

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) Électromyostimulation et santé cérébrale : étude des effets et des mécanismes sous-jacents en fonction des paramètres de stimulation en vue d'une utilisation pour la prise en charge de patients insuffisants cardiaques.

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : DELEY

Prénom : Gaëlle

Section CNU : 74

Grade : MCF

HDR : Date de soutenance..... : 06 Avril 2016 Discipline : STAPS

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Faculté des Sciences du Sport – UFR STAPS, Allée des stades universitaire – 21078 Dijon. Courriel : gdeley@ube.fr.

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Inserm CAPS U1093 – Directeur : Pr. C. PAPAXANTHIS

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : MÉLOUX

Prénom : Alexandre

Section CNU : 86

Grade : MCF

HDR : non ☒

Discipline : Physiologie

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : UFR des Sciences de Santé, 7 boulevard Jeanne d'Arc 21078 Dijon. Courriel : alexandre.meloux@ube.fr. Téléphone : 03.80.39.32.27

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Inserm CAPS U1093 - Directeur : Pr. C. PAPAXANTHIS

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

Unité de recherche : INSERM U1093 CAPS (Cognition, Action et Plasticité sensorimotrice)

Adresse : UFR STAPS, Université de Bourgogne, BP 27877, 21078 Dijon

Directeur de thèse : Gaëlle DELEY

Contact scientifique : gaëlle.deley@u-bourgogne.fr

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

Titre du projet : Électromyostimulation et santé cérébrale: étude des effets et des mécanismes sous-jacents en fonction des paramètres de stimulation en vue d'une utilisation pour la prise en charge de patients insuffisants cardiaques.

Description du projet :

L'exercice physique est aujourd'hui reconnu comme l'une des stratégies non pharmacologiques les plus efficaces pour vivre longtemps en bonne santé. Quelle que soit la population, une pratique régulière améliore la santé globale mais aussi les fonctions cognitives. Toutefois, pour certains, cette pratique est rendue difficile suite à une pathologie ou à un handicap. Une solution pour ces patients, est l'utilisation de l'électromyostimulation (EMS). En bref, cette technique consiste à induire une contraction musculaire via l'application d'un courant électrique exogène, par l'intermédiaire d'électrodes positionnées sur la surface du muscle ou au niveau du nerf moteur (Lagerquist et al. 2009, Vanderthommen et Crielaard 2001).

A l'heure actuelle, alors que les bienfaits de cette modalité d'exercice commencent à être bien connus en ce qui concerne la santé physique, les bénéfices sur la santé cérébrale n'ont fait l'objet que de quelques études. Or, c'est une composante essentielle puisqu'elle est largement impliquée dans le bien-être et la qualité de vie des personnes.

On sait que l'exercice stimule la plasticité cérébrale améliorant ainsi la cognition, le bien-être psychologique et ainsi la qualité de vie. Ces effets de l'exercice sur le cerveau sont médiés par une élévation des taux cérébraux de BDNF (brain-derived neurotrophic factor), une molécule impliquée dans la neuroplasticité et la neurogénèse (Nkahashi et al. 2000, Numakawa et al. 2018).

A l'heure actuelle, 3 grands mécanismes ont été identifiés pour expliquer la surproduction cérébrale de BDNF en réponse à l'exercice : (i) la voie neuronale avec l'augmentation de l'activité neuronale, (ii) la voie hémodynamique avec l'élévation du débit sanguin cérébral et (iii) la voie humorale avec la libération d'exerkines par les tissus périphériques (Cefis et al. 2023). Dans ce contexte, nous avons récemment évalué l'effet de différents protocoles d'EMS sur la cognition chez l'Homme et sur l'expression du BDNF dans une des régions liées à la cognition chez le rat (hippocampe), ainsi que les mécanismes sous-jacents impliquant les voies neuronale, hémodynamique et humorale. Nos résultats mettent en évidence des réponses différentes en fonction des paramètres de stimulation utilisés (effets variables sur les paramètres hémodynamiques, amélioration des fonctions cognitives...) soulignant ainsi l'importance du choix de ces paramètres en vue d'une utilisation optimale chez les patients. Une séance unique d'EMS a montré des effets bénéfiques. Cependant, nous avons montré, dans une autre étude, qu'une application chronique (7 jours consécutifs, 30 min/j) entraînait une diminution de la plasticité dépendante du BDNF (diminution des taux de BDNF, de l'activation des récepteurs spécifiques du BDNF et de l'expression des protéines neuroplastiques) ainsi que le développement d'une inflammation musculaire en lien avec l'établissement de lésions dues au caractère répété et/ou trop intense du protocole (analyses en cours). Ainsi, afin d'optimiser les paramètres de stimulation, avant d'envisager l'utilisation de l'EMS comme technique améliorant la cognition en clinique, il sera important d'analyser la relation dose-réponse.

L'objectif général de ce projet de thèse est donc de déterminer s'il existe des paramètres de stimulation musculaire qui soient à la fois bien tolérés et susceptibles d'induire des effets bénéfiques sur la santé cérébrale, tout en évaluant les mécanismes sous-jacents. Plus spécifiquement, l'impact de ces différentes paramètres (fréquence et intensité de stimulation mais également fréquence des séances) sera évalué par l'intermédiaire des réponses à différents tests cognitifs (mémoire, fonctions exécutives, humeur...) et à travers

plusieurs marqueurs de la neuroplasticité (BDNF, irisine...). Ces évaluations seront, tout d'abord, menées avec des participants jeunes et sains afin de lever certains verrous méthodologiques. Les réponses ainsi obtenues permettront ensuite une application pour la prise en charge de patients en réadaptation cardiaque. Le choix d'une application pour la réadaptation de patients insuffisants cardiaques est justifié par le fait que cette pathologie est à l'origine à la fois d'altérations physiques (cardiorespiratoires, musculaires et fonctionnelles) mais aussi cognitives. Ce travail devrait donc déboucher sur d'intéressantes perspectives de recherche clinique et devrait nous permettre de rédiger des recommandations concernant l'utilisation de l'EMS pour la réadaptation aussi bien physique que cérébrale de nombreuses populations de patients (patients en réadaptation cardiaque, personnes âgées, post-accident vasculaire cérébral, patients lésés médullaires, patients en réanimation...).

Afin de répondre à ces objectifs, plusieurs expérimentations seront menées :

ÉTUDE 1 : Optimisation du protocole d'EMS chez le jeune participant sain. Cette étude, réalisée sur une population de sujets jeunes et sains, utilisera des tests pour évaluer les performances cognitives (fonctions exécutives, mémoire épisodique, la mémoire spatiale et humeur) et des dosages sanguins pour les marqueurs de la neuroplasticité. Les résultats ainsi obtenus devraient nous permettre de déterminer quelle est la modalité d'EMS la plus efficace de ce point de vue.

Brièvement, sur la base des résultats obtenus lors de travaux antérieurs, trois protocoles différents d'EMS seront testés sur une durée d'une semaine. Les paramètres qui varieront selon les protocoles seront : la fréquence de stimulation (EMS1), la programmation des séances (EMS2) et l'intensité de stimulation (EMS3).

ÉTUDE 2 : Application chez le patient. Cette étude, réalisée sur une population de patients insuffisants cardiaques, aura pour objectif de mettre en place un protocole d'EMS sur la base des résultats obtenus dans l'étude 1. Les effets d'un programme de stimulation de 4 semaines seront évalués à la fois sur des paramètres de la santé physique (performances aux tests fonctionnels, évaluation de la fonction musculaire...) et de la santé cérébrale (mémoire, attention, humeur...). Un groupe contrôle réalisant une prise en charge « classique » sera également étudié.

De plus, il est important de préciser qu'une autre doctorante du laboratoire réalisera les mêmes études, testant les mêmes protocoles de stimulation, sur un modèle animal (rat). Cela permettra d'avoir une vision plus complète des effets de l'électrostimulation musculaire : des mécanismes jusqu'aux tests cognitifs.

Financement du projet :

Les frais liés aux différentes expérimentations seront financés par le laboratoire INSERM U1093 de l'université de Bourgogne Europe. Un projet « Jeune Chercheur » a également été déposé à l'ANR.

Connaissances et compétences requises :

Ce projet nécessite de bonnes **connaissances de la physiologie de l'exercice** et des **mécanismes de la neuroplasticité en réponse à l'exercice** (aigu et chronique). Ce projet nécessite également une **maitrise de la technique d'électromyostimulation** ainsi que la **maitrise de différents outils d'investigation** (tests cognitifs et fonctionnels, ultrasons...). Il sera également important que le candidat ait une bonne connaissance de la **physiopathologie de l'insuffisance cardiaque** et soit à l'aise avec la **prise en charge de ces patients**.

Voici les principaux outils qui devront être maîtrisés :

- **Électromyostimulation** : le paramétrage et l'utilisation de cette technique devront être maîtrisés.
- **Tests cognitifs** : les tests de Stroop, le trail making test, le test de fluence verbale et le questionnaire POMS seront, entre autres, utilisés dans les différentes expérimentations afin d'évaluer les effets des différentes modalités d'exercice sur les performances cognitives.
- **Tests fonctionnels** : pour évaluer l'impact de la prise en charge à la fois sur les performances cognitives et physiques, le candidat devra maîtriser les protocoles et conditions de passations de différents tests fonctionnels (test de marche de 6 minutes, test de marche sur 10 mètres, évaluation de la force musculaire maximale...) permettant d'évaluer les participants dans des situations proches de celles du quotidien.
- **Échographie ultrason** : l'un des objectifs de la prise en charge par électrostimulation est également la masse musculaire, souvent atrophiée chez les patients. L'échographie permettra de mesurer l'épaisseur musculaire au niveau du *Vastus Lateralis* et du *Rectus Femoris*.
- **Analyses biochimiques** : les techniques ELISA et multiplex seront utilisées pour étudier différents marqueurs impliqués dans la neuroplasticité.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Une activité physique régulière est recommandée pour tous avec de nombreux bénéfices démontrés que ce soit pour la santé physique et la santé cérébrale. Plus spécifiquement, en ce qui concerne la santé cérébrale, on sait que l'exercice stimule la plasticité cérébrale via une élévation des taux de BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Les travaux ayant étudié le lien entre exercice et BDNF se sont majoritairement centrés sur l'exercice aérobie, avec des intensités avoisinant 70% de VO2max. Cependant, il est parfois compliqué, voire impossible, pour certains patients de réaliser de tels exercices en raison d'un handicap ou d'un déconditionnement important. Depuis plusieurs années, la technique d'électromyostimulation (EMS) a fait ses preuves en tant qu'alternative à l'exercice classique pour de nombreux patients. Toutefois, si les bénéfices au niveau de la santé physique sont indéniables, on en sait peu sur les effets au niveau cognitif, pourtant essentiels pour la qualité de vie des personnes. Les effets de l'EMS sont directement liés aux paramètres utilisés (fréquence, masses musculaires...) mais les paramètres optimaux à utiliser en vue d'une amélioration de la santé cérébrale restent à déterminer, tout comme les mécanismes sous-jacents. C'est l'objectif de ce projet. Pour cela, les réponses à différents protocoles de stimulation seront étudiées, chez l'homme, afin d'identifier les paramètres les plus susceptibles d'avoir un impact sur la neuroplasticité. Une fois ces paramètres identifiés, leur bonne tolérance chez des personnes fragilisées (insuffisants cardiaques, personnes âgées, lésées médullaires...) sera évaluée ainsi que les effets de leur application sur la fonction cognitive.

A regular physical activity is highly recommended for everyone and has shown numerous beneficial effects both on physical and cerebral health. More specifically, regarding cognitive function, it is known that exercise stimulate cerebral plasticity via an elevation of BDNF levels (brain-derived neurotrophic factor). Until now, most studies investigating the link between exercise and BDNF focused on aerobic exercise performed at intensities around 70% of VO2max. However, it is sometimes difficult for some patient to perform such exercises due to disabilities or high deconditioning. Across years, electrical stimulation (EMS) has been shown to be a good alternative to conventional exercise for many patients.

However, while the beneficial effects of physical parameters are clear, little is known regarding cognitive performances. In addition, it is known that the EMS-induced effects are directly depending on the parameters used (frequency, stimulated muscles...) but parameters allowing increases in cognitive performances still need to be determined. This is the objective of the present project. To this, responses to various stimulation protocols will be investigated, in humans and rats, to identify those which are the most susceptible to have an impact on neuroplasticity. Once these parameters identified, their tolerance by persons with disabilities (heart failure, elderly, spinal cord injured people...) will be assessed as well as the effects on cognitive functions.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Psychologie, Neurosciences
Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés :

Plasticité cérébrovasculaire, Stimulation électrique musculaire, Réadaptation,
Performances cognitives, Capacités fonctionnelles.