

Sujet de Thèse

- nom et label de l'unité de recherche :

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation

UMR CNRS6265-INRAE 1324- Université de Bourgogne

- localisation : **DIJON**

- nom du directeur de thèse à contacter : **Pr Agnès JACQUIN-PIQUES**

- adresse courriel du contact scientifique : agnes.jacquin-piques@chu-dijon.fr

- titre du projet : **Gustation et contrôle de la prise alimentaire dans la maladie d'Alzheimer**

Sujet sélectionné par l'école doctorale de Dijon, ouvert pour concours, inscription/dossier à soumettre avant le 10/06/2022 : <https://e2s.ubfc.fr/concours-2022-sujets-et-calendrier/>

- description du projet :

Près de 50 millions d'individus dans le monde souffrent de troubles neurocognitifs majeurs, la majorité étant atteinte d'une maladie d'Alzheimer (MA) avec un impact majeur aux échelles individuelle, familiale et sociétale (Z Arvanitakis, Shah, & Benett, 2019). Les efforts pour contrer son développement sont donc croissants avec la nécessité de biomarqueurs précoces d'identification de la maladie pour une prise en charge dans les meilleurs délais.

Les changements physiopathologiques de la MA commencent de nombreuses années avant les premières manifestations de la maladie, puis s'étendent progressivement, entraînant une majoration des symptômes cliniques. Elle progresse classiquement en trois stades évolutifs : le stade présymptomatique puis, le stade prodromal paucisymptomatique (« débutant » ou troubles cognitifs mineurs ou MCI pour « *mild cognitive impairment* ») et enfin celui des troubles cognitifs majeurs caractérisés par une perte d'autonomie accompagnée parfois d'importants symptômes psychocomportementaux. Ces derniers définissent alors la phase terminale de la maladie (Albert et al., 2013; McKhann et al., 2011).

Le phénotype typique initial de la MA est celui d'un syndrome amnésique de type « hippocampique » touchant la mémoire épisodique, en lien avec la dégénérescence neuronale qui intéresse initialement les structures cérébrales temporales internes (cortex entorhinal, hippocampe). Au second plan, l'atteinte d'au moins une autre fonction cognitive et l'apparition progressive de modifications comportementales étayent le diagnostic (Sarazin et al., 2007).

L'arsenal diagnostique permet désormais d'identifier la maladie dès le stade débutant. Cela est permis grâce à la fois à des marqueurs cliniques neuropsychologiques et paracliniques en neuroimagerie ou biologie. Ainsi, des biomarqueurs obtenus par analyse du liquide céphalorachidien (LCR) et par imagerie amyloïde en tomographie par émission de positons (TEP) renseignent sur le processus physiopathologique sous-jacent. Les deux voies pathologiques protéiques principales associées à la MA sont celle des dépôts de peptides amyloïdes (A β , principal constituant des plaques amyloïdes) s'installant plusieurs années avant les symptômes, et celle de l'agrégation intraneuronale

de protéine Tau par hyperphosphorylation conduisant aux dégénérescences neurofibrillaires (DNF) responsables de la perte neuronale et des signes cliniques (Delacourte et al., 2002; Jack et al., 2011). Les anomalies de la protéine Tau ne sont pas spécifiques de la MA et sont retrouvées dans d'autres pathologies neurodégénératives rassemblées sous le terme de « tauopathies » (paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, et dans certaines dégénérescences lobaires fronto-temporales) (Lebouvier et al., 2017).

Les rares études portant sur la gustation chez les patients atteints de MA ont pu retrouver, grâce à des tests subjectifs, une atteinte gustative précoce. Cette atteinte gustative précoce au cours de la MA pourrait être en lien d'une part, avec une dégénérescence du cortex gustatif, le seuil de détection gustative d'origine périphérique n'étant pas altéré précocement (Broggio et al., 2001) ou, d'autre part, avec une agnosie (Schiffman et al., 2002). En 2010, il a été observé que les performances gustatives évaluées par le biais de tests gustatifs subjectifs des patients ayant des troubles cognitifs majeurs ou mineurs étaient plus faibles que celles des sujets sains (Steinbach et al., 2010), quelle que soit la saveur primaire testée (sucrée, salée, acide et amère). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de patients souffrant de troubles cognitifs, mais une corrélation positive avec le score MMSE (Mini-Mental State Examination) a été retrouvée. Néanmoins, d'autres études concurrentes apportent des conclusions négatives (Aliani et al., 2013; Doorduijn et al., 2020; Doty et al., 2019; Kouzuki et al., 2018). Ces conclusions discordantes peuvent s'expliquer par une limite majeure de ces travaux résidant dans l'usage de tests subjectifs non similaires et dans leur caractère déclaratif explicite qui, dans le contexte de trouble cognitif, peut léser la reproductibilité et la fiabilité des résultats.

Notre équipe a mis au point un outil de recueil des potentiels évoqués gustatifs (PEG) en regard des aires gustatives primaire et secondaire étudiées en situations physiologiques (Jacquin-Piques et al., 2015, 2016, Mouillot et al., 2019, 2020) et pathologiques à l'instar de l'obésité (A. Jacquin-Piques et al., 2017, Mouillot et al. En cours de publication). Cette technique fiable, reproductible, indolore, non invasive et peu coûteuse permet d'explorer la voie sensorielle gustative grâce à un enregistrement électroencéphalographique dès les récepteurs gustatifs linguaux jusqu'aux centres cérébraux, avec une excellente résolution temporelle.

Notre équipe a mené un premier travail (en cours de publication) ayant pour but de déterminer et comparer les performances gustatives (mesurées par des tests subjectifs gustatifs avec la mesure du seuil de détection gustative) ainsi que le traitement cortical de l'information sensorielle gustative par enregistrement des PEG en réponse à une solution sucrée, chez les sujets sains et chez les personnes atteintes de troubles cognitifs mineurs et puis de troubles cognitifs majeurs de type Alzheimer à un stade léger. Nous avons pu observer une différence d'intégration cérébrale de la réponse gustative suite à l'administration d'une solution sucrée chez les patients atteints de MA et de troubles cognitifs mineurs en comparaison à un groupe témoin d'âge moyen similaire. Ces différences correspondent surtout à un allongement des latences des PEG mais aussi à des amplitudes plus basses chez les patients MA et MCI avec une absence de PEG pour 6 et 4 patients respectivement (phénomène épargnant les sujets témoins). Ces différences ne s'accompagnaient pas de modifications des taux à jeun d'hormones liées à la prise alimentaire, mais s'accompagnaient d'un seuil de détection gustatif du saccharose significativement plus élevé dans le groupe des patients atteints de MA. Ces résultats suggèrent que l'intégration corticale de l'information sensorielle gustative est défaillante chez les patients MA précocement dès le stade prodromal et qu'elle n'est identifiable en périphérie grâce aux tests de détection, qu'au stade de troubles cognitifs majeurs.

Ce travail préliminaire nécessite d'être complété pour apporter des précisions physiopathologiques concernant les altérations de la gustation détectées chez les patients Alzheimer. Ce sera l'objectif de cette thèse. Plusieurs questions restent en suspens, auxquelles les travaux de la

thèse essaieront de répondre : les modifications du signal gustatif mises en évidence chez les patients Alzheimer en réponse à une solution sucrée sont-elles reproductibles avec d'autres saveurs primaires ? Ces modifications de la réponse gustative détectées chez les patients Alzheimer sont-elles spécifiques de la MA ou sont-elles uniquement un marqueur de neurodégénérescence ? Sont-elles comparables aux différents stades de la MA, voire à un stade très précoce lorsque le patient a une simple plainte cognitive isolée ?

Pour ce faire, les travaux de thèse se dérouleront en collaboration étroite avec le service Universitaire de Neurologie du CHU de Dijon, en particulier le Centre Mémoire, Ressource et Recherche (CMRR). Nous organiserons des évaluations gustatives subjectives et des enregistrements de PEG dans plusieurs situations comparatives pour répondre aux objectifs fixés, respectivement : 1) entre différentes saveurs primaires chez des patients MA ; 2) entre différentes pathologies neurodégénératives ayant des marqueurs anatomopathologiques différents : amyloïdopathie (MA), tauopathie (dégénérescence lobaire fronto-temporale), alpha-synucléinopathie (Maladie de Parkinson), Sclérose Latérale Amyotrophique ; 3) entre des patients à différents stades de MA, et également de façon très précoce lors d'une plainte cognitive isolée.

- connaissances et compétences requises, profil :

Etudiant(e) issu(e) d'un M2R de Physiologie/Neurophysiologie

Fonctionnement neuronal cérébral et méthodes d'explorations : EEG, potentiels évoqués gustatifs

Pathologies : troubles cognitifs, maladie d'Alzheimer

Rigueur scientifique et dans le déroulement d'une étude clinique, contact avec les sujets/patients

Résumé en français et anglais :

Les rares études portant sur la gustation chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) ont pu retrouver, grâce à des tests subjectifs, une atteinte gustative précoce qui pourrait être en lien avec une dégénérescence du cortex gustatif, ou une agnosie. Il a été observé que les performances gustatives évaluées par le biais de tests gustatifs subjectifs des patients ayant des troubles cognitifs majeurs ou mineurs étaient plus faibles que celles des sujets sains, une corrélation positive avec le score MMSE (Mini-Mental State Examination) ayant été retrouvée.

Notre équipe a mis au point un outil de recueil des potentiels évoqués gustatifs (PEG), permettant, de façon fiable et reproductible, d'étudier la voie gustative afférente. Grâce à cette technique d'électroencéphalographie, un premier travail a mis en évidence une différence d'intégration cérébrale de la réponse gustative en réponse à une solution sucrée chez les patients atteints de MA ou de troubles cognitifs mineurs, en comparaison à des sujets de même âge. Plusieurs questions restent en suspens, auxquelles les travaux de la thèse essaieront de répondre : peut-on reproduire ces résultats avec d'autres saveurs primaires ? les altérations gustatives sont-elles propres à la maladie d'Alzheimer ou sont-elles le témoin d'une neurodégénérescence aspécifique ? peut-on retrouver ces résultats à des stades très précoces de la maladie ? Peut-on émettre des hypothèses physiopathologiques en lien avec la ghréline, l'insulinorésistance ou la neuroinflammation ? Pour cela, les travaux de la thèse se dérouleront en collaboration étroite avec le service Universitaire de Neurologie du CHU de Dijon (Centre Mémoire, Recherche et Ressources). Des enregistrements de PEG et des tests gustatifs subjectifs seront réalisés et comparés chez des patients ayant une MA et d'autres maladies neurodégénératives, en réponse à différentes saveurs primaires, et chez des patients ayant différents stades de MA.

The few studies on taste in patients with Alzheimer's disease (AD) observed an early gustatory impairment through subjective gustatory tests. These gustatory disorders could be linked to a degeneration of the gustatory cortex or to agnosia. Gustatory performances in patients with mild cognitive impairment (MCI) or dementia were lower than those in healthy controls. A positive correlation between gustatory performances and the Mini-Mental State Examination (MMSE) score was observed.

Our team developed a recording of gustatory evoked potentials (GEP), which is a reliable method to explore the afferent gustatory pathway. Thanks to this electroencephalographic technique, a preliminary work of our team highlighted a different cerebral gustatory activation in response to a sweet solution according to the cognitive status of the patients (AD, MCI or healthy controls). Several questions remain yet to be answered. The goal of this thesis is to try to bring new elements of underlying physiopathological mechanisms: can these results be reproduced after salty, acid or sour stimulation? Are the taste modifications specific to AD or do they reflect an aspecific neurodegeneration? Can these results be found at very early stages of AD?

In order to answer to these questions, the work of the thesis will be performed with a strong collaboration of the department of Neurology of the University Hospital of Dijon. GEP recordings and subjective gustatory tests will be compared in response to different primary taste, in patients who suffer from AD or other neurodegenerative diseases, and in AD patients at different stages of the disease.