

## Sujet de thèse : **Inflammation liée au stress chronique chez le sujet âgé et risque de maladie d'Alzheimer**

**Résumé** : Le stress est un mécanisme de défense naturel et essentiel au bon fonctionnement de l'organisme mais une exposition prolongée et/ou répétée à des événements stressants entraîne des dysfonctionnements dans différents systèmes physiologiques et notamment au niveau cérébral. Ce **stress chronique** est considéré comme un facteur de risque de **maladie d'Alzheimer (MA)**. La **charge allostatique** est un index de ce stress chronique, combinant une dizaine de biomarqueurs spécifiques de différents systèmes physiologiques, afin de refléter l'usure globale de l'organisme liée au stress et au vieillissement. Les liens entre cet index et la MA ou le risque de MA sont encore très peu étudiés. Cependant, une de nos précédentes études suggère que la charge allostatique pourrait contribuer au risque de MA. Le stress chronique stimulerait et accélérerait la progression de la MA par différents mécanismes et notamment via **l'inflammation chronique**. L'apparition d'un état chronique d'inflammation systémique serait lié à une exposition à certains facteurs comme le stress chronique. Cet état se caractérise par l'activation de composants immunitaires différents de ceux impliqués au cours d'une réponse immunitaire suite à une infection ou à une lésion. Il aurait des conséquences néfastes, notamment au niveau cérébral et est également considéré comme un des facteurs de risque de la MA. Les mécanismes expliquant les liens entre inflammation, stress et risque de démence restent encore mal connus. **L'enjeu de ce projet sera donc de mieux comprendre le rôle de l'inflammation et du stress chronique, en partie responsable de cette inflammation, sur les manifestations précoces de la MA mesurées au moyen de biomarqueurs sanguins et cérébraux.** Au-delà de l'aspect purement descriptif des liens, des structures cérébrales et des mécanismes impliqués, le doctorant évaluera également le potentiel d'une intervention non pharmacologique comme moyen de restaurer un niveau d'inflammation « normal », de réguler les niveaux de stress et pouvant ralentir le développement d'un stade clinique de MA. Pour ce faire, nous mettrons à disposition du doctorant les données de sujets âgés sains sans trouble cognitif, collectées dans l'essai clinique **Age-Well**. Cette base de données offre une opportunité unique de disposer de données d'imagerie multimodale (neuroimagerie structurale, fonctionnelle, et moléculaire), de tests neuropsychologiques détaillés, d'une évaluation des facteurs de risque de MA, et de multiples biomarqueurs sanguins sur une durée de suivi de 5 ans. Elle inclut également des interventions non-pharmacologiques de 18 mois, l'une d'apprentissage de la méditation, l'autre d'apprentissage d'une langue étrangère, en comparaison à un groupe contrôle (c'est-à-dire n'ayant suivi aucune des interventions).

L'étudiant(e) sera responsable de l'analyse, de la valorisation et de la diffusion des résultats. Il/elle sera également impliqué dans le recueil de données sur un autre protocole de recherche sur la mémoire combinant prélèvement et dosages sanguins, examens neuropsychologiques et imagerie cérébrale multimodale.

### Le candidat devra :

1. Avoir obtenu ou être étudiant en Master 2 de Neurosciences
2. Etre extrêmement motivé par le travail de thèse et la thématique de recherche
3. Savoir travailler en équipe (avec les chercheurs et les cliniciens)
4. Avoir un bon niveau de statistiques et d'anglais pour valoriser au mieux les données

### Environnement:

L'étudiant réalisera sa thèse à la rentrée universitaire 2024 au sein de **l'unité de recherche Inserm PhIND U1237 dans l'équipe NeuroPresage** (<https://neuropresage.fr/>) sous la supervision du **Dr Géraldine Poisnel**. Le(a) candidat(e) retenu(e) rejoindra une équipe pluridisciplinaire (comprenant des scientifiques, des ingénieurs, des médecins, des psychologues et des doctorants) travaillant notamment sur le vieillissement et la maladie d'Alzheimer grâce à approches d'analyses multimodales. Ce poste offre l'opportunité de travailler dans un environnement de recherche de haute qualité, avec de fortes collaborations cliniques et scientifiques. L'équipe de recherche est basée au **centre Cyceron**, une structure qui offre un environnement de travail stimulant puisqu'elle regroupe plusieurs unités de recherche et plusieurs outils de recherche, tels qu'un cyclotron, une IRM 3T et une caméra TEP. Le laboratoire est situé à Caen (Normandie, France).

### Contact :

La candidature (lettre de motivation + CV + coordonnées d'un référent académique + notes de Master) doit être envoyée à : [poisnel@cyceron.fr](mailto:poisnel@cyceron.fr)

Plusieurs demandes de financement sont en cours pour cette offre de thèse.