

PROGRAMME DE RECHERCHE PLURIFORMATION

Automatique, Biologie et Santé

INTITULE :

GENESE, MODÉLISATION ET CONTRÔLE DES RYTHMES CARDIO-VASCULAIRES : APPLICATION À LA PATHOLOGIE HUMAINE

*Université Paris-Sud
(UFR d'Orsay et UFR de Kremlin-Bicêtre)*

Pierre ESCOURROU

et

Daniel CLAUDE

Université Paris-Sud
(UFR de Kremlin-Bicêtre)
Laboratoire de Physiologie
Faculté de Médecine
94276 Kremlin-Bicêtre
Tél. : 01 45 37 48 10
Fax. : 01 46 01 03 88
E-mail : Pierre.Escourrou@abc.ap-hp-paris.fr

Université Paris-Sud
(UFR d'Orsay)
Laboratoire des Signaux et Systèmes
CNRS - SUPELEC
Plateau de Moulon
91192 Gif-sur-Yvette
Tél. : 01 69 85 17 44
Fax. : 01 69 85 17 65
E-mail : Daniel.Claude@lss.supelec.fr

PLAN DU PROJET DE PROGRAMME PLURIFORMATION

RÉSUMÉ

1 - LES PATHOLOGIES HUMAINES CONCERNÉES

1-1	Pathologies foetales	p. 142
1-2	Pathologies du nourrisson	p. 144
1-3	Adaptations à l'exercice	p. 145
1-4	Pathologie du sommeil	p. 149
1-5	L'Insuffisance cardiaque	p. 152

2- ÉTUDE FONDAMENTALES

2-1	Les régulations biologiques	p. 156
2-2	Les méthodes d'analyse	p. 158
2-2-1	<i>Signaux physiologiques étudiés</i>	p. 159
2-2-2	<i>Indicateurs analysés</i>	p. 159
2-3	Les applications spécifiques	p. 161
2-3-1	<i>Modélisation du rythme cardiaque sous le contrôle du système nerveux autonome</i>	p. 161
2-3-2	<i>Neuro-modulation des couplages activateurs-inhibiteurs</i>	p. 164

3- ORGANISATION

3-1	Organisation technique	p. 166
3-2	Organisation scientifique	p. 167

GENÈSE, MODELISATION ET CONTRÔLE DES RYTHMES CARDIO-VASCULAIRES : APPLICATION A LA PATHOLOGIE HUMAINE

Ce programme de recherche a pour originalité d'associer au sein de l'Université Paris-Sud des chercheurs fondamentalistes : mathématiciens et biologistes, des physiologistes et des cliniciens, intéressés par l'utilisation de nouvelles méthodes d'analyse mathématique et informatique dans l'investigation de l'appareil cardio-vasculaire.

Les deux principaux aspects innovants de la modélisation mathématique utilisée pour la description des fonctions cardio-vasculaires sont d'une part l'adoption du **point de vue de la commande** et d'autre part l'accent mis sur les **aspects non linéaires** du système de régulation étudié.

Décrire un système de régulation biologique, tel que celui de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle par le système nerveux autonome, sous l'angle de la **commande** (c'est-à-dire du contrôle) revient à assigner un but à cette régulation. Le but général est de minimiser une variable "à risque" telle que l'amplitude des variations de la pression artérielle, ou maximiser une variable "bénéfique" telle que le rendement de la pompe cardiaque. De ce point de vue, tout ce qui n'est pas soumis à l'influence des centres de contrôle peut être négligé. Cette procédure simplifie notablement la description du système étudié.

La prise en compte du caractère **non linéaire** du système est l'autre point fondamental de ce programme : en effet, si la modélisation du système cardio-vasculaire n'est pas une nouveauté, elle s'est faite jusqu'ici en général dans le cadre de l'approximation linéaire (les transformations des signaux d'entrée en signaux de sortie d'un compartiment de l'appareil étaient considérées comme linéaires), ce qui appauvrit considérablement la description du système et ses possibilités d'identification. La modélisation par des systèmes non linéaires est déjà justifiée par le fait que les phénomènes biologiques, nécessairement limités dans l'espace et dans le temps, présentent presque toujours des saturations ou des réponses de type tout-ou-rien qui les rendent hautement non linéaires; de plus, sortir du cadre des modèles linéaires autorise une meilleure adéquation aux mesures.

Les **applications potentielles** de cette méthodologie à la **pathologie humaine** sont très nombreuses. Dans le projet ont été sélectionnées des analyses à tous les âges, du diagnostic de la souffrance foetale et des malaises du nourrisson aux anomalies cardio-vasculaires au cours du sommeil et à l'exercice chez l'insuffisant cardiaque.

Le programme associe des aspects théoriques fondamentaux de modélisation, des aspects de neuro-modulation centrale des couplages activateurs-inhibiteurs de la commande du système nerveux autonome et des aspects cliniques pour l'aide au diagnostic, au pronostic et à la thérapeutique à visée cardio-vasculaire.

Ce programme qui bénéficie déjà du soutien du PRC-GRD AUTOMATIQUE, regroupera des chercheurs et des enseignants-chercheurs de l'Université Paris-Sud (UFR d'Orsay et UFR de Kremlin-Bicêtre), de l'Institut Alfred Fessard et de l'INRIA et un industriel (Ela-medical), sous la responsabilité conjointe de Daniel CLAUDE et de Pierre ESCOURROU.

On envisagera successivement les implications cliniques de ce programme, avant de voir les techniques proposées pour le mener à bien

1- LES PATHOLOGIES HUMAINES

Les principales pathologies humaines concernées sont :

- ☞ *la pathologie foetale* dans le cadre du diagnostic des souffrances foetales
- ☞ *la pathologie cardio-vasculaire du nourrisson* dans le cadre des malaises et de la mort subite
- ☞ *l'insuffisance cardiaque*, son risque de mort subite et surtout les anomalies au cours du sommeil et à l'exercice

1-1 PATHOLOGIES FOETALES

Responsables cliniques : *Pr. R. Frydman, Dr. D. Audibert - Hôpital Antoine Bécère, Service de gynécologie obstétrique.*

VARIABILITÉ CARDIAQUE FOETALE ET MATURATION

La variabilité cardiaque foetale est un critère objectif bien établi de souffrance foetale. Cette variabilité est bien corrélée à l'hypoxémie chronique et à l'apparition d'une acidose métabolique du fœtus. Ce critère peut permettre également d'apprécier la maturation du fœtus dans les retards de croissance intra-utérins (1) ou d'évaluer les traitements préventifs de la prématurité, par les corticoïdes par exemple, dont certains, comme la dexaméthasone, entraînent une augmentation de la variabilité cardiaque foetale (2), alors que la bétaméthasone entraîne une diminution transitoire des variations à court et long termes de la variabilité (3).

La variabilité cardiaque peut être analysée par l'enregistrement du rythme cardiaque par Doppler foetal (Sonicaid system 8 000, Oxford instruments) sur des enregistrements de 10 à 60 minutes. Mais le type d'analyse approprié à l'interprétation de la variabilité est actuellement discuté. Les critères standard de variabilité utilisent l'algorithme de Dawes-Redman basé sur une analyse temporelle des décélérations et de leur variance (4). Les résultats obtenus sont similaires à l'analyse

visuelle (5). Mais plus récemment, d'autres techniques d'analyse ont été proposées pour l'ajustement de la ligne de base (6) ou l'utilisation de réseaux neuronaux (7) dans le domaine temporel.

Dans ce domaine, l'analyse temps-fréquence et la modélisation non linéaire n'ont pas été appliquées. Ces techniques devraient permettre une interprétation plus rigoureuse des variations à court terme de la fréquence cardiaque associées à des contractions utérines ou des mouvements foetaux.

Nous proposons donc d'évaluer les techniques plus récentes d'analyse des signaux de fréquence cardiaque foetale pour comparer les résultats avec les analyses classiques en terme de sensibilité et spécificité pour les critères de souffrance et de maturation foetales.

RÉFÉRENCES

1. **Weiner Z, Farmakides G, Schulman H, Lopresti S and Schneider E** Surveillance of growth-retarded fetuses with computerized fetal heart rate monitoring combined with Doppler velocimetry of the umbilical and uterine arteries. *J Reprod Med*, **2** (41), 112-8, 1996
2. **Dawes GS, Serra-Serra V, Moulden M and Redman CW** Dexamethasone and fetal heart rate variation. *Br J Obstet Gynaecol*, **8** (101), 675-9, 1994
3. **Ville Y, Vincent Y, Tordjman N, Hue MV, Fernandez H and Frydman R** Effect of betamethasone on the fetal heart rate pattern assessed by computerized cardiotocography in normal twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*, **5** (10), 301-6, 1995
4. **Dawes G, Meir YJ and Mandruzzato GP** Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. *J Perinat Med*, **6** (22), 491-9, 1994
5. **Hiett AK, Devoe LD, Youssef A, Gardner P and Black M** A comparison of visual and automated methods of analyzing fetal heart rate tests. *Am J Obstet Gynecol*, **5** (168), 1517-21, 1993
6. **Dawes GS, Moulden M and Redman CW** Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. *J Perinat Med*, **1** (24), 25-36, 1996
7. **Devoe LD** Computerized fetal heart rate analysis and neural networks in antepartum fetal surveillance. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **2** (8), 119-22, 1996

1-2 PATHOLOGIES DU NOURRISSON

Responsables : Pr P. Labrune, Dr M-A. Le Gall, Dr A. Hamouni - Hôpital Antoine Béchère, Services de pédiatrie et d'explorations fonctionnelles.

VARIABILITÉ CARDIAQUE DU NOURRISSON

Le monitoring Holter a permis d'obtenir une meilleure compréhension de l'influence du système nerveux autonome sur les arythmies chez les nourrissons. Une moyenne de 250 enfants sont enregistrés chaque année à l'hôpital Antoine Béchère.

Les attaques vagales sont fréquentes, à l'opposé des arythmies catécholergiques, rares à cet âge.

Pendant le 1er mois de vie, les accès brutaux et brefs de bradycardie sont les événements menaçants de mort subite les plus fréquents

Après 8 mois, la bradycardie réflexe est plus rare que les pauses de type bloc sino-atrial. Plus tard, apparaît le profil plus classique de vagotonie avec des variations de période cardiaque battement par battement et une bradyarythmie permanente.

Le syndrome du QT long sur l'électrocardiogramme doit être recherché en particulier dans la première semaine de vie.

Les critères habituellement utilisés pour évaluer le tonus vago-sympathique sont les ralentissements brutaux de la fréquence cardiaque (1). Mais d'autres analyses peuvent aider au diagnostic des malaises : rythme circadien de la fréquence cardiaque, analyse spectrale (2).

Mais l'intérêt de ces méthodes n'a pas été évalué de manière systématique.

Ces critères pourraient aussi aider à poser l'indication du traitement par les médicaments parasympatholytiques dont l'administration chez le nourrisson est très contraignante et dont la posologie est empirique.

Ces explorations auraient un grand intérêt chez les enfants hospitalisés pour malaises en pédiatrie et dans les fratries de mort subite.

RÉFÉRENCES

- 1. Lucet V.** Arythmies-système nerveux autonome et mort subite du nourrisson. Progrès en néonatalogie. Ed. J.J. Relier, Karger, Paris, **10**, 156-163, 1989
- 2. Axelrod A. and Gordon D.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : a quantitative probe of beat cardiovascular control. *Science*, **213** : 200-223, 1981.

1-3 ADAPTATIONS A L'EXERCICE

Responsables : Dr Y Papelier, F.Cottin (étudiant en thèse de Science) - Hôpital Antoine Béchère, service Explorations Fonctionnelles.

MODÉLISATION DES ADAPTATIONS CARDIO-VASCULAIRES AU COURS DE L'EXERCICE CHEZ LE SUJET SAIN ET CHEZ L'INSUFFISANT CARDIAQUE

A - ETAT DE LA QUESTION

① Le baroréflexe au cours de l'exercice dynamique.

Les adaptations cardio-vasculaires au début d'un exercice musculaire aérobie, sont très rapides (1). La plupart des études réalisées tant chez l'animal que chez l'Homme établissent l'intervention du baroréflexe artériel dans cette adaptation. La question se pose pourtant d'identifier avec précision les signaux qui initient la réponse cardio-vasculaire au début de l'exercice et qui permettent dans un second temps l'adaptation du système de commande en vue de l'ajustement du débit sanguin musculaire au nouveau niveau métabolique déterminé par l'exercice. Au repos, la régulation de la pression artérielle systémique est due à la mise en jeu de boucles réflexes incluant plusieurs centres de traitement de l'information et de commande, des effecteurs, des neurorécepteurs et des voies nerveuses efférentes ou afférentes. Il a été montré que la courbe stimulus-réponse du baroréflexe prend une allure sigmoïde pour s'infléchir assez rapidement vers des valeurs de « seuil » (du côté des corrections positives) ou de « saturation » (du côté des corrections négatives). De plus, certains auteurs font état d'une absence d'égalité entre la courbe « ON » et la courbe « OFF », déterminant un phénomène d'hystérésis comme on peut en observer dans divers systèmes physiques de régulation : ce simple phénomène d'hystérésis pourrait à lui seul déterminer un mécanisme oscillatoire, de période plus ou moins stable, qui affectera les principales grandeurs régulées (fréquence cardiaque et pression artérielle). Au cours de l'exercice dynamique, l'augmentation rapide de la pression artérielle, alors que la fréquence cardiaque augmente également, semble indiquer que la réponse baroréflexe en fréquence est inactivée par l'exercice physique, de telle sorte que pression systémique artérielle et fréquence cardiaque puissent varier dans le même sens (à l'opposé de ce qui se passe normalement au repos). Nous avons montré que l'efficacité du mécanisme baroréflexe n'est en fait pas significativement modifiée au cours de l'exercice dynamique, mais que la courbe de réponse est progressivement décalée (resetting) par

l'effet d'un mécanisme central (2), modifiant la valeur de la grandeur de consigne de la boucle de régulation. Nous avons également montré qu'à ce mécanisme central s'ajoute un mécanisme chémoréflexe périphérique d'origine musculaire dont l'action propre permet un recalage vertical de la courbe de réponse (offset), sans modification de la grandeur de consigne, mais avec normalisation du « point opérant » de la réponse sur la courbe (3).

② Analyse spectrale de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

Dès le milieu du 19^e siècle il a été observé que, chez l'Homme, la fréquence cardiaque (FC) augmente au cours de l'inspiration pour diminuer au cours de l'expiration. Cette variation de la FC a été dénommée arythmie sinusale respiratoire (*ASR*). La valeur de pression artérielle au repos obéit au même type de variation chez l'Homme, mais, contrairement à la fréquence cardiaque, la pression artérielle diminue lors de l'inspiration pour augmenter pendant l'expiration, avec un léger décalage dans le temps par rapport à la fréquence cardiaque. Pour la plupart des auteurs, ces oscillations seraient déterminées par les ajustements baroréflexes. Mais en fait les activités réflexes sympathique et parasympathique, caractérisées par des constantes de temps très différentes, pourraient expliquer l'essentiel de la variabilité observée. Pour étudier spécifiquement cette variabilité, nous avons réalisé une analyse spectrale des signaux de FC (séquences de périodes R-R de l'ECG) et de PA (séquences de valeurs discrètes de PA systolique [PAS], ou moyenne) (5, 6). Au repos, cette variabilité est d'autant plus marquée que le volume courant est plus élevé et que la fréquence respiratoire est plus basse. A l'exercice dynamique, nous avons récemment démontré que, pour FC, la puissance spectrale de bande (PSB) diminue très significativement avec la puissance d'exercice dans les bandes de basse fréquence (LF : 0.04 - 0.125 Hz) et de haute fréquence (HF : 0.125 - 0.5 Hz). Pour la variabilité de PAS, la PSB augmente significativement avec la puissance en LF et en HF. Ces résultats suggèrent une baisse de l'activité parasympathique vagale avec la Puissance, mais aussi avec FR. Pour FC en revanche il n'apparaît pas d'augmentation de la variabilité en LF, classiquement liée à l'activité sympathique. L'augmentation de la variabilité en HF de la PAS avec la Puissance de l'exercice, alors que l'activité vagale s'atténue, suggère un effet mécanique de la ventilation sur la variabilité du volume systolique (7, 8). En revanche, l'absence de variation de la PSB de PAS avec FR au cours de l'exercice, tant en HF qu'en LF (alors que cette variation reste significative au repos), montre une atténuation du contrôle neuro-végétatif lors de l'exercice. Le contrôle vagal de FC et de PA semble donc décroître avec l'intensité de l'exercice, alors que persiste l'effet de la ventilation sur les paramètres cardiovasculaires. Enfin, la majoration à l'exercice de la variabilité de PAS en LF, pourrait être liée à la majoration de l'activité sympathique

au cours de l'exercice (bien qu'on ne la retrouve pas pour FC) ou encore être due à un phénomène hormonal ou à l'effet de médiateurs vasculaires locaux.

③ **Insuffisance cardiaque**

Le syndrome d'insuffisance cardiaque se caractérise par une diminution majeure des capacités biomécaniques de la pompe cardiaque, pouvant affecter, soit la valeur du remplissage (insuffisance diastolique), soit l'efficacité de la contraction du myocarde (insuffisance systolique par défaillance musculaire). Tant que l'insuffisance ne s'exprime qu'au cours de l'effort dynamique, l'insuffisance est considérée comme compensée. Les mécanismes à l'origine de la baisse de performance de la pompe peuvent être primitifs ou encore secondaires à une dégénérescence du tissu myocardique d'origine toxique (éthylisme, mécanismes immuno-allergiques dus à certaines drogues), déterminant ainsi l'entité des cardiomyopathies non obstructives (CMNO). Mais l'insuffisance cardiaque est aussi assez fréquemment liée à une surcharge de travail chronique de la pompe, par le fait d'une hypertension artérielle permanente, ou encore d'une anomalie valvulaire. Quelle que soit l'origine du syndrome d'insuffisance ou du mécanisme en cause, les adaptations systémiques qui découlent de l'état pathologique sont comparables. Elles se traduisent notamment par un phénomène de vasoconstriction systémique réflexe au niveau des lits vasculaires non vitaux, de façon à préserver une pression de perfusion et un débit sanguin suffisants dans les territoires vasculaires vitaux (cerveau, coeur, foie, rein). Cette vasoconstriction est sous-tendue par une hyperactivité sympathique que l'on peut établir à partir de dosages plasmatiques des catécholamines. En dehors du modèle animal, il n'est bien sûr pas possible de reproduire un modèle d'I.C. chez le sujet sain. On peut toutefois considérer que les diverses adaptations cardiovasculaires et systémiques observées à l'exercice maximal aérobie chez le sujet sain (exercice d'intensité dite critique) reproduisent d'une certaine façon ceux que l'on peut observer au cours de l'I.C., pour des intensités bien plus basses d'effort. L'analyse spectrale des variabilités de la FC et de la PA, variabilités que l'on sait affectées par les modifications de l'activité du système nerveux autonome, pourraient constituer un procédé précieux et totalement non invasif d'estimation de cette activité nerveuse, tant dans l'insuffisance cardiaque constituée que chez le sujet sain au cours d'un effort d'intensité critique.

B - PROJET DE RECHERCHE

Le travail projeté a pour but de proposer un modèle unificateur de l'ajustement des paramètres cardiovasculaires au cours de l'exercice dynamique, tant chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet sain où l'effort maximal aérobie peut fournir un modèle de l'activité du système nerveux autonome en cas d'insuffisance des capacités de la pompe cardiaque. L'analyse spectrale des signaux de fréquence ventilatoire, de fréquence cardiaque, de pression artérielle, à l'aide d'outils d'analyse tels que la FFT ou par la méthode des ondelettes plus adaptée aux signaux non strictement stationnaires, peut à cet égard venir compléter utilement les mesures plasmatiques classiques des différents marqueurs biologiques considérés comme les plus pertinents (catécholamines principalement). Ce travail s'appuiera sur une logistique dont le plateau technique est opérationnel, au sein d'un service médical d'investigations physiologiques cliniques (Laboratoire des Explorations Fonctionnelles de l'Hôpital Antoine Béchère de Clamart).

RÉFÉRENCES RÉCENTES

1. **Rowell L.B., O'Leary D.** Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 69 : 407-418, 1990.
2. **Papelier Y., Escourrou P., Gauthier J.P., Rowell. L.B.** Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in man during dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.*, 77(2): 502-506, 1994.
3. **Papelier Y., Escourrou P., Helloco F., Rowell. L.B.** Muscle chemoreflex alters carotid sinus baroreflex response in humans. *J. Appl. Physiol.*, 82(2) : 577-583, 1997
4. **Papelier Y., Escourrou P.** L'interaction d'un chémoréflexe musculaire et du baroréflexe artériel peut-elle être à l'origine de l'adaptation cardiovasculaire lors de l'exercice dynamique aérobie ? *Sciences et Motricité*, 27 : 42-56, 1995.
5. **Japundzic. N, Grichois M. L., Zitoun P., Laude D., Elghozi J. L.** Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats : effects of autonomic blockers. *Journal of Autonomic Nervous System*, 30 : 91-100 . 1990 .
6. **Laude D., Goldman M., Escourrou P. and Elghozi J. L.** Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in man . *Clin. and Exp. Pharm. & Physiol.*, 20 : 619-626, 1993.
7. **Papelier Y., Cottin F. and Escourrou P.** Analyse spectrale de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, en fonction de la fréquence ventilatoire, à différentes intensités d'exercice. *Arch. Physiol. and Biochemistry*, 104(4) : 25 (abs.), 1996.
8. **Vermeiren C., Papelier Y., Escourrou P. and Przybyszewski A.** Phase relationship between respiration and blood pressure : a study by complex demodulation. *IEEE-EMBS Transactions*, 1997 (sous presse).

1- 4 PATHOLOGIE DU SOMMEIL

Responsable : *P. Escourrou - Hôpital Antoine Béchère, service d'explorations fonctionnelles.*

PATHOLOGIE DU SOMMEIL ET CONTRÔLE CARDIO-VASCULAIRE

A - ETAT DE LA QUESTION ET TRAVAUX ANTÉRIEURS

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est caractérisé par la survenue pendant le sommeil, d'obstructions complètes ou partielles des voies aériennes supérieures.

Le SAS s'observe principalement chez le sujet obèse du sexe masculin. A plus ou moins long terme le SAS s'accompagne de perturbations cardio-vasculaires : troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle systémique (HTA), accidents coronariens ou vasculaires cérébraux. Nos travaux personnels ont montré :

1 - que l'HTA systémique souvent associée au SAS (42 % de nos patients) n'est pas liée à des caractères morphométriques différents ni à une sévérité plus importante des anomalies respiratoires ou à une perturbation plus grande du sommeil (1).

2 - que les sujets SAS hypertendus ont une sensibilité baroréflexe diminuée pendant le sommeil comme à l'éveil par rapport aux sujets normotendus et que d'autre part leurs variations tensionnelles sont moins amorties au cours des apnées nocturnes (2).

3 - que des anomalies respiratoires du sommeil existent chez au moins 20 % des hypertendus considérés comme essentiels (3).

4 - Nous avons mesuré de manière non invasive les paramètres hémodynamiques au cours des apnées et montré que les pics hypertensifs à la fin de chaque apnée sont la conséquence d'augmentations simultanées du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques (4). Le blocage pharmacologique du système nerveux autonome a permis de préciser la séquence d'activation du système nerveux autonome au cours de l'apnée : activation vagale prédominante au cours de l'apnée qui s'interrompt brutalement à la reprise respiratoire et augmentation progressive au cours de l'apnée de l'activité sympathique cardiaque et vasculaire qui se prolonge au cours de la reprise respiratoire (5).

L'activation du système nerveux sympathique est surtout liée à la réaction d'éveil qui permet la reprise respiratoire, puisqu'elle existe également pour des stimulations proprioceptives provoquées par le gonflage d'un brassard de pression (6) ou pendant des myoclonies (7).

On sait que l'activité sympathique reste anormalement élevée dans la journée chez les patients atteints de SAS (8).

Cette hyperréactivité est peut être responsable de l'hypertension artérielle et de l'hypertrophie ventriculaire gauche observées chez ces patients (9).

B - OBJECTIF

L'objectif est de déterminer les mécanismes de genèse de l'HTA aiguë des apnées et de l'HTA chronique observée au cours de l'évolution du SAS, en utilisant les indicateurs d'activation du système nerveux autonome.

C - MÉTHODES

Deux cent polygraphies sont réalisées chaque année au laboratoire du sommeil de l'hôpital Antoine Béclère.

Au cours du sommeil et à l'éveil seront réalisées :

a - l'évaluation des composantes sympathique et vagale par analyse spectrale de la fréquence cardiaque (Axelrod *et al.*, Science, 213 : 200, 1981) de la pression artérielle (Elghozi *et al.*, Arch Mal Coeur Vaisseaux, 1990, 83 : 1065-1069) obtenue par méthode non invasive de pléthysmographie digitale à contre pression asservie (Finapres).

b - l'évaluation des variations de débit cardiaque par mesure du volume d'éjection systolique déterminée par la méthode du contour de la courbe de pression artérielle (Wesseling *et al.*, Cardiovas. Res., 1985, 19 : 139-145).

c - des mesures de l'activité sympathique : par dosage de l'adrénaline et de la noradrénaline dans des prélèvements veineux répétés (Christensen, Ann Rev Physiol, 45

:

139-53, 1983).

Les sujets seront :

☞ des patients atteints de SAS obstructif sélectionnés par un auto-questionnaire pour le dépistage du SAS validé au laboratoire,

☞ des patients adultes atteints de SAS de mécanisme central pour estimer l'importance des facteurs mécaniques par comparaison aux apnées obstructives.

RÉFÉRENCES :

1. **Escourrou P, Jirani A, Nedelcoux H and Gaultier Cl.** Systemic hypertension in sleep apnea syndrome. Relation-ship with sleep architecture and breathing abnormalities. *Chest*, 1990, 98 : 1362-5.
2. **Escourrou P, Legros V and Gaultier Cl.** Contrôle baroréflexe de la fréquence cardiaque dans le syndrome d'apnées du sommeil. Comparaison des patients normotendus et hypertendus, et effet de la PPNC. In : "Sommeil et contrôle cardio-respiratoire". Colloque INSERM 217. *J Libbey Eurotext* 1991 : 193-202
3. **Gariepy J, Escourrou P, Durieux P, Neukirch F, Henry C and Gaultier Cl.** Evaluation de la prévalence du syndrome d'apnées du sommeil dans l'hypertension de l'adulte (abstract). *Arch Mal Coeur Vaisseaux*, 1992, 85 : 72.
4. **Escourrou P, Tessier O, Bureau H, Nedelcoux H and Bourgin P.** Non-invasive measurement of hemodynamics during sleep-apnea. *J.Sleep Res.* 1995,1, 78-82
5. **Januel B, Laude D, Elghozi JL, Escourrou P.** Effect of autonomic blockade on hemodynamics during sleep apnea. *Blood Pressure* 1995, 4 : 226-231
6. **Heude E, Bourgin P, Feigel Ph, Escourrou P.** Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises blood pressure at night in patients suspected of suffering from sleep disordered breathing. *Clinical Science*, 1996, 91, 45-50
7. **Medigue C, Vermeiren C, Bourgin P, Escourrou P** An application of Lary-C : study of cardiovascular rhythms. *Rapport de recherche INRIA*, n° 2597, 1995.
8. **Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T and Wallin G.** Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the developpement of hypertension ? *J Hypertens*, 1988, 6 : S529-31
8. **Verdecchia P, Schillaci G and Guerrieri M.** Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*, 1990, 81 : 528-36

CONTRATS EN COURS :

Mécanismes de l'hypertension artérielle du syndrome d'apnées du sommeil.
Fondation de la recherche médicale.

Collaboration : Département de pharmacologie clinique - Pr. Hedner, Göteborg, Suède.

1- 5 L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Responsable : *D. Pellerin - Hôpital de Bicêtre, Service de cardiologie.*

ETUDE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE PAR ANALYSE DE LA VARIABILITÉ DU RYTHME SINUSAL ET DE LA DYNAMIQUE DE L'INTERVALLE QT.

A - Introduction

La mortalité globale des patients en insuffisance cardiaque chronique a diminué en 20 ans, en particulier depuis l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Toutefois, l'incidence de la mort subite s'est peu modifiée et l'identification des patients à risque reste un problème majeur d'autant que le défibrillateur implantable est maintenant disponible. Ce dernier pourrait constituer une alternative à la transplantation ou pourrait permettre de la retarder. En effet, aucun facteur pronostique n'est suffisamment sensible ou spécifique pour être utilisé isolément et il est nécessaire de prendre en compte un faisceau d'éléments en particulier la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la mesure de la VO_2 max qui ne permettent pas de distinguer le risque de mort subite.

Recommandé, l'étude du système nerveux autonome par analyse de la variabilité du rythme sinusal et de la dynamique de l'intervalle QT a été proposée. Une hyperactivité sympathique associée à une réduction de l'activité parasympathique ont été démontrées dans l'insuffisance cardiaque chronique par la mesure du recaptage de l'adrénaline cardiaque, de l'activité nerveuse sympathique au niveau des nerfs périphériques et des taux d'adrénaline plasmatique. La variabilité du rythme sinusal permet de quantifier l'influence du système nerveux autonome sur le noeud sinusal à travers la variation des cycles RR successifs et représente un facteur pronostique dans le post infarctus du myocarde. Son rôle pronostique est mal connu dans l'insuffisance cardiaque chronique.

B - L'influence du système nerveux autonome peut être évaluée sur les variations de l'intervalle QT dans l'insuffisance cardiaque chronique.

L'étude de la dynamique de l'intervalle QT représente un marqueur de l'influence directe du système nerveux autonome à l'étage ventriculaire. Hors on sait que l'hétérogénéité de la repolarisation ventriculaire est un des facteurs essentiels à l'origine d'arythmies ventriculaires malignes.

L'insuffisance cardiaque chronique est caractérisée par une durée prolongée de la repolarisation ventriculaire au niveau cellulaire mais cet allongement n'est pas retrouvé par la mesure de QT sur les tracés ECG. L'analyse d'un enregistrement Holter des 24 heures permet de quantifier les variations du système nerveux autonome dont l'altération est démontrée dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Quinze sujets normaux et 12 patients en insuffisance cardiaque chronique ont été étudiés par Holter. L'influence du système nerveux autonome a été séparée de celle de la fréquence cardiaque par comparaison de la durée de QT entre les périodes de jour et de nuit analysées séparément. Les périodes de jour et de nuit permettent de définir 2 états opposés du système nerveux autonome et les intervalles RR stables sur une minute ont été sélectionnés pour exclure les variations à court terme du système nerveux autonome et minimiser l'influence des variations rapides de RR sur l'intervalle QT. L'intervalle QT a été mesuré le jour et la nuit pour une même valeur de RR stable.

Cette étude a décrit une méthode non invasive pour évaluer l'influence à long terme du système nerveux autonome sur la durée de la repolarisation ventriculaire dans l'insuffisance cardiaque chronique en utilisant l'enregistrement de l'ECG continu ambulatoire. Des relations linéaires entre QT et RR sont retrouvées. Les insuffisants cardiaques ont des variations circadiennes de QT plus petites et des pentes QT/RR de nuit plus raides que les témoins. Les variations fréquence-dépendentes de la durée de la repolarisation ventriculaire sont plus importantes le jour que la nuit dans les 2 groupes.

RÉFÈRENCE :

Pellerin D, Maison-Blanche P, Hermida J-S, Leclercq J-F, Leenhardt A, Coumel Ph. Non Invasive Assessment of Autonomic Influences on Ventricular Repolarization in Congestive Heart Failure. *PACE* 1996; 19, 4, 224-8.

C - Projet de Recherche

☞ Etude du système nerveux autonome dans l'insuffisance cardiaque chronique par analyse de la variabilité du rythme sinusal et de la dynamique de l'intervalle QT au cours des différentes phases du sommeil.

Les études antérieures montrent que la période de nuit permet le mieux de mettre en évidence les différences entre les sujets normaux et les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique.

L'analyse de la variabilité sinusale et de la dynamique de QT permettent d'évaluer le système nerveux autonome, essentiellement le système vagal.

Peu d'études ont comparé le jour et la nuit et la période de nuit a été étudiée dans son ensemble sans tenir compte des différents stades de sommeil.

Il existe pourtant des relations entre les stades de sommeil et le système nerveux autonome chez le sujet normal (Somers V. *et al.*, 1994, New Engl J Med, 328, 5)

Le but est de déterminer la modulation du système nerveux autonome au cours des différents stades de sommeil nocturne dans l'insuffisance cardiaque chronique par analyse de la variabilité sinusale et de la dynamique de QT.

L'étude est prospective sur deux groupes parallèles, d'âge comparable entre 50 et 80 ans. La durée de l'étude est de 24 heures. La population est composée de 20 sujets normaux et 20 patients ayant une insuffisance cardiaque chronique stable.

Les patients normaux seront recrutés parmi des ronfleurs sans apnée et des patients ayant des douleurs thoraciques non coronariennes. Coeur sain sur l'examen clinique, ECG, radio, échographie cardiaque.

Les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique répondront aux critères suivants : FEVG inférieure à 40%, classe NYHA III, un antécédent d'OAP et traitement médicamenteux stable >3mois.

Cette étude sera menée conjointement à l'Hôpital Bécclère et à l'Hôpital de Bicêtre :

➤ ***A l'Hôpital Bécclère (laboratoire du sommeil)*** seront effectués :

La polysomnographie nocturne: EEG, EOG, EMG, respiration, oxymétrie.

L'analyse de l'enregistrement de sommeil pour caractériser les horaires des différents stades de sommeil et d'éventuelles respirations périodiques en excluant les zones transitionnelles ou d'interprétation difficile.

La pression artérielle sera également enregistrée en continu au cours de la nuit par un capteur Finapress.

➤ ***A l'hôpital de Bicetre*** seront effectués:

La pose des enregistreurs de l'ECG continu des 24 heures.

L'analyse des enregistrements ECG continus ambulatoires avec analyse de la fréquence cardiaque, de la variabilité sinusale et de la dynamique de QT en séparant la nuit dans son ensemble et la nuit selon les différents stades de sommeil.

Les enregistrements Holter seront analysés de façon centralisée. Des enregistreurs Holter ECG 3 pistes à mémoire solide SYNESIS avec carte flash 20 Mo seront utilisés. Les tracés analogiques des 24 heures des 3 pistes seront digitalisés à 200 Hz par un lecteur Elatec (ELA Medical, le Plessis Robinson, France). Les intervalles RR seront soigneusement validés par un cardiologue entraîné.

Trois périodes seront analysées: l'ensemble des 24 heures, le jour et la nuit. La période de jour est définie par les 8 heures consécutives en période d'activité durant lesquelles les fréquences cardiaques moyennes les plus rapides sont retrouvées. La période de nuit sera définie par l'hypnogramme enregistré au cours de la polysomnographie.

Ces données validées seront analysées par un logiciel spécifique permettant le calcul des paramètres de variabilité sinusale à partir des intervalles RR d'origine sinusale. Les périodes correspondant aux extrasystoles auriculaires ou ventriculaires sont linéairement extrapolées. L'analyse spectrale est basée sur la méthode de calcul des transformées de Fourier rapides.

Ces données validées seront également analysées par un logiciel spécifique permettant l'analyse de la dynamique de QT. Les intervalles QT sont mesurés sur des complexes QRS d'origine sinusale sélectionnés car précédés par un intervalle RR stable pendant une minute.

La fréquence cardiaque moyenne au cours des périodes de 24 heures, de jour, de nuit, la fréquence maximale instantanée de jour, la fréquence minimale instantanée de nuit et le rapport entre les fréquences moyennes de jour et de nuit seront calculés.

Les paramètres de la variabilité sinusale calculés dans le domaine du temps sont la déviation standard de tous les intervalles RR normaux (SDNN, ms), la racine carrée de la somme des différences carrées de la durée entre tous les cycles RR adjacents (rMSSD, ms), le % de cycles RR normaux qui diffèrent de plus de 50 ms des cycles adjacents (pNN50, %).

Les paramètres étudiés par analyse spectrale sont la puissance spectrale totale (T , ms^2) < 0,04 Hz, la puissance spectrale des basses fréquences (LF, ms^2) entre 0,04 et 0,148 Hz, la puissance spectrale des hautes fréquences (HF, ms^2) entre 0,150 et 0,398 Hz, le rapport LF/HF et la puissance des très basses fréquences (VLF, ms^2) entre 0,003 et 0,039 Hz.

Les intervalles QT seront mesurés entre le début du complexe QRS et le maximum d'amplitude de l'onde T (QTm). Chaque intervalle QTm est couplé à la valeur moyenne de l'intervalle RR stable

durant la minute précédente. Chez chaque sujet, un intervalle QTm de jour est calculé à partir de la relation entre les intervalles QTm et RR stables le jour en remplaçant dans l'équation la valeur de l'intervalle RR par l'intervalle RR moyen des 24 heures. De la même façon est calculé un intervalle QTm de nuit qui est ainsi précédé par la même valeur d'intervalle RR stable. La variation circadienne de la durée de l'intervalle QT est obtenue par différence entre les intervalles QTm de jour et de nuit.

2 - ETUDES FONDAMENTALES

Le thème modélisation et commande des régulations biologiques est en interaction avec plusieurs champs disciplinaires. Ce thème de recherche nécessite en effet des connaissances en automatique, en biologie, en biochimie, en mathématiques, en pharmacologie et en physiologie et il faut réussir à coordonner des compétences approfondies dans chacun de ces domaines de manière à pouvoir englober l'ensemble des connaissances nécessaires à la description d'un système biologique, à la compréhension de ses évolutions temporelles et à la détermination des commandes adéquates.

2-1 LES RÉGULATIONS BIOLOGIQUES

Les régulations biologiques font appel en général à plusieurs agents aux actions couplées et non linéaires dont l'évolution résulte d'*oscillateurs non linéaires forcés* qui sont sous-jacents également de nombreux comportements observés en physique ou en chimie. Ces oscillateurs non linéaires donnent lieu à un équilibre biologique se présentant sous la forme de petites oscillations autour d'une convergence asymptotique vers une valeur déterminée, comme dans le cas de la glycémie, ou bien laissant s'installer un large cycle limite autour d'une valeur fixée, comme dans le cas du couplage vasopressine-corticoïdes.

Dans le cas d'homéostasies liées à des régulations hormonales, la stratégie thérapeutique consiste à chercher les lois temporelles que doivent suivre les hormones exogènes qui servent de commandes, pour que, après un certain transitoire, le système permet aux régulations qu'il régit, de s'approcher d'un comportement physiologique.

Le but de la commande est donc de minimiser la différence entre l'évolution pathologique contrôlée et une évolution physiologique. Dans le cas d'une homéostasie représentée par un cycle limite stable d'une équation différentielle, en pathologie ou en physiologie, il est aisé de montrer que, sans changement de certains paramètres, il est impossible de retrouver le comportement

physiologique. On doit noter que cela signifie, au plan de l'automatique, qu'il ne faut pas chercher ici à obtenir, pour l'écart entre l'évolution pathologique contrôlée et une évolution physiologique, une équation d'erreur admettant une convergence asymptotique vers zéro, mais qu'il faut se contenter de diminuer autant que possible la taille d'un petit cycle limite résiduel.

On sait depuis de nombreuses années que certains comportements complexes peuvent être décrits par des équations différentielles (pouvant de plus comporter des retards) ou des équations aux différences, dont la structure est relativement simple. En biologie mathématique, on sait que de nombreuses pathologies peuvent être associées à de simples variations paramétriques, sans modification de la structure des équations considérées. Cependant, l'indispensable détermination d'un système d'équations différentielles non linéaires, à même de modéliser un comportement biologique particulier, reste particulièrement difficile, compte tenu des interactions multiples entre les divers systèmes internes d'un organisme vivant et de l'influence d'actions externes. Une voie d'accès possible à la modélisation de certains systèmes biologiques consiste à privilégier le point de vue qu'il s'agit de systèmes commandés, en définissant les entrées qui permettent d'agir réellement sur le système et en indiquant les sorties dont on souhaite, grâce à la commande, voir l'évolution temporelle partir du comportement pathologique pour retrouver un comportement proche du physiologique. On se retrouve alors dans le cadre de l'automatique où il a déjà été démontré que bien des systèmes commandés se laissent représenter par des modèles de complexité raisonnable si on les restreignait à des plages de fonctionnement en rapport avec les évolutions considérées ou souhaitées. L'évaluation, dans le cadre d'un modèle du système cardio-vasculaire contrôlé par le système nerveux autonome, de paramètres plus directement liés au SNA (variables d'état du système : les activités sympathique et parasympathique, liées aux concentrations en noradrénaline et en acétylcholine au niveau de la jonction neuroeffectrice cardiaque) permettra d'obtenir de nouveaux résultats expérimentaux tout en faisant progresser la compréhension des mécanismes physiologiques impliqués.

Grâce à l'étude de ce contrôleur et de la boucle fermée associée on a déjà trouvé une explication à la modulation du rythme cardiaque autour de 0.1 Hz chez l'homme (Thèse de Christophe VERMEIREN à l'INRIA, 1996), on envisage d'étudier l'arythmie sinusale respiratoire ainsi que d'autres phénomènes physiologiques observés par l'analyse spectrale ou par l'analyse temps-fréquence, ou quantifiés par l'estimation de paramètres "chaotiques", fondée sur l'hypothèse de l'existence d'un attracteur étrange pour le système dynamique qui a pour sortie le rythme cardiaque.

RÉFÈRENCES :

D. CLAUDE, Shift of a limit-cycle in biology and error-equation, Congrès GERB 93, mai 1993, Paris.

D. CLAUDE, Systèmes linéaires en temps continu ; représentation d'état, Paris Onze Éditions
- Éditions de Boeck Wesmael, Bruxelles, 250 pages.

J. ABIDA et D. CLAUDE , Spark ignition engine modelling, 13th Tunisian conference on Electro-Technical and Automatic Control, Hammamet, Tunisie, tome 1, 1993, pp. 225-232.

J. ABIDA et D. CLAUDE , Spark ignition engine modelling. Application to exhaust pollutants emissions minimization, 16th IFIP conference, juillet 93, Compiègne, vol. 2, pp. 761-763.

J. ABIDA et D. CLAUDE , Spark ignition engine and exhaust pollutants emissions. A new modelling, colloque " l'Automatique pour les véhicules roulants", septembre 93, Amiens, pp. 115-124.

D. CLAUDE et N. NADJAR, Identifiability of a nonlinear model of the controlled adrenal-postpituitary system, ECC 93, juillet 93, Groningen, pp. 2005-2009.

J. ABIDA et D. CLAUDE, Spark ignition engine modelling. Application to exhaust pollutants emissions, Systems and Networks : Mathematical Theory and Applications, MTNS' 93, Uwe Helmke, Reinhard Mennicken and Josef Saurer, eds., Akademie Verlag, Berlin, Vol. II, 1994, pp. 23-26.

J. ABIDA et D. CLAUDE, Spark ignition engine and pollutants emissions - New approaches in modelling and control, International Journal of Vehicle Design, Vol. 15, 1994, pp. 494-508.

D. CLAUDE, Shift of a Limit-Cycle in Biology and Error-Equation, Journal of Mathematical Systems, Estimation, and Control, Vol. 4, N° 1, 1994, pp. 85-97.

D. CLAUDE, Déplacement d'un cycle limite en biologie : de l'homéostasie pathologique à l'homéostasie physiologique, Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques, tome 26, 1994, pp. 177-184.

D. CLAUDE et N. NADJAR, Nonlinear Adaptive Control of Adrenal-Postpituitary Imbalances and Identifiability Analysis, Mathematical Biosciences, 1994, pp. 155-192.

D. CLAUDE et N. NADJAR, Nonlinear control under constraints of one biological system, Control Applications of Optimization, Roland Bulirsch and Dieter Kraft, editors, Series of Numerical Mathematics, Birkhäuser Publishers, 1994, pp. 291-301.

2-2 LES METHODES D'ANALYSE

Responsables : D. Claude, J. Clairambault, M. Sorine, UFR Orsay - Laboratoire des signaux et système et INRIA Rocquencourt.

2-2-1 SIGNAUX PHYSIOLOGIQUES ETUDIÉS

Il s'agit essentiellement de trois classes de signaux, recueillis de façon non invasive et simultanément :

a/ Électrocardiogramme (ECG) et signaux extraits : RR, PR, QT. Si l'onde R ne pose en principe pas de problème de détection, il n'en va pas de même pour les ondes P et surtout T. De nouvelles méthodes de détection, en particulier à base d'ondelettes, seront étudiées pour obtenir, en préalable à toute analyse ultérieure, des algorithmes robustes d'obtention du QT.

La fréquence cardiaque peut être aussi isolée d'autres signaux : doppler vasculaire, pulsé d'oxymètre ...

b/ Pression artérielle enregistrée en continu (Finapres) et signaux extraits : pression artérielle systolique et diastolique.

c/ Respiration, par jauge de contrainte thoracique ou abdominale, ou par thermistances nasales.

De plus, l'étude de la synchronisation du retour veineux avec la contraction ventriculaire, en liaison avec l'état du système nerveux autonome, pourra nécessiter de recueillir dans certains cas (éventuellement sur des enregistrements d'animaux) la pression veineuse centrale, de façon inévitablement invasive cette fois.

2-2-2 INDICATEURS ANALYSÉS

Le traitement des signaux physiologiques disponibles se fera par des algorithmes dont certains sont classiques et déjà développés sous diverses formes, et d'autres sont entièrement à définir. Leur but est de comprimer l'information sous forme **d'indicateurs**, auxquels pourra être donné un sens physiopathologique et qui seront directement utilisables par les cliniciens.

① **Indicateurs ne faisant intervenir aucune modélisation du système dynamique sous-jacent.**

Des outils d'analyse classiques (méthodes spectrales et temps-fréquence) ou d'un usage plus récent dans ce contexte (**ondelettes**) serviront de référence.

Des indices tels que : amplitude de la variabilité du signal dans une bande de fréquence donnée, ayant une origine physiologique connue (p.ex. pour le RR, en haute fréquence, reflet de l'activité de la branche parasympathique du système nerveux autonome) seront en particulier obtenus par transformation de Wigner-Ville.

② Indicateurs faisant intervenir une modélisation implicite du système dynamique sous-jacent.

Considérant le système cardio-respiratoire dans son ensemble comme un système dynamique déterministe dont les sorties, mesurées de façon non invasive, sont les rythmes cardiaques RR et QT, la pression artérielle et la respiration (volume expiratoire, flux nasal, ou ampliation thoracique), on cherchera à estimer des caractéristiques globales de ce système à partir de ses sorties observées. Il pourra s'agir, notamment en considérant que ce système possède un attracteur sensible aux variations du système nerveux autonome ou à d'autres influences physiologiques, pathologiques, ou pharmacologiques, de calculs de dimensions (de corrélation intégrale, mais aussi généralisées de Renyi, d'exposants de Lyapounov, d'entropie, de coefficient de prédiction non-linéaire.

③ Indicateurs faisant intervenir une modélisation explicite du système dynamique sous-jacent.

Dans le cadre d'une récente (1996) thèse de doctorat (C Vermeiren) soutenue à l'INRIA, et au jury de laquelle D. Claude était rapporteur et P. Escourrou examinateur, un premier modèle à base physiologique du système cardio-vasculaire et de son contrôle par le système nerveux autonome a déjà été développé.

Il continuera à s'enrichir d'aspects complémentaires (notamment inclusion de la circulation veineuse de retour) dans un travail parallèle effectué dans le projet SOSSO (M. Sorine, J. Clairambault), avec la collaboration de D. Claude, et P. Escourrou pour la partie validation clinique.

2-3 LES APPLICATIONS SPÉCIFIQUES

Responsables : *J. Clairambault, C. Médigue et J. Bestel (Etudiante En Thèse De Sciences) - Inria Rocquencourt. Ingénieurs : J. Naudin, Kamenka A., Ferrandon, C. Betard (Projets d'initiation à la recherche).*

2-3-1 MODELISATION DU RYTHME CARDIAQUE SOUS LE CONTROLE DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME.

Ce programme de recherche a pour objet le développement d'un modèle du rythme cardiaque sous le contrôle du système nerveux autonome (SNA) comprenant le couplage physiologique activateur (sympathique) / inhibiteur (parasymphatique) des deux branches du SNA, et la commande externe par des médicaments du SNA.

Les paramètres de ce modèle, reposant lui-même sur un modèle non linéaire du système cardio-vasculaire (SCV) dans sa partie dépendant du SNA, seront identifiés en liaison avec des expérimentateurs et des cliniciens, par des mesures non invasives (rythme cardiaque, pression artérielle, respiration) en clinique humaine ou en expérimentation animale. Le but est, en premier lieu, de fournir aux cliniciens un outil d'investigation du système nerveux autonome reposant sur ces mesures, et en particulier sur le rythme cardiaque, et, en second lieu, de proposer une aide à la mise en place de nouveaux protocoles thérapeutiques utilisant des médicaments du système nerveux autonome.

Ce sujet réunit de nombreuses difficultés : système non linéaire, existence de retards, caractère hybride du système puisqu'il comporte des variables discrètes et des variables continues, pauvreté des mesures de certaines des variables d'état.

Les principaux aspects innovants de ce programme sont :

- l'introduction d'un modèle de commande basé sur les médicaments du SNA
- la prise en compte explicite du couplage activation sympathique / inhibition parasymphatique dans les équations du modèle.

Ainsi, le modèle aura parmi ses variables d'état une variable représentant l'activité sympathique, activatrice, et une variable représentant l'activité parasymphatique, inhibitrice, le but de la commande étant de réguler la pression artérielle et d'asservir le rythme cardiaque.

En s'appuyant sur des modèles existants, ce programme de recherche a pour objectifs à moyen terme :

- ♦ l'obtention d'un modèle du rythme cardiaque, à base d'équations différentielles ou aux différences non linéaires, comme partie du SCV, et dans lequel le SNA apparaisse comme un contrôleur.
- ♦ la validation du modèle par l'identification des paramètres du modèle à partir de données de rythme cardiaque, de pression artérielle et de respiration ; par l'estimation de caractéristiques non linéaires (dimension de corrélation intégrale, exposants de Lyapounov, prédiction non linéaire, exposants de singularité) des séries temporelles observées d'une part, prédites par le modèle d'autre part (en collaboration avec le projet SOSSO de l'INRIA) ; et enfin par les capacités prédictives de ce modèle lorsqu'on fait jouer la commande pharmacologique du SNA (administration de beta-bloquants et d'atropine, notamment).
- ♦ l'étude des propriétés théoriques du modèle, en particulier celles qui résultent du couplage au niveau du pacemaker cardiaque (le noeud sino-atrial) entre frein vagal et accélérateur sympathique et l'analyse de la réponse du modèle à une stimulation ou à un blocage pharmacologique (en collaboration avec le projet SOSSO de l'INRIA).
- ♦ l'application de ce modèle à la clinique humaine, en liaison avec le service des explorations fonctionnelles de l'Hôpital Antoine-Béclère. On se propose en particulier d'évaluer de façon non invasive le risque de mort subite de l'adulte dans l'insuffisance cardiaque ; d'autres types de pathologies, en particulier la neuropathie diabétique et, en pédiatrie, la grande prématurité, pourraient être explorés à l'aide de ce modèle.

CONTRATS EN COURS A L'INRIA

1. ACC-SV No 9 (physiopathologie et pharmacologie cardio-vasculaires) :

"Une nouvelle cible pharmacologique : la variabilité du rythme cardiaque", U127-INSERM (Directeur : Lydie Rappaport) associée a Dept. de physiologie de la fac. de médecine de Rennes (F. Carre); Centre de rythmologie de l'hôpital Lariboisiere (Prof. Ph. Coumel); INRIA-Rocquencourt (J. Henry)

2. Programme franco-allemand Procope 1996 et 1997 :

Estimation quantitative de paramètres déterministes de type chaotique sur des séries temporelles physiologiques. application a l'étude du système nerveux autonome par l'analyse des données de respiration et de rythme cardiaque".

INRIA-Rocquencourt (J. Clairambault) + Univ. F. Schiller, Iena, Allemagne (D. Hoyer) + INSERM U127 (B. Swynghedauw)

3. **(soumis pour 1997, après un précédent contrat)** Programme franco-chilien ECOS : "*Etude de la réactivité cardiaque aux stimuli en fonction des stades du sommeil*".
INRIA-Rocquencourt (J. Henry) + INTA, Santiago du Chili (P. Peirano)

CONTRAT DU LABORATOIRE DES SIGNAUX ET SYSTÈMES

1. **PRC-GDR Automatique** : "Modélisation et commande des régulations biologiques. Modulation des couplages activateurs-inhibiteurs", D. Claude.

RÉFÉRENCES RÉCENTES

1. **Clairambault J A** model of the autonomic control of heart rate at the pacemaker cell level through G-proteins. *In* : Actes de la 17^e conférence internationale annuelle de l'IEEE *Engineering in Medicine and Biology Society*, Montréal, 1995, pp. 1379-1380.
2. **Clairambault J, Mansier P, Swynghedauw B** Effects of parasympathetic blockade on nonlinear dynamics of heart rate in mice. *In* : Actes de la 17^e conférence internationale annuelle de l'IEEE *Engineering in Medicine and Biology Society*, Montréal, 1995, pp. 31-32.
3. **Médigue C, Vermeiren C, Bourgin P, Debouzy C, Escourrou P** Cardiovascular Perturbations involved in Periodic Leg Movements. *In* : Proceedings of Computers in Cardiology. Congrès Computers in Cardiology, Vienne, Autriche, 1995, pp. 477-480.
4. **Clairambault J, Claude D** Systèmes dynamiques et biologie : quelques exemples. *In* : Séminaire T I P E sur les systèmes dynamiques. Journées de formation pour les professeurs de Mathématiques Spéciales. Publications ENSTA, Paris, 1996, 59 pages.
5. **Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Médigue C, Vermeiren C, Le Pape G, Carré F, Gounaropoulou A, Swynghedauw B** Linear and non-linear analysis of heart rate variability: a minireview. *Cardiovascular Research*, 31, 1996, pp. 371-379.
6. **Mansier P, Médigue C, Charlotte N, Vermeiren C, Coraboeuf E, Deroubai E, Clairambault J, Carré F, Dahkli T, Bertin B, Briand P, Strosberg D, Swynghedauw D** Decreased heart rate variability in transgenic mice overexpressing atrial β_1 -adrenoreceptors. *American Journal of Physiology*, 1996, pp. 1465-1472.
7. **Vermeiren C** (1996): *Analyse et modélisation du système cardio-vasculaire et sa régulation à court terme par le système nerveux autonome*. Thèse de doctorat en Génie Biologique et Médical, Université Paris-Val-de-Marne (Paris XII), décembre 1996.

2-3-2 NEURO-MODULATION DES COUPLAGES ACTIVATEURS-INHIBITEURS

Responsable : *J.Champagnat - Institut Alfred Fessard, CNRS Gif sur Yvette.*

En parallèle l'étude de la genèse centrale des rythmes biologiques sera réalisée à l'Institut Alfred Fessard.

Les processus activateurs - inhibiteurs sont sous-jacents à bien des régulations biologiques et leur modulation est à l'origine d'évolutions aussi bien physiologiques que pathologiques. La modulation qui peut être observée dans de nombreux transferts d'information entre les diverses entités biologiques se caractérise sous les trois aspects usuels : phase, amplitude et fréquence.

Les couplages activateurs - inhibiteurs sont bien souvent à l'origine de rythmes biologiques endogènes dont la dérégulation sévère peut être mortelle aussi bien pour un individu que pour une espèce. En tant que structures biologiques, ils présentent, directement ou indirectement, un lien avec le système nerveux central de nombreuses espèces et il apparaît fondamental de connaître les structures neuronales dont ils sont l'expression. Or, si on connaît bien le rôle excitateur des neurones glutamatergiques, le rôle bien souvent inhibiteur des neurones GABAergiques et le rôle de plusieurs neuromodulateurs (comme les catécholamines ou certains neuropeptides) sur l'excitabilité des neurones, leurs actions couplées et la modulation de leurs activités respectives mérite une étude spécifique. C'est l'objet de ce programme de recherche interdisciplinaire qui envisage d'associer la modélisation sous l'angle de la commande, la simulation à haute plausibilité biologique et l'analyse neurobiologique du fonctionnement des réseaux neuronaux.

L'originalité du projet est de considérer un système neuronal embryonnaire dont le fonctionnement est en rapide évolution, comme le traduit la complexification des rythmes émis. Ce projet a une importance biologique majeure puisqu'il concerne l'étude du réseau neuronal rythmogène du tronc cérébral embryonnaire, en rapport avec le contexte général de la détermination des horloges biologiques endogènes.

Dans ce cadre, des résultats expérimentaux récents chez certains embryons ont mis en évidence des structures neuronales primordiales qui sont à l'origine des rythmes respiratoires et permettent d'expliquer leur modulation. Ceci ouvre la voie à de nouveaux axes de recherche.

La génération du rythme respiratoire est une fonction vitale assurée par un réseau de neurones localisés dans le cerveau. Cette fonction est facile à étudier en enregistrant simultanément la sortie globale du système (la commande des muscles respiratoires enregistrée sur les nerfs moteurs) et les éléments du réseau (les neurones dits "respiratoires" localisés dans certaines régions du tronc cérébral).

On sait que les mouvements respiratoires apparaissent très tôt chez le fœtus (au début du 3-ème mois de grossesse chez la femme) mais des résultats récents montrent que la fonction rythmogène du tronc cérébral est encore plus précoce (elle apparaît chez l'embryon à une période équivalente à la fin du premier mois de grossesse). A ce stade, le réseau neuronal est actif et comporte différents types neuronaux glutamatergiques, GABAergiques et neuromodulateurs qui déterminent les paramètres de phase, amplitude et fréquence de la commande rythmique. A partir de ce moment, le fonctionnement du réseau évolue très rapidement.

En fait, la mise en place du réseau résulte d'un programme de développement qui se déroule pendant les 2-ème et 3-ème semaines de grossesse (ou l'équivalent). Ensuite, le rythme subit un phénomène de maturation qui peut être très rapide à certains stades (à l'échelle de l'heure pour certains stades embryonnaires). Il est à noter que l'organisation neuronale mise en place chez l'embryon reste vitale à la naissance : une modification du réseau embryonnaire par mutagenèse dirigée produit des syndromes respiratoires létaux à la naissance (apnées du nourrisson, hypoventilation chronique). Ce réseau rythmique embryonnaire vient d'être mis en évidence et il n'existe pas de modélisation ni de simulation permettant de comprendre son fonctionnement à partir des données neurobiologiques sur les éléments neuronaux et la sortie globale du système.

Le but de ce projet est de réaliser cette modélisation et cette simulation. Cette recherche a de plus une importance théorique considérable car le fonctionnement du réseau se structure suivant plusieurs échelles de temps qui amènent à chaque étape une augmentation de la complexité des oscillations. Nous espérons identifier dans le réseau les éléments qui évoluent et ceux qui restent stables au cours du développement et comprendre comment un système aussi précoce et immature a une importance qui devient vitale à la naissance. Or, à partir des techniques expérimentales et des connaissances actuelles, il semble maintenant possible d'aborder la modélisation et la simulation de la neuro-modulation des couplages activateurs - inhibiteurs. Une telle étude, en dehors de son intérêt propre et de l'avancée importante que l'on peut en attendre dans la connaissance des horloges biologiques

endogènes, permettrait aussi de mieux comprendre comment, à partir du système nerveux central, s'effectue la commande de bien des régulations biologiques.

RÉFÉRENCES RÉCENTES

1. **Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J.** Central control of breathing in mammals : neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters, *Physiological Reviews*, 75, 1995, pp. 1-45.
2. **Fortin G., Kato F., Lumsden A., Champagnat J.** Rhythm generation in the segmented hindbrain of chick embryos, *The Journal of Physiology*, 486, 1995, pp. 735-744.
3. **Jacquin T.D., Borday V., Schneider-Maunoury S., Topilko P., G. Ghilini, F. Kato, Charnay P., Champagnat J.** Reorganization of pontine rhythmigenic neuronal networks in Krox-20 knockout mice, *Neuron*, 17, 1996, pp. 747-758.
4. **Erickson J.T., Conover J.C., Borday V., Champagnat J., Barbacid M., Yancopoulos G., Katz D.** Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron loss distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing, *The Journal of Neuroscience*, 16, 1996, pp. 5361-5371.

3 - ORGANISATION

Les objectifs du projet sont :

- ① développer les recherches fondamentales sur la modélisation à partir des données collectées par les centres cliniques,
- ② d'implanter localement dans les centres cliniques les outils d'analyse validés, afin d'utiliser en routine clinique les analyses validées.

3-1 ORGANISATION TECHNIQUE

☞ Pour réaliser l'étape ①, un réseau de transfert de fichiers sera organisé entre l'hôpital Antoine Béclère, l'hôpital de Bicêtre et les laboratoires de l'INRIA et de Supelec (Laboratoire des signaux et systèmes).

En pratique, une station de travail avec lecteur de support magnéto-optique sera installée à l'hôpital Antoine Béclère dans le service d'Explorations Fonctionnelles qui centralisera les données.

Une liaison Numeris de 64 kbit/s sera mise en place avec l'INRIA.

L'analyse initiale des signaux et la modélisation sera réalisée à l'INRIA.

☞ Pour l'étape ②, les logiciels d'analyse seront installés à Béclère et à Bicêtre pour l'utilisation locale des indicateurs validés à l'étape ①.

3-2 ORGANISATION SCIENTIFIQUE

☞ Un groupe technique sera constitué pour mettre en place les solutions pratiques des échanges de fichiers et la formation des utilisateurs aux logiciels de transfert et d'analyse.

☞ Un comité scientifique réunira les responsables du projet et les participants spécifiques à chaque application.