Diagnostic de l'encéphalopathie hépatique minime chez les patients atteints de cirrhose par analyse automatisée du traitement du signal de la parole : une étude prospective sur plusieurs groupes de patients.

Contexte et hypothèses

L'encéphalopathie hépatique (EH) désigne l'ensemble des symptômes neurologiques/neuropsychologiques causés par une pathologie du foie. Elle est responsable à la fois d'une altération de la qualité de vie et de la survie. La cirrhose est la maladie chronique du foie la plus fréquente. Il est classique de distinguer l'EH clinique, présentant des anomalies neurologiques pouvant aller jusqu'au coma, de l'EH minime (« EHM »), se présentant par des symptômes cognitifs plus subtils, difficilement détectables par l'examen clinique en l'absence d'outils adaptés. L'EHM, si elle n'est pas traitée, peut évoluer vers sa forme clinique, sa détection est ainsi cruciale dans la prise en charge de patients atteints de pathologies hépatiques. Il n'existe à l'heure actuelle aucun gold standard permettant de dépister l'EHM. Les examens classiquement utilisés pour porter ce diagnostic (bilan neuropsychologique, IRM avec spectroscopie, électroencéphalogramme, prélèvements sanguins) sont onéreux et souvent inaccessibles pour la majorité des patients concernés car indisponibles en dehors de quelques centres spécialisés. Le développement d'outils accessibles permettant un dépistage de l'EHM est ainsi un domaine de recherche très investi par la communauté clinique (Bajaj, 2010 ; Campagna, 2017).

Parmi ces outils, l'analyse de la parole par des algorithmes d'apprentissage semble être un candidat de choix car elle s'adresse à une donnée facilement disponible et pourrait être automatisée. Ce domaine s'est développé au cours de ces dernières années pour le dépistage de pathologies neurologiques telles que les pathologies neurodégénératives (Cummins et al. 2018) ou neurodéveloppementales (Kim et al. 2021, Schuller et al. 2023). Plus récemment, des équipes se sont intéressées à son application dans le domaine du diagnostic de l'EH (Bloom et al., 2021 ; Moon et al., 2022).

L'analyse automatisée du signal de la parole permet d'en extraire un nombre important de caractéristiques acoustiques telles que son rythme ou son intensité mais également des caractéristiques qualitatives tels que la prosodie ou encore des marqueurs non verbaux. **Nous faisons l'hypothèse que les avancées récentes en machine learning appliqué au traitement du signal de parole permettront d'identifier des marqueurs l'EHM.**

Ce projet de recherche doctoral sera co-encadré par une équipe clinique spécialiste du diagnostic de l'EH (BLIPS) et une équipe scientifique spécialiste du traitement automatisé du signal (ISIR).

L'équipe BLIPS (Brain-Liver Pitié-Salpêtrière study group, Pr Dominique Thabut et Pr Nicolas Weiss) est une équipe pluridisciplinaire composée d'hépatologues, d'un neurologue et d'un neuropsychologue. Les patients atteints de maladie chronique du foie pour lesquels il y a une suspicion d'encéphalopathie hépatique ont une évaluation complète (évaluation clinique, bilan neuropsychologique, bilan sanguin, EEG, IRM avec spectroscopie) en consultation et hôpital de jour, permettant de déterminer avec rigueur la présence d'EH ou d'autres troubles neurologiques pouvant expliquer les symptômes. Un des axes de recherche investi au cours de ces dernières années porte sur des outils rapides et non invasifs de l'EH.

L'équipe ACIDE (Pr Jean-Luc Zarader et Pr Mohamed Chetouani) au sein de l'ISIR (Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Sorbonne Université) est une équipe de recherche pluridisciplinaire avec des expertises reconnues en traitement du signal de parole par des méthodes apprentissage pour des applications cliniques.

Objectifs

L'objectif de ce projet de recherche doctoral, chez des patients atteints de cirrhose, est de caractériser l'EHM par l'analyse automatique signal de la parole, en de développant des algorithmes permettant une détection fine de l'EHM et un diagnostic différentiel par rapport à d'autres pathologies neurologiques.

Approche scientifique

Une précédente collaboration (appel à projet IUIS " Ingénierie, Santé & Innovation" obtenu en 2022) a permis le recrutement de deux étudiants en master (un clinicien et un ingénieur) ayant travaillé sur des données recueillies lors des consultations BLIPS. Un protocole de collecte et d'analyse d'enregistrements audio en situation clinique a été développé. Ce protocole a été validé par le Comité d'Ethique de la Recherche de Sorbonne Université (REF). Ce travail commun a permis le développement d'un premier algorithme de détection montrant des résultats très satisfaisants de classification (en aveugle). C'est sur la base de ces résultats encourageants que nous souhaitons continuer la collaboration par le recrutement d'un doctorant travaillant exclusivement sur cette thématique.

La suite que nous envisageons pour ce projet s'organiserait sur plusieurs points :

- La confirmation des précédents résultats par l'analyse d'une cohorte de patients plus importante, en enregistrant une plus grande diversité de patients.

- Le développement de nouveaux algorithmes d'apprentissage représentation de signaux de parole avec les contraintes suivantes: (i) interprétabilité des paramètres, et (ii) performances pour le diagnostic différentiel.

- La corrélation entre les paramètres issus de l'analyse automatique des signaux de parole (acoustiques, prosodiques, représentation automatique) et les données cliniques tels que les tests cognitifs issus du bilan neuropsychologique des patients, ainsi que de questionnaires de qualité de vie, révélateurs d'éléments plus écologiques de la vie de tous les jours.

- Le suivi de patients atteints de pathologies hépatiques avec ou sans EH, via l'analyse de plusieurs enregistrements. Pour cela, nous allons enregistrer des patients avant et après une intervention en radiologie interventionnelle connue pour étant à risque d'entrainer de l'EH (la mise en place d'une voie de dérivation intra-hépatique « TIPS », pratiquée afin de diminuer l'hypertension portale, source de complications graves de la maladie hépatique). Nous allons également enregistrer des patients avant et après une greffe hépatique, opération guérissant toute pathologie du foie par son remplacement, et ainsi toutes ses complications, dont l'EH.

Adéquation à l'Institut

Grace à la collaboration de ces deux équipes spécialisées ce projet pourra bénéficier d'un ensemble important de données cliniques issus des patients reçus à l'hôpital (données médicales, d'imagerie, de neurophysiologie et des tests cognitifs et questionnaires issus du bilan neuropsychologique) et d'une expertise sur le plan de l'analyse automatisée du signal (équipe ACIDE de l'ISIR) garantissant la faisabilité du projet. Cette collaboration relativement récente (2022) ayant déjà donné lieu à des résultats très encourageants (validation d'un protocole par le CER, écriture de plusieurs articles en cours, participation à plusieurs conférences internationales) nous incite à continuer en ce sens, afin de développer dans un avenir relativement proche, un outil informatisé permettant à tout clinicien capable d'enregistrer un patient, d'évaluer son risque d'EH, d'adapter rapidement sa prise en charge et d'éviter le développement de formes plus sévères.

Cette collaboration permettra à l'Institut d'Ingénierie Universitaire en Santé de développer un axe de recherche sur l'analyse automatique de la parole en clinique. Les méthodologies développées (machine learning, clinique, éthique et réglementation) sont pour la plupart transposables à d'autres contextes cliniques (exemples: maladies neurodégénératives, troubles du neurodéveloppement, troubles respiratoires, AVC, dépression).

Publications des encadrant en lien avec le projet :

Rudler, M., **Weiss, N.,** Bouzbib, C., & **Thabut, D**. (2021). Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, *25*(2), 393-417.

Weiss, N., & **Thabut, D**. (2019). Neurological complications occurring after liver transplantation: role of risk factors, hepatic encephalopathy, and acute (on chronic) brain injury. *Liver Transplantation*, *25*(3), 469-487.

Thabut, D., Bouzbib, C., Meunier, L., Haas, M., **Weiss, N**., Louvet, A., ... & Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) group of experts of HE recommendations. (2023). Diagnosis and management of hepatic encephalopathy: The French recommendations. *Liver International*, *43*(4), 750-762.

Bureau, C., **Thabut, D**., Jezequel, C., Archambeaud, I., D'alteroche, L., Dharancy, S., ... & Vinel, J. P. (2021). The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *Annals of internal medicine*, *174*(5), 633-640.

Gas, B., **Chetouani, M**., & **Zarader, J. L**. (2007). Extraction de caractéristiques non linéaire et discriminante: application à la classification de phonèmes. *traitement du signal*, *24*, 1.

Ringeval, F., **Chetouani, M**., & **Zarader, J. L**. Extraction Automatique de la Prosodie des Enfants Autistes: premiers pas.

Chetouani, M., Faundez-Zanuy, M., Gas, B., & **Zarader, J. L**. (2022). A New Nonlinear speaker parameterization algorithm for speaker identification. *arXiv preprint arXiv:2204.02609*.

Chetouani, M., Gas, B., **Zarader, J. L**., & Chavy, C. (2002, May). Discriminative training for neural predictive coding applied to speech features extraction. In *Proceedings of the 2002 International Joint Conference on Neural Networks. IJCNN'02 (Cat. No. 02CH37290)* (Vol. 1, pp. 852-857). IEEE.

References:

Bajaj, J. S. (2010). The modern management of hepatic encephalopathy. Alimentary pharmacology & therapeutics, 31(5), 537-547.

Bloom, P. P., Robin, J., Xu, M., Arvind, A., Daidone, M., Gupta, A. S., & Chung, R. T. (2021). Hepatic encephalopathy is associated with slow speech on objective assessment. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 116(9), 1950-1953.

Campagna, F., Montagnese, S., Ridola, L., Senzolo, M., Schiff, S., De Rui, M., ... & Amodio, P. (2017). The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology, 66(1), 198-208.

Cummins, N., Baird, A., & Schuller, B. W. (2018). Speech analysis for health: Current state-of-the-art and the increasing impact of deep learning. *Methods (San Diego, Calif.)*, *151*, 41–54. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2018.07.007

Kim, Y.-K., Lahiri, R., Nasir, M., Kim, S.H., Bishop, S., Lord, C., Narayanan, S.S. (2021) Analyzing Short Term Dynamic Speech Features for Understanding Behavioral Traits of Children with Autism Spectrum Disorder. Proc. Interspeech 2021, 2916-2920, doi: 10.21437/Interspeech.2021-2111

Moon, A. M., Kim, H. P., Cook, S., Blanchard, R. T., Haley, K. L., Jacks, A., ... & Fried, M. W. (2022). Speech patterns and enunciation for encephalopathy determination—A prospective study of hepatic encephalopathy. Hepatology Communications, 6(10), 2876-2885.

Schuller, B., Steidl, S., Batliner, A., Vinciarelli, A., Scherer, K.R., Ringeval, F., **Chetouani, M.,** Weninger, F., Eyben, F., Marchi, E., Mortillaro, M., Salamin, H., Polychroniou, A., Valente, F., & Kim, S. (2013). The INTERSPEECH 2013 computational paralinguistics challenge: social signals, conflict, emotion, autism. Interspeech.