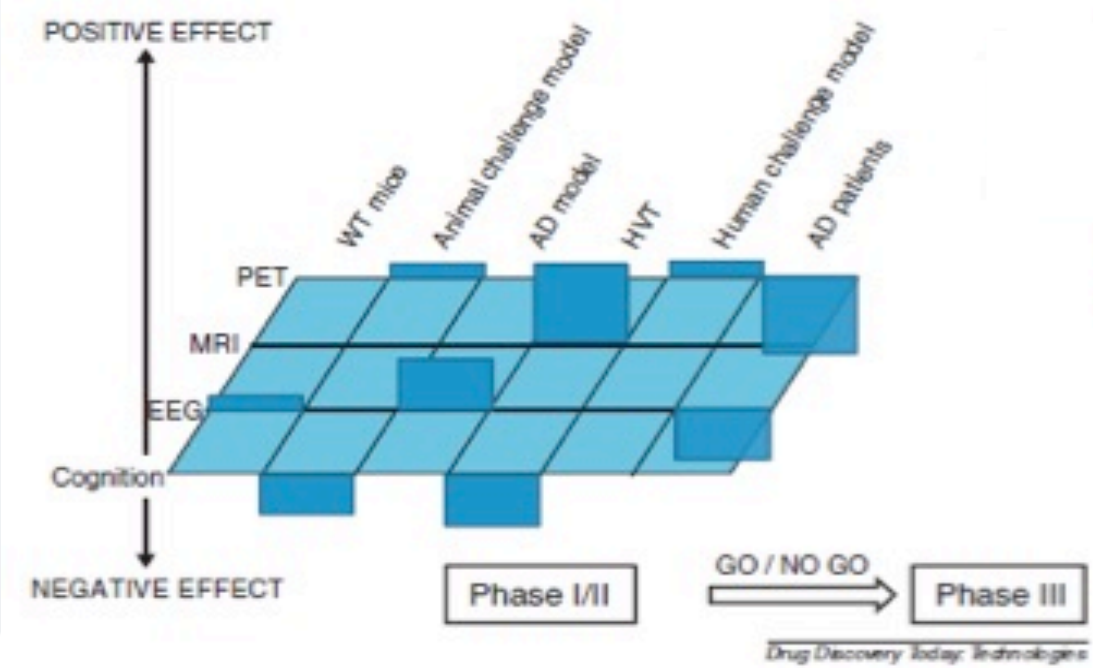
- BALTAZAR
- BIOSTROKE/STROKDEM
- CONVERGENCE, PARKFANORD…
- CADISP
- LILLE NEURO BANQUE
- LYMPHO-ENERGY
- NILVAD
- NEUTROS
- OFSEP
- OPHELIE, PHARMACOG…

U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

Développement d'une batterie de marqueurs destinée à l'évaluation de nouveaux médicaments





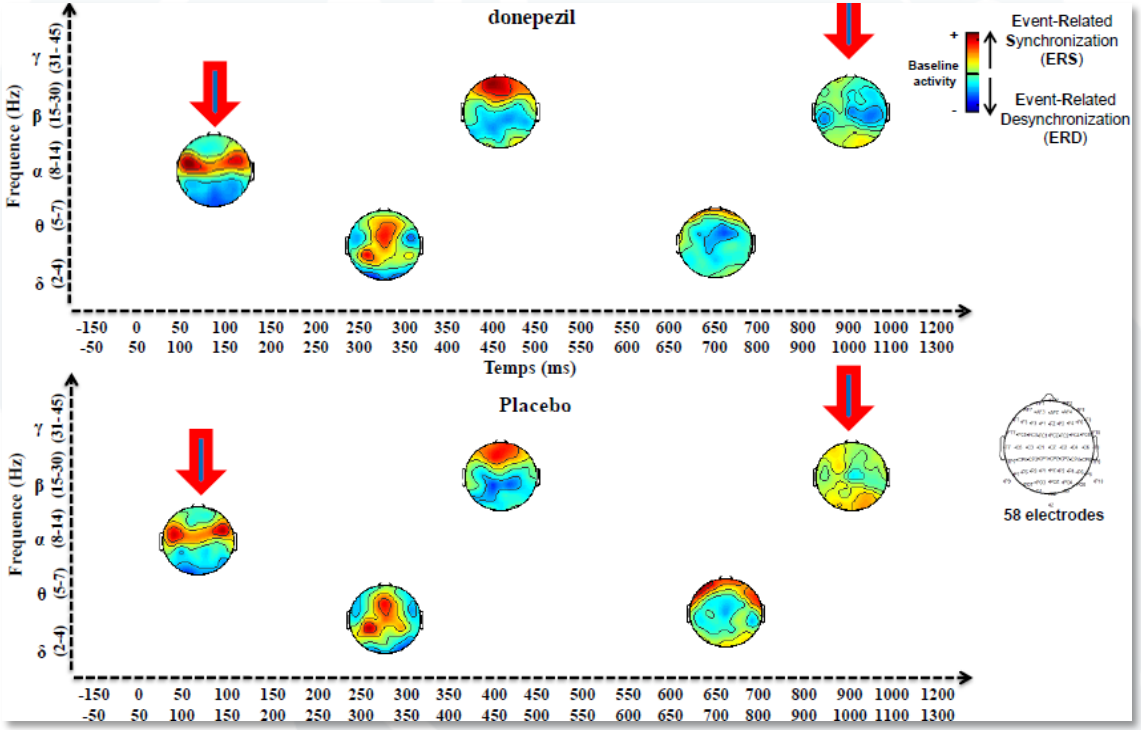


U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

PharmaCog

Impact of donepezil on brain activity

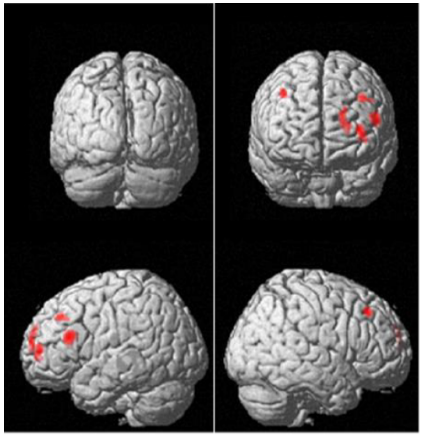
Odd-ball task & EEG



Relationship between EEG and imaging changes under donepezil ralated to increase of attentional process

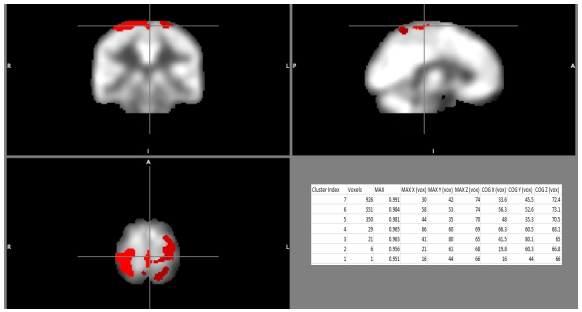
Resting-state fMRI

Changes in functional connectivity



PET-FDG

Changes in brain metabolism

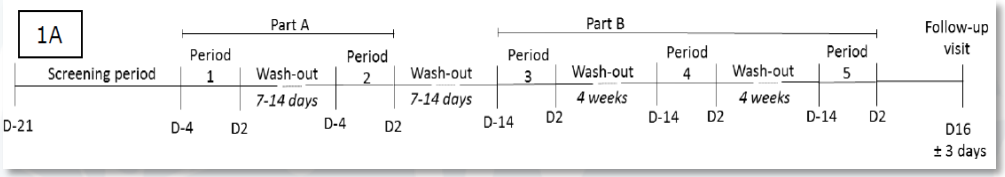


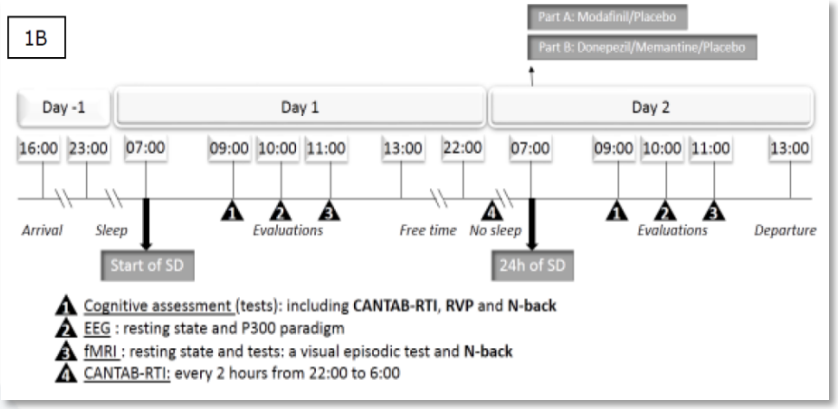
Leroy et al, 2016 ; Boulanouar et al, in revision

Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires
U1171

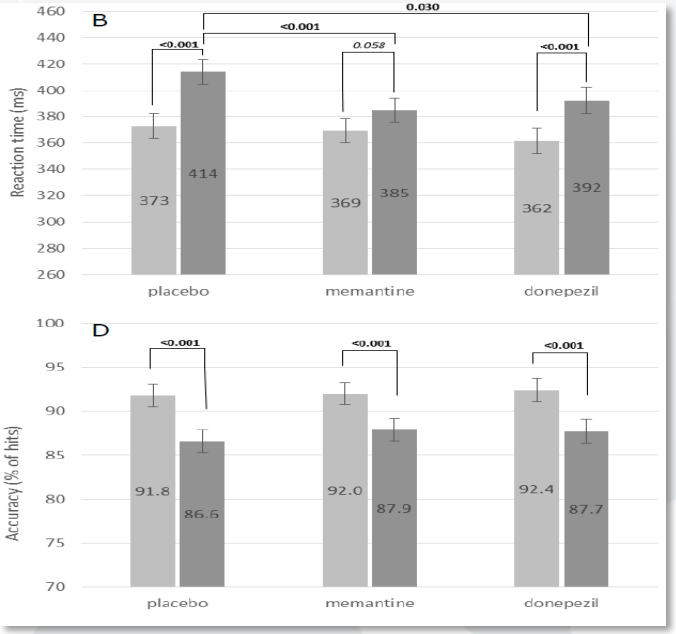
Impact of sleep deprivation on cognition: effect of memantine and donepezil in Healthy Volunteers

32 healthy volunteers

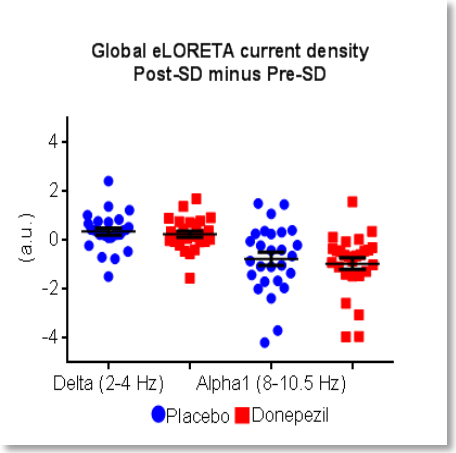


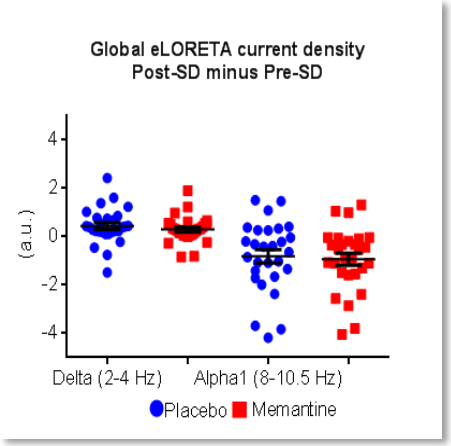


Rapid Visual Information Processing



δ/α power density analysis





U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

PharmaCog
Advancing science and treatment of Alzheimer's Disease

HYPOXIE

Effect of hypoxia on
cognitive assessment and cerebral activity in healthy volunteers

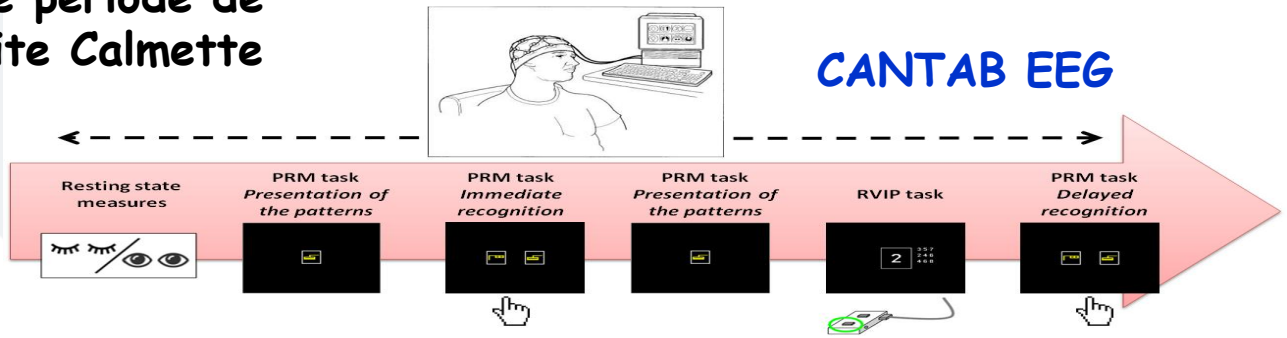
STUDY NUMBER:
WP1 P003

CLINICAL STUDY DIRECTOR
Pr. Régis BORDET

Baseline	D0	D0+H3	D2	D7
Normoxia FiO2 : 0.21 2 hours	Hypoxia FiO2 : 0.11 2 hours	Normoxia FiO2 : 0.21 2 hours	Normoxia FiO2 : 0.21 2 hours	Normoxia FiO2 : 0.21 2 hours
↓	↓	↓	↓	↓
Cantab EEG P300 blood	Cantab EEG P300 blood	Cantab EEG P300 blood	Cantab EEG P300 blood	Cantab EEG P300 blood

	Lille	Marseille
Clinical Investigation Centre	D. Deplanque E. Jozefowicz R. Bordet	F. Rouby C. Audebert, MN. Lefebvre
Neuropsychopharmacology team	R. Bordet D. Deplanque J. Deguil	O. Blin J. Micaleff-Roll
Neuropsychology team	A. Ponchel F. Pasquier X. Delbeuck M. Pollet	C. Cassé-Perrot
Neurophysiology team	P. Derambure C. Monaca S. Hennion L. Plomhause E. Palmero P. Boquillon	L. Lanteaume
MRI imaging team	X. Leclerc C. Delmaire P. Jissendi A. Monnet G. Petyt	JP. Ranjeva S. Confort-Gouny J. Sein
Biological collection	P. Geié B. Accard G. Mingardi	

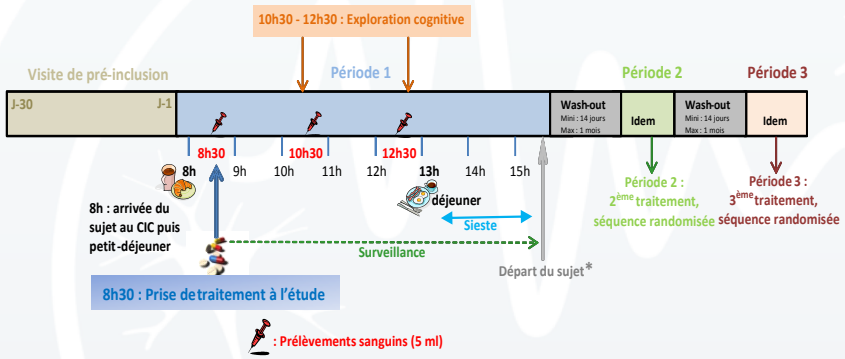
Reprise des inclusions après une période de difficultés techniques liées au site Calmette

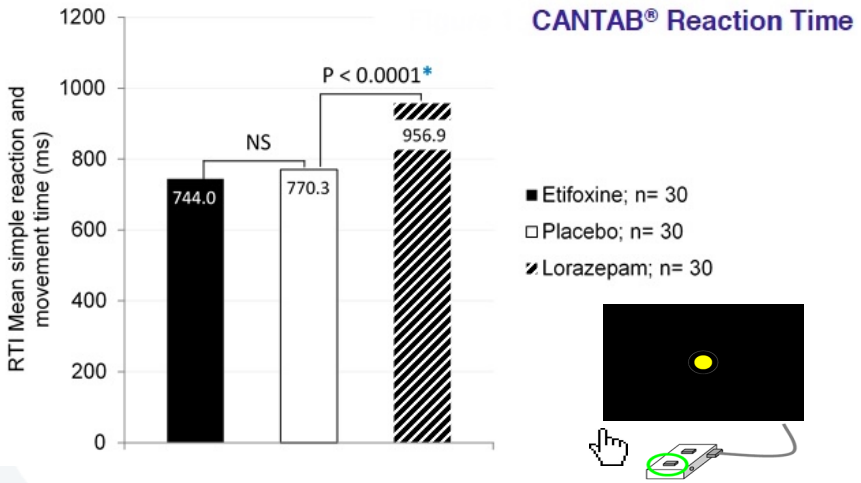


U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

ETILANCE

Recrutement de 30 sujets âgés de 65 à 75 ans





Parameters	Etifoxine N= 30	Placebo N= 30	Lorazepam N= 30	Etifoxine[1]	Lorazepam[1]
Visual attention test					
RVP Mean latency (milliseconds)	486.8 (95.9)	477.6 (98.4)	562.7 (130.6)	P = 1.0000	P < 0.0001
RVP A (p) The probability of detecting the target sequence	0.9 (0.05)	0.9 (0.05)	0.8 (0.06)	P = 0.5624	P < 0.0001
RVP Probability of correct responses (%)	0.5 (0.2)	0.6 (0.2)	0.4 (0.2)	P = 0.3572	P < 0.0001
RVP Total false alarm (number)	4.0 (3.2)	4.9 (5.6)	7.6 (7.5)	P = 1.0000	P = 0.0272
Stroop test					
Stroop Interference Time (seconds)	122.4 (33.7)	115.1 (21.9)	138.9 (40.0)	P = 0.4574	P = 0.0004
Stroop Total errors (number)	2.9 (3.5)	2.1 (2.4)	7.5 (5.9)	P = 0.6240	P < 0.0001

Results are presented as mean (SD, standard deviation). RVP: Rapid Visual Information Processing; %: percentage; p: probability. [1] Bonferroni correction for multiple comparisons *vs* placebo with P < 0.025.

Parameters	Etifoxine N= 30	Placebo N= 30	Lorazepam N= 30	Etifoxine[1]	Lorazepam[1]
Visuospatial memory					
PAL Total errors 6 shapes adjusted (number)	8.3 (8.9)	6.5 (5.9)	6.5 (6.6)	P = 1.0000	P = 1.0000
PAL First trial memory score (number)	9.6 (3.8)	10 (3.1)	9.9 (3.9)	P = 0.9886	P = 1.0000
SRM Mean latency (milliseconds)	2514.9 (653.1)	2606.9 (856.8)	3119.1 (1061.3)	P = 1.0000	P = 0.0032
SRM Correct responses (%)	70.7 (11.9)	72.7 (12.2)	67.8 (12.8)	P = 0.9056	P = 0.1394
Verbal memory					
RAVLT Score test 1 (number)	7.8 (2.5)	7.2 (1.9)	5.6 (3.0)	P = 0.6658	P = 0.0134
RAVLT Score test 2 (number)	11.2 (2.6)	10.2 (2.3)	8.1 (2.9)	P = 0.1164	P = 0.0004
RAVLT Score test 3 (number)	13.0 (2.0)	12.3 (2.3)	9.8 (3.2)	P = 0.3342	P < 0.0001
RAVLT Score test 4 (number)	13.2 (2.3)	13.1 (2.1)	10.7 (3.3)	P = 1.0000	P < 0.0001
RAVLT Score test 5 (number)	13.7 (1.7)	13.8 (1.5)	10.9 (3.5)	P = 1.0000	P < 0.0001
RAVLT Score test 6 (number)	12.7 (2.7)	12.1 (2.4)	8.6 (4.5)	P = 0.7060	P < 0.0001
RAVLT Total correct answers (number)	13.1 (1.8)	12 (2.6)	9.5 (4.1)	P = 0.1620	P = 0.0008
Working memory					
SWM Between errors 4 to 10 boxes (number)	50.9 (16.2)	53.9 (14.9)	61.9 (11.6)	P = 0.6634	P = 0.0150
SWM Strategy 6 to 10 boxes (number)	31.0 (5.1)	31.1 (4.6)	33.3 (4.3)	P = 1.0000	P = 0.0064
DS Forward score (number)	9.2 (1.9)	9.4 (2.6)	8.7 (2.0)	P = 1.0000	P = 0.0958
DS Backward score (number)	7.1 (1.9)	6.7 (2.1)	5.9 (2.2)	P = 0.4082	P = 0.0188

Results are presented as mean (SD, standard deviation). PAL: Paired Associates Learning; SRM: Spatial Recognition Memory; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SWM: Spatial Working Memory; DS: Digit Span; %: percentage. [1] Bonferroni correction for multiple comparisons *vs* placebo with P < 0.025.

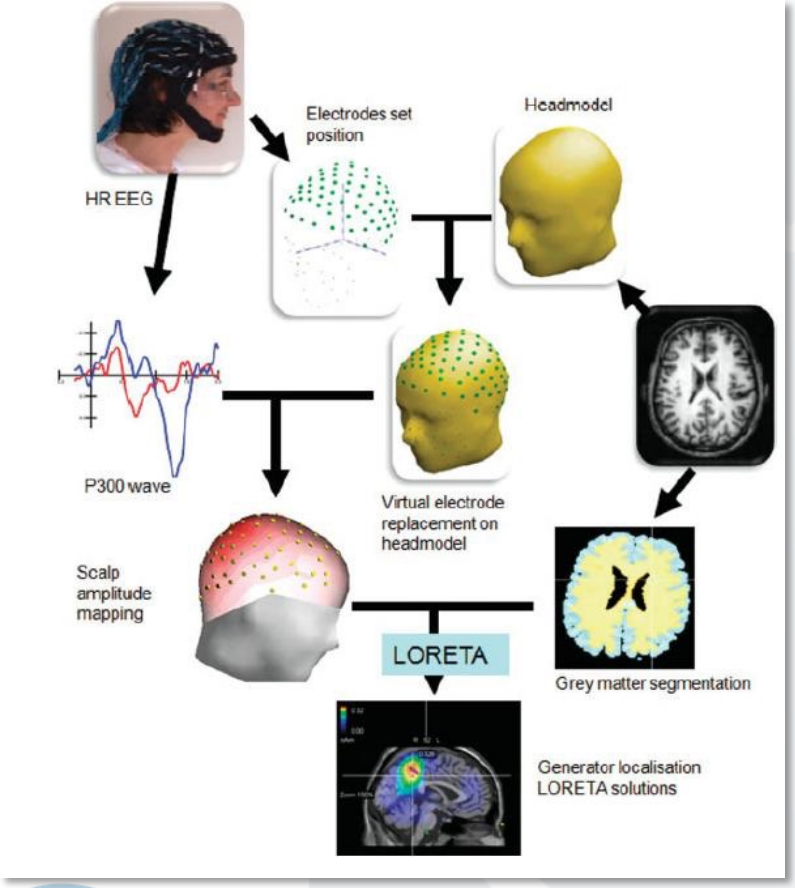
Partenariat avec

U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

BIOCODEX

Deplanque et al. *Eur Neuropsychopharmacology* 2018

THN 201 : nouvelle approche pour la maladie d'Alzheimer



152 volontaires sains (18-45 ans)
dans plus de 10 centres dont 6 CIC

Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires
U1171

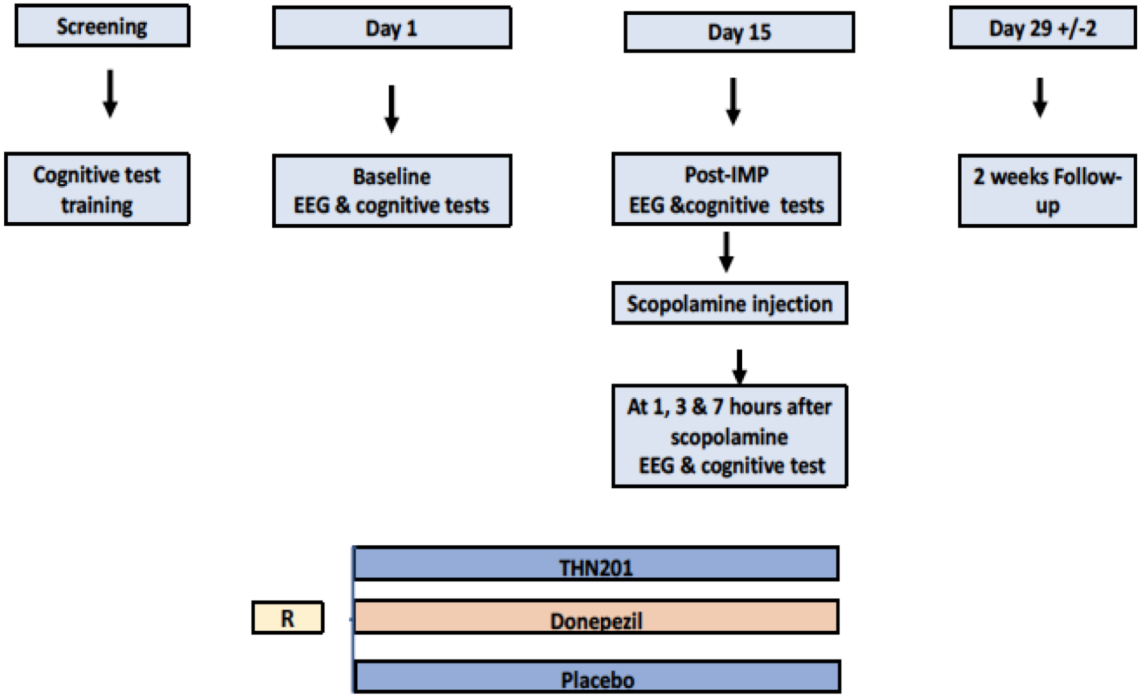
Theranexus
LABORATOIRE EN 1ère LIGNE CONTRE LES MALADIES NEUROLOGIQUES

EudraCT N°: 2018-001647-31

Clinical Study Protocol N° THN201-101

Biotrial Code: 1TNXS4

A double blind, placebo-controlled, randomised, 15-day treatment, pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics study of THN201 versus donepezil administered orally to healthy male volunteers including a scopolamine challenge.



PACTE-I

- **Objectif principal**
  - Effet du méthylphénidate à faible dose (0.3 mg/kg), d'un entrainement cognitif structuré ou de l'association sur les capacités attentionnelles après 6 semaines de traitement par rapport à un placebo chez des sujets volontaires âgés de 55 à 75 ans
- **Objectifs secondaires = efficacité à 6 semaines sur**

  - Fonctions cognitives généralement touchées par le vieillissement (attention, fonctions exécutives, mémoire de travail, mémoire épisodique verbale/non verbale, fonctions visuo-spatiales)
  - Tâche écologique sur simulateur de conduite (nombre d'infractions, temps de parcours…)
  - Plainte cognitive et état thymique (auto-questionnaire)
- **Objectifs exploratoires**
  - Paramètres cognitifs enregistrés au cours des séances d'entrainement
  - IRM cérébrale fonctionnelle de repos (resting state avec Bold effect et arterial spin labelling, contrôle atrophie et charge en fer)
  - EEG Haute résolution (modification des oscillations corticales lors de l'attentional network test et de l'épreuve de Go/no Go avec contrainte temporelle qui évaluent les différentes composantes attentionnelles et les réseaux mis en jeu)
  - Polymorphismes génétiques du transport de la dopamine et de la noradrénaline

PACTE-I

Santé – Sciences

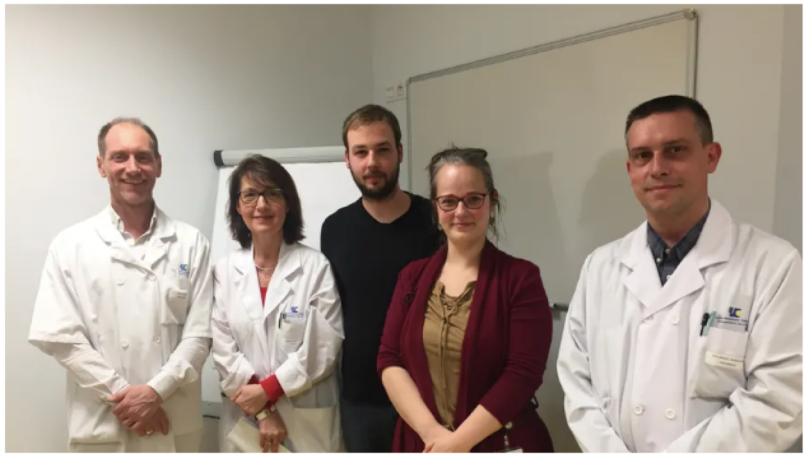
Envie de booster votre mémoire ? Le CHU de Lille cherche 120 volontaires pour une étude sur la santé intellectuelle

Mercredi 6 mars 2019 à 10:35 - Par Hélène Fromenty, France Bleu Nord

L'entrainement intellectuel régulier peut-il devenir un traitement et permettre de limiter le déclin cognitif lié à l'âge ? C'est pour répondre à cette hypothèse que le centre d'investigation clinique du CHU de Lille vient de lancer une étude et recherche 120 volontaires prêts à y participer.

Plus de 2500 volontaires nous ont contacté

30 sujets screenés et 15 inclus…

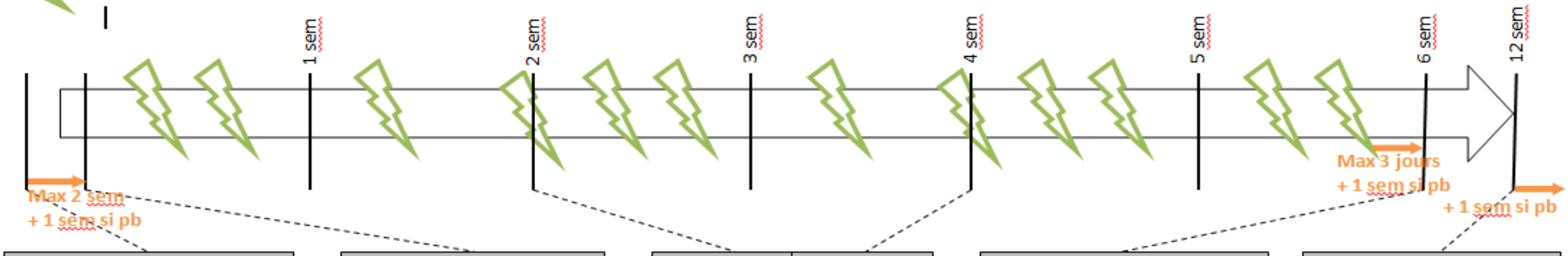


Les participants à l'étude sont encadrés par l'équipe du centre d'investigation clinique du CHU de Lille. © Radio France - Hélène Fromenty

U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

PACTE-I

Entrainement cognitif OUVERT (COGNI-PLUS ou pseudo-entraînement cognitif), 2 fois/sem = 12 séances d'1h30, lundi et jeudi ou vendredi OU mardi et vendredi



V0

Inclusion
- MINI du DSM V
- Données socio-dém
- Bilan médical
  - Examen clinique
  - Etat cardiovasc : TA, FC, ECG
  - ttmt, tbles associés, atcd fam
  - Poids, taille, TA - test hypotension orthostatique
- Bilan Neuropsy
  - Exam neuropsy complet*
  - Échelle Mattis, I-ADL, f-NART
- Bilan bio
  - Bilan biologique standard
  - Collection biologique
  - Bilan bio spécifique à V0
- Pré-test sim conduite

Rando

V1

- Bilan médical
  - Examen clinique
  - Poids, taille, TA - test hypotension orthostatique
- Bilan Neuropsy
  - Exam neuropsy complet*
  - BRIEF
- Sim conduite AVEUGLE
- IRM céré fonctionnelle
- EEG (Attentional Network Test)

Dispensation
EI
Traitements concomitants

V2 / V3

- Bilan médical
  - Examen clinique
  - Etat cardiovasc : TA, FC, ECG
  - Poids, taille, TA - test hypotension orthostatique
  - MINI du DSM V
- Bilan bio
  - Bilan biologique standard
  - Test de grossesse

Dispensation
Observance
EI
Traitements concomitants

V4

- Bilan médical
  - Examen clinique
  - Etat cardiovasc : TA, FC, ECG
  - Poids, taille, TA - test hypotension orthostatique
- Bilan Neuropsy
  - Exam neuropsy complet*
  - MINI du DSM V
  - BRIEF
- Bilan bio
  - Bilan biologique standard
  - Test de grossesse
- Sim conduite AVEUGLE
- IRM céré fonctionnelle
- EEG (Attentional Network Test)

Observance
EI
Traitements concomitants

V5

- Bilan Neuropsy
  - Exam neuropsy complet*
  - BRIEF

EI

*Examen neuropsychologique complet AVEUGLE (tps rép à choix, SDMT, Eval fct exécutives (maj (2-back), inhibition, flexibilité mentale), test sq lettres/chiffres, Hopkins Verbal Learning Test, test 10/36, tâches de rotat° mentale, BDI-2, HAD)

Bilan biologique standard (3 tubes, 12 mL : NFS, ionogramme, urée, créatinémie, transaminases, phosphatase alcaline, bilirubine, gamma GT, alcoolémie)

Collection biologique (4 tubes, 20 mL : polymorphisme DAT et COMT)

Bilan biologique spécifique à V0 (1 tube, 7mL : TSH, T3, T4 + LH, FSH si le sujet est une femme)

Troubles cognitifs et troubles métaboliques

Troubles cognitifs associés au DT2

- Diabétiques > 50 ans
- Évaluation cognitive globale (MoCA)
- MoCA < 25: consultation au CMRR

Patients rencontrés n= 320

- Refus de passation n= 31
- Impossibilité de passation n = 90 (Barrière de langue, troubles visuo-moteurs, etc.)

Patients évalués n= 199

MOCA ≤ 25 points n = 71 (35.6%)

Validation en cours de la MOCA en version téléphonique

U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires

PRECI-DIAB HEART & BRAIN

Predicting Cardiac Dysfunction and Cognitive Impairment onset in type 2 diabetes: a longitudinal study of cardiac energetics and neurocognition in patients with type 2 diabetes.

- **Population visée:**

Patients adultes, diabétique de type 2, en prévention primaire cardiovasculaire et neurovasculaire

- **Critères d'inclusion:**
  - Personnes âgées de plus de 18 ans
  - Personnes en mesure de comprendre l'information délivrée et de s'y opposer.
  - Patient diabétique de type 2 en prévention primaire
  - Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
  - Patient acceptant de signer une notice d'information et formulaire de consentement éclairé
- **Bio-banque:**
  - Plasma
  - ADN leucocytaire
  - PBMC
- **Critères d'exclusion:**
  - Patient mineur
  - Patient sous tutelle ou curatelle
  - Patient privé de liberté
  - Patient refusant de participer à l'étude PRECIDIAB Heart & Brain
  - Femme enceinte ou allaitante
  - Patient en situation d'urgence
- **Workflow**
  - Consultation et phénotypage cardio-vasculaire et neurocognitif à inclusion
  - Suivi annuel par consultation et phénotypage à 4ans
- **File active:**

Patients suivi en consultation de diabétologie au CHU Lille

Ouverture d'une antenne CIC - APAS

Activité Physique Adaptée et Sport

Structure intégrée à EURASPORT

Biologie

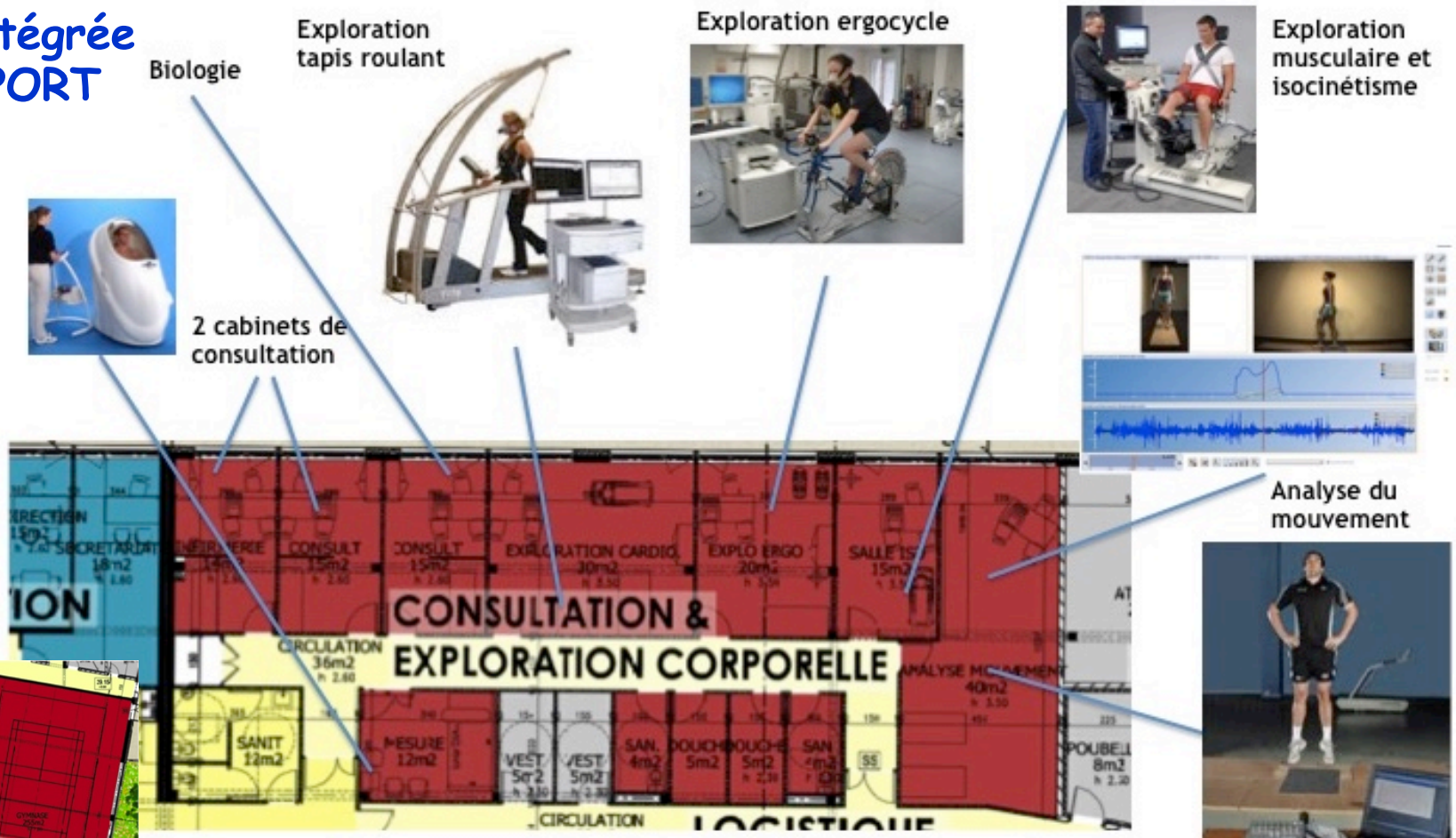
Exploration tapis roulant

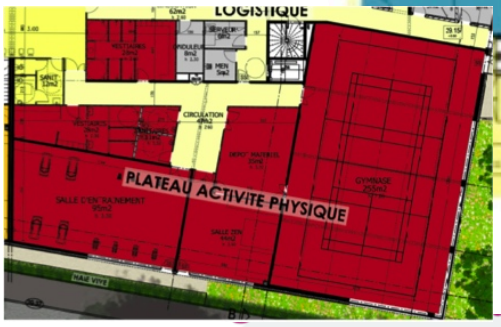
Exploration ergocycle

Exploration musculaire et isocinétisme

2 cabinets de consultation

Analyse du mouvement





Autorisation de lieu par l'ARS depuis aout 2019

CURE

Centre Universitaire de Recherche et d'Exploration en Psychiatrie

Antenne CIC en Psychiatrie

Neurostimulation (TMS + neuronavigateur)

Calculateurs + analyse signal IRMf temps-réel Lab-test

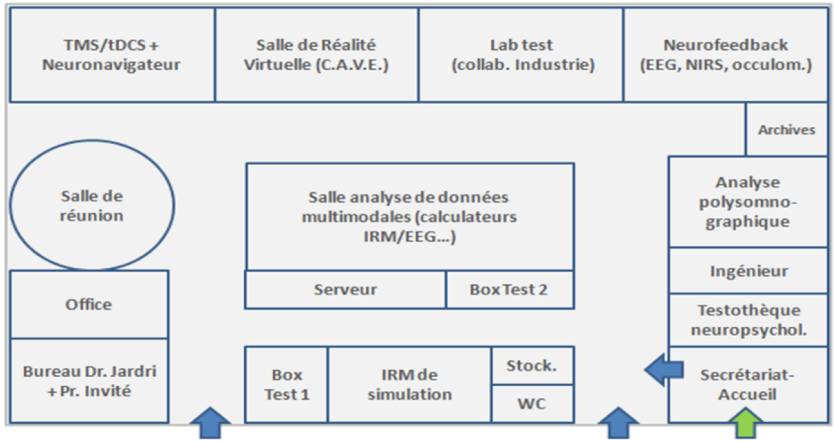
Dév. Logiciel/ Applications tactiles/ Interfaces cerveau-machine/ IRM de simulation…

1 enjeu de santé publique
36% des patients en France vivent dans le NPdC
900 nx cas/an

Des filières spécialisées et de soin de recours régional (suicide, hallucinations, psychotrauma, anorexie mentale, troubles autistiques…)

Structuration
Projet SCALAB
(Lille2, Lille 3, CHRU)
Soutien INSB + INSHS pour une labellisation UMR CNRS

Nbx réseaux et labels
F2RSM
Centre Expert FondaMental
Institut de Psychiatrie GDR CNRS 3557
Int. Consort. Hallu. Res.

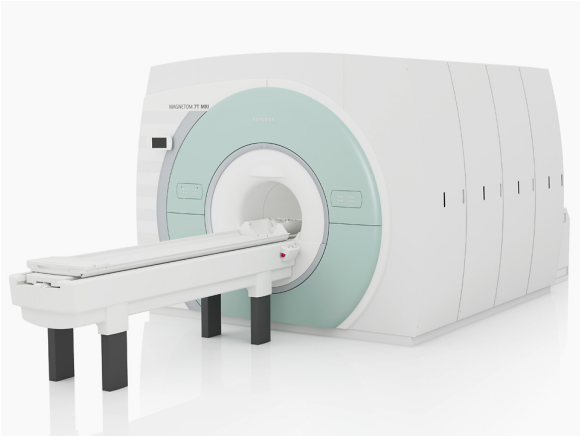


CURE PSYCHIATRIE CHRU LILLE

…s cognitifs
…ratifs et vasculaires

CIC et Neurosciences

- Une interface entre équipes de recherche et CHU
- Un voire plusieurs lieux de recherche disponibles
- De nombreux outils et des espaces dédiés
- D'importantes perspectives de développement



U1171 Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires