

UNIVERSITÉ DE LILLE
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTÉ DE LILLE

Habilitation à Diriger des Recherches

Discipline : disciplines médicales et odontologiques, section 49 - Pathologie nerveuse et musculaire, pathologie mentale, handicap et rééducation (49.01 : neurologie)

**Action : l'interaction cognition-mouvement chez l'Homme comme
biomarqueur diagnostique et critère d'évaluation dans les
maladies neurologiques**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2024

par Céline Tard

JURY

Garant de l'habilitation : Pr Charlotte CORDONNIER

Rapporteurs :

Pr Marie-Anne COLLE

Pr Jean-Philippe CAMDESSANCHE,

Pr Pascal LAFORET (président du jury)

Examineur :

Pr Sylvie NGUYEN

Rapporteur interne : Pr Nicolas LEBEGUE

Equipe Troubles Cognitifs Dégénératifs et Vasculaires

Lille Neurosciences & Cognition (LiNCog) - U 1172

« Ceux qui aiment marcher en rangs sur une musique : ce ne peut être que par erreur qu'ils ont reçu un cerveau, une moelle épinière leur suffirait amplement. » (Albert Einstein)

« Je déteste les discussions, elles vous font parfois changer d'avis. » (Oscar Wilde)

Membres du jury

Garant de l'habilitation

Pr Charlotte CORDONNIER

PU-PH, Chef de service neurologie vasculaire CHU de Lille, chef de pôle adjoint Neurosciences et Appareil locomoteur, Ph.D, HDR, médecin neurologue, Université de Lille, U1172

Rapporteurs

Pr Marie-Anne COLLE

PU, Directrice de l'unité de recherche PAnTher et directrice scientifique et administrative d'APEX DMV, Ph.D, HDR, DESV-AP, ECVP dipl, ONIRIS NANTES ATLANTIQUE et INRAE

Pr Jean-Philippe CAMDESSANCHE,

PU-PH, Titulaire du CNU, directeur du site de Saint-Etienne, chef de service de neurologie du CHU de Saint-Etienne, chef du pôle Médecines spécialisées, Ph.D, HDR, médecin neurologue, neurophysiologiste, Université Jean Monnet Maison de l'université

Pr Pascal LAFORET (**président du jury**)

PU-PH, Neurologue APHP, coordinateur du centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, coordinateur du FHU PHENIX, « Excellence network for therapeutics in neuromuscular disorders » / « Réseau d'excellence pour la thérapeutique des troubles neuromusculaires », Ph.D, HDR, médecin neurologue, Université Paris-Saclay, Université Paris-Saclay, Inserm U582

Examineur

Pr Sylvie Nguyen

PU-PH, neuropédiatre CHU de Lille, Ph.D., HDR, médecin neuropédiatre, Université de Lille, ULR2694-METRICS

Rapporteur interne : Pr Nicolas LEBEGUE

PU (chimie thérapeutique), équipe "Brain Biology and Chemistry", Lille Neuroscience and Cognition, Ph.D., HDR, Université de Lille, UFR3S, Faculté de Pharmacie, Inserm UMR-S1172

Résumé en français

L'action est un comportement délibéré ou une série de mouvements physiques entrepris dans le but d'atteindre un certain objectif ou résultat. Il s'agit d'un processus intentionnel et observable par lequel les individus interagissent avec leur environnement pour atteindre des objectifs ou produire des résultats spécifiques. La marche est un processus physiologique complexe lorsqu'elle est utilisée comme un moyen de locomotion et non simplement en marche lancée en ligne droite comme on peut parfois l'étudier en conditions expérimentales. Elle devient dans ce contexte généralement un prototype d'action, nécessitant au niveau central l'intégration d'indices externes visuels, auditifs, proprioceptifs qui permettent de moduler les schémas moteurs pour adapter la posture, la vitesse, la direction du mouvement, en tenant compte des capacités propres du sujet pour garder l'équilibre et éviter la chute.

L'altération des capacités attentionnelles, notamment de priorisation des informations, retentit sur la capacité du sujet à inhiber des programmes moteurs inadaptés, par exemple dans le cas d'informations contradictoires (par exemple, feu piéton qui passe au vert et vélo qui arrive vite de la droite). En ce sens, l'initiation de la marche est particulièrement intéressante à étudier car elle est précédée d'ajustements posturaux anticipés, inconscients, enregistrables sur plateforme de force, qui permettent de mieux appréhender les différentes phases de préparation et de modulation du mouvement.

Dans la maladie de Parkinson où il existe une atteinte des noyaux gris centraux, les patients présentent des troubles de la marche, parfois paroxystiques, qui peuvent être aggravés ou améliorés par les stimuli environnementaux. L'attention portée, soit aux stimuli extérieurs, soit à la marche, module donc leur locomotion. J'ai participé à caractériser la manière dont les stimuli environnementaux modulent par le biais de réseaux attentionnels la locomotion. J'ai étudié ces aspects chez les sujets sains puis chez les patients parkinsoniens, avec ou sans enrayage cinétique à la marche. Les patients atteints de maladie de Parkinson présentaient des difficultés en flexibilité mentale et plus particulièrement en attention divisée pour ceux avec troubles de la marche.

J'ai ensuite pu définir à la fois chez les sujets sains et chez les patients parkinsoniens comment les ajustements posturaux anticipés reflétaient les différentes étapes de la focalisation attentionnelle et du couplage à l'activité motrice orientée.

Grâce à l'étude de l'interaction attention-locomotion (en couplant des tâches attentionnelles à de l'initiation du pas), nous avons pu démontrer que les ajustements posturaux anticipés étaient un marqueur sensible de l'attention chez les sujets sains : lorsque le processus de sélection du programme moteur est perturbé par des informations attentionnelles, la préparation motrice se modifie et s'allonge ; à l'inverse, une orientation visuo-spatiale congruente peut améliorer cette préparation motrice et la raccourcir. Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, cette préparation motrice est déjà altérée et l'ajout d'une tâche attentionnelle vient perturber encore plus les patients avec enrayages cinétiques en déclenchant une libération en boucle du programme moteur inadapté.

J'ai poursuivi l'étude des perturbations de la marche et du couplage attention-locomotion dans une pathologie neurologique du système nerveux central en cherchant à caractériser les bases neurales qui sous-tendaient cette altération de l'interaction attention-programmation motrice dans la maladie de Parkinson. L'analyse des régions cérébrales activées lors de la locomotion visuo-guidée chez ces patients a permis de confirmer l'implication de structures corticales attentionnelles. Un déséquilibre d'activation au sein du réseau pariéto-frontal a été mis en évidence avec des études d'imagerie métabolique. Chez les patients atteints de maladie de Parkinson, ce réseau est très utilisé pour compenser le déficit d'indigence interne et la perte de l'autonomisation de la marche. Par conséquent, la dépendance aux signaux environnementaux est accrue mais les patients peuvent avoir une détérioration des projections frontales prémotrices de ce réseau, expliquant la survenue d'enrayages cinétiques à la marche quand les informations à intégrer (visuelles, orientation spatiale, changement de cadence, priorisation attentionnelle...) sont divergentes ou trop complexes.

Après avoir démontré l'influence de l'attention sur la libération et la modulation de programmes moteurs, chez les sujets sains et dans des modèles pathologiques comme la maladie de Parkinson, je me suis intéressée à la modulation de la marche et de l'équilibre dans les modèles de pathologies du système nerveux périphérique, effecteur essentiel de la marche. Je co-encadre une thèse d'université spécifiquement sur les modifications de la posture dans les neuropathies démyélinisantes.

Au-delà des mécanismes de compréhension étiopathogéniques des troubles de la marche, j'ai l'objectif de pouvoir utiliser ces données comme des biomarqueurs cliniques, diagnostiques ou pronostiques sur la réponse à un traitement.

En effet, mon activité clinique s'est développée dans le domaine des maladies rares neuromusculaires, ce qui m'a permis de déployer ma thématique cognition-marche dans ce domaine. Mon activité de recherche se développe autour de ces axes marche-cognition dans différentes maladies neuromusculaires.

La première thématique s'articule autour de la maladie de Steinert, avec une meilleure description de l'atteinte cognitive, de l'atteinte motrice et des troubles de la marche. Ceci est développé sur des projets locaux (co-encadrement de la thèse d'université de Jean-Baptiste Davion, thèse de médecine de Margaux Lequeux, collaboration avec l'équipe de Nicolas Sergeant- équipe Alzheimer et tauopathies de l'U1172). Le registre que j'ai constitué DMVASCOG de plus d'une centaine de patients permet différents travaux, soit publiés soit en cours ou à venir : caractériser les troubles cognitifs dans la dystrophie myotonique de type 1 (1), étudier la cognition sociale de ces patients (2) et les liens avec leurs interactions sociales, définir les corrélats IRM de l'atteinte cognitive, étudier les biomarqueurs sériques (tauopathie, neurofilaments...). L'influence du diabète dans les troubles cognitifs de cette pathologie est également en cours d'étude, considérant notamment l'impact de l'insulinorésistance cérébrale. Le suivi à 5 ans (clinique, neuropsychologique et IRM) permettra également de poursuivre ces travaux sur un aspect prospectif et pronostique.

La deuxième pathologie sur laquelle j'ai l'intention d'appliquer mes thématiques de recherche est la maladie de Pompe. J'ai déjà publié sur le test de marche de 6 minutes (distance parcourue sur terrain plat en 6 minutes), critère principal d'évaluation des enzymothérapies dans cette myopathie métabolique, en montrant qu'il dépendait en partie de l'adaptation cardiaque à l'effort et de l'hypoventilation alvéolaire (99). D'autres travaux sont en cours pour mieux caractériser cet outil d'évaluation, qui constitue encore non seulement le critère des essais thérapeutiques mais qui est également considéré comme un outil d'échec de traitement pour proposer un switch. Par exemple, on pourrait proposer d'évaluer les paramètres de marche en conditions écologiques (marche réelle au quotidien, grâce à des semelles connectées) et de les comparer avec les données du test et surtout aux plaintes fonctionnelles des patients, pour essayer de mieux comprendre le fossé qu'on peut observer parfois entre l'amélioration objective du test de marche de 6 min et l'absence d'amélioration ressentie par le patient. Il paraît essentiel aussi de déterminer les parts respectives de la peur de tomber et de la kinésiophobie liée aux lombalgies qui grèvent les performances. D'autres biomarqueurs devront être évalués, pour en faire des critères théranostiques, en intégrant possiblement d'autres outils comme de l'imagerie musculaire, de la mesure objective d'atteinte axiale etc... Un travail collaboratif avec des équipes précliniques est également envisagé.

Enfin, le modèle des neuropathies périphériques permet également de développer deux axes de recherche. D'abord, on peut espérer travailler sur la qualité de biomarqueurs posturaux ou de marche pour déterminer le meilleur critère d'évaluation des essais thérapeutiques dans les neuropathies et de suivi. En ce sens, des études nationales (pour augmenter l'effectif en maladies rares) avec des biomarqueurs plus simples (vitesse de marche, outils connectés...) devront être menées et j'ai l'intention de les proposer (PHRC ?).

Le second axe est plus fondamental, physiopathologique pour mieux comprendre les liens entre troubles de la marche et rôle attentionnel dans cette population, avec l'arrière-pensée de pouvoir personnaliser les techniques rééducatives pour limiter le risque de chute. Ainsi, j'ai le projet d'analyser les enregistrements d'initiation du pas déjà réalisés en condition d'attention sélective chez deux groupes de patients avec neuropathies démyélinisantes (PIDC et CMT). Selon les premiers résultats, on pourra aller plus loin en ajoutant l'étude des mécanismes attentionnels corticaux en EEG (master 2 à venir) ou en manipulant le rôle de l'attention visuo-spatiale, de l'anxiété, de la peur de tomber..., par exemple avec un écran immersif (collaborations avec Cédric Bonnet, UMR 9193 - Sciences cognitives et sciences affectives – SCALAB).

Titre en anglais

Action: The Cognition-Movement Interaction in Humans as a Diagnostic Biomarker and Outcome in Neurological Diseases

Résumé en anglais

Action is a deliberate behavior or series of physical movements undertaken with the aim of achieving a certain goal or result. It is an intentional and observable process through which individuals interact with their environment to reach objectives or produce specific outcomes. Gait is a complex physiological process when used as a means of locomotion and not simply walking in a straight line as sometimes studied in experimental conditions. In this context, it generally becomes a prototype of action, requiring at the central level the integration of external visual, auditory, and proprioceptive cues that allow modulation of motor patterns to adapt posture, speed, and direction of movement, considering the subject's own capabilities to maintain balance and avoid falling.

The alteration of attentional capacities, particularly in prioritizing information, affects the subject's ability to inhibit inappropriate motor programs, such as in the case of contradictory information (for example, a pedestrian light turning green and a bicycle approaching quickly from the right). In this sense, the initiation of walking is particularly interesting to study because it is preceded by anticipatory, unconscious postural adjustments that can be recorded on a force platform, allowing a better understanding of the different phases of preparation and modulation of movement.

In Parkinson's disease, where basal ganglia are damaged, patients exhibit gait disorders, sometimes paroxysmal, which can be worsened or improved by environmental stimuli. The attention paid to either external stimuli or walking itself thus modulates their locomotion. I have participated in characterizing how environmental stimuli modulate locomotion through attentional networks. I studied these aspects in healthy subjects and then in Parkinsonian patients, with or without freezing of gait. Patients with Parkinson's disease had difficulties in mental flexibility, particularly in divided attention for those with gait disorders.

I was then able to define how anticipatory postural adjustments reflected the different stages of attentional focus and coupling to goal-oriented motor activity in both healthy subjects and Parkinsonian patients. Through the study of attention-locomotion interaction (by coupling attentional tasks with step initiation), we demonstrated that anticipatory postural adjustments were a sensitive marker of attention in healthy subjects: when the process of motor program selection is disrupted by attentional information, motor preparation is altered and lengthened; conversely, congruent visuo-spatial orientation can enhance this motor preparation and shorten it. In patients with Parkinson's disease, this motor preparation is already impaired, and adding an attentional task further disrupts patients with freezing of gait by triggering a loop release of the inappropriate motor program.

After studying gait disturbances and the attention-locomotion coupling in a central nervous system neurological disorder, I sought to characterize the neural bases underlying this alteration in the attention-motor programming interaction in Parkinson's disease. The study of brain regions activated during visually-guided locomotion in these patients confirmed the involvement of attentional cortical structures. An activation imbalance within the parieto-frontal network was revealed through metabolic imaging studies. In patients with Parkinson's disease, this network is heavily utilized to compensate for the internal cueing deficit and the loss of autonomous gait. Consequently, dependency on environmental signals is increased, but patients may experience deterioration of premotor frontal projections of this network, explaining the occurrence of kinetic freezing during walking when the information to be integrated (visual, spatial orientation, cadence change, attentional prioritization...) is divergent or too complex.

After demonstrating the influence of attention on the release and modulation of motor programs in both healthy subjects and pathological models such as Parkinson's disease, I became interested in the modulation of walking and balance in models of peripheral nervous system disorders, an essential effector of gait. I co-supervise a university thesis specifically on postural changes in demyelinating neuropathies.

Beyond understanding the etiopathogenic mechanisms of gait disorders, my goal is to use these data as clinical, diagnostic, or prognostic biomarkers of treatment response. Indeed, my clinical activity has developed in the field of rare neuromuscular diseases, which has allowed me to expand my cognition-walking theme in this area. My research activity develops around three axes.

The first axis aims at better characterizing the clinical phenotypes of rare diseases with neurological expression, with a better description of cognitive impairment, motor impairment, and gait disorders. This is developed on local projects (co-supervision of Jean-Baptiste Davion's university thesis on cognitive disorders in Steinert disease, FHU VasCOG) or national projects (FHU Phenix, FILNEMUS network). The DMVASCOG registry I established allows various works, either published or in progress or forthcoming: characterizing cognitive disorders in type 1 myotonic dystrophy, studying the social cognition of these patients and the links with their social interactions, defining the MRI correlates of cognitive impairment, studying serum biomarkers (tauopathy, neurofilaments...). The influence of diabetes on cognitive disorders in this pathology is also being studied, notably considering the impact of cerebral insulin resistance (cohort of 132 patients). The 5-year follow-up (clinical, neuropsychological, and MRI) will also allow further prospective and prognostic studies.

The second axis is the development and validation of biomarkers, both diagnostic in neuromuscular diseases (neurophysiological, biological, connected tools...), in connection with the themes of the U1172 research team I belong (Cognitive, Degenerative, and Vascular Disorders Team led by Prof. David Devos).

The third axis is therapeutic trials, in which I regularly represent the Lille University Hospital Center, allowing the evaluation of treatment response in these rare neuromuscular diseases. In this field, the choice of evaluation criteria is a crucial issue, and the role of biomarkers (cognitive and motor) is paramount. I was able to demonstrate, for example, that the 6-minute walk distance, the main evaluation criterion of enzyme therapy in Pompe disease, partly depended on cardiac adaptation to effort and alveolar hypoventilation. Other studies are underway to better characterize this evaluation tool, which is once again the criterion for therapeutic trials but is also considered a tool for treatment failure to propose a switch. This axis is also developed in national or international projects (ANR PROGRESS, DOMYA trial...) and works on facioscapulohumeral muscular dystrophy (ANR PROGRESS). My field of expertise now focuses on the study of biomarkers in neuromuscular diseases, particularly those reflecting the gait-cognition interaction, such as clinical data, movement quantification, functional evaluation (connected tools), imaging or neurophysiology data.

Mots clés en français : attention, cognition, marche, mouvement, initiation du pas, maladies neuromusculaires

Mots clés en anglais : attention, cognition, gait, movement, step initiation, neuromuscular disorders

Intitulé et adresse de l'unité ou du laboratoire où la thèse a été préparée :

U1172, Troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires, Lille (Université Lille 2 - Faculté de Médecine - pôle recherche- Département de Pharmacologie Médicale- 1, place de Verdun- 59045 Lille Cedex)

Liste des abréviations des termes anglais

- APA: anticipatory postural adjustment
- CoP: centre of pressure
- CPGs: central pattern generators
- EMG: electromyography
- ERD: event-related desynchronisation
- ERP: event-related potential
- ERS: event-related synchronisation
- FAB: Frontal Assessment Battery
- FoG: freezing of gait
- LEDD: levodopa equivalent daily dose
- MBS: maximum backward shift
- MDRS: Mattis Dementia Rating Scale
- MLS: maximum lateral shift
- MMSE: Mini Mental State Examination
- OO: orbicularis oculi
- PD: Parkinson's disease
- RT: reaction time
- SCM: sternocleidomastoid
- SD: standard deviation
- SWS: stand-walk-sit Test
- T₀: the onset of the backward CoP displacement
- TA: tibialis anterior
- UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Liste des abréviations utilisées en français

- APA : ajustement postural anticipé
- CdP : centre de pression
- DLE : désynchronisation liée à l'événement
- EMG : électromyogramme
- FEF : *frontal eye field* (champ oculomoteur frontal)
- FoG : enrayage cinétique à la marche ou "*freezing*" de la marche
- FRAA : formation réticulée activatrice ascendante
- GSM : générateurs spinaux médullaires
- LEDD : dose équivalente de levodopa journalière
- MDRS: Mattis Dementia Rating Scale
- MMSE : Mini Mental State Examination
- PM : prémoteur
- ROI : région d'intérêt
- SCP : stimulation cérébrale profonde
- SLE : synchronisation liée à l'événement
- TA : tibiaux antérieurs
- TR : temps de réaction
- UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- VCN : Variation Contingente Négative

Table des matières

La marche comme un prototype d'action	11
Définition de l'action	11
Marche physiologique et ajustements posturaux anticipés (APA)	11
Marche : niveaux spinal et supraspinal	11
Marche « accidentée » : niveaux corticaux	12
Rappel sur les APA en initiation de la marche	13
Bases neurales centrales des APA	14
Brève introduction à la double tâche, principes de priorisation	15
Modèle des filtres attentionnels	15
Mémoire de travail, attention et fonctions exécutives : modèles de Shallice et Baddeley	16
Modèle de Van Zomeren et Brouwer	16
Outils personnels développés : batterie informatisée et paradigme « oddball » auditif	16
Les modèles pathologiques centraux	17
Les APA du patient parkinsonien, hypothèses dans l'enrayage cinétique à la marche (freezing of gait : FoG)	17
FoG et attention	18
Modulation centrale attentionnelle de la marche	19
Modulation chez le sujet sain : Les APA d'initiation de la marche comme biomarqueur des liens attention-préparation motrice	20
Modulation chez le patient parkinsonien	23
Définition de l'atteinte attentionnelle dans la MP, avec ou sans FoG	23
Modulation attentionnelle de l'initiation du pas dans la MP	26
Atteinte cognitive dans la maladie de Steinert	31
Transition : étude des modèles neuromusculaires	34
Modulation périphérique de l'initiation de la marche	34
La marche comme biomarqueur	37
Projets de recherche	40
La maladie de Steinert	40
Les neuropathies périphériques	41
La maladie de Pompe	41
La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH)	42
La myasthénie auto-immune	43
Le syndrome de risque cognitivomoteur	43
Références bibliographiques	45
CV détaillé et liste des publications	55

La marche comme un prototype d'action

Définition de l'action

L'action fait référence à un comportement délibéré ou une série de mouvements physiques entrepris dans le but d'atteindre un certain objectif ou résultat. Elle comporte différentes dimensions :

1. l'intention et le choix : impliquant le contrôle exécutif
2. le comportement observable (mouvements physiques, paroles ou même des expressions faciales) avec une dynamique temporelle
3. le contexte : facteurs environnementaux, sociaux, émotionnels ou culturels qui influencent pourquoi et comment une action est entreprise
4. les conséquences : avec notion de rétrocontrôle / modulation de l'action future. Ceci renvoie bien sûr à la notion d'apprentissage

On peut étudier les paramètres biomécaniques posturaux et de locomotion, soit au moment spécifique de l'initiation du pas (dans diverses conditions de double tâche) soit en observant la locomotion visuo-guidée. Les enregistrements cinématiques et cinétiques peuvent être réalisés à partir d'un système d'analyse tridimensionnelle du mouvement avec plates-formes de force intégrées mais également sur un tapis roulant avec bandes scotchées pour de la marche visuo-guidée. On peut également utiliser des marqueurs corticaux (EEG) pour étudier la perception des stimuli envoyés pour moduler la marche ou son initiation. En ce sens, la marche et l'initiation du pas sont d'excellents outils d'évaluation de l'action, à la fois dans les modèles neurologiques centraux et périphériques.

Marche physiologique et ajustements posturaux anticipés (APA)

Marche : niveaux spinal et supraspinal

Le réseau locomoteur se divise en plusieurs niveaux : supraspinal et spinal (3,4). La marche automatique rythmique est sous-corticale (5), via les générateurs spinaux de la marche (GSM), intégrant des afférences sensibles et soumis à une régulation par des afférences du tronc cérébral. Ainsi a lieu la **synergie locomotrice basique**, par une activation séquentielle des motoneurons et groupes musculaires qui prennent part au mouvement (6). En amont, le programme locomoteur est soumis à une inhibition au niveau des régions locomotrices mésencéphalique (RLM) et diencéphalique (RLD) de telle sorte que, chez les quadrupèdes, la stimulation à intensités croissantes de la RLM/RLD provoque le pas, le trot et le galop (7). Les noyaux gris centraux (NGC), affinent quant à eux la sélection du programme moteur de marche.

Lorsque la marche est plus complexe (pas seulement automatique donc), les structures corticales et sous-corticales sont mises en jeu pour la programmation locomotrice. En effet, il faut alors prendre en compte les afférences vestibulaires pour un meilleur contrôle postural et visuelles nécessaires pour déterminer la direction de la marche. Le cervelet joue un rôle dans la coordination motrice avec deux efférences principales sur les GSM pour adapter au mieux le programme moteur sélectionné (modulation des « *limb controllers* ») et supra-spinale pour

réévaluer la sélection du programme moteur (7). Lors de perturbations (lorsque des afférences visuelles ou proprioceptives imposent une adaptation du programme locomoteur basique), d'autres structures interviennent, soit le cortex moteur primaire (M1) via le tractus pyramidal cortico-spinal soit les aires motrices associatives via le cortex PM.

Pour contrecarrer les perturbations environnementales, il peut exister un contrôle réflexe, comme nous l'avons mis en évidence chez des sujets sains jeunes avec la survenue de pré-ajustement posturaux anticipateurs (APA) lors de stimuli auditifs sursautant (8). Chez le chat, les ajustements posturaux réactionnels ont été étudiés par des enregistrements intracérébraux des neurones du tractus pyramidal (9,10). Dans les expériences menées, un chat devait marcher sur une échelle horizontale. Lorsqu'un des barreaux était mal fixé, les auteurs observaient une augmentation d'activité de certains neurones du tractus pyramidal avec une **réponse de courte latence (20 msec)**, suggérant qu'une **population de neurones pyramidaux** est impliquée dans la **correction de la marche selon les afférences sensibles**. De manière analogue, il a été retrouvé une modification du pattern d'activation des neurones du tractus pyramidal en cas de majoration de la masse du chat et donc de modification du programme moteur (11). Une modulation du programme locomoteur directement par activation de certains neurones pyramidaux est également observée lors de la présentation d'obstacles ou de l'indication de la longueur de pas, les signaux visuels modifiant donc l'activité des neurones du tractus pyramidal (12), avec des résultats équivalents chez le singe lors de mouvements des membres supérieurs guidés par des indices visuels (13). Ainsi, la modulation du programme moteur se fait sur la **voie cortico-spinale**, en fonction des afférences visuelles, auditives ou proprioceptives, avec une libération réflexe au niveau du tronc cérébral ou une modulation du programme moteur au niveau cortical (M1).

Marche « accidentée » : niveaux corticaux

Des études réalisées chez l'Homme sain mettaient en effet en évidence l'existence de **deux réseaux locomoteurs différents**. La Fougère *et al.* (14) ont comparé le pattern d'activation en IRM fonctionnelle de marche imaginaire à celui d'une TEP au [¹⁸F]-FDG d'activation par de la marche réelle à vitesse constante, chez 16 sujets sains d'une soixantaine d'années. Un **réseau commun locomoteur** était retrouvé comprenant les aires sensorimotrices primaires (gyri pré et post centraux), les aires prémotrices (cortex frontal médial et supérieur), les aires visuelles associatives (precuneus, cuneus, gyrus occipital moyen), le cervelet, le toit ponto-mésencéphalique, les aires parahippocampiques (gyri parahippocampal, fusiforme et lingual) et une désactivation des aires corticales vestibulaires (lobule pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur). Néanmoins, il existait des **différences au profit d'une activation de l'AMS et des NGC lors de la marche imaginaire**. Les auteurs soulevaient la différence méthodologique avec des tests de marche différents : vitesse constante à 1,10 m/sec pendant 10 minutes en réel vs blocs de 20 sec en imaginaire avec initiation, marche à 1m/sec et même course à 2m/sec. La marche simple à vitesse constante utiliserait un circuit direct via M1 alors que la marche accidentée utiliserait un circuit indirect via les NGC (AMS-NGC-RLM-GSM) comme illustré Figure 3.

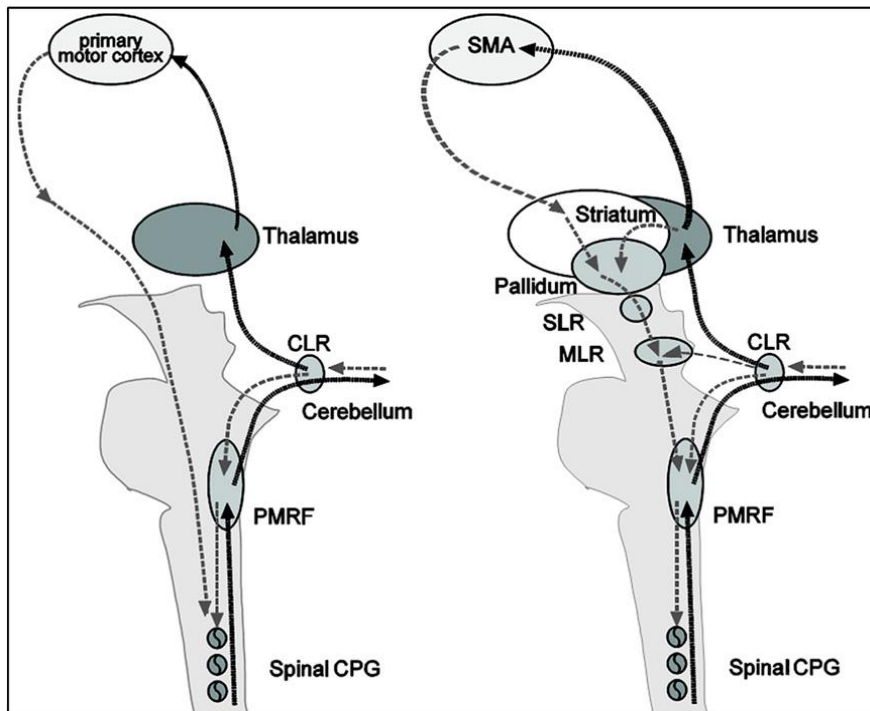


Figure 1 : d'après La Fougère *et al.* (2010), circuits locomoteurs direct et indirect. Chez le sujet sain, quand les informations externes guidant la marche sont complexes, les projections du réseau sensori-moteur ne se limitent plus au cortex moteur primaire, mais à l'AMS et aux noyaux du tronc cérébral (RLM) via le circuit indirect. Les NGC permettraient en ce cas d'affiner la sélection du programme locomoteur en fonction des informations extérieures.

La marche "contrariée" est testée par exemple lors de la réalisation la « *FoG trajectory* » (15) dans la maladie de Parkinson : parcours de marche standardisé où tous les facteurs de provocation habituelle de *freezing* sont testés (initiation de la marche, passage étroit, arrêt, demi-tours, double tâche).

Rappel sur les APA en initiation de la marche

Avant l'initiation du pas, une préparation posturale est nécessaire. L'adaptation de la posture permet non seulement de préserver l'équilibre mais également d'initier le mouvement (16,17). On sait notamment que de l'amplitude et de la durée des APA dépend la vitesse du premier pas, grâce à la capacité posture-cinétique (18). Les APA peuvent être étudiés au moyen du déplacement du centre des pressions (CdP), barycentre des forces de réaction au sol. Comme on peut le voir dans la Figure 1, lors de l'initiation d'un pas vers la droite, il existe d'abord un déplacement du CdP vers l'arrière et vers la jambe oscillante, jusqu'au décolllement du talon puis un balancement latéral vers la jambe d'appui jusqu'au décolllement des orteils où la phase de préparation posturale proprement dite se termine pour laisser place à la phase d'exécution du pas, avec donc une avancée, de l'arrière vers l'avant, du CdP.

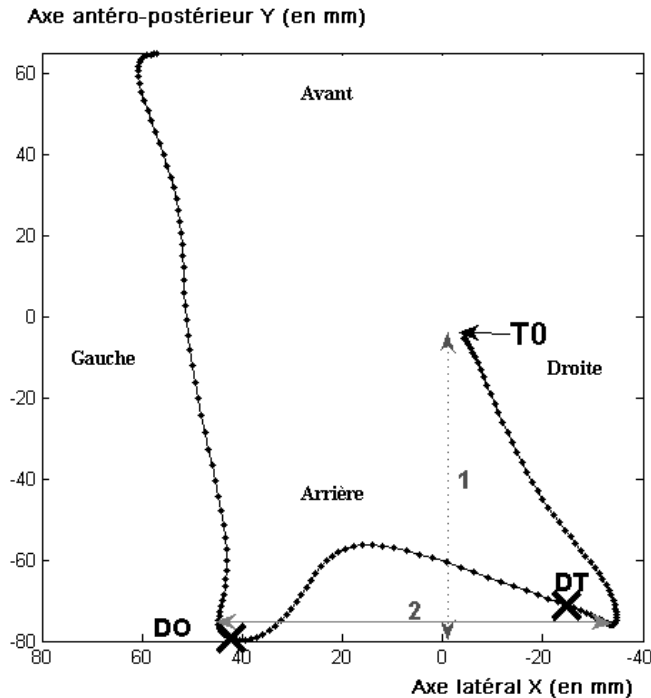


Figure 2 : APA lors de l'initiation d'un pas avec la jambe droite. Le CdP se déplace d'abord en arrière vers la jambe oscillante marquant le début de l'APA (T0) puis effectue un balancement latéral vers la jambe d'appui après le décollement du talon (DT). Enfin, il avance lors de l'initiation du pas, après le décollement des orteils (DO). L'amplitude maximale antéro-postérieure (AP) est notée « 1 », l'amplitude maximale latérale est notée « 2 ».

Les APA peuvent être étudiés également par analyse de la contraction musculaire en électromyographie. Brénière et Do (19) ont décrit la mise en jeu séquentielle des muscles posturaux dans les APA lors de l'initiation de la marche, qui débute par une inhibition de l'activité des muscles soléaires antigravitaires. Ensuite, 90 à 140 ms après, les forces de pression débutent leur variation, de manière contemporaine à la contraction des muscles tibiaux antérieurs (TA).

Bases neurales centrales des APA

Pour ce qui est des bases neurales des APA, il existe donc une participation corticale lors des phases de planification et programmation du mouvement volontaire (qu'il soit commandé ou déclenché) comme le montrent les potentiels corticaux de préparation du mouvement (20). Au contraire, le **mouvement automatique** est uniquement régi par un contrôle sous-cortical, avec le déclenchement de boucles réflexes en réponse à des stimuli. L'initiation de la marche pourrait dans certains cas également être réflexe, automatique, sans contrôle cortical, comme l'illustre l'effet « *start react* » (21). L'effet « *start react* » consiste en la diminution du temps de réaction (TR) à un stimulus lorsqu'un stimulus de haute intensité entraînant une réaction de sursaut ou équivalente est appliqué simultanément. Rappelons que le sursaut est une réponse réflexe, qui naît au niveau du tronc cérébral, dans la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA), entraînant une contraction musculaire rapide, de proche en proche, des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, orbiculaires oculi puis des muscles du tronc et des membres (22). En appliquant ce stimulus sursautant à différentes latences par rapport au stimulus impératif, il est possible de moduler les APA de l'initiation de la marche même lorsque le stimulus était présenté jusqu'à

1,4 seconde avant le stimulus impératif (23). Des délais aussi longs laissent le temps d'une intégration corticale et d'une modulation probablement à un niveau supraspinal.

La combinaison de ces deux types d'initiation de la marche laisse à penser qu'il peut exister dans certaines cas de situations réflexes une initiation de la marche sous-corticale, à boucle rapide, mésencéphalique et spinale, comme dans le modèle du chat spinal ou décortiqué (5). Néanmoins, dans d'autres situations, notamment lorsqu'un stimulus préparatoire permet de mettre en jeu l'attention, un contrôle central de l'initiation de la marche est possible et il a été démontré qu'un signal cortical est nécessaire pour ce déclenchement (24).

Il a été démontré l'implication de structures sous-corticales et notamment de la formation réticulée dans la modulation de ces APA. En effet, un stimulus sonore de forte intensité - pouvant induire une réaction de sursaut ("*startle*") au moment d'un signal indiquant au sujet d'initier le pas (Go) ou dans la seconde précédant le signal de Go- provoque une diminution du TR, une diminution de la durée et une modulation de l'amplitude des APA (23). Se posait la question d'une possibilité de moduler les APAs par une modification des capacités attentionnelles : l'étude de MacKinnon (23) est en faveur d'un contrôle essentiellement sous-cortical des APA en mode déclenché. Ceci est étayé par le fait que l'application d'une stimulation magnétique corticale unique (qui bloque l'activation des aires motrices et prémotrices) ne modifie pas la mise en place des APA si elle est appliquée avant ou au moment du signal de Go. Ceci n'est toutefois pas établi en condition auto-commandée quand le sujet décide d'initier seul le premier pas où la stimulation inhibitrice de la région de l'AMS modifie la préparation du pas (25). Un signal cortical est nécessaire pour ce déclenchement (24). En effet un potentiel pré-moteur ("*Bereitschaftspotential*") qui précède les APA est enregistré sur les aires motrices et prémotrices. Il existerait ainsi un contrôle cortical, en rapport avec le système des ganglions de la base, qui est impliqué dans la sélection de programmes moteurs impliquant à la fois la posture mais également les activités locomotrices (pour revue, Grillner et al., (26)).

Qu'il s'agisse des APA (donc de la préparation posturale) ou de la marche (donc de l'équilibre dynamique), le cortex et les structures sous-corticales (dont les NGC) sont donc impliqués. Il nous a donc paru important initialement de mieux définir les bases neurales des structures impliquées dans la locomotion et dans le contrôle attentionnel de la locomotion pour tenter de moduler leur fonctionnement.

Brève introduction à la double tâche, principes de priorisation

Le concept d'attention a été soumis à plusieurs théories cognitivistes. Nous allons ici résumer quelques axes de recherche, nécessaires à la compréhension de cette problématique.

Modèle des filtres attentionnels

Les modèles de filtres attentionnels, comme celui de Broadbent (27), sont basés sur la limitation des ressources attentionnelles. Ainsi, pour surmonter les limites des capacités attentionnelles, il convient d'interposer des filtres dans le traitement de l'information. L'attention, dans cette conception, n'est pas un processus mais un simple état qui permet de prioriser les stimuli pour leur allouer des ressources différentes. C'est sur ce modèle que sont basés les paradigmes de double tâche, où l'allocation de ressources attentionnelles à une seconde tâche diminue les ressources allouables à la première tâche. Ainsi, lors de la marche, les sujets âgés seraient

capables d'adopter une stratégie de priorisation de l'équilibre (« *first posture* ») dans les situations de tâches multiples, alors même que cette stratégie serait défailante dans certaines pathologies du système nerveux central, comme la maladie de Parkinson (MP), augmentant le risque de chutes (28).

Mémoire de travail, attention et fonctions exécutives : modèles de Shallice et

Baddeley

Mais l'attention est également capable de moduler son orientation en fonction des connaissances antérieures et de l'objectif fixé (29), interférant ainsi avec la prise de décisions (interaction avec les fonctions exécutives via la mémoire de travail). L'attention est dans cette conception davantage un **processus** qu'un état, qui permet de modifier la qualité cognitive des objets sur lesquels elle s'exerce. Ainsi, dans le modèle de Shallice et Burgess (30), lors d'activités routinières, sur-apprises, habituelles de la vie quotidienne, des schémas d'action routiniers peuvent être mis en place **de manière automatique** via des liens directs entre les structures perceptives et les systèmes effecteurs des programmes d'action. Lorsque cela est nécessaire, un gestionnaire de conflits **semi-automatique** gère d'éventuelles compétitions entre différentes routines. Par contre, pour les situations nouvelles et complexes, une **supervision attentionnelle** est requise permettant la prise de décisions, la correction d'erreurs ou la génération de nouvelles réponses. Le système attentionnel superviseur est un équivalent de l'administrateur central du modèle de la mémoire de travail de Baddeley (31).

Modèle de Van Zomeren et Brouwer

Actuellement, le modèle de Van Zomeren et Brouwer (32) est largement utilisé en psychologie, en raison de son approche pragmatique des processus attentionnels. Ce modèle regroupe ces processus en deux grands domaines : l'un représentant l'aspect "**intensité**" avec la vigilance et l'attention soutenue et l'autre, la "**sélectivité**" attentionnelle avec l'attention focalisée et divisée. L'attention soutenue est mise en place dans des tâches monotones, de longue durée, quand le flux d'informations est rapide ce qui nécessite, contrairement à la vigilance, un traitement actif continu de la part du sujet. La sélectivité, quant à elle, permet d'ignorer un stimulus non pertinent. Au sein de la sélectivité, on distingue l'attention focalisée qui se concentre sur une seule dimension du stimulus (couleur, taille, forme...) et l'attention divisée qui doit tenir compte d'au moins deux dimensions pertinentes.

Au-dessus de ces axes d'orientation de l'attention, on retrouve également un système de supervision attentionnelle utile lors de situations non automatisées, complexes, nouvelles ou conflictuelles.

Outils personnels développés : batterie informatisée et paradigme « oddball »

auditif

Comme le soulignent Yogeve *et al.* (33), il est nécessaire de disposer d'une méthode qui permette de quantifier la charge attentionnelle afin de pouvoir comparer les différents résultats obtenus. Il faut également que la tâche attentionnelle soit simple et équitable pour tous les individus (à la différence par exemple des tâches de calcul mental ou de fluences verbales).

Nous avons développé une batterie informatisée standardisée (34,35), qui permet de tester spécifiquement différents niveaux attentionnels, en référence au modèle de Van Zomerén et Brouwer (32). La procédure informatique a été développée, en l'adaptant afin que la participation motrice soit minimale et identique pour toutes les épreuves (36). La batterie était constituée de cinq épreuves randomisées, précédées d'une phase d'apprentissage : temps de réaction (TR) simple, épreuve de « *Go-no go* », de focalisation, de division et de flexibilité mentale.

Le paradigme *oddball* et le potentiel évoqué endogène P300 qu'il génère semblait particulièrement adaptés à notre étude du couplage attention-locomotion. En effet, l'amplitude de l'onde P300 peut être un moyen simple de quantifier l'allocation des ressources attentionnelles mises en jeu. Il s'agit d'un potentiel de longue latence lié à l'événement, obtenu au moyen d'un paradigme *oddball*, par exemple auditif, où plusieurs stimuli sont présentés dans un ordre aléatoire avec une occurrence différente. La consigne est de reconnaître le stimulus rare cible, par exemple en appuyant sur un bouton. L'onde P300 est multimodale, c'est-à-dire qu'elle peut être évoquée par plusieurs modalités sensorielles : visuelle, tactile et auditive (37). Le temps de latence de cette onde P300 est d'environ 300 ms, ce qui correspond au temps d'évaluation du stimulus, alors que son amplitude reflète l'intensité des ressources attentionnelles mises en œuvre au cours d'une tâche (38). Kolev *et al.* (39) ont montré que l'onde P300 auditive était présente dans deux types de conditions d'enregistrement : passive et lors d'une tâche d'écoute. Elle est néanmoins plus ample en condition de tâche par rapport à la condition d'écoute passive, rendant compte de la variabilité de son amplitude selon le niveau de charge attentionnelle. On peut complexifier la tâche en intercalant un stimulus inattendu, non cible et rare (discordant) dans un paradigme *oddball* traditionnel (40) ce qui permet de moduler l'intensité de l'attention en plus de sa sélectivité. La topographie de l'onde P300 est centro-pariétale (41), avec des générateurs au niveau de l'hippocampe pour la comparaison du stimulus avec la mémoire de travail et au niveau du cortex associatif pariétal pour l'orientation de l'attention (42).

Partant des liens entre attention et motricité dans la MP, il nous a paru pertinent d'évaluer comment les stimuli environnementaux peuvent modifier la préparation ou l'exécution du mouvement. Ainsi, nous nous sommes appuyés sur le modèle de l'initiation de la marche, classiquement pourvoyeuse de d'enrayage cinétique à la marche (« *freezing of gait* » : FoG) (43). Cette initiation peut être étudiée notamment grâce aux ajustements posturaux anticipés (APA).

Les modèles pathologiques centraux

Les APA du patient parkinsonien, hypothèses dans l'enrayage cinétique à la marche (freezing of gait : FoG)

Les APA sont perturbés dans la maladie de Parkinson (MP) (44) : leur durée est augmentée et leur amplitude est diminuée, avec une restauration partielle grâce au traitement par levodopa (45). Jacobs *et al.* (46) ont étudié l'adaptation posturale de parkinsoniens qui présentaient un FoG en réaction à un mouvement d'une plateforme de force¹. Ils ont trouvé des ajustements

¹ Dans leur revue, Maki *et al.* (47) distinguent les réponses posturales automatiques (APR : « *automatic*

posturaux multiples de manière plus fréquente chez ces patients que chez les contrôles, et même une absence d'ajustements posturaux dans certains cas. Des ajustements posturaux multiples ou déficients pourraient donc être une des causes du phénomène de FoG lors de l'initiation de la marche. De plus, les APA multiples existent également chez le sujet jeune sain lors de situations de double tâche (48). Une autre hypothèse, formulée par les auteurs, est que le FoG pourrait naître d'un échec du couplage du système qui génère les APA d'une part (aire motrice supplémentaire (AMS), noyaux gris centraux (NGC)) et de celui qui génère la marche d'autre part (cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), aire motrice primaire (M1)) (49,50). Pour les relais plus bas situés, notamment au niveau de la région locomotrice mésencéphalique (RLM), les données sont plus incertaines chez l'Homme, avec un rôle préférentiel du noyau cunéiforme (NC) pour la marche et du NPP pour la posture (49).

Les réseaux corticaux et cortico-sous-corticaux impliqués dans la marche du patient parkinsonien et leur découplage fonctionnel ont été caractérisés.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) ont des signes cliniques cardinaux moteurs (akinésie, rigidité, tremblement de repos et troubles de posture et de la marche) en rapport avec l'atteinte des boucles striato-corticales, motrices, mais présentent également des difficultés cognitives (51,52), probablement de part l'atteinte des boucles limbiques et cognitives (53). La marche notamment, est typiquement ralentie, à petits pas, avec une augmentation de la phase de double appui et un défaut de ballant du bras (54). On observe chez certains patients des phénomènes paroxystiques survenant dans ce contexte d'anomalies de la marche « continue », surtout un enrayage cinétique à la marche (52 % des cas à 8 ans (55)). Cet enrayage cinétique est aussi appelé "*freezing of gait*" (FoG), en lien avec les symptômes: les patients décrivant classiquement le phénomène « comme si les pieds étaient gelés ». Giladi et Nieuwboer (43) ont défini le FoG en 2008 comme une incapacité à marcher, brève, brutale et intermittente qui peut retarder l'initiation de la marche ou l'interrompre.

FoG et attention

Les troubles de la marche dont le FoG, varient de manière classique avec l'attention, qu'il s'agisse du fait de s'arrêter en double tâche ("*stops walking when talking*", non spécifique de la MP (56)) ou du paradoxe du FoG défini par son amélioration avec la concentration sur la marche (au cabinet du neurologue par exemple ou lorsque le patient s'aide de bandes visuelles au sol qui augmentent la longueur du pas) qui s'oppose à son déclenchement lors de situations où l'attention est sollicitée sur une autre tâche à accomplir (par exemple, il peut être déclenché par le passage d'un feu piéton au vert si le patient doit traverser).

Des études ont précisé cette impression clinique d'un rôle tantôt bénéfique tantôt délétère de la mise en charge attentionnelle sur le FoG. En effet, celui-ci survient classiquement au démarrage, au demi-tour et lors de modifications environnementales (15,57,58). Néanmoins, il peut également être amélioré par des stimuli auditifs rythmiques, comme un métronome ouvrant la voie à de nouvelles techniques de rééducation (59) ou par observation de la marche filmée incitant à proposer une thérapie cognitivo-comportementale (60).

postural response »), survenant 80 à 140 ms après la perturbation de l'équilibre des APA : en l'absence d'APA, les réponses posturales sont plus rapides au prix d'une instabilité latérale que le sujet doit être capable de surmonter pour ne pas tomber. Les APR étudiés par Jacobs ne sont donc pas strictement superposables à des APA.

D'un point de vue physiopathologique, le FoG reste mal compris même si le développement des études a permis de poser quelques hypothèses solides (61) avec des modèles cognitifs et moteurs parmi lesquels (i) **le modèle du seuil** (62) dans lequel les anomalies motrices (comme la diminution d'amplitude, l'accélération cadentielle) s'accumulent jusqu'à franchir le seuil de déclenchement du FoG (ii) **le modèle interférentiel** (63,64) où c'est la compétition entre plusieurs tâches concurrentielles qui vient saturer un processeur central aux ressources limitées (modèle attesté par les difficultés en double tâche des patients avec FoG, et la surcharge générée par les entrées sensorielles) : les NGC regroupant en parallèle des circuits sensorimoteur associatif et cognitif, la surcharge de la sortie (Globus Pallidus interne (GPi)) expliquerait l'inhibition temporaire du noyau pédonculo-pontin (NPP) (65)). Dans ce modèle, l'attention viendrait jouer le rôle de "reset", suspendant l'hyperactivation en cours des boucles striato-corticales. Ainsi, en augmentant le nombre de tâches et leur niveau de complexité, on mettrait en compétition les boucles motrices et cognitives expliquant la survenue du FoG en conditions de challenge (66) (iii) **le modèle cognitif** (66) où ce sont les difficultés en résolution de conflits (67) qui induisent un bloc moteur comme le FoG lorsque le patient est confronté à une situation amenant une prise de décision. Ce modèle fait donc plutôt appel aux difficultés exécutives des patients avec FoG, qui ont également une difficulté à inhiber une réponse non désirée, consciente ou non avec par exemple plus d'erreurs aux épreuves de flexibilité mentale (66,68,69). Ici, les bases neurales s'appuieraient sur les boucles striato-frontales avec une inhibition des réponses non désirées (incongruentes par exemple lors de consignes conflictuelles) grâce à une voie hyperdirecte du cortex frontal inférieur droit au NST (70) ou en inhibant le GPi pour retarder la sélection du programme moteur le temps que le conflit soit résolu (71) (iv) **le modèle de découplage** (46,72) entre la programmation motrice et l'exécution motrice. Une des conséquences de ce découplage est le modèle de FoG rencontré lors de l'initiation de la marche que nous étudierons plus particulièrement dans cette thèse (v) **le modèle « périphérique »** avec anomalies de la régulation temporelle (variabilité), de la régulation spatiale (asymétrie droite, gauche) et une incapacité du sujet à réguler sa longueur de pas menant à ce que l'équipe de Iansek a appelé le « *sequence effect* » (73,74). Bien sûr ces modèles sont complémentaires et aucun ne saurait à lui seul expliquer l'ensemble du phénomène de FoG.

Par ailleurs, la plupart des études font état des liens entre double tâche, fonctions exécutives, attention et FoG sans toutefois les définir clairement. Par exemple, Yogev *et al.* (33) ont montré dans une tâche complexe de surveillance phonémique ou de calcul mental une diminution de la vitesse du pas dans la MP comme chez les témoins sains, mais également une aggravation de l'irrégularité du pas. Quant aux troubles des fonctions exécutives, elles sont décrites chez les patients avec FoG sur la base de la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (75,76). Mais l'attention entretient des liens étroits avec les fonctions exécutives (77) et nous avons d'abord défini les troubles attentionnels spécifiques des patients parkinsoniens, avec ou sans FoG.

Modulation centrale attentionnelle de la marche

Nous avons d'abord démontré que les stimuli environnementaux pouvaient moduler la locomotion par un mécanisme attentionnel, chez les sujets sains. Dans un modèle pathologique de MP, la complexité de cette modulation était exacerbée, d'autant plus chez les patients parkinsoniens avec FoG. L'objectif était dans un second temps de moduler certains réseaux

attentionnels dans le phénomène de FoG (cible thérapeutique), non développé dans ce manuscrit.

Modulation chez le sujet sain : Les APA d'initiation de la marche comme biomarqueur des liens attention-préparation motrice

Nous avons étudié comment le programme moteur d'initiation de la marche pouvait être modulé par différents types de stimuli, entraînant une réponse réflexe ou requérant une allocation des ressources attentionnelles du sujet. Ainsi, en modulant l'attention du sujet lorsqu'il prépare le pas, on pourrait modifier la mise en jeu du programme moteur d'initiation de la marche. Différentes approches ont été utilisées pour cette partie, se focalisant soit sur la préparation posturale et les conséquences biomécaniques de cette « double tâche », soit sur les variations de l'activité corticale.

“Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensity”, published in Neuroscience [133]

L'initiation du pas est associée à des APA associés à la vitesse du premier pas. Quand l'initiation du pas est déclenchée par un signal de départ (correspondant à une tâche de TR), la présentation d'un stimulus sursautant auditif (intense et imprévisible) -mettant en jeu des mécanismes sous-corticaux-, de manière concomitante au stimulus impératif de départ (ou juste avant), est capable de déclencher des APA précoces.

Le but de cette étude était de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les APA de l'initiation du pas. Devant la libération précoce d'APA également lors de stimuli non sursautant (de faible intensité), délivrés avec un délai plus long avant le signal impératif de départ, nous formulons l'hypothèse que d'autres mécanismes pouvaient déclencher des APA, impliquant donc d'autres structures cérébrales que le tronc cérébral impliqué dans les réflexes de sursaut auditifs.

Quinze sujets sains devaient répondre à un signal de départ visuel par une initiation du pas avec le pied droit. Un stimulus auditif binaural était administré 1,4 seconde avant le signal de départ, à 40, 80 ou 115 dB. Les participants avaient pour consigne de ne pas répondre au son. La trajectoire du CdP et l'activité EMG des muscles orbiculaires de l'œil, des sterno-cléido-mastoïdiens et des tibiaux antérieurs étaient enregistrées.

Les trois intensités de stimulus auditif étaient capables d'entraîner des APA courts, de faible amplitude, non suivis de l'exécution du pas. Plus l'intensité était importante, plus la survenue de ces APA était fréquente. Selon l'intensité du stimulus, les APA avant l'initiation du pas pouvaient être déclenchés sans qu'il n'y ait de réaction de sursaut ou de clignement. Des **temps de réaction plus longs pour ces APA étaient observés pour les stimuli non-sursautant**.

Cette observation suggérait l'implication d'autres voies que celle du tronc cérébral en tant qu'« initiateur du mouvement ».

En démontrant que des sons de différentes intensités étaient capables de favoriser la libération d'APA d'initiation de la marche de manière précoce et inadaptée (appelés pré-APA), nous pouvions donc discuter différentes bases physiologiques. Il pouvait s'agir d'un mécanisme réflexe, sous-cortical, mais pas uniquement, puisque les sons non sursautant pouvaient également entraîner cette libération chez le sujet sain. Ceci renforçait l'hypothèse d'un mécanisme autre à l'origine de cette libération, possiblement via l'attention portée au son, et donc via un mécanisme cortical.

Dans la partie suivante, nous avons étudié comment un paradigme purement attentionnel (attention sélective portée sur un stimulus cible) pouvait modifier cette libération inadaptée.

“Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation”, published in Neuroscience (78)

L'initiation du pas peut être modifiée par des stimuli environnementaux, suggérant l'implication de l'attention dirigée vers un stimulus. Nous voulions donc explorer l'influence de la charge attentionnelle durant la préparation du pas.

Quatorze sujets sains jeunes étaient soumis à un paradigme « *oddball* » auditif lors duquel un stimulus cible, rare, était présenté parmi des stimuli standards, fréquents. Un stimulus visuel impératif de départ pour l'initiation du pas était présenté 1,4 seconde après le stimulus auditif. Le potentiel évoqué P300 (associé à la tâche d'attention « *oddball* ») et la trajectoire du CdP (associé à l'initiation du pas) étaient enregistrés.

En cas de présentation du signal de départ visuel, les stimuli auditifs entraînaient la libération précoce d'**APA de faible amplitude, non suivis de l'exécution du pas**. Ils survenaient de manière 2 fois plus fréquente en cas de son cible qu'en cas de son standard. **L'onde P300** était également plus ample après la présentation du son cible qu'après la présentation du son standard.

L'attention dirigée vers un stimulus pouvait moduler la libération d'ajustements posturaux.

L'intégration corticale d'un stimulus auditif (comme démontré par l'onde P300), chez un sujet préparé à initier la marche, peut libérer des ajustements posturaux via deux mécanismes attentionnels différents : un **effet d'alerte** et un **effet propre à l'orientation**.

Les processus attentionnels peuvent donc moduler un programme moteur stéréotypé comme celui de l'initiation de la marche chez des sujets sains jeunes (8,78) avec une libération inadaptée du programme moteur quand l'attention est utilisée pour un tâche annexe, dans 20 à 40% des essais selon le type de stimulus préparatoire.

Dans un modèle d'attention visuo-spatiale, Lee (79) avait montré qu'un stimulus d'alerte S1 diminuait le temps de réponse au stimulus impératif S2, que le signal soit neutre central ou valide périphérique, ce qui correspond aux effets d'alerte et de validité décrits par Posner (80). Par ailleurs, des APA de mouvement du bras étaient déclenchés avant même le signal S2 ce qui correspond également à des APA inadaptes précoces ou pré-APA. Nous voulions mieux caractériser les APA involontaires survenant lors de tâches attentionnelles bien définies mettant en jeu de manière plus spécifique les processus d'alerte et d'orientation.

“How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait

initiation?”, published in *Experimental Brain Research* (81)

Outre les marqueurs corticaux, l'étude cinétique de l'APA d'initiation de la marche, précoce, inconscient, peut aussi apporter des informations importantes sur le couplage attention-exécution. En effet, l'initiation de la marche est un processus automatisé précédé d'un APA qui peut être étudié par la trajectoire du CdP.

Nous posons dans ce travail l'hypothèse que l'attention visuo-spatiale pouvait modifier la mise en place du programme moteur avant l'exécution du pas.

Nous avons ainsi adapté le paradigme de Posner qui permet d'évaluer les composantes attentionnelles d'alerte et d'orientation en fonction de l'indice donné au sujet avant d'initier le pas.

Vingt sujets sains effectuaient une initiation du pas sans indice sur le pied d'initiation, défini par un stimulus impératif (flèche dirigée vers la gauche ou vers la droite), ce qui constituait la condition contrôle. Ensuite, il existait une condition de double indice (droit et gauche) constituant une alerte et une condition d'orientation où l'indice visuel indiquait de quel pas le sujet allait devoir initier (soit de manière valide -même direction entre l'indice et le signal impératif-, soit de manière invalide avec des directions différentes). Ces deux conditions étaient proposées dans un ordre aléatoire.

Dans la **condition d'alerte**, la durée d'initiation du pas était raccourcie de manière significative. Dans la **condition d'orientation**, une modulation des **APA erronés** (partant dans la mauvaise direction) était notée en fonction du caractère valide ou invalide de l'indice, avec une correction rapide.

Cette étude démontrait que des mesures comportementales plus complexes que le simple TR pouvait caractériser les différentes composantes attentionnelles : nous confirmons par cette étude que l'analyse des APA fournissait un marqueur précis de divers modes de contrôle attentionnel, soit de part une libération inappropriée (pré-APA) ou de part une mauvaise direction de la première phase des APA (APA erronés).

Ces pré-APA inadaptés sont le reflet d'un déclenchement incorrect du programme moteur, rectifié grâce à la détection de l'erreur (retour proprioceptif probable) et la comparaison avec l'objectif (rôle cortical). Leur étude spécifique, en manipulant différentes difficultés attentionnelles, peut être utile dans les modèles centraux (comme la MP, avec ou sans FoG) et périphérique (neuropathies par exemple pour mieux décortiquer les différentes phases, et les erreurs qui pourraient être là aussi des cibles thérapeutiques.

Attention - initiation du pas chez le sujet sain

- L'étape de préparation motrice est un moyen d'accéder à des phénomènes précoces (avant l'exécution)
- Les APA combinent les étapes de sélection et de libération du programme moteur
- Les pré-APA sont une libération inadaptée du programme moteur
- Les pré-APA relèvent de mécanismes réflexes (sursaut) ou de manière moins fréquente d'un effet attentionnel d'alerte (16% à 40 dB, 29% à 80 dB and 61% à 115 dB)

- Les pré-APA étaient plus fréquents en cas de stimulus attentionnel saillant (40% des cas pour un stimulus cible vs 20% des cas pour un stimulus standard dans un paradigme *oddball* auditif), évoquant un contrôle inhibiteur sur cette zone d'attente plus faible en cas de charge attentionnelle augmentée
- Les APA erronés sont définis par une correction du sens des APA en fonction de l'exécution imminente
- En condition de tâche à choix multiples (exécution avec le pied droit ou gauche), les sujets jeunes sains présentaient des APA erronés dans environ 35% des cas
- La proportion d'APA erronés diminuait en cas de stimulus préparatoire orientant correctement le choix du stimulus impératif (16% = effet d'alerte) tandis qu'elle augmentait en cas de stimulus préparatoire invalide nécessitant d'abord un désengagement du focus attentionnel, un déplacement et une redirection (50% = effet d'orientation)

Modulation chez le patient parkinsonien

Définition de l'atteinte attentionnelle dans la MP, avec ou sans FoG

Avant de manipuler spécifiquement telle ou telle modalité attentionnelle dans la marche des patients atteints de MP, il nous semblait important de mieux définir leurs troubles spécifiques.

“The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease”, published in

Parkinsonism and Related Disorders (34)

Les difficultés cognitives sans démence sont fréquentes dans la MP. Elles se présentent souvent comme un syndrome dysexécutif avec une faiblesse de l'allocation des ressources attentionnelles. La nature des déficits attentionnels dans la MP n'a néanmoins été que rarement explorée avec des tâches robustes, basées sur les théories attentionnelles.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser les troubles attentionnels des patients atteints de MP, en appliquant un paradigme fondé sur un modèle attentionnel précis. Nous voulions également identifier les principales caractéristiques démographiques et cliniques associées aux déficits attentionnels dans la MP.

Quatre-vingts patients atteints de MP, non déments, et 60 témoins âgés ont participé à l'étude. L'attention était évaluée par un paradigme de temps de réaction (TR) contrôlé par ordinateur. La séance de tests comprenait une tâche de TR simple et 4 tâches de TR de choix : une tâche de « go-no go », une tâche d'attention focalisée à une seule dimension, une tâche d'attention divisée à 2 dimensions et une tâche d'alternance des consignes explorant la flexibilité mentale. La performance était mesurée par un score composite : (i) TR cognitif, correspondant à la différence entre TR de choix dans une condition donnée et le TR simple et (ii) variabilité du TR, correspondant à la somme des coefficients de variance des TR. L'exactitude était également examinée.

Hormis un ralentissement global et une plus grande variabilité des TR, les patients parkinsoniens étaient déficitaires de manière significative seulement dans la condition de **flexibilité mentale**. Cette difficulté lors du changement de tâche était associée à la performance aux conditions de « go-no go » et d'attention divisée.

Notre analyse systématique des différents sous-types attentionnels montrait que la flexibilité mentale est particulièrement altérée chez les patients atteints de MP, non déments.

La flexibilité mentale était explorée de manière basique, puisque la consigne alternait entre choisir comme stimulus pertinent soit la couleur du carré présenté, soit le nombre de rectangles à l'intérieur de ce carré. Lors de l'analyse multivariée, la performance à cette tâche était expliquée par la performance au "go-no go" (à la fois les omissions et fausses alarmes lorsque le patient devait répondre uniquement en fonction de la couleur du carré, sans distracteurs) et en attention divisée (TR quand le patient devait considérer à la fois la couleur du carré et le fait qu'il contienne ou non des rectangles). Les autres données plus générales, comme le niveau d'éducation ou l'efficacité cognitive globale (évaluée par le MMSE) étaient corrélées à cette performance. Concernant les données spécifiques à la MP, seul l'UPDRS était corrélé au TR en flexibilité mentale.

Il fallait ensuite mieux définir quels étaient les troubles spécifiques des patients présentant également un FoG.

**“Specific attentional disorders and freezing of gait in Parkinson’s disease”,
published in Journal of Parkinson's disease (35)**

De par sa prévalence importante lors des paradigmes de double-tâche, le FoG dans la MP semble associé à un syndrome dysexécutif et à des troubles attentionnels. Cependant, la présence de troubles attentionnels spécifiques chez les patients présentant un FoG est encore mal connue.

Nous voulions déterminer spécifiquement quelles modalités attentionnelles de base étaient défaillantes chez les patients avec FoG.

Soixante-dix-huit patients parkinsoniens ont réalisé une tâche de TR (contrôlés par ordinateur), conçue pour mesurer les différents sous-types attentionnels, avec un traitement visuo-spatial et une participation motrice minimales.

Les groupes avec FoG (n=42) et sans FoG (n=36) étaient appariés sur l'âge, le niveau éducatif, le MMSE et l'échelle de Mattis. Il n'y avait pas de différence intergroupe sur les TR simples, tandis que les TR de choix étaient plus longs dans le groupe avec FoG que dans le groupe sans FoG pour l'attention divisée (p=0,023).

A niveaux équivalents d'efficacité cognitive globale, les patients avec FoG montraient un ralentissement plus important que les patients sans FoG, avec une atteinte spécifique de **l'attention divisée**.

Cette seconde partie s'intéressait donc aux difficultés spécifiques des patients avec FoG, en reprenant la même batterie de tests informatisés. Les patients avec FoG avaient des TR significativement plus élevés dans toutes les conditions, avec une corrélation entre la sévérité du FoG et les TR pour chaque sous-domaine. Néanmoins, ils avaient également une durée d'évolution plus importante (à âge comparable) et certains avaient même bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sub-thalamique (NST). En prenant en compte ces covariables, les patients avec FoG ne montraient un allongement significatif du TR qu'en condition d'attention divisée, lorsqu'il fallait considérer simultanément les deux attributs (couleur et forme -avec ou sans rectangles-) du même stimulus. En analyse de sous-groupe

uniquement chez les patients avec FoG, les patients ayant bénéficié d'une SCP du NST avaient un TR plus long également en attention divisée, ce qui souligne l'impact de ce traitement sur nos résultats.

Les troubles attentionnels sont très spécifiques dans la maladie de Parkinson (34) et en lien avec divers troubles moteurs de la maladie. Parmi ces troubles moteurs, certains comme l'enrayage cinétique à la marche sont directement influencés par ces troubles attentionnels [16,62] et les difficultés attentionnelles chez les patients avec FoG sont spécifiques de l'attention divisée (35).

Modulation attentionnelle de l'initiation du pas dans la MP

Nous avons vu que la MP n'entraîne généralement pas de déclin cognitif global mais s'accompagne de troubles cognitifs spécifiques, touchant essentiellement les fonctions exécutives [63,64]. Le déclin de ces fonctions met les patients en difficulté dans la planification des actions, la mise en place de stratégies, la résolution de problèmes, le raisonnement logique, la prise de décisions et la résistance à l'interférence [65]. Brown et Marsden [66] partant de l'observation que les troubles cognitifs dans la MP étaient plus importants dans les tâches non automatisées, ont montré que les patients parkinsoniens avaient des difficultés surtout lorsque le contrôle attentionnel devait être interne et non externe (guidé par la présentation d'indices). Par référence aux modèles de la mémoire de travail de Baddeley (31) et de Norman et Shallice [67], ils ont fait l'hypothèse qu'il existe dans la MP une diminution des ressources attentionnelles. Ainsi, les troubles des fonctions exécutives s'expliqueraient par une réduction des ressources attentionnelles.

En effet, les modèles de conception élargie de l'attention illustrent les liens entre attention, fonctions exécutives et mémoire de travail [68]. L'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but, mobilise en effet fortement l'attention. Une défaillance des fonctions attentionnelles pourrait donc au moins en partie expliquer les troubles exécutifs chez le patient parkinsonien, d'autant plus que l'attention est ubiquitaire. Il semblait donc justifié d'explorer plus précisément la nature des troubles attentionnels dans la MP, en référence à un modèle consensuel de l'attention.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson ont des difficultés exécutives. Or, l'attention est un processus cognitif de base, nécessaire à la priorisation correcte des informations. Le syndrome dysexécutif observé chez ces patients pourrait être au moins en partie lié à des difficultés attentionnelles.

Nous avons ici caractérisé le mode de déclenchement des APA et sa modulation par un paradigme attentionnel réalisant ainsi une double tâche. Nous posons comme hypothèse qu'une modification de la charge attentionnelle lors de l'initiation de la marche pourrait moduler les APA, différemment chez les parkinsoniens avec ou sans FoG. Les modifications des oscillations corticales en situation de préparation motrice étaient également étudiées.

**“Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers”,
published in Parkinsonism and Related Disorders (82)**

En considérant les circonstances de survenue du FoG dans la MP, les ressources attentionnelles semblent être impliquées, notamment dans le défaut d'initiation du pas. Les APA sont essentiels car ils permettent une décharge de la jambe oscillante créant ainsi les conditions nécessaires à l'avancée.

Notre objectif principal était de déterminer si une modification de la charge attentionnelle pendant l'initiation du pas pouvait moduler les APA différemment chez les patients avec ou sans FoG.

Trois groupes de 15 sujets ont été recrutés : des sujets âgés sains et des patients avec ou sans FoG. L'attention était modulée avant l'exécution du pas au moyen d'une tâche de discrimination auditive correspondant à un « oddball » avec enregistrement des potentiels évoqués. Le critère principal était l'occurrence d'APA inappropriés survenant juste après la tâche attentionnelle, i.e., des APA non suivis d'un pas induits par un stimulus auditif intercurrent.

Chez les patients avec FoG, les APA inappropriés (ou pré-APA) étaient enregistrés dans 63 % des essais et étaient observés plus fréquemment que chez les patients sans FoG (51 %) et que chez les sujets âgés (48 %). De plus, les pré-APA étaient plus longs et plus amples chez les patients avec FoG, par rapport aux patients sans FoG et aux sujets âgés. Enfin, la préparation posturale était défaillante chez les patients.

Nos résultats démontraient que l'allocation des ressources attentionnelles pendant la préparation du pas influence la libération d'APA différemment chez les patients avec FoG et ceux sans FoG. La modulation de la charge attentionnelle est en partie responsable du déclenchement d'un programme moteur inadapté. Cette difficulté à focaliser l'attention ou à résister à l'interférence pourrait contribuer au défaut d'initiation de la marche observé chez les patients avec FoG.

Les pré-APA étaient donc plus fréquents en cas de stimulus attentionnel saillant (son discordant) ou pertinent (son cible du paradigme *oddball*), avec un gradient de survenue entre sujets âgés, patients parkinsoniens sans FoG et patients avec FoG (82). La perception du stimulus était néanmoins similaire entre les groupes (amplitude de l'onde P300) ce qui laissait penser que des mécanismes plus tardifs post-perceptifs pouvaient être impliqués.

Ainsi, la sélection du programme moteur d'initiation de la marche dans la MP est préservée, y compris au stade de FoG avec même une libération de ce programme facilitée chez les patients avec FoG. Le problème semble se situer plutôt lors du couplage stimulus attentionnel-préparation motrice avec des difficultés à intégrer correctement le stimulus extérieur. Il semble donc exister 2 niveaux : la "*holding area*", sous-corticale (ou "zone d'attente"), où le programme des APA est stocké, avec une inhibition tonique qui empêche la libération aberrante inadaptée (voire en boucle) des APA, inhibition sensible aux processus attentionnels. Lorsque l'attention est focalisée sur une autre tâche, ou en cas de distracteur, les ressources attentionnelles sont divisées et le coût de cette division diminue l'inhibition tonique de base. Cette **double tâche serait plus coûteuse** pour les parkinsoniens avec FoG entraînant une libération inadaptée du programme moteur plus fréquente.

Il semblait donc intéressant d'étudier ensuite les oscillations corticales entre le stimulus préparatoire et le stimulus impératif afin de mieux comprendre les mécanismes de couplage entre l'attention et la préparation du mouvement.

“Attention modulation during motor preparation in Parkinsonian freezers: a time-frequency EEG study”, published in Clinical Neurophysiology (83)

Dans la MP, le FoG résulte de différents facteurs, incluant les troubles de l'attention et les difficultés à résister à l'interférence en double tâche.

L'objectif était d'étudier l'intégration corticale de stimuli attentionnels pendant la préparation motrice (initiation du pas) chez des patients atteints de MP, avec FoG (n=12), sans FoG (n=13), et chez des témoins âgés (n=13). Nous faisons l'hypothèse que l'interférence entre l'attention et l'action pendant cette double tâche se manifesterait par des différences dans le traitement cortical chez les patients avec FoG.

L'attention pendant la préparation du pas était modulée au moyen d'un paradigme « *oddball* » auditif, qui consistait à identifier un son cible parmi une série de sons standards. Les oscillations EEG dans les bandes de fréquence thêta, alpha et bêta étaient mesurées entre le stimulus attentionnel et le stimulus d'initiation motrice.

Pendant les 500 msec suivant le son, la puissance dans les basses fréquences (bande thêta) augmentait dans les trois groupes. Ensuite, il y avait une diminution de puissance dans les bandes de fréquence moyenne (alpha et bêta), à la fois pour les sons cibles et standards chez les sujets sains et les patients sans FoG (surtout après les stimuli cibles pour ces derniers). Au contraire, les oscillations EEG dans les bandes alpha et bêta étaient altérées dans le groupe avec FoG, où les patients échouaient à produire une désynchronisation liée à l'événement (DLE) après la perception du son. En réalité, une synchronisation (SLE) prolongée était même observée dans ces bandes chez les patients avec FoG.

Même si la discrimination attentionnelle était conservée chez les patients avec FoG, les mécanismes reflétant le traitement post-discriminatif était déficient chez ces patients. A la différence de ces résultats, un stimulus attentionnel était capable de déclencher une DLE chez les patients sans FoG, surtout après un stimulus cible.

Le traitement du signal préparatoire et notamment sa capacité à générer l'activation du cortex sensorimoteur (en vue du signal impératif d'initiation motrice) était donc défaillant chez les patients avec FoG comme démontré par l'absence de DLE tardive dans les bandes alpha et beta traduisant un défaut de traitement tardif de l'information sensorielle (alors que la perception et l'identification précoce sont conservées) et un défaut de préparation motrice.

L'analyse de la puissance du signal EEG dans différentes bandes de fréquence nous a permis de déterminer les modifications induites soit par un processus attentionnel ou par la tâche de préparation motrice elle-même. En effet, des modifications dans différentes bandes de fréquence sont mises en évidence lors de la mise en jeu de l'attention (84). Ces variations de puissance peuvent être exprimées en termes de désynchronisation ou synchronisation dans une bande de fréquence donnée.

La représentation non-logarithmique, par bande de fréquences (Figure 2) résume bien ces différents niveaux.

Nous avons interprété l'absence d'ERD bêta chez les *freezers* dans un paradigme de double-tâche comme un défaut de préparation motrice après le signal préparatoire, à la différence donc de ce qui était observé chez les patients sans FoG et chez les témoins sains. Mais le pic de puissance dans cette bande était également **corrélé aux pré-APA**, témoins d'une libération anormale du programme moteur. **L'hypersynchronisation dans la bande bêta chez les *freezers*** pourrait également s'interpréter à la lumière des données sur les études où un monitoring des erreurs est nécessaire (85): dans différents paradigmes de type "Go/No go" ou choix multiples avec correction d'erreurs, une corrélation est retrouvée chez des patients parkinsoniens entre la synchronisation bêta et le ralentissement secondaire à la **reconnaissance des erreurs** (stratégie d'adaptation en retour à la détection d'erreurs) (86). Ainsi, cette augmentation de puissance dans la bande bêta chez les *freezers*, liée probablement aux **pré-APA** (corrélation) pourrait marquer soit un rebond post-pré-APA, soit la détection inconsciente d'erreurs de libération du programme moteur. La SLE bêta participerait au **défait d'initiation** et à **l'arrêt du mouvement en cours** (87,88) empêchant la préparation posturale adaptée. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ce mécanisme pourrait également être observé dans d'autres circonstances de FoG, comme les tours par exemple.

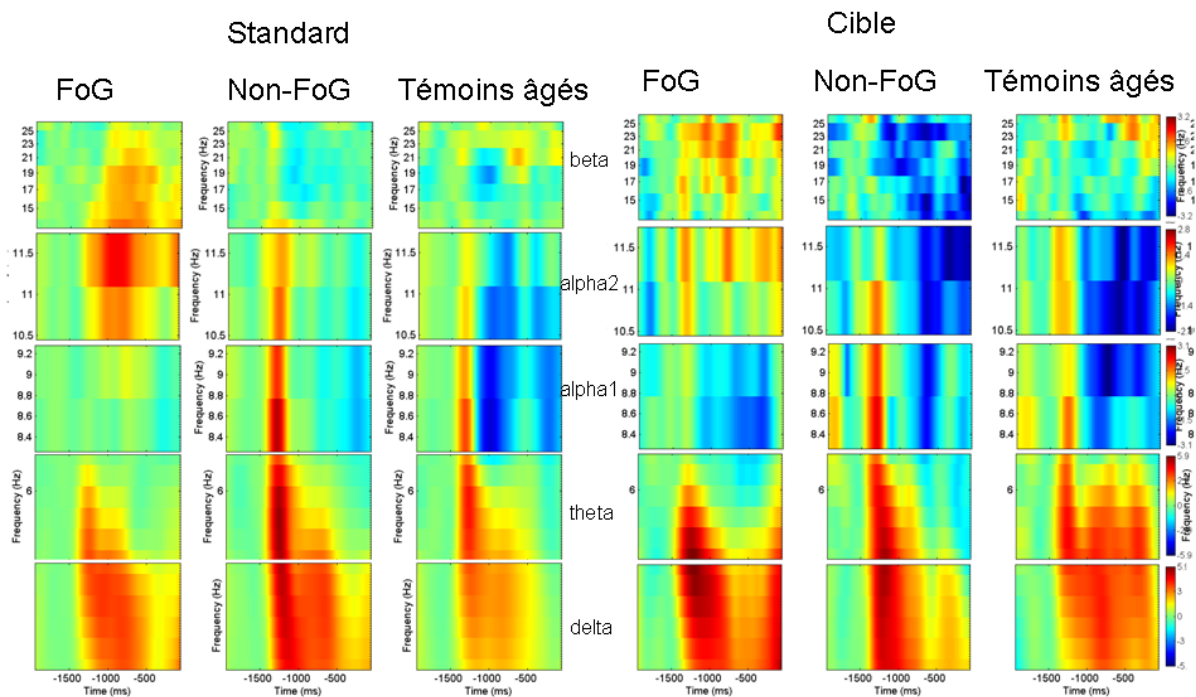


Figure 2: autre représentation des résultats présentés ci-dessus, d'après (89) avec à gauche les nappes temps-fréquences en cas de stimulus standard et à droite en cas de stimulus cible. Les bandes de fréquence sont représentées en ordonnée. Dans les 3 groupes, le traitement du stimulus d'alerte entraîne une SLE dans les basses fréquences delta et thêta. Elle est couplée chez les témoins âgés à une DLE dans les fréquences moyennes alpha et bêta qui précède le stimulus impératif d'initiation de la marche, aussi bien pour les stimuli cibles que standards. Chez les patients sans FoG, cette DLE existait également, plus marquée en cas de stimulus cible. Chez les patients avec FoG, les stimuli cibles uniquement généraient une DLE dans l'alpha1, qui n'atteignait pas les bandes alpha2 et bêta.

Attention – initiation du pas dans la maladie de Parkinson

- Dans un paradigme *oddball*, les patients sains âgés présentaient des pré-APA dans 53% des cas en cas de stimulus cible (46% en cas de stimulus standard) avec un continuum observé avec les patients parkinsoniens sans ou avec FoG (respectivement 60% cible / 47% standard et 72% cible / 61% standard)
- L'inhibition exercée sur le programme moteur d'initiation chargé était donc altérée en vieillissement physiologique et pathologique (MP) avec des difficultés croissantes pour résister à une tâche interférente
- En ce qui concerne la sélection motrice, les patients évolués avec FoG sévère présentaient des APA erronés dans 50% des essais dans une tâche similaire de TR à choix multiples (gauche/droite pour le pied d'initiation),
- Les patients avec FoG étaient capables de moduler la sélection du programme moteur avant son initiation

- Les patients avec FoG "s'encombraient" même parfois d'une étape de sélection pas forcément nécessaire même en condition de choix simple (troisième quartile à 10% d'APA erronés)
- Les pré-APA sont associés à une augmentation de la puissance EEG dans la bande alpha2-bêta lors de l'initiation du pas
- La synchronisation liée à l'événement, anormalement prolongée chez les freezers, pourrait empêcher la désynchronisation nécessaire au déroulé de la préparation motrice

Atteinte cognitive dans la maladie de Steinert

Mon axe de recherche s'est ensuite orienté sur la maladie de Steinert, maladie centrale et périphérique avec des troubles de la marche et un risque de chute. Les travaux dans la maladie de Steinert sont en cours de développement, plutôt en projet mais on peut déjà présenter ces premiers travaux qui cherchent à mieux définir l'atteinte cognitive dans cette maladie (co-encadrement de la thèse de science de Jean-Baptiste Davion).

« Characterization of theory of mind performance in patients with myotonic dystrophy type 1 » published in Cortex (2)

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est associée à un dysfonctionnement moteur ainsi qu'à des troubles psychologiques et cognitifs, notamment une altération de la cognition sociale. Nous avons dans ce papier cherché à mieux caractériser les troubles de la théorie de l'esprit dans cette maladie chez 50 patients DM1 (comparés à 50 témoins sains).

Nous avons utilisé la « Movie for the Assessment of Social Cognition » (MASC), qui quantifie les troubles des composantes affectives et cognitives de la théorie de l'esprit à travers la représentation de situations quotidiennes.

Les patients atteints de DM1 présentaient une altération significative des performances par rapport aux témoins ($p < 0,001$). Les erreurs des patients étaient liées à des hypomentalisations ($p < 0,001$ par rapport aux témoins) mais pas à des hypermentalisations ($p = 0,95$). La composante affective était affectée ($p < 0,001$ vs contrôles) mais pas la composante cognitive ($p = 0,09$). L'altération de la théorie de l'esprit était associée à des variables démographiques (âge avancé et niveau d'éducation inférieur), à des résultats génétiques (expansion plus importante des triplets CTG) et à des scores cognitifs (vitesse de traitement de l'information plus lente). Des associations ont également été trouvées avec des variables d'IRM cérébrale (volumes de la matière blanche et supratentoriels plus faibles) mais pas avec des variables comportementales ou sociales.

Les patients atteints de DM1 présentent une altération de la théorie de l'esprit, caractérisée par des hypomentalisations prédominantes concernant la composante affective. Cette altération pourrait résulter d'anomalies cérébrales structurelles observées dans la DM1.

« Heterogeneity of cognitive impairments in myotonic dystrophy type 1 explained by three distinct cognitive profiles », published in Journal of Neurology (1)

La gravité et la nature des troubles cognitifs dans la DM1 sont hétérogènes selon les études. Nous avons émis l'hypothèse que cette hétérogénéité s'explique par des profils cognitifs différents dans la DM1, avec des caractéristiques cliniques, biologiques et comportementales différentes.

Nous avons inclus 124 patients atteints de DM1 et nous avons effectué une analyse de clustering k-means sur 9 tests cognitifs représentatifs de différents domaines (mémoire épisodique verbale/non verbale, capacités visuo-constructives, gnose visuelle, fonctions exécutives, vitesse de traitement de l'information).

L'âge moyen était de $45,1 \pm 13,5$ ans [19,8-73,2] et la taille moyenne d'expansion des triplets CTG était de $489,7 \pm 351,8$ [50-1600]. Nous avons trouvé 3 groupes cognitifs, comprenant respectivement 84, 29 et 11 patients.

Le premier groupe comprenait des patients avec des fonctions cognitives plus préservées ; le deuxième comprenait des patients avec des performances cognitives plus mauvaises qui prédominent sur les fonctions exécutives ; et le troisième des déficits cognitifs encore plus prononcés et diffus.

Les patients plus jeunes, avec un début clinique de DM1 plus récent, un niveau d'éducation plus élevé étaient plus fréquemment classés dans le groupe avec des fonctions cognitives plus préservées. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes concernant l'expansion des triplets CTG, ni l'âge de début de DM1, ni la plupart des mesures comportementales.

Nous avons trouvé différents profils cognitifs dans notre population DM1, qui semblent influencés par l'âge et la durée de DM1. Nos résultats peuvent expliquer l'hétérogénéité des études sur la cognition dans la DM1 et suggérer un mécanisme neurodégénératif potentiel chez les adultes atteints de DM1.

Cette première étape de caractérisation de l'atteinte cognitive chez les patients DM1 servira de base à l'étude de l'interaction cognition-mouvement chez ces patients. En effet, les patients atteints de DM1 ont des troubles de la marche et des chutes régulières sont retrouvées chez un tiers des patients, avec un taux de chutes de 1 à 2 par mois (90–94). Si l'utilisation d'aides techniques (releveurs) améliore la vitesse de marche, elle ne modifie pas le taux de chutes ni l'équilibre (95,96). Bien sûr l'atteinte plus proximale ou axiale peut être prise en défaut mais il est très probable que l'atteinte centrale des patients DM1 puisse modifier leur

comportement moteur, aussi bien sur des troubles attentionnels que sur des stratégies de réponses posturales.

Les interactions cognition-marche dans cette maladie pourront faire l'objet d'un prochain sujet de thèse de science à encadrer. Les développements médicamenteux actuels et futurs sont essentiellement périphériques et une meilleure caractérisation et de l'atteinte centrale et de son impact dans la maladie sont essentiels pour ne pas devoir se confronter à l'écueil de traitements un jour potentiellement efficaces sur le plan moteur périphérique sans modulation ni de la fonction de marche ni de celle de préhension du membre supérieur. L'objectif d'un traitement doit rester l'amélioration fonctionnelle et la définition de biomarqueurs de qualité est essentielle. La définition d'un biomarqueur selon l'agence américaine du médicament (FDA) est en cela intéressante : Une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses à une exposition ou à une intervention ». Définir le biomarqueur du couplage locomotion-attention chez les DM1 reste une perspective capitale.

Transition : étude des modèles neuromusculaires

Modulation périphérique de l'initiation de la marche

Après avoir étudié les APA et surtout le rétrocontrôle des APA erronés avec une phase de temps de correction, nous avons formulé l'hypothèse d'une participation périphérique, proprioceptive, avec des projections rapides sur le cortex moteur (cf modèle du chat avec barreaux d'échelles cassés). Ainsi nous avons étudié les APA et APA erronés avec la même tâche de sélection du pied de départ chez des patients atteints de neuropathie périphérique acquise (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : PIDC).

“Role of the peripheral nervous system for an appropriate postural preparation during gait initiation in patients with a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A pilot study », published in Gait and Posture (97)

Dans cette population de 21 patients PIDC âgés de 65 [56–69] ans, on observait environ 45% d'APA erronés (vs 41% dans la population contrôle âgée, similaire). La sélection du programme

moteur était donc centrale, plus difficile chez les sujets plus âgés, mais comparable selon qu'il y ait ou non une atteinte périphérique.

En revanche, concernant les caractéristiques de ces APA erronés, le balancement latéral était plus ample, avec un temps de correction plus long. Les APA étaient également plus longs et plus larges chez les patients PIDC, sans conséquence toutefois sur l'exécution du pas.

On confirmait donc ici une part périphérique à la régulation des APA, plus importante que supposée. La qualité des afférences proprioceptives permet également une répression précoce de l'APA erroné : en l'absence de détection périphérique précoce, le taux d'APA erronés est augmenté. Les informations du système nerveux périphérique ne modulent pas simplement la durée de l'APA erroné en le stoppant pour le réorienter (temps de correction) mais peuvent aussi agir sur le seuil de déclenchement de cet APA erroné. Il pourrait s'agir d'un équivalent de loi du tout ou rien, l'APA erroné ne pouvant être stoppé précocement (et donc observable) si le balancement latéral est trop engagé.

Ainsi, des perturbations périphériques sont associées à un couplage attention-exécution du pas plus difficile, avec non seulement un retard des informations proprioceptives « *online* » mais également plus de déséquilibre du fait de la défaillance de ces rétrocontrôles précoces.

Les perspectives sont d'étudier si ces mécanismes précoces périphériques de modulation des APA erronés sont différents selon les types de neuropathies. Nous avons choisi d'étudier les neuropathies démyélinisantes, pour lesquelles probablement le retard des réponses sera le plus facile à mettre en évidence (plutôt qu'une amplitude diminuée, dans les neuropathies axonales par exemple). Nous avons choisi 2 types de neuropathies démyélinisantes : génétiques et acquises auto-immunes avec l'hypothèse que dans le cadre de neuropathies génétiques, il peut exister une modulation centrale, neuro-développementale, visant à diminuer l'impact de ces informations proprioceptives défaillantes dans les étapes de sélection du programme moteur (probablement APA plus tardifs, moins de pré-APA, moins d'APA erronés). Pour les neuropathies génétiques démyélinisantes, nous avons essayé d'être homogènes en incluant uniquement des duplications PMP22 (Charcot Marie Tooth type 1A, CMT1A).

Nous avons actuellement enregistré l'initiation du pas chez 23 patients atteints de PIDC et 23 atteints de CMT1A dans une tâche de sélection simple (thèse de sciences de Ludovic Dupont). Si des différences entre les groupes sont confirmées, on pourra être plus précis dans le mécanisme causal en proposant une autre étude spécifique sur l'initiation du pas avec une centaine d'essais, un paradigme d'exécution/sélection, un casque EEG 128 voies (enregistrement du BP ou analyse en temps fréquence, enregistrement des PES, mais aussi et des PE de longue latence liés à la détection de l'erreur pour les APA erronés (ERN : event-related negativity)), électrodes de surface EMG sur TA, soléaires pour participation motrice.

Deux articles sont rédigés, un soumis l'autre en correction (Dupont L et al., 2024)

Avant même l'initiation du pas qui est une étape de transition entre une posture statique et un état moteur, il nous a paru important d'étudier l'équilibre postural entre ces 2 populations de neuropathies démyélinisantes. Un adage clinique affirme que les CMT sont moins sévères que leurs EMG, aidant parfois au diagnostic différentiel avec les PIDC. Néanmoins, ces différences en termes d'équilibre postural n'ont jamais été démontrées. Il s'agissait dans un premier temps de vérifier cette impression clinique en termes scientifiques, avec l'objectif secondaire de déterminer les mécanismes de compensation développés par les patients avec CMT.

La première étape a été validée, avec une augmentation de la surface du stabilogramme (mouvements du CdP pendant une minute) chez les patients PIDC par rapport aux CMT lors de la manœuvre de Romberg (pieds serrés, yeux fermés) avec un quotient de Romberg d'environ 2.5 vs 2. La visuo-dépendance était donc plus importante chez les patients PIDC, démasquant plus facilement leurs troubles de l'équilibre postural, comparable avec celui des CMT les yeux ouverts.

La deuxième étape a montré surtout que la stabilisation du regard par fixations alternes améliorait cet équilibre postural chez les PIDC, alors même que la poursuite oculaire les déstabilisait. Chez les patients CMT1A, il y avait très peu d'effet de cette modulation oculomotrice sur le maintien postural. On peut faire l'hypothèse que pour les CMT1A, le maintien de l'équilibre postural était compliqué dès l'enfance (du fait des informations proprioceptives défaillantes et retardées) et que le neurodéveloppement de l'équilibre postural s'est fait en diminuant le rôle perturbateur éventuel d'informations sensorielles non essentielles au maintien de la posture. Les patients CMT privilégieraient une stratégie dite « en bloc » plutôt qu'« exploratrice ».

L'analyse de tous les marqueurs (tête et tronc ; ceintures) idéalement dans une scène grandeur nature de réalité virtuelle et d'exploration visuo-spatiale serait une perspective de recherche intéressante à ce travail. En rééducation, on pourrait utiliser l'effet positif de stabilisation du regard pour l'équilibre des PIDC.

Le suivi prospectif d'une population de patients PIDC a également été enregistré. Nous pourrions ainsi déterminer comment évoluent ces paramètres au cours du temps : soit meilleure compensation soit aggravation avec l'aggravation de la maladie. Grâce aux traitements, médicamenteux ou non, nous faisons l'hypothèse qu'ils ont plutôt tendance à s'améliorer.

La marche en double tâche a également été enregistrée, en cours d'analyse. Nous avons choisi une modulation simple de marche, par utilisation de la parole en même temps. Dans un souci de paradigme écologique, nous avons choisi 2 tâches distinctes : une parole « démographique », plutôt automatique (nom, prénom, date de naissance, adresse, numéro de téléphone, simple sur le plan de l'allocation attentionnelle et une parole « affective ». Les données sont en cours de traitement.

La marche comme biomarqueur

Outre l'initiation de la marche qui permet d'étudier avec précision les différentes étapes de préparation motrice et son influence par des signaux externes (indication du pied de départ) ou internes (détection de l'erreur, proprioceptive puis centrale), la marche permet également d'appréhender le couplage attention-mouvement.

La modulation de la marche par une charge attentionnelle est en cours d'analyse chez des patients avec neuropathie, PIDC vs CMT1A en faisant l'hypothèse d'une priorisation de la marche au détriment de la double tâche chez les CMT1A du fait du caractère plus ancien de la neuropathie, presque « fondateur » qui a rendu nécessaire des stratégies de priorisation en cas de double tâche (cf « first posture strategy » (28)).

La marche peut aussi être étudiée comme une performance globale et je me suis attachée à explorer les déterminants du test de marche de 6 minutes (T6M), notamment dans la maladie de Pompe qui est une myopathie métabolique et dans laquelle ce test est utilisé comme critère principal des essais thérapeutiques.

“Factors impacting performance on the 6-minute walk test by people with late-onset Pompe disease”, published in Muscle and Nerve (98)

La maladie de Pompe est une myopathie progressive qui combine des troubles moteurs, respiratoires et cardiaques. Le test de marche de 6 minutes est la référence pour évaluer la gravité de la maladie au niveau moteur. L'objectif de cette étude était de mieux déterminer les paramètres qui influencent la distance totale parcourue par les patients atteints de la maladie de Pompe. Nous avons effectué une revue rétrospective de 15 patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif qui étaient suivis régulièrement dans notre centre de référence. Une régression logistique a été utilisée pour étudier les liens entre les variables motrices, respiratoires et cardiaques et les performances au test de marche de 6 minutes.

En considérant les variables cliniques et démographiques de base, une analyse de régression en sept étapes a donné un modèle avec deux prédicteurs (l'âge et l'utilisation d'un appareil d'assistance) qui expliquait 85,5 % de la variance. En considérant les variables cardiorespiratoires surveillées pendant la marche, une analyse de régression en trois étapes a montré que deux prédicteurs (la récupération de la fréquence cardiaque et la pression partielle de base du dioxyde de carbone) expliquaient 42,2 % de la variance.

Nos résultats ont donc mis en évidence l'importance de l'adaptation respiratoire et cardiaque à l'effort lors du test de marche de 6 minutes chez les patients atteints de la maladie de Pompe, en sus de la motricité. D'autres études sur des cohortes plus importantes sont nécessaires pour valider le modèle, ce qui pourrait permettre aux chercheurs de déterminer si les fluctuations intra-individuelles des performances au test de marche de 6 minutes sont liées à des paramètres physiologiques et/ou à d'autres variables telles que le niveau de motivation du patient pendant le test.

Comme nous l'avons dit, la marche en laboratoire de marche n'est pas très écologique. Les conditions d'enregistrement du T6M ne permettent pas de rendre compte du contexte environnemental, de la double tâche, des interactions sociales ou de l'affect émotionnel. L'utilisation d'objets connectés, en vie quotidienne, peut identifier les altérations de la quantité de mouvement (c'est-à-dire le nombre de pas, l'échelle d'activité) et les paramètres de marche (par exemple, une diminution de la vitesse ou de la régularité des pas). Les caractéristiques de la marche peuvent être évalués tout au long de la journée et du cycle de marche. Ceci a été étudié par exemple dans la maladie de Parkinson et il semble que la marche en vie quotidienne soit plus corrélée aux plaintes fonctionnelles du patient (99), ce qui est somme toute assez logique.

Comme l'objectif d'un traitement est d'améliorer le patient dans son quotidien (fonctionnalité de la marche), et que nous observons parfois un fossé entre l'amélioration objective du T6M et le ressenti du patient du patient, nous avons l'intention d'évaluer la marche des patients atteints de maladie de Pompe également en vie réelle quotidienne et d'observer si ce marqueur est plus relié aux plaintes fonctionnelles du patient que le T6M. Cette prochaine étude de l'analyse de la marche des patients Pompe sera aussi l'occasion d'évaluer les parts respectives sur la marche de la peur de tomber et de la kinésiophobie liée aux lombalgies.

Une autre étude est en cours chez les patients Pompe, basée sur l'analyse des autocorrélations lors de marche (100), pour essayer de déterminer si l'entropie du mouvement pourrait être un marqueur de fatigabilité dans cette maladie métabolique. Des études de corrélation IRM musculaire – biomécanique sont également possibles.

Projets de recherche

La maladie de Steinert

Le suivi à 5 ans de ma cohorte de 130 patients, clinique, neuropsychologique, IRM en lien avec les biomarqueurs biologiques sanguins permettra

-de déterminer s'il existe une aggravation neuropsychologique au cours du temps, différente selon les profils cognitifs définis

- de définir les corrélats IRM de l'atteinte cognitive

- d'observer si l'insulinorésistance vient aggraver ces troubles, par le biais d'une neurodégénérescence accélérée (données biologiques : neurofilaments, tauopathie, dégénérescence neurofibrillaire ; données IRM, désorganisation de la connectivité anatomique...)

Nous avons comme hypothèse que l'insulinorésistance pourrait être un facteur de risque des troubles cognitifs dans cette pathologie également. Nous avons déjà analysé en transversal à l'inclusion la cognition d'une centaine de patients DM1 avec ou sans insulinorésistance. En comparant les 2 groupes de patients Steinert avec ou sans insulinorésistance, les patients avec présentaient une atteinte spécifique de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives, qui résistait à l'appariement sur l'âge (10 ans d'écart environ entre les 2 groupes). L'article est en cours de rédaction. Un traitement par metformine va être proposé aux patients Steinert à l'échelon nationale (PHRC) pour étudier un éventuel effet sur la marche (101). Un des objectifs serait de voir si ce traitement antidiabétique modifie ces capacités cognitives et si oui, comment les paramètres de marche sont impactés. On va essayer de faire un dépôt d'étude ancillaire, sinon on fera une autre analyse spécifique en ouvert (avec marqueurs EEG lors de la marche accidentée) après CPP si le traitement démontre son efficacité et est prescrit hors AMM.

Les 2 tests cognitifs simples seraient le Stroop (version nombre de stimuli corrects traités en 45 sec. pour chaque planche) et le SDMT (Symbol Digit Modalities Test = version papier crayon du CSCT) qui peuvent être faits par un neurologue, 2 mesures en 2 fois 2 minutes.

La marche serait étudiée en laboratoire avec un protocole d'initiation du pas (exécution/sélection + ou - marqueurs corticaux), de marche avec double tâche (parole affective) et également en conditions écologiques avec semelles embarquées.

L'hypothèse est qu'en améliorant l'insulinorésistance chez ces patients, on limite l'altération des capacités attentionnelles avec un meilleur contrôle des paramètres de marche en situation de double tâche, d'initiation contrariée et en conditions de vie réelle.

Les neuropathies périphériques

Deux axes de recherche sont possibles et envisagés: développer la qualité diagnostique de biomarqueurs posturaux ou de marche car le diagnostic différentiel entre neuropathie auto-immune et génétique est parfois difficile (102). D'autres études peuvent être conduites, pour manipuler le rôle de l'attention visuo-spatiale, de l'anxiété, de la peur de tomber..., par exemple avec un écran immersif (collaborations avec Cédric Bonnet, UMR 9193 - Sciences cognitives et sciences affectives – SCALAB).

L'impact de la durée de la maladie et de la réponse au traitement, notamment pour les PIDC, pourra également être évalué.

La détermination du bon biomarqueur pour le critère d'évaluation des essais thérapeutiques dans les neuropathies est également un enjeu important. En ce sens, des études nationales (pour augmenter l'effectif en maladies rares) avec des biomarqueurs plus simples (vitesse de marche, outils connectés...) devront être menées et j'ai l'intention de les proposer (PHRC ?).

Le second axe est plus fondamental, physiopathologique pour mieux comprendre les liens entre troubles de la marche et rôle attentionnel dans cette population, avec l'arrière-pensée de pouvoir personnaliser les techniques rééducatives pour limiter le risque de chute. Ainsi, j'ai le projet d'analyser les enregistrements d'initiation du pas déjà réalisés en condition d'attention sélective chez deux groupes de patients avec neuropathies démyélinisantes (PIDC et CMT). Selon les premiers résultats, on pourra aller plus loin en ajoutant l'étude des mécanismes attentionnels corticaux en EEG (master 2 à venir).

La maladie de Pompe

J'ai déjà publié sur le test de marche de 6 minutes (distance parcourue sur terrain plat en 6 minutes), critère principal d'évaluation des enzymothérapies dans la maladie de Pompe, en montrant qu'il dépendait en partie de l'adaptation cardiaque à l'effort et de l'hypoventilation alvéolaire (98). D'autres travaux sont en cours pour mieux caractériser cet outil d'évaluation, qui constitue encore une fois le critère des essais thérapeutiques mais qui est également considéré comme un outil d'échec de traitement pour proposer un switch. Par exemple, on

pourrait proposer d'évaluer les paramètres de marche en conditions écologiques (marche réelle au quotidien, grâce à des semelles connectées) et de les comparer avec les données du T6M et surtout aux plaintes fonctionnelles des patients, pour essayer de mieux comprendre le fossé qu'on peut observer parfois entre l'amélioration objective du T6M et l'absence d'amélioration ressentie par le patient. Il paraît essentiel aussi de déterminer les parts respectives de la peur de tomber et de la kinésiophobie liée aux lombalgies qui grèvent les performances.

En seconde intention, on pourrait proposer un autre outil d'évaluation de l'efficacité du traitement dans cette maladie, peut-être composite, à valider à l'échelon national. L'accès à un registre national (coordonné par le Pr Laforêt) sera un plus également pour proposer à l'avenir des critères thérapeutiques (pronostiques de la réponse au traitement), en intégrant possiblement d'autres types de biomarqueurs comme de l'imagerie musculaire, de la mesure objective d'atteinte axiale etc...

Je travaille également dans une équipe translationnelle qui a accès aux modèles murins de maladie de Pompe (Alicia Mayeuf-Louchart, Inserm UMR-S 1172) et on pourrait s'attacher à étudier l'impact des traitements sur des patterns murins de marche également « accidentée » : « narrow beam » plutôt que « rotarod », labyrinthe pour interaction visuo-spatiale-marche, MotoRator system (103). Par ailleurs l'atteinte centrale cognitive des patients atteints de maladie de Pompe tardive n'est pas très claire et n'a pas été bien caractérisée. Elle est plus évidente dans les formes infantiles ou juvéniles (anomalies de substance blanche, dépôts cérébraux de glycogène) et il pourrait aussi être intéressant de mieux caractériser les modèles murins sur le plan comportemental cognitif pour mieux appréhender également cette interaction cognition-mouvement.

La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH)

Pour cette pathologie musculaire asymétrique, je collabore en temps qu'équipe clinique à l'ANR PROGRESS (portée par le Pr Sabrina Sacconi, Nice) : « *Remote assessment and artificial intelligence analysis to validate new outcome measures, biomarkers and therapeutic targets for FacioScapuloHumeral muscular dystrophy* ». Nous avons quasi-atteint l'objectif national des 100 patients et nous devrions commencer l'analyse des résultats et les publications. Je vais me concentrer sur l'étude des biomarqueurs de marche lors du T6M, et participer au travail spécifique sur les biomarqueurs digitaux de mouvement (en partenariat avec les autres membres et notamment l'équipe INRIA de Nice).

La myasthénie auto-immune

Dans la cette maladie de la jonction neuromusculaire auto-immune, je mène aussi des travaux spécifiques. Ici aussi, nous n'avons malheureusement pas encore de biomarqueur très performant. L'évaluation de la sévérité de la maladie n'est possible que sur des données cliniques subjectives (interrogatoire, mesure d'endurance musculaire). Or, malgré un arsenal thérapeutique qui s'est considérablement enrichi (immunosuppresseurs (classiques, antiCD20, à venir antiCD19, antiIL6, CAR-T cells...), inhibiteurs de complément, inhibiteur de FCRN...) certains signes cliniques de fatigabilité ou d'intolérance à l'effort résistent. Je souhaite m'intéresser à la part centrale, cette fois plus sur le versant des troubles fonctionnels, intriquée à cette maladie. Des travaux sont en cours pour valider des échelles dans un premier temps et essayer de mieux individualiser cette part importante du retentissement fonctionnel pour adapter et personnaliser le traitement (part non accessible à l'immunomodulation, et risque iatrogène supérieur dans ce cas au bénéfice potentiel).

Je participe aussi à l'étude DOMYA de validation d'une solution digitale Me&Mg™ pour l'auto-surveillance de la *myasthenia gravis* dont le promoteur est AdScientam est le coordonnateur le Pr Pascal Lafôret.

Le syndrome de risque cognitivomoteur

Le syndrome de risque cognitivo-moteur (« *Motoric Cognitive Risk Syndrom* » a été défini en 2013 selon 4 critères : (i) une altération de la vitesse de marche, (ii) une plainte cognitive de la part des patients, (iii) une autonomie préservée (iv) l'absence de troubles cognitifs sévères basés sur le *Clinical Dementia Rating* (CDR) (104). Il a permis dans une population gériatrique tout venant (>60 ans) de définir sur la simple base d'un ralentissement de la marche et d'une plainte cognitive un surrisque de démence par 12 à 10 ans. Les principaux facteurs de risque sont vasculaires évidemment, dont le diabète. Comme c'est une problématique qui reflète l'interaction cognition-locomotion, j'ai décidé de m'y intéresser avec un angle différent. En collaboration avec le Pr Charlotte Cordonnier (U1172) qui est l'investigateur principal de la cohorte Precidiab (adultes atteints de diabète de type 2), on a évalué la prévalence de syndrome chez environ ¼ d'adultes non gériatriques souffrant de diabète de type 2. Les projets sont de mieux les caractériser sur le plan des paramètres de marche, de neuropathie et de leur atteinte cognitive et d'essayer de comprendre les mécanismes impliqués, sur le plan biologique (neurofilaments, Tau, GFAP, Abêta etc...) ou sur l'imagerie cérébrale.

Un autre projet de recherche pourrait être lié à leur suivi évolutif, en comparant l'interaction cognition-mouvement entre les groupes qui se sont stabilisés et ceux qui ont évolué

vers une démence vasculaire. Il faudra pour cela travailler sur un amendement au protocole ou déposer une nouvelle demande de CPP.

Références bibliographiques

1. Davion JB, Tard C, Fragoso L, Wilu-Wilu A, Skrobala E, Defebvre L, et al. Heterogeneity of cognitive impairments in myotonic dystrophy type 1 explained by three distinct cognitive profiles. *J Neurol.* juill 2024;271(7):4529-39.
2. Davion JB, Tard C, Kuchcinski G, Fragoso L, Wilu-Wilu A, Maurage P, et al. Characterization of theory of mind performance in patients with myotonic dystrophy type 1. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* nov 2023;168:181-92.
3. Grillner S, Wallén P, Saitoh K, Kozlov A, Robertson B. Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview. *Brain Res Rev.* janv 2008;57(1):2-12.
4. Grillner S, Wallén P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annu Rev Neurosci.* 1985;8:233-61.
5. MALING HM, ACHESON GH. Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after d-amphetamine. *J Neurophysiol.* sept 1946;9:379-86.
6. Dietz V, Müller R, Colombo G. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors. *Brain J Neurol.* déc 2002;125(Pt 12):2626-34.
7. Orlovskiï G. Neuronal control of locomotion : from mollusc to man. New York: Oxford University Press; 1999.
8. Delval A, Dujardin K, Tard C, Devanne H, Willart S, Bourriez JL, et al. Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensities. *Neuroscience.* 6 sept 2012;219:166-74.
9. Amos A, Armstrong DM, Marple-Horvat DE. Responses of motor cortical neurones in the cat to unexpected perturbations of locomotion. *Neurosci Lett.* 25 sept 1989;104(1-2):147-51.
10. Marple-Horvat DE, Amos AJ, Armstrong DM, Criado JM. Changes in the discharge patterns of cat motor cortex neurones during unexpected perturbations of on-going locomotion. *J Physiol.* mars 1993;462:87-113.
11. Beloozerova IN, Sirota MG. The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat. *J Physiol.* févr 1993;461:27-46.
12. Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol.* juill 1993;70(1):179-99.

13. Georgopoulos AP. Arm movements in monkeys: behavior and neurophysiology. *J Comp Physiol [A]*. nov 1996;179(5):603-12.
14. la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, Förster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *NeuroImage*. 1 mai 2010;50(4):1589-98.
15. Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008;23 Suppl 2:S468-474.
16. Bouisset S, Zattara M. Biomechanical study of the programming of anticipatory postural adjustments associated with voluntary movement. *J Biomech*. 1987;20(8):735-42.
17. Zattara M, Bouisset S. [Chronometric study of a posturo-kinetic program associated with voluntary movement]. *J Physiol (Paris)*. 1986;81(1):14-6.
18. Breniere Y, Do MC. When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? *J Biomech*. 1986;19(12):1035-40.
19. Y. Brenière, M. C. Do. *Journal de biophysique et de biomecanique*. Vol. 11,4,161-167. [Montrouge, France?]: Gauthier-Villars; 1987.
20. Colebatch JG. Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 avr 2007;22(5):601-10.
21. Valls-Solé J, Kofler M, Kumru H, Castellote JM, Sanegre MT. Startle-induced reaction time shortening is not modified by prepulse inhibition. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale*. sept 2005;165(4):541-8.
22. Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. juin 1982;2(6):791-805.
23. MacKinnon CD, Bissig D, Chiusano J, Miller E, Rudnick L, Jager C, et al. Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping. *J Neurophysiol*. juin 2007;97(6):4368-79.
24. Vidailhet M, Stocchi F, Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Brooks DJ, et al. The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease. *Neurology*. sept 1993;43(9):1784-8.
25. Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants

- with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*. 1 déc 2009;164(2):877-85.
26. Grillner S, Wallén P, Saitoh K, Kozlov A, Robertson B. Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview. *Brain Res Rev*. janv 2008;57(1):2-12.
 27. BROADBENT DE. A mechanical model for human attention and immediate memory. *Psychol Rev*. mai 1957;64(3):205-15.
 28. Bloem BR, Grimbergen YAM, van Dijk JG, Munneke M. The « posture second » strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 25 oct 2006;248(1-2):196-204.
 29. Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Legall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2008;164:S119-27.
 30. Shallice T, Burgess P. The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 oct 1996;351(1346):1405-11; discussion 1411-1412.
 31. Baddeley A. Modularity, mass-action and memory. *Q J Exp Psychol A*. nov 1986;38(4):527-33.
 32. Van Zomerén A.H. and Brouwer W.H. *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press, Oxford. 1994.
 33. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*. sept 2005;22(5):1248-56.
 34. Dujardin K, Tard C, Duhamel A, Delval A, Moreau C, Devos D, et al. The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 26 nov 2012;
 35. Tard C, Delval A, Duhamel A, Moreau C, Devos D, Defebvre L, et al. Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 16 avr 2015;
 36. Bradshaw JM. Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2006;77(10):1129-35.
 37. Herrmann CS, Knight RT. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*. août 2001;25(6):465-76.
 38. Humphrey DG, Kramer AF, Stanny RR. Influence of extended wakefulness on automatic and nonautomatic processing. *Hum Factors*. déc 1994;36(4):652-69.

39. Kolev V, Yordanova J, Schürmann M, Başar E. Increased frontal phase-locking of event-related alpha oscillations during task processing. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* janv 2001;39(2-3):159-65.
40. Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* août 1975;39(2):131-43.
41. Polich J, Comerchero MD. P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography. *Brain Topogr.* 2003;15(3):141-52.
42. Huang MX, Lee RR, Miller GA, Thoma RJ, Hanlon FM, Paulson KM, et al. A parietal-frontal network studied by somatosensory oddball MEG responses, and its cross-modal consistency. *NeuroImage.* 15 oct 2005;28(1):99-114.
43. Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23 Suppl 2:S423-425.
44. Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD. Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain J Neurol.* juin 1980;103(2):393-412.
45. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mars 1997;12(2):206-15.
46. Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol.* févr 2009;215(2):334-41.
47. Maki BE, McIlroy WE. Control of rapid limb movements for balance recovery: age-related changes and implications for fall prevention. *Age Ageing.* sept 2006;35 Suppl 2:ii12-8.
48. Jacobs JV, Horak FB. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale.* mai 2007;179(1):29-42.
49. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* 26 août 2015;
50. Massion J. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. *Prog Neurobiol.* 1992;38(1):35-56.

51. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* nov 1996;244(1):2-8.
52. Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, et al. Frontostriatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* déc 1992;115 (Pt 6):1727-51.
53. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986;9:357-81.
54. Morris ME, Iannsek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* oct 1994;117 (Pt 5):1169-81.
55. Macht M, Kausner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 mai 2007;22(7):953-6.
56. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. « Stops walking when talking » as a predictor of falls in elderly people. *The Lancet.* 1 mars 1997;349(9052):617.
57. Giladi N, McMahan D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology.* févr 1992;42(2):333-9.
58. Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 nov 2010;25(15):2563-70.
59. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* févr 2007;78(2):134-40.
60. Pelosin E, Avanzino L, Bove M, Stramesi P, Nieuwboer A, Abbruzzese G. Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* oct 2010;24(8):746-52.
61. Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: Models of an episodic phenomenon. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 sept 2013;28(11):1509-19.
62. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Park Dis.* 2012;2012:459321.
63. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG. The differential yet concurrent contributions of motor, cognitive and affective disturbance to freezing of gait in Parkinson's disease. *Clin*

- Neurol Neurosurg [Internet]. 23 juill 2012 [cité 27 juill 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831910>
64. Lewis SJG, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2009;15(5):333-8.
 65. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*. janv 2007;64(1):20-4.
 66. Naismith SL, Shine JM, Lewis SJG. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 juin 2010;25(8):1000-4.
 67. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Spildooren J, Vercruyse S, Nieuwboer A, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution. *Neurorehabil Neural Repair*. oct 2011;25(8):765-73.
 68. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Zeischka P, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience*. 29 mars 2012;206:144-54.
 69. Shine JM, Naismith SL, Palavra NC, Lewis SJG, Moore ST, Dilda V, et al. Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 17 août 2012 [cité 22 août 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906729>
 70. Coxon JP, Van Impe A, Wenderoth N, Swinnen SP. Aging and inhibitory control of action: cortico-subthalamic connection strength predicts stopping performance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 13 juin 2012;32(24):8401-12.
 71. Frank MJ, Scheres A, Sherman SJ. Understanding decision-making deficits in neurological conditions: insights from models of natural action selection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 29 sept 2007;362(1485):1641-54.
 72. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg*. déc 2012;117(6):1141-9.
 73. Ianssek R, Huxham F, McGinley J. The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. sept 2006;21(9):1419-24.
 74. Chee R, Murphy A, Danoudis M, Georgiou-Karistianis N, Ianssek R. Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction. *Brain*.

2009;132(8):2151-60.

75. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 12 déc 2000;55(11):1621-6.
76. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 févr 2008;23(3):395-400.
77. Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci*. mai 2006;7(5):367-79.
78. Tard C, Dujardin K, Bourriez JL, Derambure P, Defebvre L, Delval A. Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation. *Neuroscience*. 17 mai 2013;247C:25-34.
79. Lee D. Effects of exogenous and endogenous attention on visually guided hand movements. *Brain Res Cogn Brain Res*. 16 juill 1999;8(2):143-56.
80. Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol*. juin 1980;109(2):160-74.
81. Tard C, Dujardin K, Girard A, Debaughrien M, Derambure P, Defebvre L, et al. How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait initiation? *Exp Brain Res*. 10 sept 2015;
82. Tard C, Dujardin K, Bourriez JL, Destée A, Derambure P, Defebvre L, et al. Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. *Parkinsonism Relat Disord*. 25 déc 2013;
83. Tard C, Dujardin K, Bourriez J, Molaee-Ardekani B, Derambure P, Defebvre L, et al. Attention modulation during motor preparation in Parkinsonian freezers: A time-frequency EEG study. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:3506-15.
84. Fan J, Byrne J, Worden MS, Guise KG, McCandliss BD, Fossella J, et al. The relation of brain oscillations to attentional networks. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 6 juin 2007;27(23):6197-206.
85. Ullsperger M, Fischer AG, Nigbur R, Endrass T. Neural mechanisms and temporal dynamics of performance monitoring. *Trends Cogn Sci*. mai 2014;18(5):259-67.
86. Siegert S, Herrojo Ruiz M, Brücke C, Huebl J, Schneider GH, Ullsperger M, et al. Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. nov 2014;60:103-20.

87. Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain J Neurol. avr 2004;127(Pt 4):735-46.*
88. Swann N, Tandon N, Canolty R, Ellmore TM, McEvoy LK, Dreyer S, et al. Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci Off J Soc Neurosci. 7 oct 2009;29(40):12675-85.*
89. Tate [Internet]. [cité 6 oct 2015]. Gilbert & George, « Existens » 1984. Disponible sur: <http://www.tate.org.uk/art/artworks/gilbert-george-existers-ar00505>
90. Missaoui B, Rakotovo E, Bendaya S, Mane M, Pichon B, Faucher M, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med. 2010;53(6-7):387-98.*
91. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test. *Neuromuscul Disord NMD. mars 2014;24(3):207-15.*
92. Hammarén E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord NMD. févr 2015;25(2):141-8.*
93. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry. mars 2006;77(3):393-6.*
94. Berends J, Tieleman AA, Horlings CGC, Smulders FHP, Voermans NC, van Engelen BGM, et al. High incidence of falls in patients with myotonic dystrophy type 1 and 2: A prospective study. *Neuromuscul Disord NMD. oct 2019;29(10):758-65.*
95. Galli M, Cimolin V, Crugnola V, Priano L, Menegoni F, Trotti C, et al. Gait pattern in myotonic dystrophy (Steinert disease): a kinematic, kinetic and EMG evaluation using 3D gait analysis. *J Neurol Sci. 15 mars 2012;314(1-2):83-7.*
96. Schilling L, Forst R, Forst J, Fujak A. Orthopaedic Disorders in Myotonic Dystrophy Type 1: descriptive clinical study of 21 patients. *BMC Musculoskelet Disord. 1 déc 2013;14:338.*
97. Delval A, Bayot M, Lapoulvereyrie R, Defebvre L, Vermersch P, Tard C. Role of the peripheral nervous system for an appropriate postural preparation during gait initiation in patients with a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A pilot study. *Gait*

Posture. 2021;90:29-35.

98. Tard C, Bayot M, Davion J, Danjoux L, Thomas R, Perez T, et al. Factors impacting performance on the 6-minute walk test by people with late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2022;65:693-7.
99. Zhan A, Mohan S, Tarolli C, Schneider RB, Adams JL, Sharma S, et al. Using Smartphones and Machine Learning to Quantify Parkinson Disease Severity: The Mobile Parkinson Disease Score. *JAMA Neurol*. 1 juill 2018;75(7):876.
100. Warlop T, Detrembleur C, Stoquart G, Lejeune T, Jeanjean A. Gait Complexity and Regularity Are Differently Modulated by Treadmill Walking in Parkinson's Disease and Healthy Population. *Front Physiol*. 2018;9:68.
101. Bassez G, Audureau E, Hogrel JY, Arrouasse R, Baghdoyan S, Bhugaloo H, et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. *Brain*. 1 oct 2018;141(10):2855-65.
102. Hauw F, Fargeot G, Adams D, Attarian S, Cauquil C, Chanson JB, et al. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol*. sept 2021;28(9):2846-54.
103. Hwang SH, Chang EH, Kwak G, Jeon H, Choi BO, Hong YB. Gait parameters as tools for analyzing phenotypic alterations of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Anim Cells Syst*. 2 janv 2021;25(1):11-8.
104. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. avr 2013;68(4):412-8.

Directeur de l'UR : Luc Buée (luc.buee@inserm.fr)

AUTEUR : Nom : Tard

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 23/09/24

Titre de l'HDR : Action : l'interaction cognition-mouvement chez l'Homme comme biomarqueur diagnostique et critère d'évaluation dans les maladies neurologiques

Cadre de classement : neurologie

Mots-clés : attention, locomotion, biomarqueur, posture

Mon champ d'expertise se concentre sur l'étude des biomarqueurs, notamment ceux reflétant l'interaction marche-cognition tels que les données cliniques, la quantification du mouvement, l'évaluation fonctionnelle (outils connectés), les données d'imagerie ou de neurophysiologie.

Lors de l'initiation du pas, nous avons démontré que les pré-ajustements posturaux anticipés étaient un marqueur d'atteinte cérébrale (reflétant un défaut d'inhibition de libération du programme moteur). Quant aux caractéristiques des ajustements posturaux anticipés erronés, elles traduisent l'ensemble du processus depuis l'initiation du mouvement, la détection d'erreur, la correction avant l'exécution, reflétant des aspects centraux mais aussi périphériques. Des études corticales en EEG permettent d'avoir accès au couplage sensorimoteur lors de cette étape de préparation motrice, pour mieux comprendre les parts respectives.

Les troubles moteurs constituent un marqueur des difficultés attentionnelles en double tâche, et la variabilité pendant la marche représente par ailleurs un risque de chutes. L'étude de ces marqueurs pourrait peut-être avoir une valeur diagnostique, pronostique (apparition de troubles de la marche) ou à l'avenir théranostique.

La manipulation des conditions de marche peut être externe (environnement : espaces étroits, obstacles, marches...) ou interne (double tâche : surcharge cognitive, priorisation des programmes moteurs, situation anxieuse...) en s'aidant des techniques de réalité virtuelle et permet de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques grâce aux outils de neurophysiologie clinique. A l'opposé, l'usage d'outils connectés rend l'étude de la marche plus simple donc utilisable en multicentrique et en soins courants, et surtout plus écologique. La complémentarité de ces deux types d'analyse est discutée.

Après avoir travaillé sur des sujets sains et des pathologies du système nerveux central (notamment la maladie de Parkinson), mes travaux se réorientent vers les pathologies neuromusculaires. Je développe ici toutes les perspectives de recherche à mener sur cette thématique, notamment dans la maladie de Steinert, la maladie de Pompe ou encore les neuropathies démyélinisantes.

Composition du Jury : Garant de l'habilitation : Pr Charlotte CORDONNIER

Rapporteurs : Pr Marie-Anne COLLE ; Pr Jean-Philippe CAMDESSANCHE ; Pr Pascal LAFORET (président du jury)

Examineur : Pr Sylvie NGUYEN

Rapporteur interne : Pr Nicolas LEBEGUE

Directeur de recherche : Pr Luc Buée / **Directeur d'équipe :** Pr David Devos

Adresse de l'auteur : 37 avenue du Général Leclerc, 59155 Faches Thumesnil
celinetard@gmail.com ; celine.tard@chu-lille.fr

TARD Céline, Lucette, Jeanine
Née le 28/11/1983 à BOIS-BERNARD
(62)
Adresse professionnelle :
Service de Neurologie A
Hôpital Salengro
CHU de Lille
Rue Emile Laine
59037 Lille cedex

Tél : 0623054845
Tél pro : 0320445962, poste 29482
Fax : 0320446680
Mail : celine.tard@chu-lille.fr
RPPS : 10100430064
Situation administrative : française,
PACSée, 1 enfant

CURSUS UNIVERSITAIRE

2016 : DIU de myologie (Pr Eymard)

2016 : Capacité d'Evaluation et Traitement de la Douleur (Pr Blond)

2015 : Thèse d'université : « modulation corticale de la locomotion »

2013-2014 : DIU de neurophysiologie clinique (Pr Derambure), option ENMG

2012 : Thèse d'exercice de médecine : « Imagerie multimodale du *freezing* de la marche dans la maladie de Parkinson ». Directeur Dr Moreau.

2010-2011 : Master 2 recherche Biologie Santé : « Influence des capacités attentionnelles sur les ajustements posturaux anticipés lors de l'initiation de la marche, chez le patient parkinsonien, avec ou sans freezing de la marche », mention B. Tuteur Dr Delval.

2009-2010 : Mémoire de DES de neurologie : « Nature des troubles attentionnels dans la maladie de Parkinson : impact de la sévérité et de la forme des troubles moteurs ». Tuteur Pr Dujardin.

2008-2009 :

- MSBM1 : Approche méthodologique et bonnes pratiques en recherche clinique et épidémiologique (Pr Libersa)
- U.E initiation à la recherche clinique (Pr Dujardin) : « influence des capacités attentionnelles sur les ajustements posturaux chez le sujet sain ». Tuteur Dr Delval.

Juillet 2007 : fin du deuxième cycle des études médicales, université Lille 2, 76^{ème} au rang national à l'ECN, 3^{ème} à Lille dans la filière médicale

2004 -2005 : certificat d'éthique et de droit médical (Pr Gosset et Besse), mémoire sur « la démence des aidants », tuteur Dr Tournel

2001-2002 : concours de PCEM1, université Lille 2

2000-2001 : baccalauréat scientifique mention TB, allemand LV1 et option anglais LV2

CURSUS HOSPITALIER

2023- : coordinateur du centre de référence des maladies neuromusculaires, site constitutif de Lille

2018- : praticien hospitalier en neurologie (Pr Defebvre), centre de références des maladies neuromusculaires, CHU Lille

2017- 2018 : praticien hospitalier en neurologie (Pr Vermersch), centre de références des maladies neuromusculaires, CHRU Lille

2015-2017 : praticien hospitalier contractuel en neurologie (Pr Vermersch), centre de références des maladies neuromusculaires, CHRU Lille

2014-2015 : assistant hospitalo-universitaire en physiologie, service de neurophysiologie clinique CHRU Lille (Pr Derambure)

2012-2014 : chef de clinique-assistant en neurologie, service de neurologie et pathologie du mouvement CHRU Lille (Pr Destée)

2007-2012 : internat de neurologie au CHRU de Lille

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Liste des publications acquises depuis la thèse d'Université

Auteur : 1, DA, 2, ADA

78 articles originaux, dont 45% rangs AB, dont 33% 1^{er} ou DA, dont 66 depuis la thèse d'université

Titre	Revue	Année	Catég.	Pos.	Score Frac.
Attention modulation during motor preparation in Parkinsonian freezers: A time-frequency EEG study.	Clin Neurophysiol	2016	B	1	1,33
Motor and respiratory decline in patients with late onset Pompe disease after cessation of enzyme replacement therapy during COVID-19 pandemic.	Eur J Neurol Neurophysiol Clin	2022	B	1	1,00
Anti-pan-neurofascin IgM in COVID-19-related Guillain-Barré syndrome: Evidence for a nodo-paranodopathy.	Clin Neurophysiol	2020	C	1	0,73
Factors impacting performance on the 6-minute walk test by people with late-onset Pompe disease.	Muscle Nerve	2022	C	1	0,70
Single session intermittent theta-burst stimulation on the left premotor cortex does not alleviate freezing of gait in Parkinson's disease.	Neurosci Lett	2016	D	1	0,92
How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait initiation?	Exp Brain Res	2016	D	1	0,67
Anti-HMGCR Antibody-Related Necrotizing Autoimmune Myopathy Mimicking Muscular Dystrophy.	Neuropediatrics	2017	D	1	0,50
Graft-versus-host disease-related neuropathy: AMAN phenotype with improvement after plasmapheresis.	Acta Neurol Belg Rev Neurol (Paris)	2020	D	1	0,86
Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value.	Acta Neurol Belg Rev Neurol (Paris)	2017	E	1	0,57
Freezing during tapping tasks in patients with advanced Parkinson's disease and freezing of gait.	PLoS One	2017	B	DA	2,18
Comparison of biomarker for diagnosis of nitrous oxide abuse: challenge of cobalamin metabolic parameters, a retrospective study.	J Neurol	2023	B	DA	0,80
Three cases of adult-onset Brown-Vialetto-Van Laere syndrome: Novel variants in SLC52A3 gene and MRI abnormalities.	Neuromuscul Disord	2021	C	DA	0,76
Role of the peripheral nervous system for an appropriate postural preparation during gait initiation in patients with a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A pilot study.	Gait Posture	2021	C	DA	0,94
Electro-clinical presentation of hereditary transthyretin related amyloidosis when presenting as a polyneuropathy of unknown origin in northern France.	Rev Neurol (Paris)	2021	C	DA	0,67
Myogenic abnormalities in intensive care can hide an uncommon diagnosis.	Acta Neurol Belg Rev Neurol (Paris)	2017	D	DA	0,92
Diaphragmatic weakness related to radiotherapy: 2 cases and a review. A case of transthyretin-related cerebral amyloid angiopathy. The other side of hereditary transthyretin amyloidosis.	Acta Neurol Belg Rev Neurol (Paris)	2022	D	DA	0,60
Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA).	Acta Neurol Belg Rev Neurol (Paris)	2022	D	DA	0,86
How should we diagnose CNS involvement of transthyretin amyloidosis?	Rev Neurol (Paris)	2023	D	DA	0,60
Camptocormia and myalgia as the revealing symptoms of a drug-induced myopathy related to chronic orlistat intake: a case report. [Biological markers and metabolic impact of chronic nitrous oxide consumption].	Rev Neurol (Paris)	2023	D	DA	0,71
Long-term prognosis of fatty-acid oxidation disorders in adults: Optimism despite the limited effective therapies available.	Acta Neurol Belg Ann Biol Clin (Paris)	2018	E	DA	0,57
	Acta Neurol Belg Ann Biol Clin (Paris)	2022	E	DA	0,33
	Eur J Neurol	2023	B	2	0,82

CV détaillé TARD Céline

Characterization of theory of mind performance in patients with myotonic dystrophy type 1.	Cortex	2023	B	2	0,86
Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) secondary to an acute cranial nerve meningoradiculitis.	Rev Neurol (Paris)	2021	C	2	0,71
Hypersensitivity infusion-associated reactions induced by enzyme replacement therapy in a cohort of patients with late-onset Pompe disease: An experience from the French Pompe Registry.	Mol Genet Metab	2023	C	2	0,48
Motor Preparation of Step Initiation: Error-related Cortical Oscillations.	Neuroscience	2018	C	ADA	0,63

Liste des autres publications

Auteur : k ou 3

Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies.	Circulation	2019	A	k	0,07
CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies.	Blood Neuropathol Appl Neurobiol	2020	A	k	0,25
Novel CAPN3 variant associated with an autosomal dominant calpainopathy.	Neurobiol	2020	A	k	0,27
Association between prophylactic angiotensin-converting enzyme inhibitors and overall survival in Duchenne muscular dystrophy-analysis of registry data.	Eur Heart J	2021	A	k	0,14
Impact of Coronavirus Disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis.	Neurology J Am Coll Cardiol	2021	A	k	0,21
Cardiac Outcomes in Adults With Mitochondrial Diseases.	Cardiol	2022	A	k	0,17
Motor neuron pathology in CANVAS due to RFC1 expansions.	Brain	2022	A	k	0,22
Characteristics of Patients With Late-Onset Pompe Disease in France: Insights From the French Pompe Registry in 2022.	Neurology	2023	A	k	0,22
Are Upper-Body Axial Symptoms a Feature of Early Parkinson's Disease? Cardiometabolic assessment of lamin A/C gene mutation carriers: a phenotype-genotype correlation.	PLoS One Diabetes Metab	2016	B	k	0,25
Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera.	Metab	2019	B	k	0,19
Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry.	J Neurol	2020	B	k	0,13
Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.	J Inherit Metab Dis	2020	B	k	0,21
Tubular aggregate myopathy and Stormorken syndrome: Mutation spectrum and genotype/phenotype correlation.	J Neurol	2020	B	k	0,20
Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study.	Hum Mutat	2020	B	k	0,22
Genotype-phenotype correlation in French patients with myelin protein zero gene-related inherited neuropathy.	Eur J Neurol	2021	B	k	0,17
Myeloneuropathy induced by recreational nitrous oxide use with variable exposure levels.	Eur J Neurol	2021	B	k	0,16
Repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with functional paralysis: a randomized controlled study.	Eur J Neurol	2022	B	k	0,29
No effect of resveratrol on fatty acid oxidation or exercise capacity in patients with fatty acid oxidation disorders: A randomized clinical cross-over trial.	Eur J Neurol	2022	B	k	0,26
	J Inherit Metab Dis	2022	B	k	0,29

CV détaillé TARD Céline

Hereditary transthyretin amyloidosis in middle-aged and elderly patients with idiopathic polyneuropathy: a nationwide prospective study.	Amyloid Clin	2023	B	k	0,17
The contribution of executive control dysfunction to freezing of gait in Parkinson's disease.	Neurophysiol	2023	B	k	0,32
Clinical features and maternal and fetal outcomes in women with Guillain-Barré syndrome in pregnancy.	J Neurol	2023	B	k	0,20
Caveolinopathy: Clinical, histological, and muscle imaging features and follow-up in a multicenter retrospective cohort.	Eur J Neurol	2023	B	k	0,21
Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme®) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease.	Mol Genet Metab	2017	C	k	0,14
Can dual-task paradigms predict Falls better than single task? - A systematic literature review.	Neurophysiol Clin	2020	C	k	0,20
Motor unit number index as an individual biomarker: Reference limits of intra-individual variability over time in healthy subjects.	Neurophysiol Clin	2020	C	k	0,11
Electrophysiological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with IgG4 antibodies targeting neurofascin 155 or contactin 1 glycoproteins.	Clin Neurophysiol	2020	C	k	0,09
A multicenter cross-sectional French study of the impact of COVID-19 on neuromuscular diseases.	Orphanet J Rare Dis	2021	C	k	0,07
A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A.	Orphanet J Rare Dis	2021	C	k	0,13
Phenotype Presentation and Molecular Diagnostic Yield in Non-5q Spinal Muscular Atrophy.	Neurol Genet	2023	C	k	0,12
Current clinical management of CIDP with immunoglobulins in France: An expert opinion.	Rev Neurol (Paris)	2023	D	k	0,10
Strategy for genetic analysis in hereditary neuropathy.	Rev Neurol (Paris)	2023	D	k	0,14
[Nitrous oxide poisoning: Increasing consumption with serious consequences].	Ann Pharm Fr	2023	NC	k	0,06
Freezing/festination during motor tasks in early-stage Parkinson's disease: A prospective study.	Mov Disord	2016	A	3	0,84
Plasma Methionine and Clinical Severity in Nitrous Oxide Consumption.	Toxics	2022	B	3	0,71
Nitrous oxide abuse in the emergency practice, and Review of toxicity mechanisms and potential markers.	Food Chem Toxicol	2022	B	3	0,63
Do kinematic gait parameters help to discriminate between fallers and non-fallers with Parkinson's disease?	Clin Neurophysiol	2021	C	3	0,42
Isaacs' syndrome and Hodgkin lymphoma: a rare association.	Acta Neurol Belg	2017	D	3	0,43
The interaction between cognition and motor control: A theoretical framework for dual-task interference effects on posture, gait initiation, gait and turning.	Neurophysiol Clin	2018	D	3	0,33
A new paradigm to study the influence of attentional load on cortical activity for motor preparation of step initiation.	Exp Brain Res	2020	E	3	0,22

Avant la thèse

Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensities.	Neuroscience	2012	C	3	0,42
Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation.	Neuroscience	2013	C	1	0,94
The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease.	Parkinsonism	2013	B	2	1,00
Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers.	Relat Disord	2014	B	1	1,33
Why we should study gait initiation in Parkinson's disease.	Neurophysiol Clin	2014	E	2	0,55
Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait.	Clin Neurophysiol	2014	C	k	0,22
Hypometabolism in Posterior and Temporal Areas of the Brain is Associated with Cognitive Decline in Parkinson's Disease.	J Parkinsons Dis	2015	C	1	0,89

CV détaillé TARD Céline

Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease.	Neuroscience	2015	C	1	0,70
Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease.	J Parkinsons Dis	2015	C	1	0,94
Characterization and quantification of freezing of gait in Parkinson's disease: Can detection algorithms replace clinical expert opinion?	Neurophysiol Clin	2015	E	2	0,43
Cognitive disorders in Parkinson's disease: Confirmation of a spectrum of severity.	Parkinsonism Relat Disord	2015	B	ADA	0,90
Self-perceived and actual ability in the functional reach test in patients with Parkinson's disease.	Neurosci Lett	2015	D	k	0,17

Période : 2012 - 2023										
Année	Total	A+	A	B	C	D	E	NC	Score	Score Frac.
2012	1	0	0	0	1	0	0	0	8	0.42
2013	2	0	0	1	1	0	0	0	34	1.94
2014	3	0	0	1	1	0	1	0	34	2.10
2015	6	0	0	1	3	1	1	0	75	4.02
2016	5	0	1	2	0	2	0	0	70	4.02
2017	6	0	0	1	1	3	1	0	66	4.74
2018	3	0	0	0	1	1	1	0	26	1.54
2019	2	0	1	1	0	0	0	0	14	0.26
2020	12	0	2	4	4	1	1	0	84	3.50
2021	11	0	2	2	7	0	0	0	104	4.38
2022	12	0	2	6	1	2	1	0	130	6.05
2023	15	0	1	7	2	4	0	1	139	5.80
Total	78	0	9	26	22	14	6	1	784	38.77

CHAPITRES D'OUVRAGE

- « Neuropathies démyélinisantes », dans la mise à jour « neuropathies périphériques » du Traité de neurologie, publication en 2024 (John Libbey Eurotext)
- Modulation des ajustements posturaux anticipés (APA) lors de l'initiation de la marche : rôle de l'attention. Tard C ; Delval A ; Willart S. -PARIS : DE BOECK SOLAL, 2012. 311-323 *in* Contrôle postural, espace, locomotion / Perennou D ; Nougier V ; Honore J ; Lacour M. -PARIS : DE BOECK SOLAL, 2012. - ISBN 978 2 5327 0555 4
- Influence des capacités attentionnelles sur les ajustements posturaux anticipés lors de l'initiation du pas chez le patient parkinsonien présentant ou non un freezing de la marche. C. Tard, A. Delval, J.-L. Bourriez, A. Destée, P. Derambure, K. Dujardin, L. Defebvre, 2012 : 327-348 *in* Du contrôle postural à l'exécution du mouvement Hamaoui A, Lacour M (2012).. Eds De Boeck, Paris - ISBN 978-2-5327-0558-5
- Co-auteur pour « annales ECN 2009 », dossiers 1,5 et 8 sous la direction de Amaury Ben Henda, Editeur : MED-LINE ÉDITIONS, /2009. ISBN 10 : 2846781079 - ISBN 13 : 9782846781077

CAS CLINIQUES

(articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées par les bases de données internationales)

- Boucher J, Tard C, Defebvre L. Leucoencéphalopathie multifocale progressive chez une patiente immunocompétente. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2014;5(3):209-13.
- Duprez H, Dhaenens CM, Cassim F, Deleplancque AS, Dessein AF, Defebvre L, et al. Ptosis et diplopie : ne pas se reposer sur ses acquis ! Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2021;12(4):307-9.
- Hopes L, Bracquet A, Tard C, Defebvre L. Sur un air d'Italie.... Pratique Neurologique - FMC. 1 févr 2014;5(1):75-7.
- Lemarchant B, Delval A, Kuchcinski G, Pasi M, Defebvre L, Tard C. Crises héraldiques, ou « pre-stroke seizures » révélant une angiopathie amyloïde. Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2020;11(4):247-52.
- Accettone T, Tard C, Defebvre L, Davion JB. Un diagnostic à couper le souffle. Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2022;13(4):258-60.
- Bezou N, Davion JB, Huin V, Cardon T, Defebvre L, Tard C. Clinique périphérique, IRM centrale. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2023;14(3):182-3.
- Braquet A, Tard C, Le Gouellec N, Petyt G, Defebvre L. Connectez vite. Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2013;4(4):268-71.
- Chen Y, Tard C, Delval A, Defebvre L. Un soldat de la garde impériale. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2014;5(3):247-8.
- Derollez C, Tard C, Vannod-Michel Q, Pruvo JP, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Ataxie aiguë récidivante. Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2018;9(4):277-81.
- Gianina A, Tard C, Hopes L, Cattan S, Defebvre L. Lésions kystiques. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2014;5(3):237-41.
- Halleumieux B, Lia AS, Vuillaume I, Defebvre L, Delval A, Danel-Brunaud V, et al. Les maladies motoneuronales : choisissez le bon moteur de recherche. Pratique Neurologique - FMC. 1 mars 2021;12(1):69-71.
- Hochart A, Tard C, Delval A, Defebvre L. Douleurs neuropathiques centrales secondaires à la rupture d'un kyste dermoïde supra-tentorial. Pratique Neurologique - FMC. 1 déc 2015;6(4):303-5.
- Pruvost R, Dhaenens CM, Djelad S, Le Faivre J, Defebvre L, Tard C. Une crise très complexe. Pratique Neurologique - FMC. 1 sept 2023;14(3):184-5.
-

RAYONNEMENT NATIONAL ET INTERNATIONAL

14 conférences invitées, dont 13 francophones, dont 9 nationales et 5 internationales

Conférences invitées

- Journées de neurologie de langue française, session société française du nerf périphérique :
 - cas cliniques didactiques (2018, Bordeaux)
 - tremblement et neuropathie (2024, Paris)
- Rencontres de neurologie (Paris) :
 - Présentations atypiques de pathologies neuromusculaires aux urgences (2018)
 - Comment je prends en charge une douleur musculaire (2019)
 - Comment je vais utiliser les traitements des maladies neuromusculaires dysimmunitaires qui arrivent (2021)
 - Le virage thérapeutique en neurologie, place de l'innovation dans les maladies neuromusculaires (2023)
- Journées de la Société Française du Nerf Périphérique :
 - Atelier neuropathies traitables (2019)
 - Comment interroger et examiner un patient se plaignant d'une intolérance à l'effort (2020)
 - Groupe d'étude des neuropathies (2021)
 - Revue de la littérature, partie génétique (2022)
 - Biomarqueurs et neuropathie (2024)
- Journée de la maladie de Pompe (2021,2022, 2023)
- Société nationale française de médecine interne, conférencier invité : immunomodulation des maladies neuromusculaires (2023)
- 13th International Congress of Paediatric EMG: Toxic neuropathies in children (iatrogenous & nitrous oxide induced) (2023)
- FHU Imminent : modalités d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies neurologiques (2018, Lille)

Communications orales

2018 :

- Rencontres de neurologies : cas cliniques – présentations atypiques de pathologies neuromusculaires aux urgences
- Journées de neurologie de langue française, société française du nerf périphérique, Bordeaux : cas clinique
- FHU Imminent, Lille : modalités d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies neurologiques

2016 :

- Congrès SOciété Française Posture Equilibre Locomotion (SOFPEL) 2016, Nancy. A. Braquet, K. Dujardin, P. Derambure, L. Defebvre, C. Tard, A. Delval. Influence

des capacités attentionnelles sur la programmation motrice. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 46(4-5):250.

2015 :

- Congrès SOFPEL 2015, Paris. C. Tard, K. Dujardin, JL. Bourriez, B. Molae-Ardekani, P. Derambure, L. Defebvre, A. Delval. Modulation attentionnelle pendant la préparation motrice chez des sujets âgés, parkinsoniens avec ou sans freezing de la marche : une étude en temps-fréquence EEG. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 45(4-5):39.
- Congrès SOFPEL 2015, Paris. A. Delval, C. Tard, M. Rambour, S. Bleuse, L. Defebvre, C. Moreau Étude de la synchronisation à un métronome chez 30 sujets sains. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 45(4-5):405.
- Journée des nouveautés de la recherche clinique, SFN, Paris 2015. C. Tard, A. Delval, D. Devos, R. Lopes, P. Lenfant, K. Dujardin, C. Hossein-Foucher, F. Semah, A. Duhamel, L. Defebvre, F. Le Jeune, C. Moreau. Brain metabolic pattern during gait with freezing in Parkinson's disease.
- Journée des nouveautés de la recherche clinique, SFN, Paris 2015. C. Moreau, A. Delval, O. Pennel, C. Tard, D. Devos, T. Perez, N. Danel-Buhl, K. Dujardin, L. Defebvre. New clinical biomarkers in early Parkinson's disease (PD): preliminary results of the PRO-DY-GI cohort Grant 2011 from France Parkinson.

2014 :

- Congrès SOFPEL 2014, Rennes. A. Delval, C. Moreau, C. Tard, L. Defebvre. Le freezing de la marche chez le parkinsonien est-il un trouble de la marche paroxystique lié au dépassement des ressources corticales ou un trouble de régulation de la rythmicité et de l'amplitude du pas ? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Volume 44, Issue 5, November 2014, Page 492
- Congrès SOFPEL 2014, Rennes. M. Rambour, C. Moreau, C. Tard, S. Bleuse, L. Defebvre, A. Delval. Étude prospective de la rythmicité chez 30 patients parkinsoniens débutants. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Volume 44, Issue 5, November 2014, Page 497
- Congrès SOFPEL 2014, Rennes. C. Tard, K. Dujardin, A. Girard, M. Debaughrien, P. Derambure, L. Defebvre, A. Delval Comment l'attention visuo-spatiale modifie-t-elle l'initiation du pas ? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, Volume 44, Issue 5, November 2014, Page 503.

2013 :

- 2nd European Conference on Clinical Neuroimaging, Lille (2013). C. Tard, A. Delval, R. Lopes, F. Le Jeune, C. Delmaire, K. Dujardin, L. Defebvre, C. Moreau. Freezing of gait in Parkinson's disease: imagery of brain activation by gait with 18F-FDG positron emission tomography coupled with anatomical and functional connectivity in magnetic resonance imaging.

2012 :

- Joint world congress of International Society for Posture & Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim (2012). A. Delval, C. Tard, J. Bourriez, A. Destee, P. Derambure, K. Dujardin, L. Defebvre. O.12.3 Attention modulation in parkinsonian freezers: Consequences for step initiation postural adjustments (ID 79115).

- Congrès APE-SOFPEL 2012, Marseille. A. Delval, C. Moreau, S. Bleuse, C. Tard, G. Ryckewaert, D. Devos, L. Defebvre. L'indicateur sonore améliore-t-il l'initiation de la marche chez les patients parkinsoniens présentant un freezing de la marche ? Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2012) 42, Page 410.
- Congrès de l'Association Posture et Equilibre, Marseille C. Tard, A. Delval, R. Lopes, F. Le Jeune, C. Delmaire, K. Dujardin, L. Defebvre, C. Moreau Imagerie multimodale du freezing de la marche dans la maladie de Parkinson par TEP au 18FDG et IRM non conventionnelle. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2012) 42, Pages 410-411.
- Journée Nationale des Internes de Neurologie : « Imagerie multimodale du freezing de la marche dans la maladie de Parkinson par TEP au 18FDG et IRM non conventionnelle », prix JNIN. Présentation Société Française de Neurologie.

2011 :

- Congrès de l'Association Posture et Equilibre 2011, Albi. Tard C., Delval A., Bourriez J.-L., Destee A., Derambure P., Dujardin K., Defebvre L. Influence des capacités attentionnelles sur les ajustements posturaux anticipés lors de l'initiation du pas, chez le patient parkinsonien présentant ou non un freezing de la marche. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2011) 41,200.

2010 :

- Congrès de l'Association Posture et Equilibre, Grenoble. Tard C., Delval A, Willart S, Bourriez JI, Destee A, Derambure P, Dujardin K, Defebvre L. Modulation des ajustements posturaux anticipés (APA) lors de l'initiation de la marche : rôle de l'attention Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2010) 40,305.

Modérations de sessions

Je suis régulièrement sollicitée dans les congrès de sociétés savantes pour modérer les sessions plénières : société francophone du nerf périphérique, société française de myologie, société française posture équilibre locomotion.

Posters internationaux

- Sansone V, Ashley E, Montagnese F, Gagnon C, Nowak U, Dang U, Turner C, Nikolenko N, Tard C., Zozulya-Weidenfeller ; RevEal the burdeN on daily life for myotonic dyStrophy patients due to myotoniA: preliminary results of the ENSA survey, P389
- Tard, C., Jaillette E., Duva Pentiah A., Perez T., Mallart A., Nguyen S., Thevenon A., Danel Brunaud V., Preudhomme M.; What is the prognosis after invasive ventilation for adult patients with a myotonic dystrophy type 1? Neuromuscular Disorders 27:S179
- Tard, C., Dujardin, K., Bourriez, J.L., Molaee-Ardekani, B., Derambure, P., Defebvre, L., Delval, A; Attention modulation during motor preparation in elderly subjects, freezers and non-freezers patients with Parkinson's disease: a time-frequency EEG study: ECCN 2015
- Tard, C., Lopes, R., Hamel, T., Delmaire, C., Delval, A., Dujardin, K., Defebvre, L., Moreau, C.; Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with abnormalities of resting-state networks [abstract]. Movement Disorders 2014;29

Suppl 1 :253

- Tard, C., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., Destée, A., Defebvre, L., et al; Is freezing of gait related to a specific attentional disorder in Parkinson's disease? [abstract]. *Movement Disorders* 2013;28 Suppl 1 :506
- Tard, C., Dujardin, K., Bourriez, J.L., Derambure, P., Defebvre, L., Delval, A.; Attention modulation in parkinsonian freezers: Consequences for step initiation postural adjustments [abstract]. *Movement Disorders* 2013;28 Suppl 1 :850
- Moreau, C., Tard, C., Delval, A., Destée, A., Hossein Foucher, C., Lenfant, P., et al; Freezing of gait in Parkinson's disease: Imagery of brain activation by gait with 18F-FDG positron emission tomography coupled with anatomical and functional connectivity in magnetic resonance imaging [abstract]. *Movement Disorders* 2013;28 Suppl 1 :120
- Parkinsonism and Related Disorders 16S1 2010- S22 Modulation of the release of anticipatory postural adjustments during step initiation: what is the role of attention? Delval A., Willart S., Bourriez J.-L., Tard C., Bouchez J., Destee A., Derambure P., Dujardin K., Defebvre L.

Posters francophones

- Congrès SOFPEL 2017, Montpellier, R Lapoulvereyrie, A Delval, P Vermersch, C. Tard. Étude posturographique dans les neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 47(5-6):347. doi:10.1016/j.neucli.2017.10.029.
- Congrès SOFPEL 2015, Paris, C Tard, H Devanne, L Defebvre, A Delval. Effet de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex prémoteur dorsal gauche sur le freezing de la marche dans la maladie de Parkinson. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 45(4-5):410-411. doi: 10.1016/j.neucli.2015.10.059.
- Congrès SOFPEL 2013, Genève, C Tard, H Devanne, L Defebvre, P Derambure, A Delval. Etude du rôle du cortex prémoteur gauche dans la marche visuo-guidée chez des sujets jeunes par modulation de son excitabilité corticale. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1016/j.neucli.2013.10.100.
- Congrès APE 2011, Albi. Tard C., Delval A., Bourriez J.-L, Destee A., Derambure P., Dujardin K., Defebvre L. Influence des capacités attentionnelles sur les ajustements posturaux anticipés lors de l'initiation du pas, chez le patient parkinsonien présentant ou non un freezing de la marche. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* (2011) 41,200.
- Tard C., Delval A., Dujardin K., Bourriez J.-L., Destee A., Derambure P., Defebvre L. Modulation des ajustements posturaux anticipés (APA) lors de l'initiation de la marche : rôle de l'attention. *Journées de Neurologie de langue française 2011. Rev. Neurol.* 2011; Volume 167, Supplément 2 A14
- Congrès APE 2010, Grenoble. Tard C., Delval A, Willart S, Bourriez J.-L., Destee A, Derambure P, Dujardin K, Defebvre L. Modulation des ajustements posturaux anticipés (APA) lors de l'initiation de la marche : rôle de l'attention *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* (2010) 40,305.

Prix

- Jeune Chercheur SOFPEL (SOciété FRançaise Posture Equilibre Locomotion) 2020
- Communication primée JNLF (master 2, 2012)
- Communication primée Journée Nationale des Internes de Neurologie (thèse d'exercice, 2012)
- Bourse de recherche Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF, 2011)

ENCADREMENT ET FORMATION A LA RECHERCHE

- Co-encadrement de thèse d'université : 0.5 x 2 depuis 2023
 - Jean-Baptiste Davion : caractérisation des troubles cognitifs dans la maladie de Steinert et leurs bases neurales en IRM, (co-encadrement avec Xavier Delbeuck), début en 2020
 - Loïc Dupont : posture et la locomotion dans les neuropathies démyélinisantes. co-encadrement avec Aranud Delval), début en 2022
- Autres encadrements :
 - Adrien MAROCCHINI - master 2 Ingénierie et management de la santé (ILIS), papier en cours de rédaction
 - Thèse de médecine : Margaux Lequeux, papier en cours de rédaction
 - Co-encadrement master 2 : Coraille FORMENTIN : biomarqueurs biologiques dans la maladie de Steinert

OBTENTION DE FINANCEMENTS

- Projets académiques PI:
 - ❖ Etude des troubles cognitifs dans la dystrophie myotonique de type 1, influence du diabète (DMVASCOG). Publication principale en cours, publications secondaires déjà acceptées :
 - bourse de Recherche Santelys PI **10000** euros (2020)
 - bourse FHU VasCog **23400** euros (2018) PI
 - bourse AFM Téléthon, en collaboration avec Nicolas Sergeant (Lille) (2023), développement et la validation de l'ELISA exon 10 et le test des biomarqueurs neuro dans le plasma des patients DM1 avec ou sans diabète
 - ❖ Modulation corticale de la marche :
 - bourse de recherche Santelys PI **7500** euros (2013). Publié
- Co-investigateur ANR (**294 000** euros) - New Clinical Outcome Measures to remotely evaluate patients with FacioScapuloHumeral muscular dystrophy - PROGRESS FSHD – PI Pr Sabrina Sacconi (Nice), 2022 durée 3 ans
- Essais thérapeutiques et registres 2022-2023 (Co-investigateur, comité de pilotage du registre SMA)

	Nombre de patients inclus
COMET (maladie de Pompe)	2 patients
PROPEL (maladie de Pompe)	3 patients
SPIN2 (Amyotrophie spinale type 2)	4 patients
Alxn1210-mg-306 (Myasthénie auto-immune)	1 patient

CV détaillé TARD Céline

RAISE + extension raise -xt (myasthénie auto-immune)	1 patient
Addition (projet pour accélérer le diagnostic des amyloses à transthyrétine par le recours à la biologie moléculaire en première intention)	10 patients
MINT (myasthénie auto-immune)	3 échecs
Essai de phase 3 PXT3003 -pleo (Charcot-Marie-Tooth 1A)	2 patients +1 échec
Essai de phase 3 PXT3003 -pleo (Charcot-Marie-Tooth 1A), extension	1 patient
RENEO 001-201 study (myopathie mitochondriale)	3 patients
FSH-PROGRESS, ANR (myopathie facio-scapulo-humérale)	20 patients
RESOLVE (myopathie facio-scapulo-humérale)	20 patients
Etude d'extension COMET (maladie de Pompe)	5 patients
Arda argex117 (neuropathie motrice multifocale à blocs de conduction)	1 patient
REALITY (réalité virtuelle) : projet de la réalité virtuelle (dont le nom définitif est reality) et son impact sur l'anxiété et la douleur chez les patients lors des injections intrathécales (amyotrophie spinale)	4 patients
Phenix étude non interventionnelle prospective (cohorte), nationale et multicentrique (Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques)	4 patients
Abliva-FALCON 57870001- kl1333 (myopathie mitochondriale)	2 patients
SFOB (amyotrophie spinale type 3)	5 patients
Registre SMA (amyotrophie spinale)	100 patients

DIVERS

2020- : membre conseil administration société francophone du nerf périphérique (SFNP) : trésorière + conseil scientifique du programme des journées de la SFNP

2016 : Création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour la prise en charge diagnostique des pathologies neuromusculaires à bilan de première intention négatif

Création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour le suivi des patients atteints de pathologies neuromusculaires

2015 : certification SIDES

2010-2011 : Bourse de recherche Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF)

2012 : Formation aux Bonnes Pratiques Cliniques (Quintiles)

2008-2010 : Secrétaire de l'association ALIEN (Association Lilloise des Internes En Neurologie)

2002 : Lauréat de la Faculté de Médecine de Lille pour classement ECN

Membre de la SFNP (Société Française du Nerf Périphérique) et de la SFM (Société Française de Myologie)

Membre de la SOFPEL (Société Francophone de Posture Equilibre et Locomotion)

Membre de l'ISPGR (International Society of Posture and Gait Research)