

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Physiologie

Par

Laurène LECLAIR-VISONNEAU

**Troubles du sommeil et maladies neurodégénératives :
physiopathologie, phénotypage et prédiction des synucléinopathies**

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 11 juin 2024

Unité de recherche : UMR INSERM 1235 TENS, The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders

Rapporteurs avant soutenance :

Paul SAULEAU Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Université de Rennes 1

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (6) (<i>à préciser après la soutenance</i>)
Examineurs :	Isabelle ARNULF	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université
	Pascal DERKINDEREN	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université
	Maria Livia FANTINI	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Université Clermont Auvergne
	David GRABLI	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université
	Laure PETER-DEREX	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Université de Lyon 1
	Paul SAULEAU	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Université de Rennes 1

Titre : Troubles du sommeil et maladies neurodégénératives : physiopathologie, phénotypage et prédiction des synucléinopathies

Mots clés : maladie de Parkinson, trouble du comportement en sommeil paradoxal, axe intestin-cerveau, microstructure du sommeil

Résumé : Au-delà de l'atteinte nigro-striée, la maladie de Parkinson (MP) se diffuse largement dans le système nerveux central et périphérique, questionnant sa stadification et des phénotypes différenciés de MP. Je poursuis l'étude de cette diffusion vers le diencephale, le cortex et les noyaux du tronc cérébral, ainsi que le phénotypage de la MP, notamment à travers l'altération des marqueurs de veille et du sommeil. Parallèlement, nous explorons l'influence de l'axe intestin-cerveau (perméabilité et inflammation digestives, microbiote intestinal), sur la physiopathologie et la sévérité (phénotypage) de la MP. Des avancées techniques et de nouveaux acteurs du système

nervéux entérique développés à l'Inserm U1235 ouvrent des perspectives d'étude chez les patients présentant un trouble du comportement en sommeil paradoxal isolé (TCSPi). Le TCSPi, une parasomnie, représente un signe prodromal spécifique des synucléinopathies, avec un risque de phénoconversion de 74-91% à 12-14 ans. En collaboration avec la Mayo Clinic, nous travaillons sur un projet de score polysomnographique de phénoconversion et de son sous-type. Dans un projet multicentrique national, je porte la thématique de l'axe intestin-cerveau avec la recherche de biomarqueurs digestifs sur le risque de phénoconversion du TCSPi.

Title : Sleep disorders and neurodegenerative diseases: pathophysiology, phenotyping and prediction of synucleinopathies

Keywords : Parkinson's disease, REM sleep behavior disorder, gut-brain axis, sleep microstructure

Abstract : Beyond the nigrostriatal damage, Parkinson's disease (PD) extensively spreads throughout the central and peripheral nervous system, challenging its staging and distinct PD phenotypes. I continue to investigate this spread to the diencephalon, cortex, and brainstem nuclei, as well as PD phenotyping, notably through alterations in wakefulness and sleep markers. Concurrently, we explore the influence of the gut-brain axis (digestive permeability and inflammation, intestinal microbiota) on PD pathophysiology and severity. Technological advancements and new players in the enteric

nervous system developed at Inserm U1235 offer study prospects for patients with isolated rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD). iRBD, a parasomnia, represents a specific prodromal sign of synucleinopathies, with a risk of conversion to PD of 74-91% within 12-14 years. In collaboration with Mayo Clinic, we are working on a polysomnographic conversion score and its subtype. In a national multicenter project, I am leading the research on the gut-brain axis, focusing on digestive biomarkers related to iRBD conversion risk.