

## PROPOSITION DE STAGE MASTER RECHERCHE

<b>TITRE</b>	<b>Décryptage par décomposition multi-échelle, basée sur la transformation en ondelettes, de composantes périodiques et aperiodiques d'un signal physiologique : application au diagnostic du cancer du sein</b>	
<b>LABORATOIRE</b>	Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine – UMR5798	
<b>RESPONSABLE(S)</b>	Alain Arneodo, Directeur de Recherche Emérite CNRS Françoise Argoul, Directrice de Recherche CNRS	
<b>CONTACT</b>		
	<b>Téléphone</b>	<b>e-mail</b>
	0540006204 (AA) 0540006199 (FA)	<a href="mailto:alain.arneodo@u-bordeaux.fr">alain.arneodo@u-bordeaux.fr</a> <a href="mailto:francoise.argoul@u-bordeaux.fr">francoise.argoul@u-bordeaux.fr</a>

### RESUME DU SUJET DE STAGE

Les systèmes vivants possèdent la particularité de pouvoir s'auto-entretenir lorsqu'ils sont alimentés et de maintenir un état homéostatique qu'on relie souvent à un état de « bonne santé ». Ce sont donc des systèmes hors d'équilibre et ces états homéostatiques peuvent être comparés à des attracteurs (théorie des systèmes dynamiques). Leur dynamique temporelle et spatiale est régie par une combinaison de processus de régulations moléculaires, cellulaires et tissulaires, ce qui en fait des systèmes complexes et multi-échelles. Par exemple, un homme adulte de 70 kg possède environ  $3 \cdot 10^{13}$  cellules humaines et autant de bactéries. On pourrait se dire qu'avec une telle complexité la dynamique de ces systèmes serait turbulente avec un nombre de degrés de libertés élevé. En fait il n'en est rien, puisqu'à chaque échelle moléculaire, cellulaire ou tissulaire on retrouve des comportements périodiques ou quasi-périodiques de plus basse dimensionnalité. Citons comme exemple les rythmes neuronaux (~ms), cardiaques (~s), respiratoires (6-10~s), métaboliques (1-10 min.), hormonaux, les phases du sommeil paradoxal (~90min), les rythmes digestifs (~180-400 min), circadiens (~24h), mensuels, saisonniers... Un organisme complexe ne peut pas « tout faire à la fois », pour être efficace il va procéder par étapes successives et dans un ordre relativement reproductible. Si pour une raison quelconque on perturbe l'un de ces cycles, toute la hiérarchie des autres cycles peut être impactée. Un autre aspect qui est primordial est que ces cycles ne sont pas parfaits, au sens que leur période varie légèrement et de façon aléatoire dans le temps. Cette variabilité a été démontrée comme un élément important dans le bon fonctionnement de l'organisme qui les génère. Par exemple, la variabilité du rythme cardiaque va suivre un comportement bruité en  $1/f$ , et elle peut disparaître dans certaines situations pathologiques. Encore plus surprenant, un travail sur la respiration (phase de relaxation – détente) ou la présence d'apnée du sommeil vont modifier cette variabilité [Ivanov 1998]. Il est non intuitif de réaliser que ce sont justement ces dynamiques les plus variables que l'on retrouve chez les sujets sains. Tous les signaux biologiques qu'on peut collecter à partir d'un être humain présentent ce type de combinaison de composantes périodiques et stochastiques. Dans le cadre de notre activité transdisciplinaire, nous nous sommes également intéressés à la dynamique des fluctuations de température corporelle, telles qu'elles peuvent être mesurées de façon non intrusive par une camera infra-rouge. Là aussi, nous avons montré que, par rapport à un tissu sain, un tissu cancéreux (dans le cancer du sein par exemple) présentait une régularisation de ces fluctuations temporelles [Gerasimova 2014, 2016]. Ces fluctuations sont particulièrement intéressantes parce qu'elles sont le fruit d'une intégration spatiale et temporelle de différents mécanismes. La température corporelle est régulée par des centres thermorégulateurs du cerveau (hypothalamus), par des facteurs physiques qui vont permettre d'apporter le sang dans toutes les zones corporelles (vasoconstriction dans une atmosphère froide, tremblements, mouvements, vasodilatation dans le cas opposé), d'échanges avec l'environnement externe

siégeant au niveau de la peau (radiation, conduction, convection, évaporation) et par toute une cascade de processus biochimiques qui vont produire cette chaleur (au repos ce sont le foie, le cœur, le cerveau et les organes endocrines, en activité ce sont les muscles squelettiques). Dans le cas d'infections, de réactions allergiques ou de cancer, on constate une élévation de la température moyenne, mais il est plus important encore de pouvoir quantifier comment cette température fluctue temporellement, pour pouvoir anticiper une évolution vers la chronicité voire une situation fatale.

Pour bien comprendre l'intrication des composantes périodiques et stochastiques de ce type de signaux physiologiques, il faut être capable de séparer des composantes aléatoires de composantes périodiques de façon générale, en particulier lorsque leur plages fréquentielles se recouvrent. Une décomposition spectrale est complètement inefficace et peut être conduire à une conclusion erronée. Plus récemment, des méthodes empiriques ont été proposées pour enlever les « tendances » (basses fréquences) de ces signaux complexes, mais elles se sont révélées rapidement limitées parce qu'elles ne permettent pas véritablement une décomposition temps-fréquence (ou espace-échelle) rigoureuse, comme peut le faire le « microscope mathématique » qu'est la transformation en ondelettes [Muzy 1991, Bacry 1993]. Cette méthodologie a permis de quantifier la complexité de nombreux signaux et images dans des domaines scientifiques aussi variés que la turbulence développée, la géophysique, l'astrophysique, la physique des systèmes désordonnés, la biologie et plus récemment la médecine. Différentes variantes de l'analyse multifractale par transformation en ondelettes de signaux complexes ont été utilisées. Nous ne citerons pour ici que la méthode discrète (WLM) basée sur les leaders, la méthode continue (CWT) [Muzy1991, Bacry1993, Audit 2013] s'appuyant sur des fonctions analysatrices réelles (Gaussiennes) ou complexes (Morlet ou Morse) et la méthode continue généralisée qui permet de séparer de modes périodiques ou quasipériodiques de comportements stochastiques (WIME) [Deliège 2017]. Ce sont ces deux dernières méthodes que nous allons utiliser pour les appliquer à des signaux temporels de fluctuations thermiques cutanées. L'objet de ce stage sera donc à partir des programmes existants dans notre équipe pour la méthode CWT et de la généraliser à la méthode WIME pour extraire des signaux de fluctuations temporelles cutanées des corrélations potentielles entre les dynamiques périodiques (dues aux rythmes cardiaque et respiratoire) et les dynamiques stochastiques (bruit thermique et/ou bruit physiologique du aux propriétés non continues (fractales) du tissu sous jacent à la peau). Ce travail sera fait en collaboration avec l'équipe de S. Nicolay de l'Université de Liège.

### Références :

- B. Audit, A. Baker, C.-L. Chen, A. Rappailles, G. Guilbaud, H. Julienne, A. Goldar, Y. d'Aubenton-Carafa, O. Hyrien, C. Thermes, & A. Arneodo, *Multiscale analysis of genome-wide replication timing profiles using a wavelet-based signal-processing algorithm*, Nature Protocols 8 (2013) 98-110.
- E. Bacry, J.F. Muzy & A. Arneodo, *Singularity spectrum of fractal signals from wavelet analysis : Exact results*, Journal of Statistical Physics 70 (1993) 635-674.
- A. Deliège & S. Nicolay, *Extracting oscillating components from non-stationary time series : a wavelet-induced method*, Physical Review E 96 (2017) 033307.
- E. Gerasimova, B. Audit, S.G. Roux, A. Khalil, O. Gileva, F. Argoul, O. Naimark & A. Arneodo, *Wavelet-based multifractal analysis of dynamics infrared thermograms to assist in early breast cancer diagnosis*, Frontiers in Physiology 5 (2014) 176.
- E. Gerasimova-Chechkina, B. Toner, Z. Marin, B. Audit, S.G. Roux, F. Argoul, A. Khalil, O. Gileva, O. Naimark & A. Arneodo, *Comparative multifractal analysis of dynamic infrared thermograms and X-ray mammograms enlightens changes in the environment of malignant tumors*, Frontiers in Physiology 7 (2016) 336.
- P.Ch. Ivanov, M.G. Rosenblum, C.-K. Peng, J.E. Mietus, S. Havlin, H.E. Stanley & A.L. Goldbeter, *Scaling and universality in heart rate variability distributions*. Physica A 249 (1998) 587-593.
- J.F. Muzy, E. Bacry & A. Arneodo, *Wavelets and multifractal formalism for singular signals : application to turbulence data*, Physical Review Letters 67 (1991) 3515-3518.

### Profil recherché :

- Master recherche ou ingénieur en physique des systèmes complexes et/ou physique statistique ou en mathématiques appliquées
- Bonne maîtrise des outils numériques (Matlab, Python) et des environnements linux ou unix
- Intérêt pour une recherche transdisciplinaire tournée vers des systèmes vivants.

### Conditions pratiques :

Le stage se déroulera dans le Laboratoire Ondes et Matière d'Aquitaine (LOMA), situé sur le campus de l'Université de Bordeaux (Talence), ce laboratoire s'intégrant dans l>IDEX de l'Université de Bordeaux. L'indemnité de stage sera de 546,01 € bruts /mois pour des stages de 3 mois à 6 mois.