

LABORATOIRE LAMHESSEA 6312

DIRECTEUR : VALLIER JEAN MARC, PR VALLIER@UNIV-TLN.FR

CO-DIRECTEUR : RAMDANI SOFIANE, MCF HDR SOFIANE.RAMDANI@UMONTPELLIER.FR

CO-ENCADRANT : GRUET MATHIEU, MCF GRUET@UNIV-TLN.FR

TELEPHONE : 0494142757 OU 0617493835 (GRUET)

SUJET DE THESE : APPORTS DES MODELES DE COMPLEXITE PHYSIOLOGIQUE DANS LA COMPREHENSION DES ALTERATIONS NEUROMUSCULAIRES ET FONCTIONNELLES LIEES A L'AGE : DU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE AU VIEILLISSEMENT REUSSI

DESRIPTIF DES TRAVAUX ET CONTEXTE THEORIQUE

Le fonctionnement physiologique sain est caractérisé par une complexité dans la nature des interactions entre les différents systèmes physiologiques. La complexité physiologique caractérise la richesse d'un système au travers de sa variabilité et reflète sa capacité à réagir rapidement aux perturbations internes et externes engendrées par les activités quotidiennes. Les mesures de la complexité physiologique sont dérivées du domaine de la dynamique non-linéaire, avec des indicateurs issus des théories de l'information (e.g. « approximate entropy », « sample entropy », analyse fractale « detrended fluctuation analysis », « recurrence quantification analysis »).

Les théories actuelles suggèrent que le vieillissement et la pathologie conduisent à une perte progressive de la complexité de nombreux systèmes physiologiques (e.g. Lipsitz, 2004). Cette perte de complexité pourrait réduire l'adaptabilité du système à différents stress à l'origine d'altérations fonctionnelles (e.g. Seimen-Malkoun et al. 2014).

La modification de complexité liée au vieillissement a été largement établie pour le système cardiovasculaire (e.g. fréquence cardiaque). Par exemple, une perte de complexité du signal cardiaque (variabilité de la fréquence cardiaque, appréciée par des mesures d'entropie) a été observée chez l'individu âgé et reliée à des perturbations du système nerveux autonome (e.g. Takahashi et al. 2012). Certains indices de complexité de signaux posturaux (e.g. centre de pression) pourraient également être prédictifs de risques de chute chez l'individu âgé (e.g. Ramdani et al. 2013). En revanche, la perte de complexité et son impact fonctionnel sont très peu documentés pour le système neuromusculaire.

Le vieillissement a un impact délétère sur le système neuromusculaire, que ce soit au niveau périphérique (e.g. perturbation de la contractilité musculaire) ou central (e.g. altération de la commande corticale vers les muscles), à l'origine d'altérations fonctionnelles (e.g. perturbation de la locomotion, fatigabilité musculaire précoce; Power et al. 2013). Ces altérations sont encore davantage marquées en cas d'atteintes pathologiques multi-organiques (e.g. patients souffrant de

pathologies chroniques respiratoires ou cardiovasculaires (e.g. Gruet et al. 2016; Baillieux et al. 2016) ou lors de sollicitations de double tâche cognitivo-motrice (i.e. exercice physique combiné à un exercice mental, caractéristique de nombreuses tâches de la vie quotidienne, e.g. Shortz et al. 2017). Les causes exactes de ces perturbations demeurent néanmoins méconnues. D'autre part, il a récemment été montré chez l'individu sain qu'un exercice fatigant pouvait induire de manière aigüe une perte de complexité du système neuromusculaire, pouvant contribuer à l'arrêt précoce d'une tâche motrice (Pethick et al. 2015).

En considérant ces différents éléments, nous pouvons supposer que la potentielle perte de complexité du système neuromusculaire retrouvée chez l'individu âgé soit majorée en cas (i) d'atteintes pathologiques multi-organiques et (ii) de sollicitation prolongée du système cognitivo-moteur et contribue aux atteintes fonctionnelles caractéristiques du vieillissement sain et pathologique. D'autre part, la potentielle réversibilité de cette perte de complexité physiologique liée à l'âge et à la maladie n'a pas encore été établie. De part ces effets bénéfiques sur de nombreux systèmes (e.g. neuromusculaires, cardiovasculaires, cognitifs), nous pouvons supposer un effet bénéfique de l'activité physique pour restaurer la richesse caractéristique d'un système physiologique sain.

OBJECTIFS ET INFORMATIONS PRATIQUES

Les objectifs de ce projet sont :

- (i) de confirmer l'existence d'une modification de la complexité neuromusculaire liée à l'âge et la pathologie,
- (ii) d'en apprécier les répercussions fonctionnelles (e.g. fatigue, intolérance à l'effort) en s'appuyant notamment sur un modèle de sollicitation cognitivo-motrice fatigante caractéristique des activités quotidiennes,
- (iii) de déterminer si ces modifications de complexité physiologique sont réversibles, en adoptant une approche interventionnelle (e.g. exercice physique) et comparative (modèle du vieillissement réussi du « master athlète » ; e.g. Hawkins et al. 2003).

Ce projet vise ainsi à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des altérations fonctionnelles liées au vieillissement sain et pathologique, notamment dans des contextes exigeants pour le système cognitivo-moteur. Une meilleure connaissance des mécanismes sous-jacents à ces altérations offrira de nouvelles perspectives dans la prise en charge individualisée du sujet vieillissant sain ou pathologique. Ce projet contribuera notamment à apprécier le potentiel de l'activité physique pour restaurer la dynamique complexe qui caractérise un système physiologique sain, via notamment le développement de nouveaux indices issus de la dynamique non-linéaire pour apprécier l'efficacité d'une intervention.

Ce projet pourra s'appuyer sur des compétences issues de la neurophysiologie, de la physiologie cardio-respiratoire et de la psychologie cognitive, domaines transversaux du laboratoire LAMHESS. Les porteurs de ces projets possèdent une expertise dans l'évaluation de ces fonctions dans un contexte physiologique (e.g. Gruet et al. 2013; Radel et al. 2016) et physiopathologique (e.g. Vallier et al. 2016; Gruet et al. 2016; Decorte et al. 2017). Ce projet pourra également s'appuyer sur les compétences des laboratoires :

- LIRMM (Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier, UMR 5506) : Sofiane Ramdani
- LIS (Laboratoire des sciences de l'information et des systèmes, UMR 7296 CNRS: Frédéric Bouchara

pour l'analyse et le traitement de signaux complexes, ainsi que pour le développement de nouveaux indices issus de la dynamique non-linéaire. En effet, le caractère non-linéaire, la variabilité et la non-stationnarité souvent observés pour les signaux physiologiques constituent des obstacles pour l'application de méthodes traditionnelles (i.e. analyses linéaires ou spectrales). Les approches non-linéaires fournissent des mesures pertinentes pour caractériser ce type de séries temporelles et de nombreuses études ont montré leur efficacité pour des signaux de différentes natures (variabilité cardiaque, EEG, fluctuations posturales, e.g. Goldberger et al. 2002; Stam, 2005; Ramdani et al. 2009 et 2013).

Les différents acteurs de ce projet ont également une expérience prononcée de la recherche clinique hospitalière nécessaire à la conduite d'un tel projet. Dans le cadre du tissu hospitalier local, Jean-Marc Vallier et Mathieu Gruet collaborent depuis 10 ans avec l'Hôpital René Sabran et notamment le CROM de Giens et ont une expérience de la recherche multicentrique (e.g. CHU Grenoble, e.g. Gruet et al. 2016; Decorte et al. 2017).

Ce projet pourra s'appuyer sur la convention tripartite entre l'Université de Toulon, le Centre Hospitalier Intercommunal Toulon-La Seyne-sur-Mer (CHITS) et l'Hôpital Saint Anne. La réflexion autour de ce projet est engagée depuis plusieurs mois avec les différents acteurs de ces centres hospitaliers, et notamment :

- Jean-Philippe Suppini, responsable-chargé de mission de la cellule promotion et Soutien de la recherche au CHITS
- Dr Henri Berard, Hôpital d'instruction des Armées, Saint-Anne.
- Dr Laurent Mely, CROM Giens, Hôpital René Sabran.

PROFIL DU CANDIDAT

Il sera attendu du candidat des compétences dans l'analyse et le traitement de signaux biomédicaux (ex: force, électromyographie) avec une bonne connaissance des logiciels d'analyse numérique et des langages de programmation associés (ex: Matlab, Scilab). Une expérience dans les domaines de la recherche clinique et de la physiologie de l'exercice est également souhaitée bien que son absence ne soit pas rédhibitoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Baillieul S, Perennou D, Marillier M, Pepin JL, Verges S, Wuyam B. Impaired control of gait in patients with severe obstructive sleep apnea is reversed by continuous positive airway pressure treatment. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59Se118-e9.

Decorte N, Gruet M, Camara B, Quetant S, Mely L, Vallier JM, et al. Absence of calf muscle metabolism alterations in active cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease. *J Cyst Fibros* 2017:98-106.

Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2002;99 Suppl 1:2466-72.

Gruet M, Decorte N, Mely L, Vallier JM, Camara B, Quetant S, et al. Skeletal muscle contractility and fatigability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:e1-8.

Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY, Verges S. Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience* 2013;231:384-99.

Hawkins SA, Wiswell RA, Marcell TJ. Exercise and the master athlete--a model of successful aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:1009-11.

Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004;2004:pe16.

Pethick J, Winter SL, Burnley M. Fatigue reduces the complexity of knee extensor torque fluctuations during maximal and submaximal intermittent isometric contractions in man. *J Physiol* 2015;593:2085-96.

Power GA, Dalton BH, Rice CL. Human neuromuscular structure and function in old age: A brief review. *J Sport Health Sci* 2013;2:215-26.

Radel R, Pjevac D, Davranche K, d'Arripe-Longueville F, Colson SS, Lapole T, et al. Does intrinsic motivation enhance motor cortex excitability? *Psychophysiology* 2016;53:1732-8.

Ramdani S, Seigle B, Lagarde J, Bouchara F, Bernard PL. On the use of sample entropy to analyze human postural sway data. *Med Eng Phys* 2009;31:1023-31.

Ramdani S, Tallon G, Bernard PL, Blain H. Recurrence quantification analysis of human postural fluctuations in older fallers and non-fallers. *Ann Biomed Eng* 2013;41:1713-25.

Shortz AE, Mehta RK. Cognitive challenges, aging, and neuromuscular fatigue. *Physiol Behav* 2017;170:19-26.

Seimen-Malkoun R, Temprado JJ, Hong SL. Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Front Aging Neurosci* 2014;6:140.

Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2266-301.

Takahashi AC, Porta A, Melo RC, Quiterio RJ, da Silva E, Borghi-Silva A, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med* 2012;7:229-35.

Vallier JM, Rouissi M, Mely L, Gruet M. Physiological Responses of the Modified Shuttle Test in Adults With Cystic Fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016;36:288-92.

Taux d'encadrement

	Nombre de thèses en cours	Taux d'encadrement	Nb de thèses ces 4 dernières années
JM. Vallier, PR	1	1 x 50%	2 (1 en cours, 1 soutenue en 2016)
S. Ramdani, MCF HDR	2	2 x 50%	1 (soutenue en 2013)
M. Gruet, MCF	0	0 %	0

NOMBRE D'EC ET D'HDR DANS LE LABORATOIRE : LAMHESS : 8 EC DONT 3 HDR