

TITRE DU PROJET : Marqueurs sensorimoteurs pour le dépistage des maladies neurodégénératives

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :
Nom : Gaveau
Prénom : Jérémie

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)
Laboratoire Cognition Action et Plasticité Sensorimotrice (CAPS), INSERM U1093

- localisation
Université de Bourgogne

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu
Dr. Jérémie Gaveau

- adresse courriel du contact scientifique
jeremie.gaveau@u-bourgogne.fr

- description du projet (2 pages maximum)

Récemment, de nouveaux traitements dits « modificateurs de la maladie » ont été rendus disponibles pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (LECANEMAMB, DONANEMAB...). Un défi important consiste à administrer ces traitements avant que des détériorations importantes ne se produisent dans les tissus cérébraux, certains traitements n'étant efficaces qu'aux premiers stades de la maladie (1). Bien que les mesures en Tomographie par Émission de Positons et les analyses du Liquide Céphalo-Rachidien présentent aujourd'hui une spécificité et une sensibilité élevées (2), la maladie d'Alzheimer est le plus souvent diagnostiquée à un stade intermédiaire ou tardif (2, 3, 4) du fait de la lourdeur et du coup de ces diagnostics. Il est urgent de mettre au point de nouvelles stratégies de dépistage de la maladie d'Alzheimer, et des maladies neurodégénératives en général, afin de permettre un diagnostic plus précoce.

Nous savons que des changements pathologiques dans le cerveau apparaissent deux décennies avant l'apparition des symptômes (5). Quelques études pilotes ont montré que les altérations sensorimotrices précèdent également de 5 à 15 ans l'apparition des troubles cognitifs, notamment liés au développement d'une démence (6, 7). Pourtant, ce domaine de recherche reste largement inexploré. Les évaluations sensorimotrices présentent l'intérêt de permettre des mesures très précises, au moins en laboratoire. De plus, des technologies

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

simples telles que les smartphones permettraient, dans un futur projet, une évaluation quotidienne dans la vie réelle. Des mesures sensorimotrices fines pourraient-elles contribuer au dépistage des maladies neurodégénératives ?

Dans ce projet nous caractériserons les modifications de l'acuité proprioceptive dans les maladies neurodégénératives. La proprioception informe notre cerveau sur la force et la longueur des muscles, contribuant ainsi finement à la réussite de nos mouvements quotidiens (8, 9). De plus, quelques études rapportent que la fonction proprioceptive est modifiée par la présence d'un trouble cognitif (10,11). Nous caractériserons également les modifications du contrôle du mouvement dans les maladies neurodégénératives. Le système nerveux adapte finement le contrôle des mouvements humains à notre environnement (12, 13). Quelques études pilotes suggèrent que le contrôle des mouvements change avec les troubles cognitifs (6, 7, 14). Pour réaliser ces caractérisations, nous initierons la constitution d'une base de données qui suivra l'état neurologique et sensorimoteur d'une cohorte de personnes âgées en bonne santé (dans la périphérie de Dijon) et de patients admis à la clinique de la mémoire (Centre Mémoire Ressources et Recherche, CMRR) du CHU Dijon. A plus long terme (au-delà de cette première thèse de doctorat) ceci permettra de tester le pouvoir prédictif des mesures sensorimotrices dans la détection des maladies neurodégénératives.

Durant cette thèse, nous projetons d'étudier le contrôle sensorimoteur dans une nouvelle cohorte d'adultes âgés en bonne santé (>50 ans) et de patients consultant pour des troubles de la mémoire au CMRR du CHU de Dijon (dirigé par le Pr. Yannick Béjot). En nous appuyant sur l'expertise du Pr. Béjot dans la création et la gestion d'un registre de patients (15), nous créerons un nouveau registre permettant de suivre l'état neurologique et sensorimoteur de la cohorte constituée dans le cadre de ce projet. De plus, le Dr. Gaveau est un expert dans l'évaluation du contrôle sensorimoteur auprès de populations variées (jeunes adultes humains en bonne santé, 16 ; enfants en bonne santé et présentant un trouble cognitif, 10 ; adultes âgés en bonne santé et présentant un trouble cognitif, 17 ; astronautes, 18 ; primates non humains, 13...). Sur la base de cette expertise, nous utiliserons des outils très précis pour mesurer les mouvements du corps (ergomètre isocinétique BIODEX et systèmes de capture du mouvement par infra-rouge VICON) et leurs fondements électromyographiques (électrodes-wifi COMETA) et électroencéphalographiques (système BIOSEMI) au cours de tâches sondant l'acuité proprioceptive (voir 10 pour un exemple) et le contrôle des mouvements (voir 13 pour un exemple). Nous investiguerons des tâches sensorimotrices variées, incluant des mouvements précis du membre supérieur (pointage et saisie d'un objet) et plus globaux (relevé/assise sur une chaise, marche). Nombre de ces tâches ont été et sont encore étudiées dans d'autres projets de recherche du Dr. Gaveau, chez le sujet sain. Tous les outils nécessaires à cette recherche sont déjà en possession du laboratoire CAPS INSERM U1093.

L'objectif de la première étude sera de réaliser une revue de littérature portant sur les effets des troubles cognitifs sur le contrôle sensorimoteur. De multiples études à faible échantillon, et réalisées avec des protocoles et des populations variées ont été publiées depuis deux décennies. Cependant, aucune synthèse de cette littérature grandissante n'existe encore. Nous commencerons ce travail de thèse par la réalisation de cette synthèse. Celle-ci participera à l'affinage des méthodologies utilisées dans les deux études suivantes.

La seconde étude consistera en la réalisation d'une batterie de tests sensorimoteurs chez des patients consultant au CMRR du CHU Dijon et chez des participants contrôles. Des autorisations éthiques permettant de telles recherches sont déjà acquises conjointement par le Dr. Gaveau et le Pr. Béjot (CPP OUEST III 2019-A01558-49). Un amendement pourra être réalisé si nécessaire. Ces tests seront réalisés sur un échantillon de taille bien plus importante que ce qui existe dans la littérature actuelle (le CMRR reçoit environ 280 nouveaux patients chaque mois), et utiliseront des méthodologies standardisées et de

pointe. Comparativement à un groupe contrôle, ils permettront de caractériser les modifications du contrôle sensorimoteur qui interviennent dans différents troubles cognitifs et à divers niveaux de développement de ces troubles. Des sous-groupes seront réalisés à posteriori en fonction des pathologies diagnostiquées au fur et à mesure des inclusions (i.e., troubles des fonctions mnésiques, exécutives...).

Une troisième étude visera à réaliser des mesures et analyses électroencéphalographiques (EEG) chez une partie des patients et participants contrôles inclus dans cette recherche. A un stade très précoce du développement d'une pathologie neurodégénérative, les performances sensori-motrices peuvent rester inchangées alors que ce sont les mécanismes cérébraux qui donnent lieu à la production de ces performances qui sont modifiés, en compensation à des détériorations produites par la maladie (7). Pour apprécier ces possibles modifications cachées du contrôle sensorimoteur, nous réaliserons des mesures EEG permettant de caractériser les modifications corticales accompagnant les troubles cognitifs. Des sous-groupes seront réalisés à posteriori en fonction des pathologies diagnostiquées au fur et à mesure des inclusions (i.e., troubles des fonctions mnésiques, exécutives...).

1. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. JAMA. 2023;330(6):512–527. 2. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Curr Neuropsychopharmacol. 2020;18(11):1106-1125. 3. Sabbagh MN, Lue L-F, Fayard D, Shi J. Neurol Ther 2017;6:83–95. 4. Porsteinsson, A.P., Isaacson, R.S., Knox, S. et al. J Prev Alzheimers Dis 8, 371–386 (2021). 5. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L.S., et al. ... N. Engl. J. Med. 2012;367(9):795–804. 6. Albers, M.W., Gilmore, G.C., Kaye, J., et al. ... (2015), Alzheimer's & Dementia, 11: 70-98. 7. Poirier, G.; Ohayon, A.; Juranville, A.; Mourey, F.; Gaveau, J. Geriatrics 2021, 6, 33 8. Proske U, Gandevia SC. Compr Physiol. 2018 Jun 18;8(3):1157-1183 9. Blum KP, Lamotte D'Incamps B, Zytnicki D, Ting LH (2017) PLOS Computational Biology 13(9) 10. Laprevotte, J., Papaxanthis, C., Saltarelli, S. et al. Sci Rep 11, 299 (2021). 11. Henning DA, Huisinga JM, Lynch S, Fritz NE. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec;68:104372 12. David W. Franklin, Daniel M. Wolpert, Neuron, Volume 72, Issue 3, 2011, Pages 425-442, ISSN 0896-6273 13. Gaveau J, Grospretre S, Berret B, Angelaki DE, Papaxanthis C. Sci Adv. 2021 Apr 7;7(15):eabf7800. 14. Jin H. Yan, Journal of Psychiatric Research, Volume 42, Issue 14, 2008, Pages 1203-1212, ISSN 0022-3956 15. Bejot Y, Giroud M, 2023. Dijon Stroke Registry, EA4184, University Hospital and Medical School of Dijon, University of Burgundy; 103-877; 16. N Gueugneau, A Martin, J Gaveau, C Papaxanthis, 2023. iScience 17. G Poirier, C Papaxanthis, F Mourey, J Gaveau, 2020. Frontiers in Aging Neuroscience 12, 37 18. J Gaveau, C Paizis, B Berret, T Pozzo, C Papaxanthis, 2011. Journal of Neurophysiology 106 (2), 620-629

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Équipement : systèmes d'analyse cinématique, électromyographique et électroencéphalographique acquis par financement région, ANR OPTIM-AGE et ANR France-Relance

Consommables, informatique, petit matériel : financement acquis ANR OPTIM-AGE et budget récurrent du laboratoire INSERM U1093.

Attaché de recherche clinique pour aide au recrutement/inclusion des patients dans le centre Mémoire du CHU Dijon: financement acquis par ANR OPTIM-AGE.

- Connaissances et compétences requises

Le candidat devra avoir des connaissances/compétences dans le domaine du contrôle moteur, notamment en analyse cinématique, électromyographique et/ou électroencéphalographique du mouvement humain.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Récemment, de nouveaux traitements sont disponibles pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Un défi important consiste à administrer ces traitements avant que des détériorations importantes ne se produisent dans les tissus cérébraux, certains traitements n'étant efficaces qu'aux premiers stades de la maladie. Néanmoins, la maladie d'Alzheimer est le plus souvent diagnostiquée à un stade intermédiaire ou tardif. Il est urgent de mettre

au point de nouvelles stratégies de dépistage, afin de permettre un diagnostic plus précoce. Nous savons que des changements pathologiques dans le cerveau apparaissent deux décennies avant l'apparition des symptômes. Quelques études pilotes ont montré que les altérations sensorimotrices précèdent également de 5 à 15 ans l'apparition des troubles cognitifs et de la démence. Pourtant, ce domaine reste largement inexploré. Des mesures sensorimotrices fines pourraient-elles contribuer au dépistage des maladies neurodégénératives ?

Nous prévoyons d'étudier le contrôle sensorimoteur dans une nouvelle cohorte d'adultes âgés en bonne santé (>50 ans) et de patients consultant pour des troubles de la mémoire à la "Clinique de la Mémoire" du CHU de Dijon. Nous créerons un nouveau registre permettant de suivre l'état neurologique et sensorimoteur de la cohorte constituée dans le cadre de ce projet. L'investigateur principal du projet (Dr. Gaveau) est un expert dans l'évaluation du contrôle sensorimoteur auprès de populations variées. En nous appuyant sur cette expertise, nous utiliserons des outils très précis pour mesurer les mouvements du corps et leurs fondements électromyographiques et électroencéphalographiques au cours de tâches sondant l'acuité proprioceptive et le contrôle des mouvements.

New disease-modifying treatments are available for Alzheimer's patients (e.g. LECANEMAB or DONANEMAB). An important challenge is to administer these treatments before important deteriorations occur in brain tissues, some treatments being only effective at the earliest stages of the disease. Although PET scans and CSF analysis now exhibit high specificity and sensitivity, Alzheimer's disease is most often diagnosed at an intermediate or late stage. Researchers need to develop new screening strategies for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases, to enable earlier diagnosis. In fact, we know that pathological changes in the brain appear two decades before the onset of symptoms. A few pilot studies have shown that sensorimotor alterations also precede the onset of cognitive disorders and dementia by 5 to 15 years. Yet, this field remains largely unexplored. Could fine sensorimotor measures help screening for neurodegenerative diseases?

We plan to study sensorimotor control in a new cohort of healthy older adults (>50 years old) and patients consulting for memory complaints in the "Memory Clinic" of the CHU Dijon. We will create a new registry tracking the neurological and sensorimotor status of the cohort built in this project. The project's PI (Dr Gaveau) is an expert in the evaluation of sensorimotor control with varied populations (healthy young adults, children, healthy older adults, astronauts or non-human primates). Building on this expertise, we will use highly accurate and precise tools to measure body movements and their electromyographic and electroencephalographic underpinnings during tasks probing proprioceptive acuity and movements control.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Psychologie, neurosciences
Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : contrôle sensorimoteur ; maladie neurodégénérative ; proprioception ; cinématique ; électromyographie ; électroencéphalographie