

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2025

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

Directeur de thèse HDR :

Nom : Gaveau

Prénom : Jérémie

Section CNU : 74 STAPS

Grade : *Professeur des Universités*

HDR : Date de soutenance 26 Octobre 2023

Discipline : STAPS

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Institut Marey, 64 rue de Sully, 21000 Dijon ;
email : jeremie.gaveau@u-bourgogne.fr ; Tel : 03.80.39.67.72

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : laboratoire Cognition Action et Plasticité Sensorimotrice (CAPS), INSERM U1093, Dir : Pr. Charalambos Papaxanthis

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : Manckoundia

Prénom : Kiantsanga Patrick

Section CNU : 53(01) Gériatrie

Grade : *Professeur des Universités*

HDR : non ; oui Discipline : Gériatrie

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Hôpital François Mitterrand, 14 rue Paul Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France ; email : patrick.manckoundia@chu-dijon.fr ;
Tel: 03 80.29.39.70

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : laboratoire Cognition Action et Plasticité Sensorimotrice (CAPS), INSERM U1093, Dir : Pr. Charalambos Papaxanthis

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 Bourgogne Europe, UFR STAPS

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Pr. Jérémie Gaveau et Pr. Kiantsanga Patrick Manckoundia

- adresse courriel du contact scientifique

jeremie.gaveau@u-bourgogne.fr

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.

- titre du projet

Altérations sensorimotrices dans les troubles neurocognitifs

- description du projet (2 pages maximum)

Les pathologies neurologiques, étroitement liées à l'allongement de l'espérance de vie, constituent un fardeau majeur pour les sociétés occidentales (1, 2). Parmi elles, les troubles neurocognitifs, comme la maladie d'Alzheimer, occupent une place prépondérante et connaissent une progression rapide. La communauté scientifique et clinique fait face à deux défis majeurs dans leur prise en charge :

- 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 (3). Concernant la maladie d'Alzheimer, par exemple, 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 (4), la maladie est le plus souvent diagnostiquée à un stade intermédiaire ou tardif (4-6) du fait de la lourdeur et du coût de ces diagnostics.
- Individualiser les prises en charge en détectant les diverses formes que peuvent prendre ces pathologies. La maladie d'Alzheimer (MA) se manifeste sous différentes sous-formes en fonction des déficits cognitifs et sensorimoteurs observés. La forme la plus courante affecte principalement la mémoire, évoluant d'une perte de mémoire à court terme à des troubles plus généralisés impactant le quotidien (7, 8). D'autres formes, dites « non amnésiques », impliquent des altérations du contrôle sensorimoteur, affectant la coordination et les capacités visuospatiales (9). Ainsi, la maladie présente une grande variabilité clinique, influençant les stratégies de diagnostic et de prise en charge.

La littérature scientifique rapporte que des modifications physiopathologiques sont observables au niveau cérébral 10 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes cognitifs de la maladie d'Alzheimer (10, 11). Cette phase est appelée phase préclinique et est marquée par des changements neurobiologiques progressifs tels que l'accumulation de plaques bêta-amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Des études pilotes ont révélé que les altérations sensorimotrices précèdent de 5 à 15 ans l'apparition des symptômes cognitifs liés au développement d'un trouble neurocognitif majeur (12, 13). Ces études suggèrent une bonne capacité des tests sensorimoteurs à détecter des signes de la pathologie en phase pré-clinique, possiblement due au fait que ces tests utilisent des mesures plus précises et donc plus sensibles que les tests cliniques habituels. Ce domaine de recherche demeure très peu exploré.

Ce projet de thèse a pour objectif d'investiguer les altérations sensorimotrices associées au développement de troubles neurocognitifs. Spécifiquement, nous souhaitons caractériser les modifications de l'acuité proprioceptive. La proprioception informe notre cerveau sur la force et la longueur des muscles, représentant un sens à la fois crucial et spécifique à la réussite de nos mouvements quotidiens (14, 15). Quelques études suggèrent que la fonction proprioceptive est modifiée par la présence d'un trouble cognitif (16, 17). Nous souhaitons également caractériser les modifications du contrôle du mouvement. Il est établi que le système nerveux central adapte finement les stratégies de contrôle du mouvement humain, par exemple pour minimiser nos efforts musculaires dans l'environnement gravito-inertiel (18, 19). Quelques études suggèrent que ce contrôle change avec l'apparition de troubles cognitifs (12, 13, 20). Il est également établi que l'avancée en âge entraîne une implication accrue des capacités cognitives dans le contrôle sensorimoteur. (21-23). L'hypothèse centrale de ce travail de thèse est que la survenue d'un trouble neurocognitif affecte cette adaptation liée à l'âge.

Les collaborations existantes entre le laboratoire INSERM CAPS (Prof. J Gaveau et Prof KP Manckoundia) et les départements de Gériatrie (Prof. KP Manckoundia) et de

Neurologie (Prof. Y Béjot, Centre Mémoire Ressources et Recherche, CMRR) du CHU Dijon permettront de recruter des personnes jeunes et âgées en bonne santé ainsi que des patients âgés présentant des troubles neurocognitifs. Nous utiliserons des outils très précis pour mesurer les mouvements du corps (ergomètre isocinétique BIODÉX et systèmes de capture du mouvement par infra-rouge VICON) ainsi que leurs fondements électromyographiques (électrodes-wifi COMETA) et électroencéphalographiques (système BIOSEMI) au cours de tâches sondant l'acuité proprioceptive (voir 16 pour un exemple) et le contrôle des mouvements (voir 19 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). Plusieurs de ces tâches ont été et sont encore étudiées dans des projets de recherche du Pr. Gaveau, chez le sujet sain.

La thèse débutera par la réalisation d'une revue de littérature sur les effets des troubles cognitifs sur le contrôle sensorimoteur. Une littérature en pleine expansion regroupant de multiples études à faible échantillon, et réalisées avec des protocoles et des populations variées, a été publiée depuis deux décennies. Aucune synthèse de cette littérature grandissante n'existe encore. Ce premier travail 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 les Pr. Gaveau, Pr. Manckoundia et Pr. Béjot (CPP OUEST III 2019-A01558-49). Des amendements seront réalisés tel que nécessaire. Nous réaliserons ces tests sur un échantillon de taille bien plus importante que ce qui a jusque-là été réalisé dans la littérature scientifique (le CMRR reçoit environ 280 nouveaux patients chaque mois), et utiliseront des méthodologies standardisées et de pointe. Des sous-groupes seront constitués 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 participants inclus dans cette recherche. À un stade très précoce du développement d'une pathologie neurodégénérative, les performances sensorimotrices peuvent rester inchangées, tandis que les mécanismes cérébraux sous-jacents sont modifiés pour compenser les détériorations causées par la maladie. (13). Pour apprécier ces possibles modifications cachées du contrôle sensorimoteur, nous réaliserons des mesures EEG permettant de caractériser les modifications corticales accompagnant les troubles neurocognitifs.

1. Olesen J et al. *Eur J Neurol.* 2012 Jan;19(1):155-62. **2.** Padovani A, Pilotto A. *Lancet Public Health.* 2020 Oct;5(10):e523. **3.** Sims et al. *JAMA.* 2023;330(6):512-527. **4.** Khan S et al. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-1125. **5.** Sabbagh MN et al. *Neurol Ther* 2017;6:83-95. **6.** Porsteinsson A.P et al. *J Prev Alzheimers Dis* 8, 371-386 (2021). **7.** Dong S et al. *Transl Neurodegener.* 2012 Sep 21;1(1):18. **8.** Villegas C, et al. *IUBMB Life.* 2022 Aug;74(8):763-779. **9.** Lin F et al. ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Cortex.* 2017 Jan;86:83-92. **10.** Bateman R.J et al. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(9):795-804. **11.** Lockett ES et al. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Sep 23;14(1):138. **12.** Albers, M.W et al. (2015), *Alzheimer's & Dementia*, 11: 70-98. **13.** Poirier G et al. *Geriatrics* 2021, 6, 33 **14.** Proske U, Gandevia SC. *Compr Physiol.* 2018 Jun 18;8(3):1157-1183 **15.** Blum KP et al. *PLOS Computational Biology.* 2017 13(9) **16.** Laprevotte J et al. *Sci Rep* 11, 299 (2021). **17.** Henning DA et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Dec;68:104372 **18.** David W. Franklin, Daniel M. Wolpert, *Neuron*, Volume 72, Issue 3, 2011, Pages 425-442, ISSN 0896-6273 **19.** Gaveau J et al. *Sci Adv.* 2021 Apr 7;7(15):eabf7800. **20.** Jin H. Yan, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 42, Issue 14, 2008, Pages 1203-1212, ISSN 0022-3956. **21.** Smolders C et al. *Hum Mov Sci.* 2010 Oct;29(5):809-19. **22.**

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

Équipement : systèmes d'analyse cinématique, électromyographique et électroencéphalographique acquis par financement région (30k€), ANR OPTIM-AGE (371k€) et ANR France-Relance (132k€)

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/la candidat/e doit avoir des connaissances/compétences dans le domaine du contrôle moteur, notamment en analyse cinématique et électromyographique du mouvement humain. Des compétences dans l'enregistrement et l'analyse électroencéphalographique du mouvement humain ainsi qu'une expérience de recherche avec des participants âgés seront également appréciées.

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

Les pathologies neurologiques, notamment les troubles neurocognitifs comme la maladie d'Alzheimer, sont un défi majeur en raison du vieillissement de la population. Deux enjeux clés existent : administrer les traitements à un stade précoce et adapter la prise en charge aux différentes formes cliniques. La maladie d'Alzheimer évolue en plusieurs sous-types, allant des troubles de la mémoire aux déficits sensorimoteurs, influençant les stratégies diagnostiques. Les études montrent que des changements cérébraux précèdent de 10 à 20 ans les symptômes cognitifs, et que des altérations sensorimotrices apparaissent 5 à 15 ans avant ces derniers. Les tests sensorimoteurs, plus sensibles que les méthodes classiques, pourraient donc détecter la maladie plus tôt, mais ce domaine reste peu exploré. Cette thèse vise à étudier les altérations sensorimotrices associées aux troubles neurocognitifs, en se concentrant sur l'acuité proprioceptive et le contrôle moteur. Le vieillissement entraîne une implication accrue des fonctions cognitives dans le contrôle sensorimoteur, et l'hypothèse est qu'un trouble neurocognitif altère cette adaptation. Le projet repose sur la collaboration entre l'INSERM CAPS et le CHU Dijon. Des patients âgés atteints de troubles neurocognitifs ainsi que des participants sains seront recrutés. Des technologies de pointe (capteurs de mouvement, électromyographie et EEG) seront utilisées pour évaluer diverses tâches motrices (pointage, marche, relevé de chaise). Trois études seront menées : une revue de littérature sur les liens entre cognition et contrôle sensorimoteur, une étude expérimentale avec des tests sensorimoteurs sur un large échantillon de patients du CHU Dijon, et une analyse EEG des processus cérébraux sous-jacents. Ce projet contribuera à mieux comprendre les altérations précoces des fonctions sensorimotrices dans les troubles neurocognitifs.

Neurological disorders, particularly neurocognitive disorders such as Alzheimer's disease, pose a major challenge due to the aging population. Two key issues exist: administering treatments at an early stage and adapting care to the different clinical forms. Alzheimer's disease progresses through several subtypes, ranging from memory impairments to sensorimotor deficits, influencing diagnostic strategies. Studies show that brain changes precede cognitive symptoms by 10 to 20 years and that sensorimotor alterations appear 5 to 15 years before these symptoms. Sensorimotor tests, which are more sensitive than traditional methods, could therefore enable earlier disease detection, but this field remains

underexplored. This thesis aims to study sensorimotor alterations associated with neurocognitive disorders, focusing on proprioceptive acuity and motor control. Aging leads to increased involvement of cognitive functions in sensorimotor control, and the hypothesis is that a neurocognitive disorder disrupts this adaptation. The project is based on a collaboration between INSERM CAPS and CHU Dijon. Elderly patients with neurocognitive disorders, as well as healthy participants, will be recruited. Cutting-edge technologies (motion sensors, electromyography, and EEG) will be used to assess various motor tasks (pointing, walking, chair rising). Three studies will be conducted: a literature review on the links between cognition and sensorimotor control, an experimental study with sensorimotor tests on a large sample of patients from CHU Dijon, and an EEG analysis of the underlying brain processes. This project will contribute to a better understanding of early sensorimotor function alterations in neurocognitive disorders.

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 ; troubles neurocognitifs ; proprioception ; cinématique ; électromyographie ; électroencéphalographie