

**HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES
UNIVERSITE DE LILLE****NOM/PRENOM DU CANDIDAT : TARD Céline**

Ecole doctorale : Ecole Doctorale Biologie Santé

Laboratoire : Lille Neurosciences & Cognition (LiNCog) - U 1172

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

JURY :

- Garant de l'habilitation : Pr Charlotte CORDONNIER
- Rapporteurs : Pr Marie-Anne COLLE, Pr Jean-Philippe CAMDESSANCHE, Pr Pascal LAFORET
- Rapporteur interne : Pr Nicolas LEBEGUE
- Examineurs : Pr Nguyen Sylvie

SOUTENANCE : 23 septembre 2024**TITRE DE LA THESE :**

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

RESUME :

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.

Après avoir étudié les perturbations de la marche et du couplage attention-locomotion dans une pathologie neurologique du système nerveux central, j'ai cherché à caractériser les bases neurales qui sous-tendaient cette altération de l'interaction attention-programmation motrice dans la maladie de Parkinson. L'étude 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'indigage 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.

Le défaut d'activation métabolique des régions frontales lors de la marche chez les patients avec freezing nous a poussés à proposer une étude de modulation de l'excitabilité corticale du cortex prémoteur chez ces patients via des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétitive afin de moduler la locomotion visuo-guidée. Cette étude n'a malheureusement pas montré d'efficacité.

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 au 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 3 axes.

Le premier axe vise à la meilleure caractérisation des phénotypes cliniques des maladies rares d'expression neurologique, 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 sur les troubles cognitifs de la maladie de Steinert, FHU VasCOG), ou nationaux (FHU Phenix, réseau FILNEMUS). Le registre que j'ai constitué DMVASCOG permet différents travaux, soit publiés soit en cours ou à venir : caractériser les troubles cognitifs dans la dystrophie myotonique de type 1, étudier la cognition sociale de ces patients et les liens avec leurs interactions sociales, définir les corrélats IRM de l'atteinte cognitive, étudier les biomarqueurs sériques (taupathie, 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 (cohorte de 132 patients). Le suivi à 5 ans (clinique, neuropsychologique et IRM) permettra également de poursuivre ces travaux sur un aspect prospectif et pronostique.

Le second axe est celui du développement et de la validation de biomarqueurs, à la fois diagnostiques dans les maladies neuromusculaires (neurophysiologiques, biologiques, outils connectés...), en lien avec les thématiques de l'équipe de recherche U1172 dont je fais partie (Equipe troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires dirigée par le Pr David Devos).

Le troisième axe est celui des essais thérapeutiques, dans lesquels je représente régulièrement le CHU de Lille, qui permettent d'évaluer la réponse au traitement dans ces maladies rares neuromusculaires. Dans ce domaine, le choix des critères d'évaluation est une question cruciale et la place des biomarqueurs (cognitifs et moteurs) est primordiale dans ce domaine. J'ai pu démontrer par exemple que la distance de marche parcourue en 6 minutes, critère principal d'évaluation des enzymothérapies dans la maladie de Pompe, dépendait en partie de l'adaptation cardiaque à l'effort et de l'hypoventilation alvéolaire. 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. Cet axe également est développé dans des projets nationaux ou internationaux (ANR PROGRESS, essai DOMYA...) et dans les travaux sur la myopathie facio-scapulo-humérale (ANR PROGRESS). Mon champ d'expertise se

concentre donc désormais sur l'étude des biomarqueurs dans les maladies neuromusculaires, 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.

**HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES
UNIVERSITE DE LILLE****NAME/SURNAME OF THE CANDIDATE: TARD Céline**

Doctoral School: Doctoral School of Biology and Health

Laboratory: Lille Neurosciences & Cognition (LiNCog) - U 1172

Discipline: Medical and dental disciplines, section 49 - Nervous and muscular pathology, mental pathology, disability, and rehabilitation (49.01: Neurology)

THESIS COMMITTEE :

- Supervisor: Pr Charlotte CORDONNIER
- Referees: Pr Marie-Anne COLLE, Pr Jean-Philippe CAMDESSANCHE, Pr Pascal LAFORET
- Internal Referee: Pr Nicolas LEBEGUE
- Examiners: Pr NGUYEN Sylvie

DEFENSE: 23 septembre 2024**TITLE OF THE THESIS:**

Action: The cognition-movement interaction in humans as a diagnostic biomarker and evaluation criterion in neurological diseases

ABSTRACT:

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

Impairments in attentional capacities, particularly in prioritizing information, affect the subject's ability to inhibit inappropriate motor programs, for example, in cases of contradictory information (e.g., pedestrian light turning green and a fast-approaching bicycle from the right). In this sense, the initiation of walking is particularly interesting to study because it is preceded by unconscious, anticipatory postural adjustments, recordable on a force platform, which allows for a better understanding of the different phases of movement preparation and modulation.

In Parkinson's disease, where there is damage to the central gray nuclei, patients present with gait disturbances, sometimes paroxysmal, which can be worsened or improved by environmental stimuli. Therefore, attention to either external stimuli or walking modulates their locomotion. I have contributed to characterize how environmental stimuli modulate locomotion through attentional networks. I studied these aspects in healthy subjects and then in Parkinson's patients, with or without kinetic freezing during walking. Patients with Parkinson's disease exhibited difficulties in mental flexibility and more specifically in divided attention for those with gait disturbances. I then defined how anticipatory postural adjustments reflected the different stages of attentional focus and coupling with goal-directed motor activity in both healthy subjects and Parkinson's patients.

By studying the 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 motor program selection process is disrupted by attentional information, motor preparation is modified and prolonged; conversely, congruent visuospatial

orientation can improve motor preparation and shorten it. In Parkinson's patients, this motor preparation is already impaired, and the addition of an attentional task further disturbs patients with kinetic freezing by triggering a loop release of the inappropriate motor program.

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

The lack of metabolic activation of frontal regions during walking in patients with freezing led us to propose a study of modulation of cortical excitability of the premotor cortex in these patients using repetitive transcranial magnetic stimulation to modulate visually guided locomotion. Unfortunately, this study did not show efficacy.

After demonstrating the influence of attention on the release and modulation of motor programs, in healthy subjects and in pathological models such as Parkinson's disease, I shifted to the motor execution of action by studying the modulation of gait and balance in models of peripheral nervous system pathologies, an essential effector of walking. I co-supervise a university thesis specifically on changes in posture in demyelinating neuropathies.

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

The first axis aims at better characterizing the clinical phenotypes of rare neurological diseases, with a better description of cognitive impairment, motor impairment, and gait disorders. This is developed in local projects (co-supervision of Jean-Baptiste Davion's university thesis on cognitive disorders in Steinert's disease, FHU VasCOG), or national projects (FHU Phenix, FILNEMUS network). The DMVASCOC registry I have established allows for various published, ongoing, or upcoming work: characterizing cognitive impairments in myotonic dystrophy type 1, 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, etc.). The influence of diabetes on cognitive impairment in this pathology is also being studied, considering in particular the impact of cerebral insulin resistance (cohort of 132 patients). The 5-year follow-up (clinical, neuropsychological, and MRI) will also allow us to continue these prospective and prognostic works.

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

The third axis is that of therapeutic trials, in which I regularly represent the CHU of Lille, which allow us to evaluate treatment response in these rare neuromuscular diseases. In this area, the choice of evaluation criteria is crucial, and the role of biomarkers (cognitive and motor) is essential. I have been able to demonstrate, for example, that the distance walked in 6 minutes, the primary endpoint of enzyme replacement therapies in Pompe's disease, depended in part on cardiac adaptation to exercise and alveolar hypoventilation. Other work is underway to better characterize this evaluation tool, which once again constitutes the criterion for therapeutic trials but is also considered a treatment failure tool to propose a switch. This axis is also developed in national or international projects (ANR PROGRESS, DOMYA trial, etc.) and in work on facio-scapulo-humeral myopathy (ANR PROGRESS). My area 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 assessment (connected tools), imaging data, or neurophysiology.