

Université Joseph FOURIER

Thèse présentée à l'école doctorale de :
Ingénierie pour la santé, la cognition, l'environnement

En vue de l'obtention du grade de docteur en
Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement

Par
Laurent HEYER

L'interaction Patient-Ventilateur : Application technique d'une analyse biologique.

Thèse dirigée par M. Pierre BACONNIER

Soutenue le 22 octobre 2009

Jury :

M.	Jacques DEMONGEOT	
M.	Pierre BACONNIER	Directeur
M.	Daniel ISABEY	Rapporteur
M.	Thomas SIMILOWSKI	Rapporteur

Je souhaite exprimer ma gratitude aux membres du jury.

A Monsieur le professeur Jacques DEMONGEOT pour avoir accepté d'être le président de cette thèse. Son énergie qui transporte l'étendard de la Science vers des sommets vertigineux force le respect.

A Messieurs le professeur Thomas SIMILOWSKI et le docteur Daniel ISABEY pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Par leur travail et commentaires bienveillants, ils ont contribués à la finalisation de cette thèse.

Je souhaite aussi exprimer ma reconnaissance à tous ceux sans lesquels ce travail n'aurait jamais abouti.

Au professeur Pierre BACONNIER,

Il est des rencontres qui changent le cours d'une existence. Une certaine idée de l'Homme et de la Science m'a séduit dès le début. Sans ton impulsion ni ton soutien permanent cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci pour le chemin parcouru et merci pour ton amitié qui donne au quotidien une autre dimension.

Au docteur Daniel ISABEY,

Il est l'enseignant que chacun devrait rencontrer dans sa formation. Il m'a initié à la mesure et à sa rigueur. Ce travail reflète, j'espère fidèlement, l'esprit de son enseignement.

Au professeur Alain HARF,

Il m'a accueilli dans son service et initié à la recherche clinique. Il m'a enseigné les bases de l'efficacité au travail et comment ranger ma table de travail...

Au professeur Frédéric LOFASO,

Il m'a montré comment se fait la recherche clinique. Il m'a aussi expliqué que c'est bien plus intéressant de monter au filet ou de prendre les blancs.

Au professeur Jean-Paul VIALE,

Il a soutenu et accompagné les étapes initiales de ce travail avec beaucoup de générosité.

Au professeur Pierre-Yves GUMERY,

Il m'a permis de faire aboutir ce travail et sa collaboration est devenue une source de stimulations et d'entraînements bénéfiques. Mais, jamais il ne m'entraînera sur un vélo.

Au docteur Gila BENCHETRIT,

Elle m'a ouvert les portes de son laboratoire et dévoilé des mystères de la physiologie respiratoire expérimentale.

A André EBERHARD,

Il a pris le temps de me guider avec patience et tolérance dans ce monde étrange de la programmation Matlab.

Au professeur Didier PAYEN de la GARANDERIE,

Il m'a accepté dans son équipe et permis de prolonger ce travail. Finalement, ce qui compte ce ne sont que les « data », rien que les « data ».

Au professeur Dominique ROBERT,

Il m'a accueilli dans son service et initié à la réanimation ainsi qu'à l'assistance respiratoire. Ce travail a germé au contact de sa démarche, souvent hardie et intuitive mais visionnaire.

Aux docteurs Francis BOYER, Philippe GAUSSORGUES, et tant d'autres qui m'ont enseigné la réanimation.

A mes collègues,

A tous ces patients qui m'ont fait confiance et enseigné.

A Cécile,
Le dernier bijou romantique.

Aux trois T,
Merci pour vos talents et votre grande œuvre,

A mes sœurs dont je suis fière.

A mes parents.

A mes grands-pères,
A celui qui plantait les arbres et à celui qui savait où les planter. Leurs discussions raisonnent encore.

Résumé :

L'interaction Patient-Ventilateur (IPV) est considérée comme un facteur clef du traitement par assistance respiratoire mécanique partielle. Nous avons essayé de préciser la description du système hybride {Patient, Ventilateur} afin de construire un outil clinique de surveillance de l'IPV.

Dans un premier temps, nous avons proposé d'aborder l'IPV comme la phénoménologie locale d'un réseau biologique communicant. L'IPV est alors la traduction de la communication établie à travers l'appareil respiratoire entre un oscillateur biologique et un oscillateur mécanique. Cette approche biologique permet à la fois d'utiliser les résultats de la théorie de la communication pour élaborer un score de désynchronisation, et de construire l'outil nécessaire pour calculer ce score en clinique. L'outil est un détecteur non-invasif de l'activité musculaire à partir de l'estimation de la pression musculaire par un modèle de la mécanique du système ventilatoire dont le traitement de signal est suffisamment robuste pour permettre son automatisation.

Nous avons ensuite validé ces constructions chez des patients sous assistance partielle. Le score de désynchronisation est spécifiquement augmenté par la combinaison d'altérations de la voie de communication ou de la génération de l'activité inspiratoire à transmettre.

La quantification automatique de l'IPV par un score spécifique de désynchronisation, reflet de l'altération de la transmission de l'information entre le patient et son ventilateur, et par une détection de l'activité inspiratoire, reflet du message à transmettre, devrait permettre d'améliorer l'analyse clinique du comportement des patients sous assistance partielle.

Mots-clés : Interaction Patient-Ventilateur ; Pression musculaire ; Modélisation, Système ventilatoire ; Quantité d'information ; Ventilation assistée.

Summary :

Optimal Patient/Ventilator Interactions (PVI) is a determinant factor for pressure support therapy. We studied the hybrid system {Patient, Ventilator} in order to develop a clinical tool for PVI monitoring.

In the first part, we described IPV as the expression of a local communication in a biological network. PVI reflect the communication process through the respiratory system between a biological oscillator and a mechanical oscillator. This biological approach allows application of Shannon theory for the development of a de-synchronization score and the definition of an appropriate inspiratory muscle effort detector. For this purpose, we developed an automatic non-invasive detector based on a robust muscular pressure estimates continuously assessed with the help of passive mechanical respiratory models updated cycle by cycle.

In the second part, we assessed these developments in patients under pressure support ventilation. The de-synchronization score was increased as the transmission channel was altered by additional noise or as the information source, the inspiratory effort, was decreased.

An automatic titration of IPV by a de-synchronization score that assess channel transmission efficiency or by an inspiratory muscle effort detector that assess message generator efficiency might be helpful for respiratory function monitoring in patients under pressure support.

Table des matières

Résumé :	2
Introduction/ Problématique	7
Partie 1. Etat de l'art	11
1.1 Cadre conceptuel	11
1.2 Surveillance de l'activité respiratoire Détection (Pmus et modèles mécanique du système ventilatoire)	14
1.3 Mesure de la quantité d'information et calcul de score	18
1.4 Synthèse des données connues et objectifs de travail	21
Partie 2. Matériel et méthodes	24
2.1 Méthodes de validation de l'organisation proposée	24
2.2 Définition et calcul d'un score	30
2.3 Méthode de validation de l'index de désynchronisation (QI) par rapport au score clinique de CHAO	41
2.4 Définition des modèles linéaires retenus pour la description du système mécanique ventilatoire passif	46
2.5 Tests de faisabilité de la détection d'une demande inspiratoire par le modèle linéaire général (8P)	50
2.6 Méthode de réactualisation des paramètres du modèle pour la détection clinique d'une demande inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique	54
2.7 Méthode pour la détection optimale d'une demande inspiratoire par le modèle linéaire général (8P)	58
2.8 Méthode pour la détection automatique avec le modèle linéaire général (8P) : sélection adaptative de la zone d'identification optimale	62
2.9 Méthode de validation clinique par rapport aux sEMG, application à la surveillance	65
Partie 3. Résultats	68
3.1 Validation de l'organisation proposée	68
3.2 Validation de l'index de désynchronisation par rapport au score clinique de CHAO	75
3.3 Détection non-invasive de la demande inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique	80
3.4 Résultats de la détection optimale d'une demande inspiratoire	84
3.5 Mise au point d'une méthode automatique	87
3.6 Validation de la Pmus pour la mesure du score de désynchronisation	94
Partie 4. Discussion	106
4.1 La description du système biologique hybride {Patient, Ventilateur}	106
4.2 La qualité de la voie de communication	107
4.3 Le codage de l'information	107
4.4 L'application d'une PEEP	108
4.5 L'outil automatique de détection d'une activité musculaire inspiratoire	111
Bibliographie :	114

Introduction/ Problématique

Les Interactions Patient-Ventilateur (IPV) décrivent l'ensemble des relations observées entre un patient et son appareil d'assistance ventilatoire. Le présent travail porte uniquement sur les IPV observées chez des patients intubés relevant d'une indication de ventilation partielle. Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés à la période pendant laquelle l'équipe clinique pense que le patient va pouvoir être séparé de son appareil. Cette période charnière suit le stade initial de traitement de la cause responsable de la défaillance respiratoire et précède le stade de sevrage du ventilateur, habituellement marqué par la réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée sur tube [1]. Il s'agit d'une période d'évaluation pendant laquelle la « sevrabilité » du patient est étayée par des mesures cliniques du comportement respiratoire [2-5]. Pendant cette période charnière, l'assistance partielle préserve une activité respiratoire tout en garantissant la sécurité du patient. Il est habituel de retenir que cette modalité d'assistance est utilisée chez au moins 20% à 25 % des patients ventilés plus de 2 à 4 jours en réanimation [6, 7]. En 2006 et en France, cela représentait approximativement 12000 patients (25% des 49218 patients ventilés plus de 48 heures dans les 5524 lits de réanimation déclarés d'après les relevés fournis par les Statistiques annuelles des établissements de santé. Site <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/>).

La nature des Interactions Patient-Ventilateur interfère avec cette évaluation clinique de l'état du patient. En effet, si l'ajustement entre l'activité respiratoire du patient et l'assistance est parfait, le comportement respiratoire du patient peut être étudié directement à partir des mesures de la ventilation. A l'inverse, si l'ajustement est altéré, la ventilation observée ne permet pas d'étudier directement le comportement respiratoire du patient et son évaluation nécessite alors des mesures additionnelles de l'activité respiratoire du patient [8-10] ou de tester directement l'autonomie respiratoire du patient par la réalisation d'une épreuve de ventilation spontanée sur tube. Par ailleurs, l'altération de l'ajustement est responsable d'une charge de travail respiratoire additionnelle qui peut altérer l'efficacité des muscles respiratoires et participer à des difficultés de sevrage ou entraîner la prolongation de la ventilation [9, 11-14]. De plus, dans le cas où le patient est agité ou lutte contre son ventilateur, il peut être nécessaire d'endormir le patient ce qui a pour effet de retarder d'autant le début de son sevrage du ventilateur [15].

La surveillance de la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur pendant cette période d'évaluation qui précède le sevrage est donc essentielle. Comme nous l'avons vu, cette surveillance est grandement facilitée par un bon ajustement de l'assistance ventilatoire. Pourtant, cet ajustement est un problème mal résolu. L'observation d'activités inspiratoires non détectées par le ventilateur, et ne bénéficiant donc pas d'une assistance, est régulièrement rapportée chez les patients sous assistance partielle de type aide inspiratoire. Selon la population et les outils d'exploration, ce phénomène est observé chez environ 60 à 80% des patients étudiés [16, 17] et pendant environ 10 % des périodes de ventilation analysées [18], [11]. Ce défaut d'ajustement est à lui seul un problème clinique. Plus l'altération de l'ajustement est sévère, plus le sevrage sera difficile ou plus longue sera la durée de ventilation. [9, 11-13].

Différentes solutions proposées pour corriger ce défaut d'ajustement sont en cours d'évaluation. Il s'agit, par exemple, d'adapter les réglages de l'assistance [12] ou de guider le régime de sédation selon la qualité de l'ajustement entre le patient et le ventilateur [19]. Cependant, pour chacune des modalités conventionnelles d'assistance ventilatoire partielle, des observations de cycles non-assistés sont régulièrement rapportées [20-22]. Cette mauvaise qualité d'ajustement est caractérisée, au mieux, par des marqueurs de désynchronisation

expiratoire ou inspiratoire [8, 9, 16, 20, 23-42] (mauvaise détection du début ou de la fin d'un effort inspiratoire responsable d'un décalage temporel entre l'activité respiratoire et l'assistance mécanique), substitués aux marqueurs de dy-synchronisation (absence de détection d'un effort inspiratoire ou effort non-déclenchant). Des réponses technologiques innovantes sont actuellement en cours d'évaluation. Une des plus prometteuses semble être la modalité NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) qui utilise un asservissement de la pressurisation à un signal invasif électromyographique inspiratoire du diaphragme [37, 43, 44] [45, 46].

La qualité de l'ajustement sous ventilation partielle conventionnelle n'est pas seulement un problème d'ordre technologique. C'est aussi un problème de réglage de la modalité d'assistance. Une adaptation du niveau d'assistance [8, 11, 12, 47] ou de l'ajustement de la durée d'insufflation [38] permet de corriger efficacement un mauvais ajustement. Différents facteurs liés à une inadéquation du réglage de l'appareil d'assistance et potentiellement responsables d'une dégradation de l'ajustement ont été décrits : i) demande inspiratoire basse ; ii) hyperinflation dynamique [8, 32]; iii) auto-déclenchement des cycles mécaniques [28, 48]; iiiii) inadéquation de la génération de la demande inspiratoire aux contraintes mécaniques engendrées par l'assistance respiratoire [49-53]. C'est généralement la conjonction de plusieurs de ces facteurs qui est responsable de la perte de l'ajustement. Le mauvais ajustement associé à la combinaison d'une activité inspiratoire basse et d'une hyperinflation dynamique en est une bonne illustration. Dans cette situation pour rétablir un bon ajustement, la correction d'un des facteurs est suffisante, que ce soit l'augmentation de l'activité inspiratoire par une baisse du niveau d'aide [8, 11, 12, 47], ou la réduction de l'hyperinflation dynamique par une amélioration de l'exhalation, avec l'adjonction d'une PEEP [54-56], ou l'augmentation du temps d'exhalation [38]. La qualité de l'ajustement sous ventilation partielle est donc la résultante de mécanismes multiples, incluant une contrainte mécanique sur le système ventilatoire et différentes influences sur la génération de l'activité respiratoire, physiologiques (inhibition réflexe, sommeil, douleur) ou non (sédation, pathologie pulmonaire). On sait déjà que les contraintes mécaniques induites par la ventilation assistée s'accompagnent de perturbations de la génération de l'activité respiratoire [57, 58].

Pour le clinicien, le problème est d'ajuster (progressivement) les paramètres de l'assistance afin d'obtenir un bon équilibre entre les contraintes mécaniques et leurs effets, et l'activité respiratoire du patient. Un mauvais ajustement se traduit généralement par une mauvaise détection de la demande inspiratoire du patient par l'appareil d'assistance avec des asynchronies ou des dy-synchronies. En présence d'une hyperinflation dynamique, plusieurs auteurs ont décrit une dégradation de la transmission de demandes inspiratoires qui aboutit à une non-reconnaissance de ces demandes par le ventilateur [16, 32, 36]. Par ailleurs, l'activité inspiratoire est réduite par l'assistance respiratoire, de façon inversement proportionnelle au niveau d'aide chez les patients [59, 60], comme chez les sujets sains [57, 58, 61, 62]. De façon générale, la qualité de l'ajustement est le résultat de la transmission de la demande inspiratoire et de la génération de cette demande, toutes deux perturbées par l'assistance ventilatoire partielle. En ce sens, il est possible de décrire la dégradation de l'ajustement comme une mauvaise communication entre le patient et son ventilateur: la transmission d'une activité respiratoire altérée, dans un sens, et une mauvaise reconnaissance de cette activité par le ventilateur mal réglé, dans l'autre sens.

Ces activités respiratoires non-détectées par le ventilateur et témoins d'une mauvaise communication entre le patient et son ventilateur sont appelées cycles non-déclenchants. Comme on l'a vu plus haut, plusieurs études dénombrent ces cycles non-déclenchants pour évaluer la qualité de l'ajustement entre le patient et son ventilateur [11-13, 18]. Cependant ce dénombrement n'est pas établi dans la perspective d'une analyse de la qualité de la

communication entre le patient et son ventilateur. Nous proposons de considérer que ces cycles non-déclenchants sont témoins d'une mauvaise communication. On peut penser que la caractérisation de cette altération de la communication et de ses conséquences permettrait d'étudier les mécanismes responsables de l'ajustement, et de la façon dont celui-ci est perturbé en clinique. Pour caractériser la qualité de cette communication, nous avons fait appel aux outils d'évaluation de la qualité d'une communication décrits [63] et utilisés dans un autre contexte [64] pour l'étude de la complexité de réseaux biologiques.

La description des altérations de l'ajustement comme un problème de communication rencontre différentes difficultés : la première est conceptuelle, la seconde est expérimentale et la troisième clinique. Cette description impose un cadre conceptuel spécifique, compatible avec l'application des outils de la théorie de l'information, cadre qui doit être précisé pour l'étude du problème de l'Interaction Patient-Ventilateur. Ensuite, cette caractérisation doit être efficacement mise en œuvre en clinique, avec les moyens expérimentaux pour la qualifier et la valider. Le nouveau cadre conceptuel devra se traduire par la caractérisation de l'ajustement à l'aide de mesures faciles à obtenir en clinique. Enfin, la combinaison du cadre conceptuel et de la mesure clinique doit aboutir à un outil de surveillance clinique, facilement manipulable sous la forme d'un score numérique. Il sera alors important d'évaluer ce score par rapport aux quantifications cliniques de la qualité d'ajustement actuellement disponibles : apporte-il une information plus pertinente de la qualité de l'ajustement, permet-il une analyse des mécanismes responsables de la désynchronisation pour guider la thérapeutique ?

Le travail présenté ici aura trois objectifs principaux. Le premier objectif sera de décrire le système {patient, ventilateur} dans une forme compatible avec l'application des outils de la théorie de la communication et de définir le score numérique de désynchronisation qui en est issu. Le deuxième objectif sera de proposer une technique de mesure clinique des variables permettant l'évaluation, sous la forme du score numérique, de la qualité de la communication entre le patient et son ventilateur. Le troisième objectif sera la comparaison de ce score à d'autres indicateurs numériques de la qualité de l'assistance respiratoire, et l'étude de la façon dont ce score est modifié par les variations de réglage du ventilateur.

Une revue des données de la littérature permettra de cerner dans une première partie les questions précises à éclaircir concernant ces 3 objectifs. Dans une deuxième partie de ce document seront présentées les méthodes utilisées pour y répondre. Dans une troisième partie seront ensuite présentés les résultats obtenus liés à ce travail et la quatrième partie présentera la discussion de ces résultats et les perspectives qui en découlent.

Partie 1. Etat de l'art

1.1 Cadre conceptuel

L'étude de l'Interaction Patient-Ventilateur s'appuie sur différentes conceptions de l'organisation du système constitué par le patient et son ventilateur et que nous noterons {Patient, Ventilateur}. Ces différentes conceptions ne sont pas neutres et les outils d'analyse de l'Interaction Patient-Ventilateur en découlent directement. Une conception répandue assimile le problème de l'Interaction Patient-Ventilateur à celui de deux oscillateurs couplés.

1.1.1 Deux oscillateurs autonomes couplés

Cette approche a été fréquemment utilisée pour interpréter les phénomènes d'entraînement de l'activité respiratoire par un ventilateur que ce soit en clinique [65, 66], en physiologie expérimentale [67-71] ou pour le développement de modèles [65, 66, 70, 72-78]: l'Interaction Patient-Ventilateur est décrite par un « déphasage » et sa stabilité, par le verrouillage du déphasage (« phase locking ») entre l'activité respiratoire et l'insufflation dont la quantification expérimentale repose sur une approche statistique avec la mesure de fréquences moyennes [66]. Cette référence à des mesures moyennes est incontournable en présence de bruit, comme il est attendu en physiologie [74, 79], ou seulement en raison de la nature de l'oscillateur, par exemple chaotique [79, 80]. Cette approche a été utilisée pour qualifier l'interaction entre l'activité inspiratoire d'un patient et l'insufflation en ventilation mécanique partielle [32, 39, 40, 66]. L'Interaction Patient-Ventilateur est alors caractérisée en clinique par de l'asynchronie, inspiratoire [16, 32] ou expiratoire [25-27, 39, 40] avec la mesure de délais entre le début (fin) de l'activité inspiratoire et de l'insufflation.

Plusieurs obstacles limitent l'application de cette conception de l'Interaction Patient-Ventilateur décrite comme un couplage de deux oscillateurs physiologiques : i) elle ne permet pas de caractériser l'existence de cycle non-déclenchant ; ii) elle nécessite une mesure suffisamment précise, cycle à cycle, des activités respiratoire et mécanique pour identifier un verrouillage du déphasage et calculer le déphasage ou les délais respectifs ; iii) elle ne permet pas de caractériser l'intensité du couplage entre les deux oscillateurs, le couplage est un équilibre dynamique dont l'étude nécessite une perturbation, au mieux une séparation pour connaître la fréquence propre de chaque oscillateur [81].

1.1.2 Dénombrement des événements marqueurs de Dy-synchronie

Les approches qui évaluent la qualité de l'ajustement par le dénombrement des activités non-détectées ne font pas d'hypothèses quant à l'organisation du système {Patient, Ventilateur}. Elles permettent une quantification clinique de la mauvaise qualité de l'ajustement par un dénombrement d'une partie des événements élémentaires marqueurs de Dy-synchronie : le principal score utilisé, le score de CHAO, introduit par Viccata est calculée comme la proportion d'activités non-déclenchantes par rapport au nombre total de cycles respiratoires [11, 12, 31, 82]. Par ce biais, il a été démontré un lien entre un score élevé, supérieur à 10%,

et un plus mauvais pronostic [11, 13]. De même, ces études retrouvent une relation entre ce score élevé et un niveau d'assistance plus élevé.

Ces évaluations de la qualité de l'ajustement sont actuellement limitées à plusieurs titres :

i) Elles nécessitent une mesure spécifique additionnelle et généralement invasive, comme une mesure de la pression œsophagienne de l'activité respiratoire [11, 16] ou une analyse visuelle par un expert [13]. De ce fait, elles ne sont pas adaptées à une surveillance en continu de l'état de l'ajustement. Des propositions d'analyse automatique sont actuellement en cours d'évaluation [22, 83-85] mais elles se restreignent, pour la plupart, à la détection automatique des activités non déclenchantes pendant la phase d'exhalation du cycle mécanique [22, 83, 84].

ii) Elles s'appuient sur un score qui se limite au calcul de la proportion d'un seul type d'événement marqueur de désynchronisation. Il s'agit essentiellement des activités non-déclenchantes, les cycles mécaniques auto-déclenchés ne sont pas dénombrés dans le score.

1.1.3 Réseau biologique restreint

La description du système {Patient, Ventilateur} par une structure de réseau est potentiellement intéressante pour l'étude de l'interaction entre les différents composants du réseau. Cette conception du système {Patient, Ventilateur} est plus générale que celle décrite plus haut, de deux oscillateurs couplés, et n'a pas été spécifiquement appliquée au problème de l'étude de l'interaction Patient-Ventilateur. Dans cette approche, le système est un système hybride, physique et biologique, à l'opposé du couplage de deux oscillateurs qui est une approche plus physique.

Cette approche de structure en réseau a été appliquée avec succès pour l'analyse des interactions entre différentes cascades de réactions biochimiques bien caractérisées expérimentalement [86] et a permis l'identification de nouvelles propriétés (émergentes) à l'échelle du système cellulaire [87, 88]. La modélisation par un réseau est alors un outil d'analyse de la relation entre l'organisation et la fonction des systèmes complexes, « l'organisation affecte toujours la fonction » [89]. Par ce biais, une similitude topologique de l'organisation des interactions entre les composants de systèmes biologiques et non-biologiques peut être établie [90]. Cette analyse de la topologie (de la connectivité fonctionnelle des différents nœuds du réseau) est exploitée pour identifier des modules fonctionnels au sein de réseaux métaboliques étendus et complexes [91, 92]. C'est la réduction d'un réseau métabolique étendu à un réseau restreint avec un nombre limité de modules fonctionnels d'après leurs propriétés topologiques qui rend possible l'étude des propriétés de ces vastes réseaux avec en particulier l'identification de propriétés émergentes du système [87].

Notre ambition n'est pas d'effectuer une réduction d'un réseau plus vaste mais de proposer une organisation d'un réseau restreint dont les modules fonctionnels permettent d'étudier le problème de la perte de l'ajustement entre un patient et son ventilateur comme un problème de défaut de communication. L'organisation la plus simple qu'il est possible d'envisager est un réseau constitué de trois modules, deux modules actifs qui agissent sur un même module passif qui a la fonction d'une voie de communication (Figure 1.1).

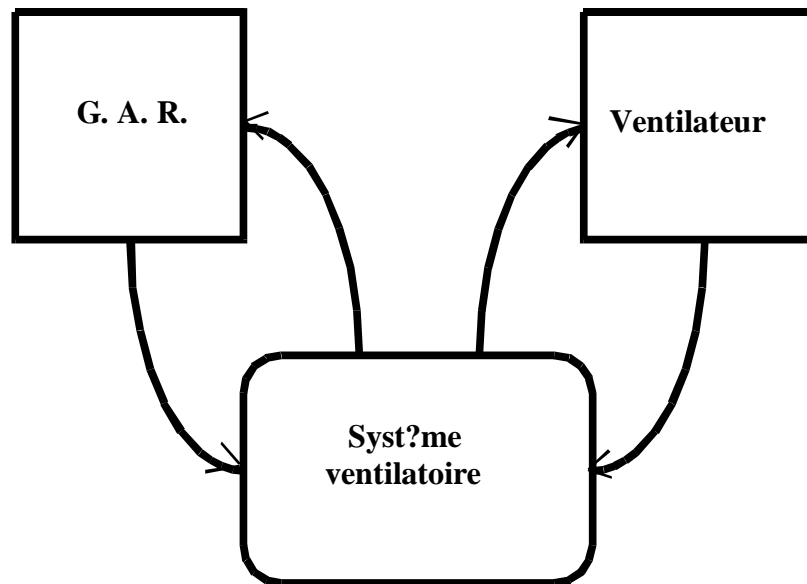


Figure 1-1 Représentation schématique de l'organisation retenue pour l'étude de l'interaction patient-ventilateur (IPV). Les deux modules actifs (générateur d'activité respiratoire (G.A.R.) et ventilateur) communiquent à travers un troisième module passif, le système ventilatoire.

Un réseau retreint, réduit à un nombre limité de modules fonctionnels est une description du système hybride {Patient, Ventilateur} qui permet d'envisager l'analyse de l'interaction entre des structures de nature différentes, mécanique et biologique mais qui partagent des caractéristiques topologiques équivalentes.

1.2 Surveillance de l'activité respiratoire Détection (P_{mus} et modèles mécanique du système ventilatoire)

Dans ce travail, nous proposons de considérer que les cycles non-déclenchants sont témoins d'une mauvaise communication. Une caractérisation en clinique de la qualité de la communication implique des moyens expérimentaux suffisants pour comparer le message à l'entrée et à la sortie de la voie de communication et en particulier l'activité inspiratoire musculaire du patient sous assistance mécanique. Différentes solutions sont actuellement développées pour assurer la détection clinique de l'activité respiratoire déclenchante ou non. Parmi celles-ci, l'estimation de la pression musculaire présente l'avantage de ne pas faire appel à des mesures difficiles à obtenir en clinique, permettant d'envisager l'élaboration d'un outil de surveillance clinique.

Les différentes estimations de la pression musculaire :

Différentes estimations de la pression musculaire sont proposées dans la littérature [26, 93-107]. Toutes reposent sur une disjonction biologique de l'appareil respiratoire en un système ventilatoire passif et un appareil musculaire actif (figure 1-2) : le comportement mécanique du système {patient, ventilateur} est la résultante de deux actions combinées s'exerçant sur le système ventilatoire passif. La première est la pression musculaire et la deuxième est la pression mesurée dans les voies aériennes, liée à l'action du ventilateur.

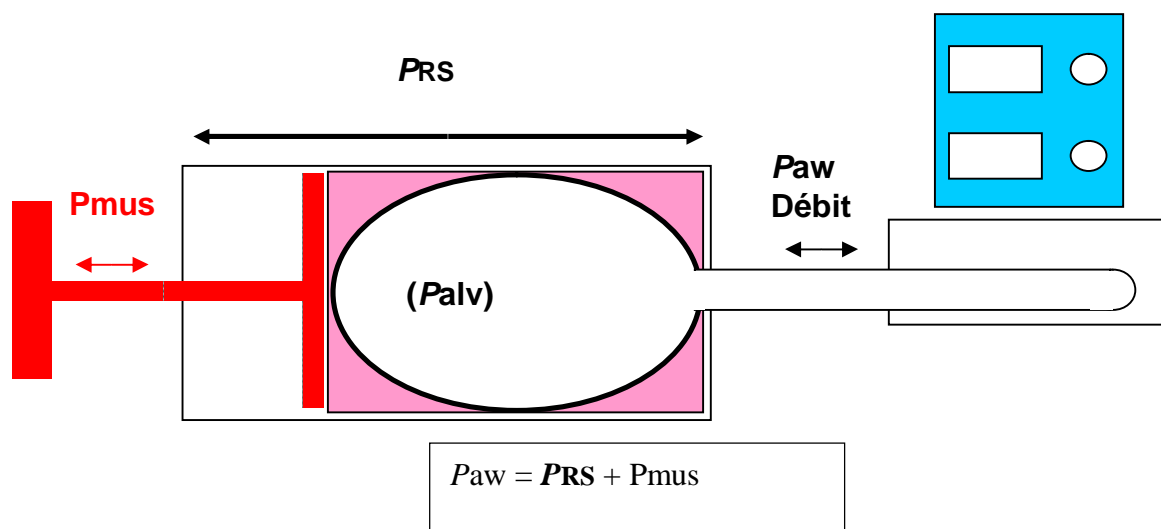


Figure 1-2 Représentation schématique du système physique {patient, ventilateur} en cas de ventilation partielle. P_{aw} est la pression mesurée dans les voies aériennes. PRS est la pression qu'oppose le système mécanique ventilatoire à la déformation imposée par le ventilateur et les muscles respiratoires. Cette pression est estimée par un modèle de la mécanique du système ventilatoire. P_{mus} est la différence entre la pression mesurée, P_{aw} , et la pression estimée, PRS . Dans cette expression, une valeur négative de la pression musculaire correspond à une inspiration.

L'estimation originelle de la pression musculaire sous ventilation mécanique exploite directement des données expérimentales sans passer par une modélisation de la mécanique du système ventilatoire (Méthode de Marini [102-106]). La PRS n'est pas estimée mais est mesurée au cours d'un cycle mécanique lorsque le patient est passif de telle sorte que la PRS soit égale à la pression mesurée dans les voies aériennes ou P_{aw} . La valeur de cette pression est mémorisée puis est soustraite à une nouvelle pression mesurée dans les voies aériennes

lorsque le patient est actif. L'écart entre la nouvelle pression et l'ancienne pression définit alors la pression musculaire. Cette estimation de la pression musculaire ne fait alors pas d'hypothèse sur la nature, simple ou complexe, de la mécanique du système ventilatoire (ou le système est considéré comme trop complexe pour être caractérisé). En revanche, cette approche établit le calcul de la pression musculaire qui est formalisé par l'expression suivante :

$$P_{aw} = P_{mus} + P_{RS}.$$

Cette méthode originelle n'est adaptée que si les cycles mécaniques passifs et actifs ont des caractéristiques temporelles identiques, comme dans le mode « volume contrôlé ».

Quand tel n'est pas le cas, comme dans l'aide inspiratoire par exemple, les estimations de la pression musculaire requièrent une modélisation de la mécanique du système ventilatoire qui nécessite une étape d'identification des paramètres du modèle choisi [94, 99, 108-110]. Selon le modèle du système ventilatoire choisi, les méthodes d'identification des paramètres changent et la valeur de la pression ainsi estimée est différente. Le choix du modèle mécanique va ainsi conditionner la validité de l'estimation de la pression musculaire.

Domaine d'application préférentiel

Les estimations de la pression musculaire développées sont principalement destinées au calcul de la charge de travail respiratoire sous ventilation partielle (Tableau 1-1). Il est clair que la pertinence de ce calcul dépend de la qualité de la description par un modèle de la mécanique du système ventilatoire comme de la qualité de l'identification des paramètres de ce modèle. L'estimation de la pression alvéolaire (ou à sophagienne) [111, 112] ainsi obtenue permet un calcul satisfaisant du travail inspiratoire de patients sous ventilation partielle [99, 102, 108] [113-115]. De même, cette estimation locale de la pression musculaire développée à chaque inspiration par le patient est efficacement utilisée pour contrôler un dispositif pneumatique capable de décharger les muscles inspiratoires et pour étudier le contrôle de la ventilation [116, 117]. Ces résultats sont appliqués chez des sujets pour lesquels le modèle classique de Kelvin (visco-élastique caractérisé par une résistance R et une élastance E) reste approprié pour décrire efficacement la mécanique du système respiratoire et donc pour calculer la pression musculaire [96, 97].

Auteurs	Modèle	Identification	Résultats
CS. Poon et col.[117]1987	R	EFR	Décharge musculaire de la résistance inspiratoire
G. Iotti et col.[108, 118]1991	E, R, P ₀	RLM et Variations du niveau d'AI	Calcul du WOB inspiratoire sous ventilation partielle
Y. Yamada et col.[99]1994	E, R	Occlusions (Sédation ponctuelle)	Calcul du WOB inspiratoire sous ventilation partielle
M. Ranieri et col.[110] M. Younes et col.[100, 101, 119]1981-1992	E, R	Occlusions (Sédation ponctuelle)	Décharge inspiratoire musculaire (PAV)
M. Younes et col.[120, 121]2001	E, R	Interruptions ponctuelles automatiques	Décharge inspiratoire musculaire (new PAV)
RH. Schott et col.[122] 2006	E, R(in, R(ex), P ₀)	RLM et sédation puis RLS	Evolution de l'activité inspiratoire lors du réveil d'une anesthésie
M. Younes et col.[85] 2007	E, R	Empirique	Dy-synchronie patient-ventilateur

Tableau 1-1 Différentes estimations de la pression musculaire par le modèle chez les patients ventilés en pression partielle. Le modèle utilisé est celui de Kelvin (E+R) ou son adaptation pour la ventilation mécanique (E+R+P₀) décrite par l'équation de mouvement : $P_{aw} = E \cdot V + R \cdot D + P_0$ avec V le volume, D le débit et P_{aw} la pression dans les voies aériennes avec les paramètres du modèle E : Elastance ; R : résistance ; P₀ : Pression télé-expiratoire. R(in) et R(ex) représentent les valeurs de résistance du modèle à l'insufflation et à l'exhalation respectivement. RLM : régression linéaire multiple. RLS : régression linéaire récursive.

Limitations aux applications cliniques des estimations de la pression musculaire

L'application clinique de cette estimation de la pression musculaire n'est valide que dans la mesure où les paramètres du modèle choisi sont correctement identifiés. Les applications actuelles reposent sur le modèle de Kelvin:

- **Le calcul du travail respiratoire :** l'utilisation du modèle de Kelvin invalide ce calcul chez les sujets avec une hyperinflation dynamique ou une auto PEEP, chez lesquels il est nécessaire de prendre en compte P_0 [99, 102, 108].
- **Le mode PAV** (proportional assist ventilation) : ce mode est l'application clinique d'un système de décharge physiologique des muscles respiratoires [109, 117, 119]. Son efficacité est assujettie à une identification pertinente des paramètres du modèle de Kelvin (Elastance et Resistance) chez des patients en défaillance respiratoire [120, 121]. Les valeurs des paramètres du modèle sont ici identifiées par une technique de perturbations ponctuelles de la relation pression-débit au cours du cycle mécanique (occlusion ou variations de débit brèves (300 ms) tous les 4 à 10 cycles mécaniques [120, 121]). Plusieurs études montrent la faisabilité clinique de ce nouveau mode "PAV+" [114, 123].
- **La surveillance de l'évolution de l'activité respiratoire :** L'application à la surveillance de l'évolution de l'activité respiratoire lors de la phase de réveil repose sur l'identification initiale des paramètres du modèle de Kelvin modifié (E, R, P_0) alors que le patient est passif. Cette identification est ensuite réactualisée par régression linéaire récursive (RLS) [122]. Cette méthode apparaît efficace dans ce contexte particulier de la phase de réveil et d'utilisation d'un modèle simple, la technique d'identification récursive n'est adaptée que pour la réactualisation d'un nombre restreint de paramètres [124]. Dans ce contexte particulier du réveil qui s'applique à des patients « sains », dont la mécanique est correctement décrite par un modèle simple comme le modèle de Kelvin, cette application apparaît efficace.
- **La surveillance automatique de l'ajustement :** cette application exploite une détection automatique de l'activité respiratoire sous ventilation partielle à partir de l'estimation de la pression musculaire. Elle fait appel à des méthodes adaptatives pour obtenir une réactualisation correcte des paramètres du modèle de Kelvin [85]. L'élastance est la moyenne de 10 identifications réalisées chacune sur une période d'exhalation sélectionnée comme passive (l'absence d'activité respiratoire pendant l'exhalation est définie par une absence de positivité de dérivée du débit d'exhalation); cette moyenne est réactualisée à chaque nouvelle exhalation « passive », la valeur de l'autre paramètre (la résistance) est adaptée de telle sorte que l'estimation obtenue de la pression musculaire ait différentes caractéristiques attendues. Cette analyse de l'activité respiratoire à partir d'une estimation de la pression musculaire a été validée par rapport à la mesure de la pression trans-diaphragmatique dans une étude clinique portant sur 21 patients ventilés en Aide Inspiratoire et PAV [85]. Cette méthode apparaît robuste chez les 4 patients qui présentent une limitation de débit et dont la description de leur mécanique par le modèle de Kelvin est inadaptée.

Ces applications sont le résultat d'un compromis entre les limitations des outils d'identification des paramètres d'un modèle mécanique et la complexité de la modélisation de cette mécanique. En particulier, ces estimations de la pression musculaire par le modèle partagent une description simplifiée de la mécanique du système ventilatoire.

Pourtant, à elle seules, les difficultés d'identification des paramètres n'expliquent pas le choix d'une description simplifiée par le modèle de Kelvin puisque des techniques alternatives sont disponibles. En effet, les modèles de la mécanique du système ventiatore passif formalisés par une fonction linéaire sont compatibles avec une identification des paramètres par la méthode de régression linéaire multiple (RLM). L'identification correcte des paramètres

demande de savoir repérer lorsque le patient est passif, et présente l'avantage de ne pas imposer de perturbation.

C'est à ce niveau que se situe le verrou technologique du passage à la routine clinique de telles méthodes : l'automatisation de la détection de l'activité respiratoire à partir de l'estimation de la pression musculaire par le modèle passe par l'automatisation de la détermination d'une zone passive pour l'identification des paramètres du modèle.

En l'absence d'indicateur direct de la présence d'une activité musculaire respiratoire, la solution ne peut être qu'approchée. Différentes approches ont été proposées. Il peut s'agir d'un ajustement de la fonction sur les cycles mécaniques dans lesquels l'activité musculaire est faible [125-127] ou sur des parties du cycle pendant lesquelles l'activité est nulle ou stable [85, 95, 120, 121]. Ces solutions approchées ne prennent généralement pas en compte la variabilité cycle à cycle de la ventilation et de sa mécanique [99, 102, 108, 128] et il est habituel de faire appel à des valeurs moyennes de plusieurs identifications réalisées sur une succession de cycles bien choisis [127] et réactualisées au cours du temps [85].

Au total, pour appliquer à l'ensemble de la population de patients sous ventilation partielle la détection en continu de l'activité respiratoire à partir de l'estimation la pression musculaire par un modèle, il est tout à fait possible, par la méthode RLM, d'identifier les paramètres de modèles complexes adaptés à la clinique, à condition que ces modèles soient linéaires. Cependant,

- 1) le bénéfice de cette éventuelle complexification dépend de l'automatisation de cet outil, c'est à dire du choix, sans intervention humaine, des phases pendant lesquelles le patient est passif et l'identification du modèle est réalisable ;
- 2) une estimation de la pression musculaire qu'il ne serait pas possible d'adapter automatiquement aux modifications de l'état respiratoire du patient ne répond pas à l'objectif de surveillance clinique. Le recours à des méthodes adaptatives est alors indispensable.

1.3 Mesure de la quantité d'information et calcul de score

Une des hypothèses principales du présent travail est qu'il est possible d'analyser la la perte de l'ajustement entre un patient et son ventilateur comme un problème de défaut de communication entre les deux structures actives du système {Patient, Ventilateur}. Nous ferons appel à la mesure de la quantité d'information de Shannon[63] pour qualifier les propriétés émergentes induites par le bruit ou la mauvaise transmission d'information sur la voie de communication du réseau restreint représentatif du système {Patient, Ventilateur}.

Mesure de la quantité d'information d'un système avec la définition de Shannon

La définition de Shannon de la quantité d'information, initialement appliquée au problème du codage d'un message, a été utilisée pour qualifier l'organisation d'un système biologique complexe ou simple [64, 129, 130]. Dans le cas d'un système organisé, il est possible de définir, sur une période donnée, la quantité d'information du réseau comme la différence entre la quantité d'information totale du système et la somme de quantité d'information des différentes substructures du système[64] .

Ce calcul et son lien avec l'application de la formule de Shannon est illustré dans le cas particulier d'un système réduit à deux sous-structures S_1 et S_2 reliées par une voie de communication.

Dans ce cas, la quantité d'information du réseau $I(S_1:S_2)$ est la différence entre la somme des quantités d'information des différentes sous-structures du système, $H(S_1)$ et $H(S_2)$ et la quantité d'information totale H du système:

$$I(S_1:S_2) = [H(S_1) + H(S_2)] - H.$$

Dans le cadre de la définition de Shannon appliquée à l'étude du codage d'un message dans une voie de communication avec bruit établie entre les deux sous-structures S_1 et S_2 , il est attendu que $H \leq H(S_1) + H(S_2)$ et $I(S_1:S_2)$ est positif ou nul [63]. Dans ce cadre, I mesure le degré d'intégration du système.

Cependant, lorsque les deux sous-structures qui communiquent sont autonomes ou ne représentent que des structures artificiellement isolées d'un réseau plus complexe, la quantité d'information du système peut alors être supérieure à la somme des quantités d'information de chaque sous-structure : $I(S_1:S_2)$ est négatif. Dans ce cas, le tout est plus que la somme des parties. Il a été proposé d'utiliser la négativité de la différence pour définir la complexité ou objectiver les propriétés émergentes d'un tel réseau [64, 130, 131]. C'est spécifiquement cette situation qui est envisagée dans le présent travail, la complexité du système étant une image, dans notre cas, de la perte d'ajustement.

Nous nous proposons d'utiliser cette mesure de la quantité d'information d'un réseau pour qualifier la qualité de l'Interaction Patient-Ventilateur. Le score de désynchronisation QI proposé sera égal, au signe près, à la quantité d'information du réseau, I .

Contraintes imposées par cette mesure « des propriétés émergentes » d'un réseau par la formule de Shannon

Cette application de la définition de Shannon à la mesure de la quantité d'information d'un réseau impose différentes contraintes liées à la formulation en termes statistiques de la quantité d'information d'un système et impose une description de l'organisation du système {Patient, Ventilateur} par un réseau restreint :

- Les sous-structures du système doivent être autonomes : cette autonomie signifie que chacune de ces deux sous-structures peut continuer à fonctionner à l'intérieur du système quelle que soit l'efficacité de la voie de communication. Après chaque changement de l'efficacité de la voie, les deux sous-structures continuent à fonctionner d'une nouvelle façon à l'intérieur du système (à l'extrême, c'est encore le cas lorsque ces deux sous-structures deviennent indépendantes en cas d'absence de transmission par la voie).
- La transmission entre les sous-structures du réseau doit exister et être imparfaite (voie de communication avec du bruit) : dans les cas limites où soit la transmission est parfaite soit cette transmission n'existe pas, il n'y a pas d'organisation du réseau. Dans le premier cas, la contrainte est totale et, pour un observateur extérieur au système, il est indifférent de regarder l'une ou l'autre des deux sous-structures puisqu'elles apportent toutes deux la même quantité d'information. Dans ce cas, la quantité d'information H du système est donnée par l'expression suivante : $H = H(S_1) = H(S_2)$ et $I \geq 0$. Dans le deuxième cas, la quantité d'information H du système est donnée par l'expression suivante : $H = H(S_1) + H(S_2)$ et $I = 0$.

- Les probabilités d'existence des différents états du système {Patient, Ventilateur} et de ses sous-structures doivent pouvoir être estimées expérimentalement¹. Pour le système {Patient, Ventilateur}, on cherchera à obtenir une estimation de ces probabilités à partir de l'analyse des signaux de pression et de débit mesurés dans le circuit qui relie physiquement les deux sous-systèmes. Il faudra pour cela transformer ces signaux analogiques en un signal discret représentatif des informations émises par les sources potentielles, le patient, le ventilateur ou même le système {Patient, Ventilateur}. Ceci se ramène à un problème de détection d'une activité respiratoire d'un patient sous ventilation mécanique, problème qui est techniquement résolu en physiologie [96, 97, 100, 101, 103, 104, 107].

¹ La définition de Shannon s'adresse à des processus ergodiques, discrets ou continus [63]. Dans sa forme la plus simple, un processus ergodique est un processus discret, avec un nombre d'états fini, dont le message émis est réduit à une succession d'événements élémentaires indépendants, et dont les caractéristiques statistiques peuvent être déduites des observations successives des réalisations du processus. Sous la réserve de ces hypothèses, il est possible de mesurer la quantité d'information d'un système à partir de la distribution de probabilité d'existence de chacun de ses états déduite expérimentalement à partir des données temporelles [132].

1.4 Synthèse des données connues et objectifs de travail

Nous nous proposons de démontrer que la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur (importance du désaccord ou perte d'ajustement) peut être efficacement évaluée par la mesure de la quantité d'information d'un réseau restreint à deux composants, le patient et le ventilateur. Cette conception impose de proposer une organisation spécifique du système {patient, ventilateur} sous forme d'un réseau constitué d'une voie de communication entre différentes structures autonomes émettrices et réceptrices d'un message.

Premier objectif de travail : Décrire une organisation du système {patient, Ventilateur} adaptée à l'étude de l'interaction Patient-Ventilateur et sa quantification par un score de désynchronisation construit à partir de la définition de la quantité d'information de Shannon.

Dans le cas du système {patient, ventilateur}, la description par un réseau réduit à deux sousstructures actives, sources de messages discrets, autonomes et communicantes à travers une troisième structure passive doit permettre d'utiliser la mesure de la quantité d'information du réseau pour qualifier la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur par un score numérique (de désynchronisation). Une telle organisation dépasse celle décrite pour l'étude des phénomènes d'entrainements. Dans le cas de l'entraînement, l'organisation se limite à deux oscillateurs autonomes reliés par une voie réflex vagale, l'entraînement étant gouverné par la sensibilité aux afférences vagales de l'oscillateur respiratoire, le réflexe de Hering-Breuer [67-69, 71]. Ainsi les deux oscillateurs autonomes sont couplés par une voie de communication parfaite mais unilatérale du ventilateur vers le patient. Dans cette organisation, la qualité intrinsèque de la voie de communication n'est pas étudiée, elle peut seulement être interrompue par vagotomie. Une telle organisation n'est pas adaptée à l'analyse de l'interaction Patient-Ventilateur abordée comme un problème de communication avec bruit entre le patient et son ventilateur.

Il nous faudra donc démontrer tout d'abord qu'une organisation aussi simple, mais avec une voie de communication bilatérale et une sensibilité de chaque oscillateur à l'activité de l'un sur l'autre, permet l'étude de diverses modalités d'interaction Patient-Ventilateur.

On peut craindre que cette adaptation de l'organisation en alourdisse la description formelle au point d'en rendre l'utilisation excessivement complexe. Il sera donc nécessaire de simuler et de décrire les différentes modalités d'interaction Patient-Ventilateur avec un formalisme compatible avec l'application de la formule de Shannon, autrement dit de simplifier la description du message, de la voie de communication, des états des oscillateurs autonomes et de leur sensibilité.

Nous tenterons de montrer que l'introduction de cette voie de communication bilatérale et de la sensibilité respective des deux oscillateurs ne remet pas en question les propriétés des modèles validés de l'oscillateur respiratoire développés pour l'étude des phénomènes d'entraînement et caractérisés par une sensibilité aux afférences vagales. La combinaison de cette nouvelle organisation et d'un tel modèle d'oscillateur sera appliquée à l'analyse des déterminants d'une déstabilisation des centres respiratoires par un mode de ventilation partielle innovant comme la PAV qui amplifie directement un signal respiratoire physiologique, la pression musculaire.

Ensuite, nous essaierons de prouver que cette nouvelle organisation permet de caractériser les différentes modalités d'interactions Patient-Ventilateur rencontrées en clinique. En particulier, nous chercherons à simuler, à partir de cette nouvelle organisation les dynamiques représentatives de ces différentes situations. Pour cela, nous utiliserons une description des générateurs par des moteurs booléens, forme la plus simple pour modéliser un fonctionnement discret d'un oscillateur, et des règles simples pour définir la sensibilité d'un générateur à l'activité de l'autre ou la qualité de la voie de.

Deuxième objectif de travail : Valider le nouveau score de désynchronisation par comparaison à d'autres méthodes d'évaluation de la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur.

On comparera le score de désynchronisation proposé à la mesure clinique de la dégradation de l'ajustement construite à partir de la proportion d'un type particulier d'événements élémentaires observables (score de CHAO [11, 12, 31, 82]).

Le score de désynchronisation proposé évalue la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur par la mesure de la quantité d'information d'un réseau avec l'approche statistique de la théorie de l'information de Shannon. Cette approche statistique appliquée à l'étude de l'organisation de systèmes biologiques peut être mise en parallèle avec une mesure de l'entropie métrique ou de la complexité d'un système dynamique à partir des signaux biologiques à l'aide d'algorithmes spécifiquement développés pour l'étude des systèmes biologiques (ApEn de Pincus [133]) On recherchera donc l'existence d'un lien entre le score de désynchronisation et cette mesure de l'entropie métrique de la dynamique du système {patient, ventilateur}.

Enfin, les choix de traitement des signaux analogiques pour caractériser les différents états du système {Patient, Ventilateur} peuvent aussi participer aux limitations du score de désynchronisation. Nous comparerons enfin le comportement notre score de désynchronisation avec ceux des autres évaluations de perte d'ajustement face à une altération expérimentale de la voie de communication.

Troisième objectif de travail : Développer et valider une technique de détection de l'activité respiratoire d'un patient sous ventilation mécanique qui permette de décrire cette activité comme un processus discret assimilable à une succession de symboles élémentaires binaires.

Cette description nécessite un outil spécifique adapté aux contraintes cliniques. Les données de la littérature montrent que la détection de l'activité respiratoire musculaire d'un patient sous ventilation mécanique peut être assurée à partir des signaux de débit et de pression par l'estimation de la pression musculaire par le modèle. Cette estimation est efficace dans un groupe particulier de patients dont la mécanique du système ventilatoire reste simple, correctement décrite par le modèle utilisé. Nous essaierons de montrer qu'une utilisation optimisée d'un modèle plus sophistiqué, à même de décrire correctement la majorité des comportements mécaniques observés en clinique, permettrait l'application de cette méthode à l'ensemble de la population. Nous devons aussi démontrer que l'utilisation d'un modèle sophistiqué ne remet pas en question la robustesse de l'identification des paramètres. Il est donc nécessaire, pour assurer une détection clinique et en continu de la demande inspiratoire d'un patient sous ventilation mécanique partielle, de développer une technique automatique d'estimation de la pression musculaire. Pour cela, nous proposerons une méthode adaptative permettant de proposer une solution automatique pour la détection d'une demande inspiratoire à l'aide de notre modèle "sophistiqué".

Finalement, nous chercherons à évaluer notre score de désynchronisation calculé à partir de la détection automatique de l'activité inspiratoire en clinique par la comparaison de ce score automatique au même score mais calculé manuellement à partir d'une mesure de référence de l'activité respiratoire du patient basée sur l'activité électromyographique des muscles respiratoires.

Partie 2. Matériel et méthodes

2.1 Méthodes de validation de l'organisation proposée

Pour tester l'hypothèse selon laquelle l'organisation minimale proposée est adaptée à l'analyse de l'interaction patient-Ventilateur, différentes variantes de cette organisation vont être évaluées. Le modèle simulant le fonctionnement de cette organisation a été publié dans un article [134] placé en annexe (ANNEXE 1).

L'organisation envisagée est un réseau constitué de trois éléments, deux éléments actifs qui agissent sur un même élément passif. L'un des deux éléments actifs représente l'activité musculaire du patient et l'autre l'activité mécanique du ventilateur qui toutes deux déforment le système ventilatoire représenté par le troisième élément. Chaque élément est défini par la description de ses différents états et réponses à des stimulations externes (ou message) :

L'élément passif central représente une sous-structure de communication dont l'efficacité varie et assure la transmission des messages physiologiques sous forme de variables comme le débit, le volume et la pression. Ces variables mécaniques décrivent le résultat final de l'action mécanique conjuguée des deux éléments actifs. Plusieurs états sont possibles : absence de transmission, transmission avec ou sans bruit. Cette structure correspond à l'ensemble {système ventilatoire, circuit pneumatique}.

Les éléments actifs sont des structures autonomes qui présentent plusieurs états. Au minimum, deux états sont présents pour chaque élément actif, états qui correspondent à l'inspiration et l'expiration pour le patient et à l'insufflation et l'exhalation pour le ventilateur. Deux types de fonctionnement sont individualisés :

- Un premier type de fonctionnement est caractérisé par des transitions d'un état à l'autre en l'absence de stimulation externe. Cette situation correspond à une activité autonome. Pour le patient, cela correspond à une activité rythmique libre comme en ventilation spontanée au cours du sommeil et pour le ventilateur cela correspond à un mode autonome de base comme la ventilation contrôlée (VC) au cours d'une anesthésie.
- Un deuxième type de fonctionnement est caractérisé par des adaptations et modifications du fonctionnement autonome. Pour le patient, il s'agit des systèmes de contrôle qui gouvernent l'adaptation de la génération de l'activité rythmique respiratoire. Pour le ventilateur, il s'agit des mécanismes de modification du cycle mécanique déclenchés en réponse à l'effet de l'activité respiratoire du patient sur le système respiratoire passif.

Deux particularités de l'organisation minimale proposée vont être plus expressément évaluées :

- 1) L'existence d'une voie de communication bilatérale parfaite entre les deux oscillateurs avec une sensibilité respective d'un oscillateur à l'autre. A partir d'un modèle d'oscillateur non-linéaire spécifiquement développé pour l'étude des phénomènes d'entraînement, cette organisation permet l'analyse des dynamiques du système {patient, ventilateur} par un modèle continu décrit par un système d'équations différentielles et donc l'analyse des paramètres clefs de la stabilité de l'activité respiratoire.
- 2) L'existence d'une voie de communication imparfaite entre deux oscillateurs réduits à des moteurs Booléens en fonctionnement autonome ou perturbé. Ce deuxième modèle va

permettre de simuler les différentes situations cliniques de l'Interaction Patient-Ventilateur et de proposer une typologie de l'Interactions Patient-Ventilateur.

2.1.1 Modèle pour l'analyse de la stabilité du système {oscillateur respiratoire, ventilation mécanique}

Le modèle de l'oscillateur respiratoire autonome retenu est celui développé pour l'étude de son entrainement par des afférences vagales représentative des perturbations mécaniques imposées par un ventilateur. Il s'agit d'un oscillateur non-linéaire de type Van der Pol décrit par un système d'équations différentielles dont les propriétés correspondent aux résultats expérimentaux. Ce système comporte des variables cachées, c'est-à-dire qui n'ont pas de correspondance directe dans le monde réel. Ce modèle est adapté ici afin de conduire une étude de la stabilité du système mathématique dans le cas d'une assistance ventilatoire de type PAV. La "perturbation" mécanique induite par la PAV est simulée par l'application, en plus de la pression générée par les muscles respiratoires, d'une pression proportionnelle à la pression élastique et à la pression résistive que les muscles respiratoires doivent vaincre pour ventiler. Cette pression d'assistance est donc gouvernée par les caractéristiques mécaniques du système ventilatoire, l'élastance et la résistance. Cette étude a fait l'objet d'un article placé en annexe[135] (ANNEXE 2).

Construction du modèle mathématique

Ce modèle comprend l'oscillateur lui-même, la transformation de sa demande en pression par les muscles respiratoires, la pression générée par l'oscillateur ventilateur (assistance mécanique), la mécanique du système ventilatoire, et la nature du message échangé entre l'oscillateur ventilateur et l'oscillateur respiratoire.

Modèle de l'oscillateur respiratoire :

Nous avons utilisé le modèle d'oscillateur développé par Pham Dinh et coll. [76]:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + P(t) \\ \frac{dy}{dt} = \dot{y} = x \end{cases} \quad (1)$$

$$\text{with} \quad h(y) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1-y^2}{1+3y^2} \quad (2)$$

$$\text{and} \quad g(y) = \begin{cases} y \cdot \frac{1+0.08y}{1+1.8y} & y > 0 \\ y \cdot \frac{1-0.2y}{1+0.4y^2} & y < 0 \end{cases} \quad (3)$$

où t est le temps, y correspond à la commande issue de l'oscillateur respiratoire et x est une variable cachée.

Lorsque $y < 0$ (respectivement $y > 0$) l'oscillateur est considéré en phase d'expiration (respectivement en phase d'inspiration). La sensibilité à une perturbation périodique est donnée par le terme de forçage $P(t)$ de l'équation (1).

Modèle mécanique du système ventilatoire :

La mécanique du système ventilatoire est décrite dans sa forme la plus simple, comme un compartiment alvéolaire unique d'élastance fixe connecté à des voies aériennes de résistance fixe [136, 137]. L'équation de mouvement de ce système (équation différentielle) peut être écrite par :

$$P_{dr} = E \cdot z + R \cdot \frac{dz}{dt} \quad (4)$$

où z est le volume pulmonaire (L), E l'élastance ($\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1}$) de l'alvéole, R la résistance du tube ($\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et P_{dr} la pression motrice ($\text{cm H}_2\text{O}$) qui doit être générée pour déterminer un débit et un volume pulmonaire.

Messages transmis sur la voie de communication :

Le message transmis sur la voie de communication parfaite est de nature mécanique, résultat des actions des deux oscillateurs. Ceux-ci sont des générateurs de pression qui combinent leurs actions pour modifier l'état du système ventilatoire. La pression résultante de ces deux actions, la P_{dr} est la somme de la pression générée par les muscles respiratoires (P_{mus}) et la pression générée par le ventilateur (P_{vent}). C'est cette pression motrice, P_{dr} (cmH_2O) qui détermine un débit et un volume pulmonaire.

$$P_{dr} = P_{mus} + P_{vent} \quad (5)$$

En combinant les équations (4) et (5) on a :

$$\frac{dz}{dt} = \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{P_{mus} + P_{vent}}{R}$$

Par construction, l'oscillateur respiratoire a une activité qui peut être modulée par les variations de volume pulmonaires (afférence vagale). Cette sensibilité de l'oscillateur est prise en compte par un terme de forçage dans l'équation (1). Dans le modèle original de Pham Dinh, il s'agit d'un terme dépendant du temps, $P(t)$. Ici, le terme de forçage utilisé, P dépend du débit :

$$A(\dot{z}) = A \cdot \dot{z} \quad (6)$$

où A est une constante ($\text{s} \cdot \text{L}^{-1}$).

Le terme A permet de simuler les afférences vagales, effet du volume pulmonaire sur l'activité des centres.

Avec ce terme de forçage, le message transmis auquel est sensible l'oscillateur respiratoire est la résultante en débit de la combinaison des actions des deux oscillateurs.

Pression générée par les muscles respiratoires (P_{mus}):

La pression générée par les muscles respiratoires est donnée par la conversion en pression par les muscles de la commande issue de l'oscillateur respiratoire. Cette pression, P_{mus} est donc fonction de y . La forme la plus simple est choisie :

$$P_{mus}(y) = -B \cdot y \quad (7)$$

où B est une constante positive (cmH₂O) et le signe moins est introduit pour obtenir une pression musculaire positive en inspiration (phase où y est négatif). En expiration (phase où y est positif) B est nulle pour assurer une expiration passive.

Pression générée par le ventilateur (P_{vent}):

Sous assistance respiratoire mécanique de type PAV, la pression générée par le ventilateur P_{vent} , est proportionnelle au débit (\dot{z}) et au volume (z) déterminés par l'action inspiratoire du patient :

$$P_{vent} = k_1 \cdot E \cdot z + k_2 \cdot R \cdot \dot{z} \quad (8)$$

En fixant $k_1 = k_2 = \gamma$ qui est un réglage habituel en clinique, on obtient

$$P_{vent} = \gamma \cdot (E \cdot z + R \cdot \dot{z}) \quad (9)$$

où γ est alors le niveau d'assistance.

Système dynamique résultant et méthode de résolution :

En remplaçant P_{vent} par sa valeur, le système d'équations différentielles décrivant l'ensemble du système devient :

$$\begin{cases} \dot{x} = h(y) \cdot x - g(y) + A \cdot \dot{z} \\ y = x \\ \dot{z} = -\frac{E}{R} \cdot z + \frac{B \cdot y}{R \cdot (1 - \gamma)} \end{cases} \quad (10)$$

avec $h(y) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1 - y^2}{1 + 3y^2}$ (11)

$$g(y) = \begin{cases} y \cdot \frac{1 + 0.08y}{1 + 1.8y} & y > 0 \\ y \cdot \frac{1 - 0.2y}{1 + 0.4y^2} & y < 0 \end{cases} \quad (12)$$

et $B = 0$ si $y > 0$
 $B = 1$ si $y \leq 0$

Les simulations sont obtenues avec le logiciel Matlab (The Mathworks Inc). Le système d'équations différentielles est résolu par la méthode de Runge Kutta de quatrième ordre. Le pas d'intégration utilisé est de 0.1 s et les valeurs initiales sont fixées à $x_0 = 1$ (pas d'unité), $y_0 = 3$ (pas d'unité) et $z_0 = 0.5$ L. Les valeurs des paramètres A et B sont $A = 1$ s.L⁻¹ et $B = 1$ cmH₂O.

La pertinence de la description du modèle par le système d'équations différentielles est d'abord établie par sa capacité à simuler une vagotomie ($A=0$) en ventilation spontanée ($\gamma = 0$). En effet, l'assignation à 0 de A qui simule la vagotomie par la perte de sensibilité de l'oscillateur respiratoire cause, en absence d'assistance ventilatoire, une diminution de la

fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant caractéristiques de la réaction physiologique décrite dans la littérature.

L'analyse de la stabilité du système est faite par la recherche des valeurs propres de la matrice jacobienne du système.

2.1.2 Modèle pour l'étude d'une typologie de l'Interaction Patient-Ventilateur

Le modèle présenté ici après a pour objectif l'analyse des facteurs déterminants de la dynamique observée entre le patient et son ventilateur, une fois fixée la structure minimale du réseau restreint représentatif du système {Patient, Ventilateur}. Il s'agit de savoir si la structure minimale est suffisante pour simuler les différentes dynamiques d'interaction observées en clinique entre un patient et son ventilateur.

Construction du modèle d'analyse avec une approche Booléenne

Les éléments actifs sont des moteurs booléens dont le fonctionnement est schématisé dans les Figures 2-1a et 2-1b:

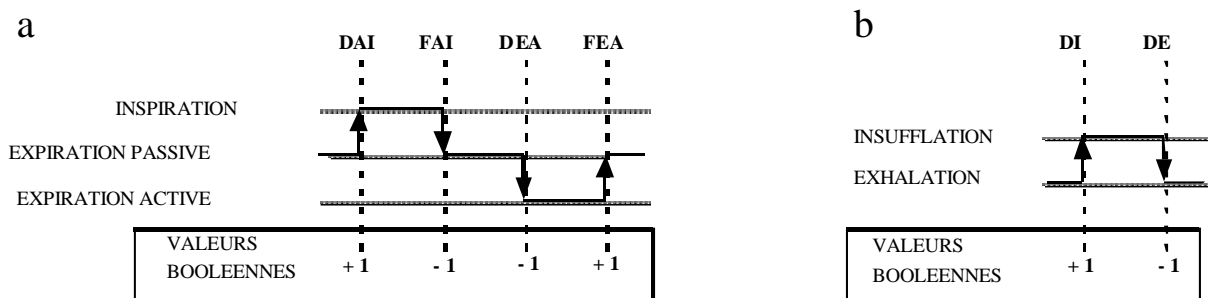


Figure 2-1a Moteur Booléen de l'activité respiratoire centrale. Ce moteur booléen gouverne les transitions d'un état neural à l'autre. DAI: Début d'activité inspiratoire, FAI: Fin d'activité inspiratoire, DEA: Début d'expiration active, FEA: Fin d'expiration active.

Figure 2-1b Moteur Booléen du ventilateur. Ce moteur booléen gouverne les transitions entre l'insufflation et l'exhalation du ventilateur. DI: Déclenchement de l'insufflation, DE: Déclenchement de la fin d'insufflation.

Le rythme respiratoire du patient est donné par une séquence d'états d'activité neurale, inspiration active et expiration passive ou active. Un début et une fin d'activité inspiratoire, un début et une fin d'expiration active gouvernent les transitions d'un état à l'autre du moteur booléen de l'élément actif patient (figure 2-1a). Le rythme du ventilateur est donné par des séquences d'exhalation et d'insufflation dont les transitions entre états sont gouvernées par des mécanismes d'arrêt de l'insufflation ou de l'exhalation (Figure 2-1b). Deux états de fonctionnement sont définis pour chacun de ces moteurs : i) Un mode autonome ; ii) Un mode perturbé par l'introduction d'une sensibilité d'un moteur à l'activité de l'autre.

Une simulation simple de la dynamique de l'interaction patient-ventilateur est obtenue par :

- la transformation linéaire de l'activité neurale du patient en activité musculaire puis en volume mobilisé,
- le choix d'une insufflation en débit constant directement transformée en volume insufflé

- une décroissance linéaire dans le temps du volume en l'absence d'activité musculaire et d'insufflation et
- des règles de transitions entre les différents états de chaque moteur booléens définies sur des critères de volume mobilisé.

Le mode autonome du moteur Ventilateur est défini par les durées d'insufflation et d'exhalation maximales. Les perturbations sont définies de la façon suivante : le franchissement d'un seuil de volume inspiratoire met fin à une exhalation, le franchissement d'un seuil de volume expiratoire actif met fin à une insufflation. Ces perturbations matérialisent une sensibilité à l'activité du Patient ou à la réception d'un message plus ou moins bruité.

Le mode autonome du moteur Patient est défini par les durées d'inspiration et d'expiration maximales. Les perturbations sont définies de la façon suivante : le franchissement d'un seuil de volume insufflé au cours d'une expiration passive induit une expiration active.

Le contrôle des règles de transition donne la maîtrise de l'efficacité de la voie de transmission et donc de la nature des messages transmis d'un oscillateur à l'autre. Dans ce modèle, ces règles formalisent l'efficacité de la détection par un objet actif de l'effet de l'activité de l'autre sur l'état du système ventilatoire. Cet état est caractérisé par une variable mécanique continue, le volume. Cette variable est le moyen le plus simple pour formaliser l'impact de l'insufflation ou de l'inspiration sur l'état mécanique du système respiratoire mais aussi pour paramétrer l'intensité de la sensibilité des mécanismes de déclenchement des transitions d'un état à l'autre. Le réglage des volumes seuils permet de faire varier l'efficacité de la voie de transmission et donc la nature des messages transmis d'un oscillateur à l'autre.

Les simulations sont obtenues avec le logiciel Matlab (The Mathworks Inc). Les variations du volume sont obtenues par intégration par la méthode d'Euler. Les valeurs initiales sont fixées à 0.

Deux situations seront étudiées : i) un exemple tiré de la clinique avec recrutement d'une expiration active, et ii) un ensemble de situations simulées dans lesquelles les divers modes de fonctionnement (perturbé ou non) des deux moteurs sont envisagés et le niveau de couplage est manipulé.

2.2 Définition et calcul d'un score

Comme précisé dans la partie précédente (§ 1.3), le calcul du contenu en information de notre système biologique par la formule de Shannon[63] est basé sur la mesure de la distribution de probabilité de l'existence de chaque état des différentes composantes du système. Nous allons ici définir et valider la façon dont ces probabilités sont estimées en clinique à partir de l'analyse des signaux de pression et de débit mesurés dans le circuit qui relie physiquement les deux sous-systèmes.

2.2.1 Calcul du contenu en information du système {patient, ventilateur} et du score de désynchronisation

L'organisation formalisée dans le modèle minimum définit un système {patient, ventilateur} (N) avec deux composantes actives, le patient (B) et le ventilateur (C).

Définition du score de désynchronisation

A partir de l'estimation de la distribution de probabilité de chaque type d'événement d'une structure, la quantité d'information de la structure sur une certaine durée est donnée par la formule de l'entropie H de Shannon.

La probabilité $P(b_i)$ du type i d'événement de la composante active B est défini par le rapport entre le cardinal du type i d'événement et le nombre total d'événements observé pour la structure B sur la durée considérée.

Pour la structure B, la quantité d'information (entropie H de Shannon) est donnée par l'expression suivante, calculée sur l'ensemble des événements i :

$$H(B) = -\sum_i P(b_i) \log_2 P(b_i).$$

On utilise le logarithme en base 2 qui permet de définir la quantité d'information en Bit. Le gain de quantité d'information généré par le réseau restreint N composé des deux sousstructures B et C est donné par:

$$QI(N) = H(N) \approx [H(B) + H(C)]$$

avec, de façon similaire, $H(C) = -\sum_i P(c_i) \log_2 P(c_i)$ et $H(N) = -\sum_i P(n_i) \log_2 P(n_i)$. Ce terme QI représente dans notre cas le score de désaccord patient-machine ou score de désynchronisation. Sa valeur est positive ou nulle par construction.

Calcul du score de désynchronisation

Pour chaque mode de ventilation caractérisé par ses mécanismes d'arrêt du cycle mécanique, il est possible de définir les événements observables pour le système et ses deux composants, le ventilateur et le patient. Ensuite par une observation sur un temps donné, la probabilité de chaque événement est estimée pour chaque composant du système.

Dans l'ensemble de ce travail, la description de l'activité musculaire du patient repose sur des méthodes, invasives ou non, de détection de l'activité inspiratoire sous un mode de ventilation partielle particulier, l'Aide Inspiratoire (AI). Pour ce mode et avec cette contrainte

instrumentale, seuls trois types d'événements d'interaction sont définis : déclenchement actif d'une insufflation; activité inspiratoire qui ne déclenche pas d'insufflation ; déclenchement d'une insufflation par un mécanisme différent de celui lié à une activité inspiratoire.

Cette double contrainte, du mode d'assistance et de l'instrument de mesure, induit une simplification du calcul du score :

- La sous-structure Patient n'a qu'un état actif observable, l'inspiration. Dans ce cas, la quantité d'information de la sous-structure Patient, $H(B)$, est nulle (probabilité 1.0 de cet état).
- La sous-structure Ventilateur n'a qu'un état observable, l'insufflation déclenchée et la quantité d'information de la sous-structure Ventilateur, $H(C)$, est nulle (probabilité 1,0 de cet état). Théoriquement, il faudrait distinguer les insufflations déclenchées des insufflations autonomes, déterminées par le seuil de durée maximale pour une expiration. Cependant, dans le cas d'une ventilation partielle classique où par conception toutes les insufflations sont déclenchées, les insufflations autonomes sont a priori inexistantes et sont ici négligées.
- Pour le système {Patient, Ventilateur}, la quantité d'information $H(N)$ est calculée à partir de l'estimation de la distribution de probabilité des trois types d'événements observables :
 - Activité inspiratoire non déclenchante d'une insufflation
 - Activité inspiratoire déclenchante d'une insufflation
 - Insufflation auto-déclenchée.

Au total et dans ces conditions, $QI = H(N)$. En absence de désynchronisation, toute activité inspiratoire est déclenchante d'une inspiration et il n'y a pas de cycle auto-déclenché, la valeur du score est nulle (probabilité 1,0 du seul état observé). La situation où la désynchronisation est la plus sévère correspond à la situation d'équiprobabilité entre tous les événements, où il y a autant d'activités inspiratoires déclenchantes, d'activités inspiratoires non déclenchantes et d'auto-déclenchements : Dans cette situation, la probabilité de chacun de ces trois événements est égale à 1/3 de telle sorte que la quantité d'information QI est alors égale à

$$QI = H(N) = -3 * 1/3 * \log_2 (1/3) = \log_2 (1/3) = 1,58 \text{ Bit.}$$

2.2.2 Application du calcul du contenu en information et du score de désynchronisation

Le calcul du score de désynchronisation décrit ci-dessus a été mis en application chez deux patients dont la synchronisation est altérée par l'augmentation excessive du niveau d'aide inspiratoire ou dont la ventilation est instable et quasi-périodique (variations locales de l'interaction patient-ventilateur). Il s'agit de deux enregistrements extraits d'une base de données et choisis en raison de la qualité de la caractérisation de l'activité inspiratoire à partir du signal électromyographique de surface du diaphragme (sEMG) . Ces enregistrements avaient été réalisés dans le cadre strict des protocoles cliniques du service et en particulier après information et consentement des patients ou à défaut de leurs proches (Projet de recherche « Non-invasive evaluation of anesthesia and intensive care related ventilatory disorder » évalué et approuvé par le « Comité d'Évaluation de l'Éthique des projets de recherche biomédicale (CEERB) du GHU Nord »). Ces deux patients sont, lors de l'enregistrement, hospitalisés dans le département d'anesthésie et réanimation chirurgicale ó

Hôpital Lariboisière à Paris et sont en cours de sevrage de la ventilation mécanique. Les signaux de débit et de pression mesurés au niveau de la pièce en Y du circuit et les sEMG de différents muscles respiratoires sont enregistrés puis numérisés à 1600Hz (système MP100 et logiciel Acqknowledge 7.3 à Biopac).

Exemple 1 :

Les figures suivantes (Figures 2-2 à 2-5) montrent un exemple de calcul du score de désynchronisation chez un patient dont la synchronisation est altérée par l'augmentation excessive du niveau d'aide inspiratoire. La première figure (2-2) présente les signaux débit et pression de l'ensemble de l'enregistrement considéré. Les figures suivantes présentent les données (signaux débit, pression et électromyogrammes) disponibles sur certaines zones d'intérêt de l'enregistrement.

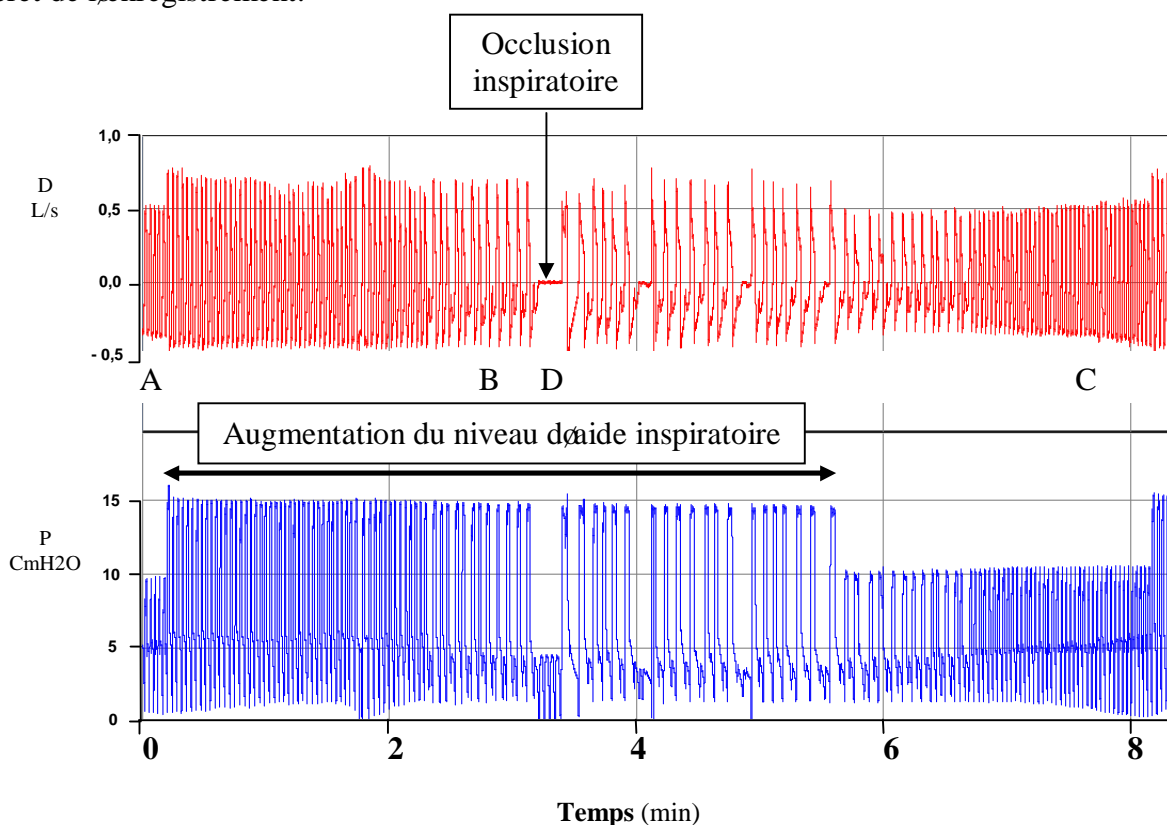


Figure 2-2 Signaux de débit et pression mesurés dans le circuit du ventilateur au niveau du Y pendant la totalité de l'enregistrement. Deux interventions qui affectent la synchronisation Patient-Ventilateur sont visibles :

- Une augmentation temporaire du niveau d'aide inspiratoire chez ce patient en ventilation spontanée responsable d'une diminution de la demande inspiratoire qui devient insuffisante pour déclencher l'insufflation du cycle mécanique. Le retour au niveau d'assistance plus faible corrige cette désynchronisation.
- Une occlusion inspiratoire qui empêche le patient de déclencher les cycles mécaniques.

Les lettres A, B, C, D repèrent les zones temporelles correspondantes aux figures suivantes 2-3a, 2-3b, 2-3c et 2-3d respectivement : 2-3a, avant l'augmentation du niveau d'aide; 2-3b, après l'augmentation du niveau d'aide et désynchronisation ; 2-3c, après la baisse du niveau d'aide et re-synchronisation ; 2-3d, pendant une occlusion inspiratoire.

Figures 2-3 Enregistrement multimodal qui associe de haut en bas les signaux de débit et de pression dans le circuit du ventilateur au niveau du Y, les électromyogrammes de surface (sEMG) para-sternal, pariétal diaphragmatique et abdominal. Les différentes parties (de a à d) illustrent les différentes phases de la séquence présentée plus haut (figure 2-2).

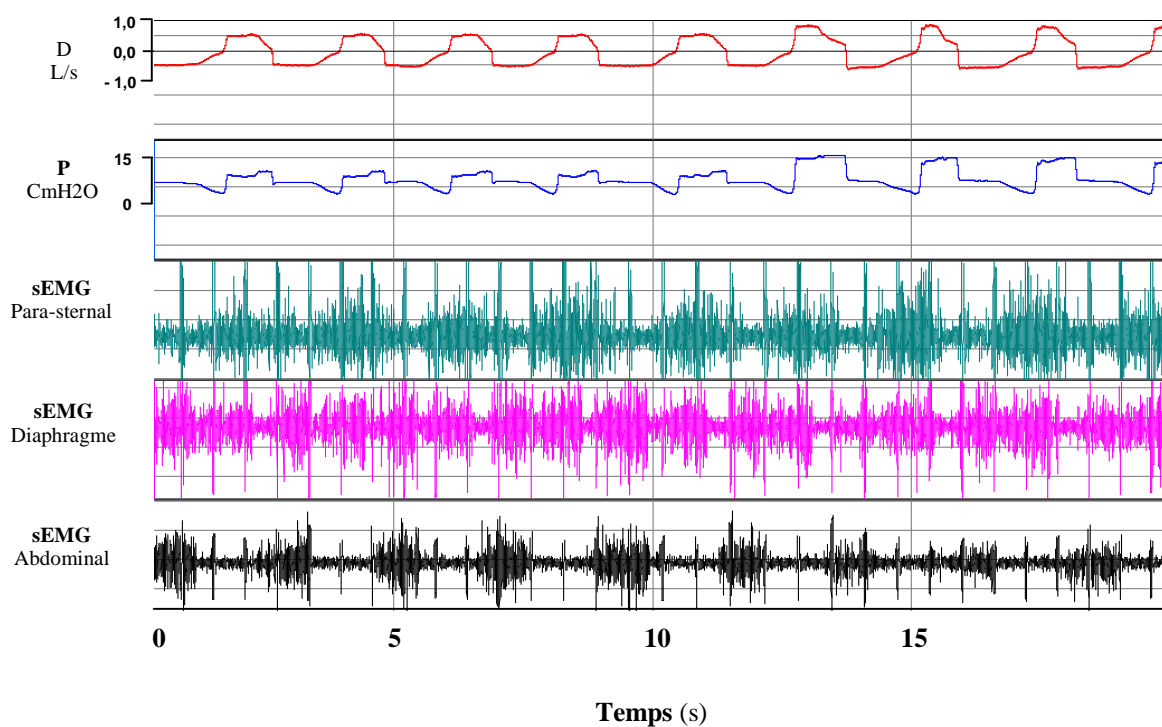


Figure 2-3a Avant l'augmentation du niveau d'aide inspiratoire, à partir du 6^{ème} cycle du ventilateur, le patient et son ventilateur sont synchrones avec une activité expiratoire abdominale et une activité inspiratoire du diaphragme pariétal ou du para-sternal. Avec l'augmentation du niveau d'aide, l'activité expiratoire bien visible sur l'EMG abdominal diminue rapidement.

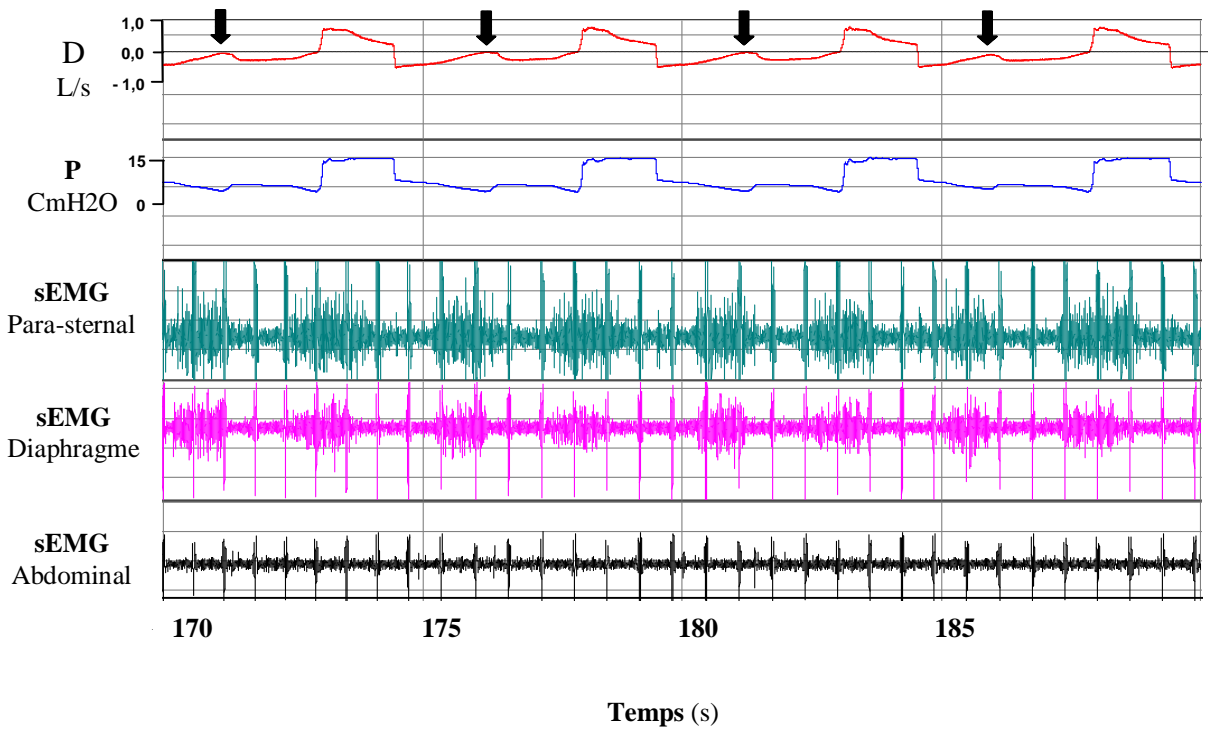


Figure 2-3b Désynchronisation entre le patient et son ventilateur avec des activités inspiratoires qui ne déclenchent pas le mécanisme d'arrêt du cycle mécanique (flèches verticales). L'activité électrique est réduite avec en particulier la disparition de l'activité expiratoire abdominale.

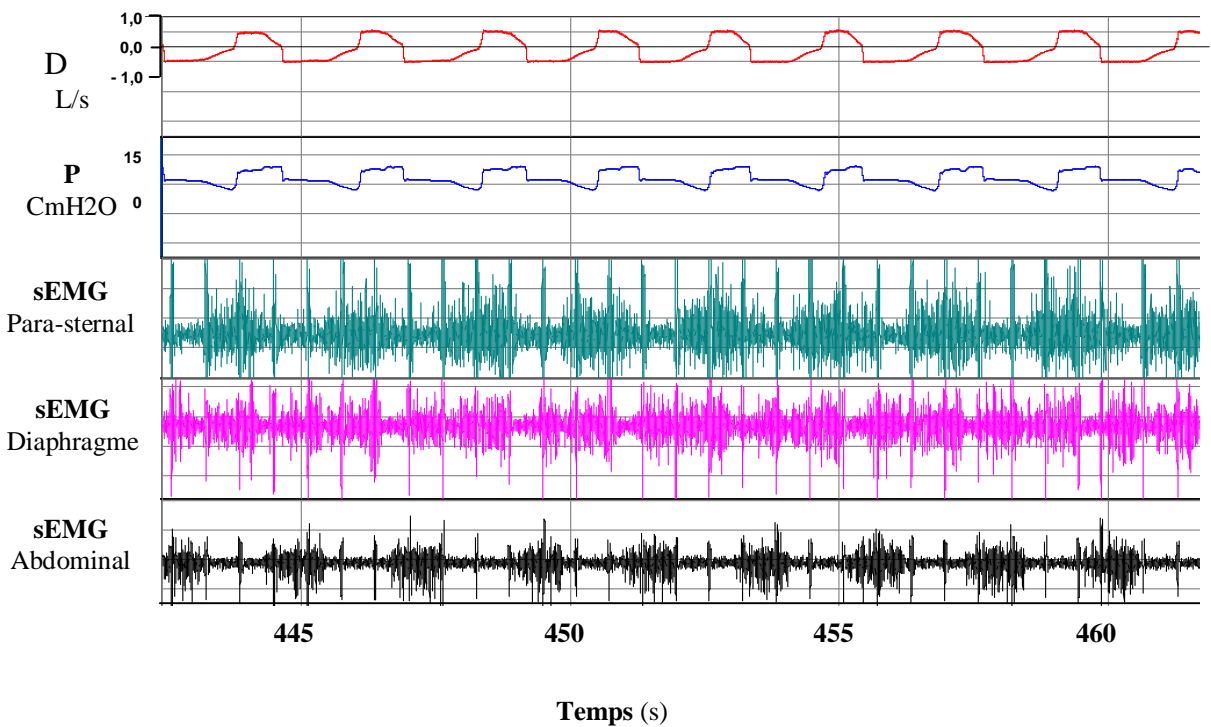


Figure 2-3c Retour à une activité synchronisée après la baisse du niveau d'aide qui induit une augmentation de l'activité respiratoire du patient.

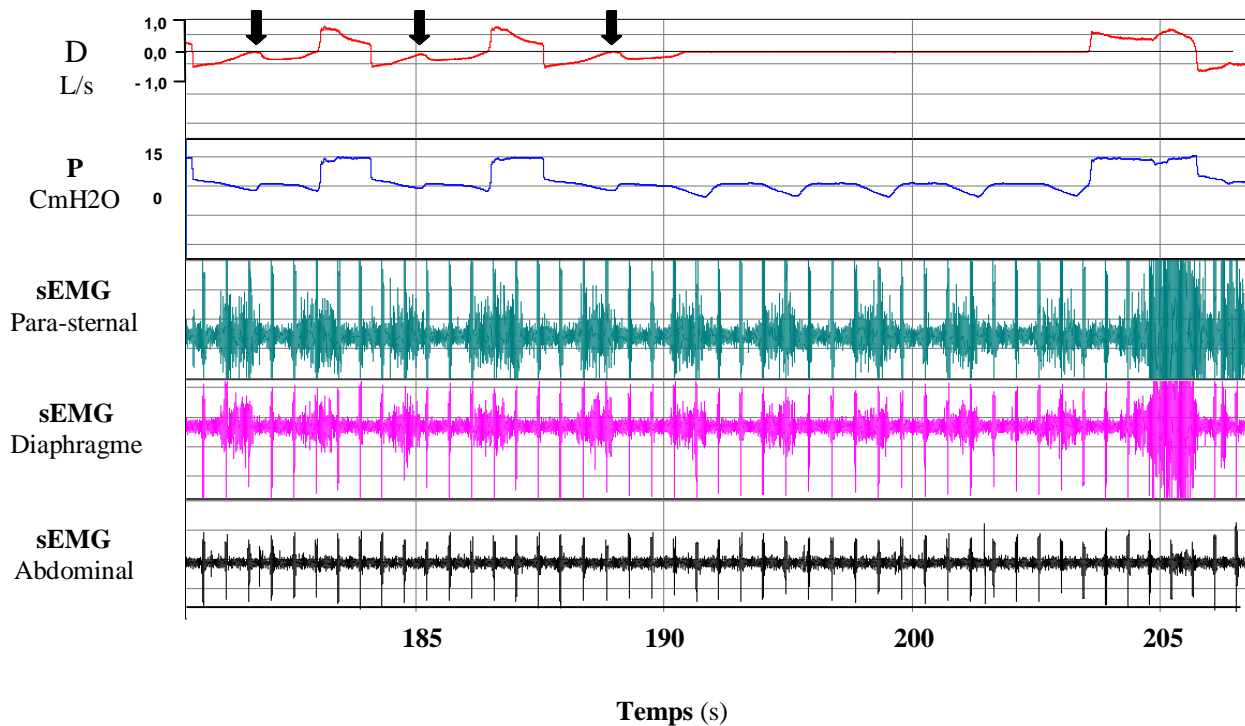


Figure 2-3d Occlusion inspiratoire.

A partir de ces données, par la lecture cycle à cycle de l'enregistrement multimodal associant les signaux de pression, débit et EMG respiratoires, nous avons réalisé un codage manuel des événements d'interaction. Seuls sont analysés les mécanismes d'arrêt de l'exhalation de telle sorte que pour chaque cycle respiratoire ou mécanique sont définies trois classes d'interactions : 1) Code 1: Activité inspiratoire qui déclenche l'arrêt de l'exhalation (une activité inspiratoire qui encadre une fin d'exhalation est considérée comme à l'origine du déclenchement de cette fin d'exhalation) ; 2) Code 2: Activité inspiratoire qui ne déclenche pas l'arrêt de l'exhalation ; 3) Code 0: Cycle mécanique auto-déclenché. Le résultat est présenté sur la figure 2-4 qui montre que le codage permet de repérer, chez ce patient, l'augmentation du niveau d'aide inspiratoire, cause d'une désynchronisation entre le patient et son ventilateur avec des activités inspiratoires qui ne déclenchent pas de fin d'exhalation.

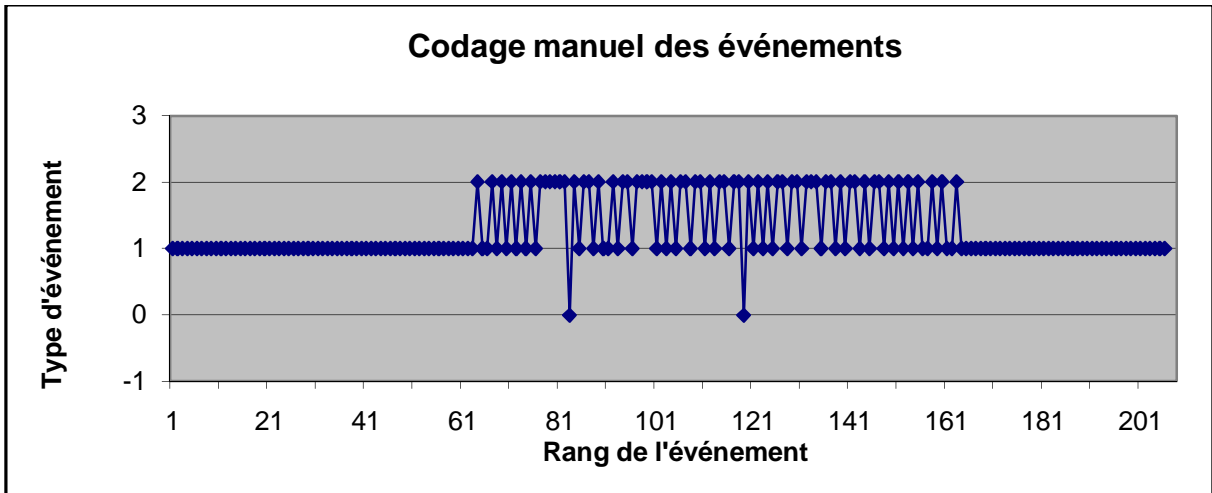


Figure 2-4 Codage manuel des événements d'interaction à partir de la lecture cycle à cycle de l'enregistrement multimodal.

Chez ce patient, avec l'augmentation du niveau d'aide inspiratoire, les nombreuses activités inspiratoires qui ne déclenchent pas de fin d'exhalation (code 2 très fréquents de 60 à 160) sont contemporaines de l'augmentation du niveau d'aide inspiratoire, cause d'une désynchronisation entre le patient et son ventilateur. L'occlusion est visible aux cycles 75 à 83 (code 2, activités non déclenchantes en continu).

Dans ce premier exemple, la période de désynchronisation débute à l'événement numéro 63, ce qui correspond au temps 150 secondes de l'enregistrement (environ 2 minutes après l'augmentation du niveau d'aide) et cette période de désynchronisation finit à l'événement numéro 162, ce qui correspond au temps 400 secondes de l'enregistrement. Nous avons calculé le score de désynchronisation sur une fenêtre glissante couvrant un intervalle de temps de 40 secondes, ce qui correspond à une période d'observation de 6 à 10 cycles mécaniques ou 6 à 30 événements. Pour les intervalles de temps qui précèdent le début de désynchronisation, le score de désynchronisation QI est nul (probabilité 1 du seul état observé). Ensuite, pour les intervalles de temps qui incluent la période de désynchronisation, qui correspondent aux événements de rang supérieurs à 63 et inférieurs à 162, le score QI est positif. Par exemple, pour l'intervalle de temps [160-200] de l'enregistrement, ce qui correspond aux événements de rang 67 à 80, il y a 5 événements de type 1 et 9 événements de type 2 et aucun événement de type 0. Le score de QI de cet intervalle est donc $QI = -\left[\left(\frac{5}{14} \right) \log_2 \left(\frac{5}{14} \right) + \left(\frac{9}{14} \right) \log_2 \left(\frac{9}{14} \right) \right] = 0,94 \text{ Bit}$.

La figure 2-5 représente l'évolution de la valeur du score QI calculé pour l'ensemble des fenêtres de temps de 40 secondes. Deux incréments des valeurs des bornes des intervalles sont utilisés, l'un d'un pas de 40 secondes de telle sorte que les intervalles ne se recouvrent pas et l'autre d'un pas de 20 secondes de telle sorte que deux intervalles successifs se chevauchent pour une durée de 20 secondes (le nombre de scores calculés est deux fois plus grand dans le second cas). Dans les deux cas, la valeur du score calculée pour chaque intervalle est placée au point d'abscisse égale à la borne supérieure de l'intervalle.

Pour le pas d'incrément de 20 secondes, les six premières valeurs du score QI d'abscisses 40, 60, 80, 120, 140 secondes sont nulles. Pour les abscisses suivantes, de 160 à 440 secondes, le score est positif. Le point représentatif de l'intervalle de temps [160-200] secondes donné en exemple plus haut a pour abscisse la valeur de 200 secondes et pour ordonnée la valeur du score de QI de 0,94 Bit.

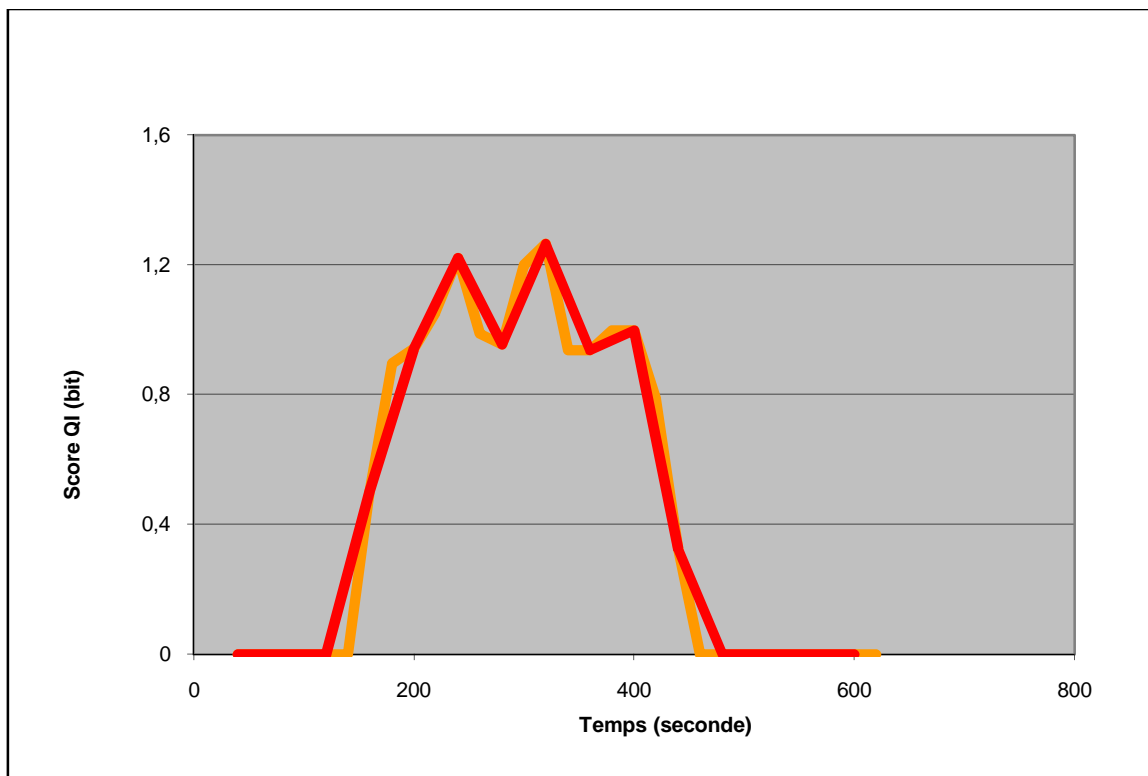


Figure 2-5 Evolution temporelle (échelle de temps en secondes) du score QI calculé à partir de la classification manuelle des événements (figure 2-4). Les deux courbes correspondent à l'évolution du score calculé sur une fenêtre de 40 secondes glissante d'un pas de 20 ou de 40 secondes, ligne jaune et rouge respectivement. Dans cet exemple, les deux courbes se superposent. La valeur du score est nulle lorsque le patient est parfaitement synchronisé pour augmenter en cas de désynchronisation et rester supérieur à 0,8 pendant la période où le niveau d'aide responsable de la désynchronisation est maintenu.

Exemple 2 :

Les figures suivantes montrent un exemple de calcul du score de désynchronisation chez un patient dont la ventilation est instable et périodique (Figures 2-6 et 2-8).

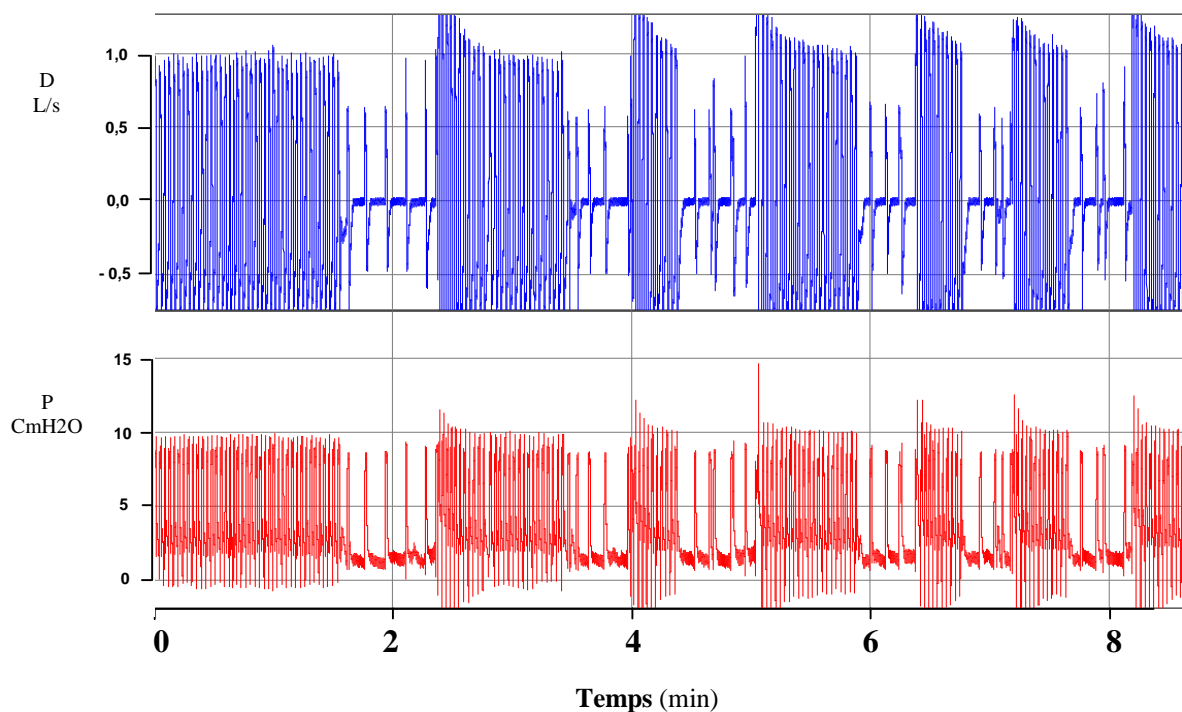


Figure 2-6 Signaux de débit et pression mesurés dans le circuit du ventilateur au niveau du Y. La ventilation apparaît instable avec une évolution quasi-périodique de son amplitude.

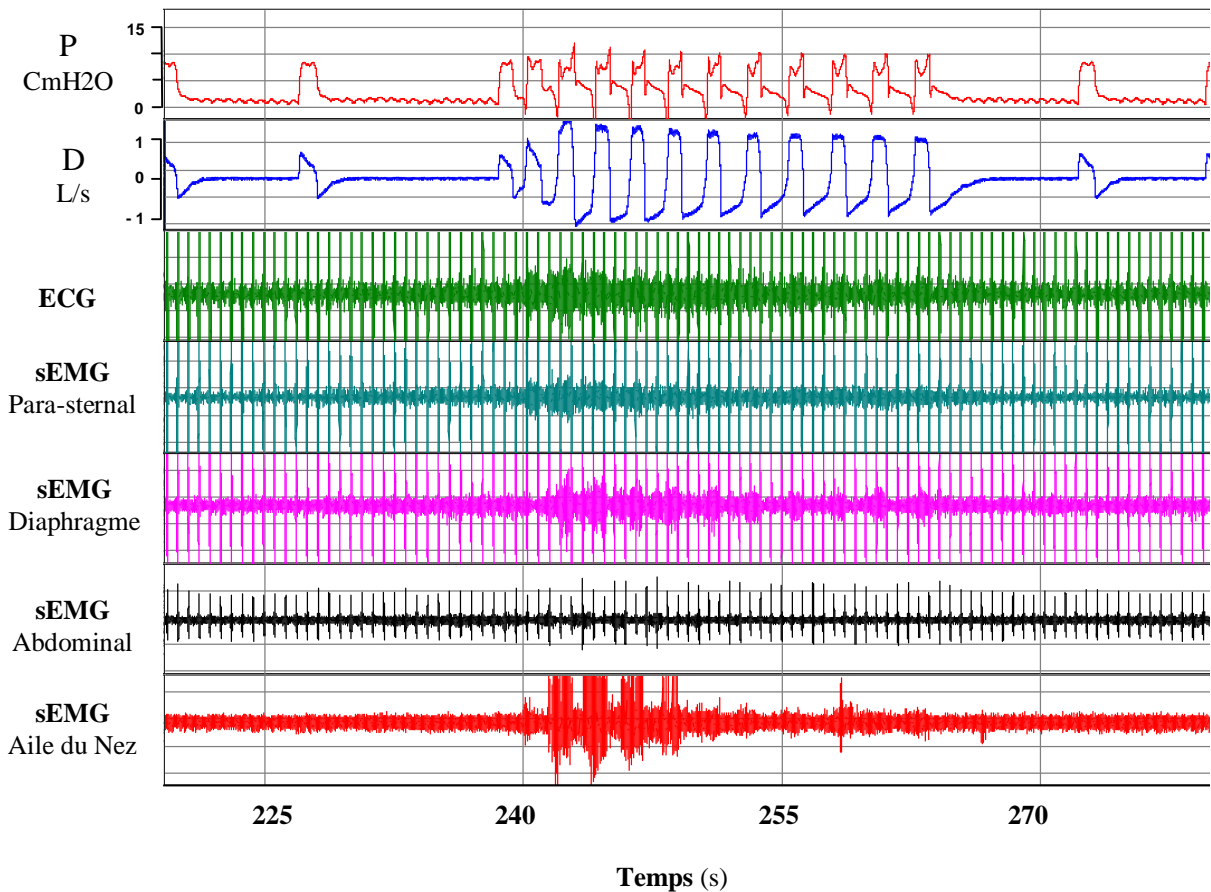


Figure 2-7 Episode d'hyperventilation, extrait de l'enregistrement présenté sur la figure 2-6, où l'activité inspiratoire déclenche le ventilateur, encadré par deux phases d'hypoventilation sans activité inspiratoire mais avec des auto-déclenchements des cycles mécaniques. De haut en bas apparaissent les signaux de débit et de pression dans le circuit du patient, l'ECG, les électromyogrammes de surface (sEMG) para-sternal, pariétal diaphragmatique, abdominal et des ailes du nez. Noter l'activité phasique des ailes du nez à la reprise de l'activité inspiratoire.

Comme pour l'exemple 1, le score de désynchronisation a été calculé, après codage manuel des événements, sur des intervalles de temps de 40 secondes avec un pas de temps de 20 et 40 secondes. Les résultats sont présentés sur les figures 2-8 et 2-9 ci-après.

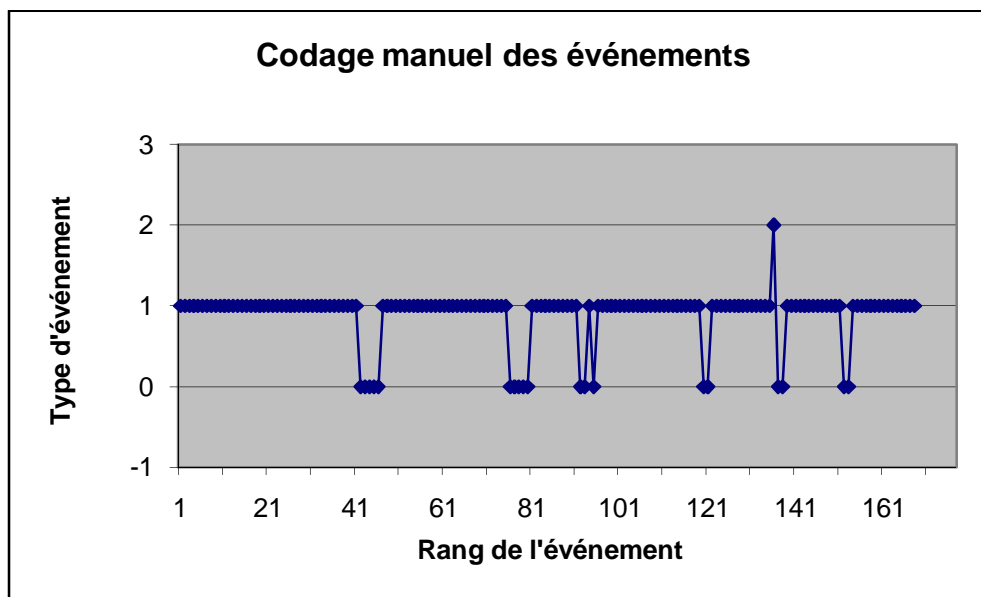


Figure 2-8 Codage manuel des événements d'interaction à partir de la lecture cycle à cycle de l'enregistrement multimodal associant les signaux de pression, débit et EMG respiratoires (figure 2-7).

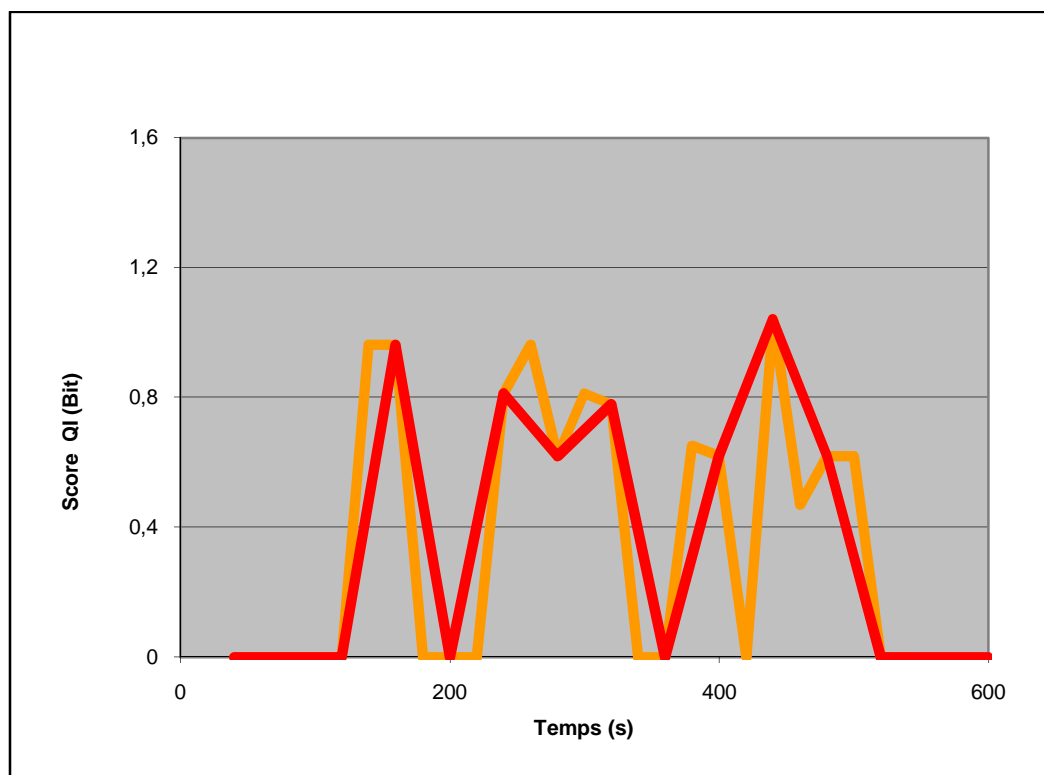


Figure 2-9 Evolution temporelle du score calculé à partir de la classification manuelle des événements pour l'enregistrement des figures 2-5 et 2-7. Les deux courbes correspondent à l'évolution du score calculé sur une fenêtre de 40 secondes glissante d'un pas de 20 ou de 40 secondes, ligne jaune et rouge respectivement. Le choix pas affecte le résultat. Le pas de 40 secondes ne permet pas d'identifier efficacement tous les épisodes de désynchronisation.

2.3 Méthode de validation de l'index de désynchronisation (QI) par rapport au score clinique de CHAO

Les deux scores de désynchronisation (QI et CHAO[11]) permettant de qualifier l'accord patient machine seront comparés sur leur capacité à évaluer une variation de désynchronisation observée dans une population de patients placés dans deux situations cliniques différentes. Cette comparaison a été menée chez des patients stables en aide inspiratoire dont l'activité inspiratoire est donnée par une mesure de la pression oesophagienne et dont la qualité de l'interaction est manipulée par le retrait d'une PEEP. La Figure 2-10 illustre cette « manipulation » dans un cas particulier où l'application de la PEEP s'accompagne d'un « bruit » important (oscillations).

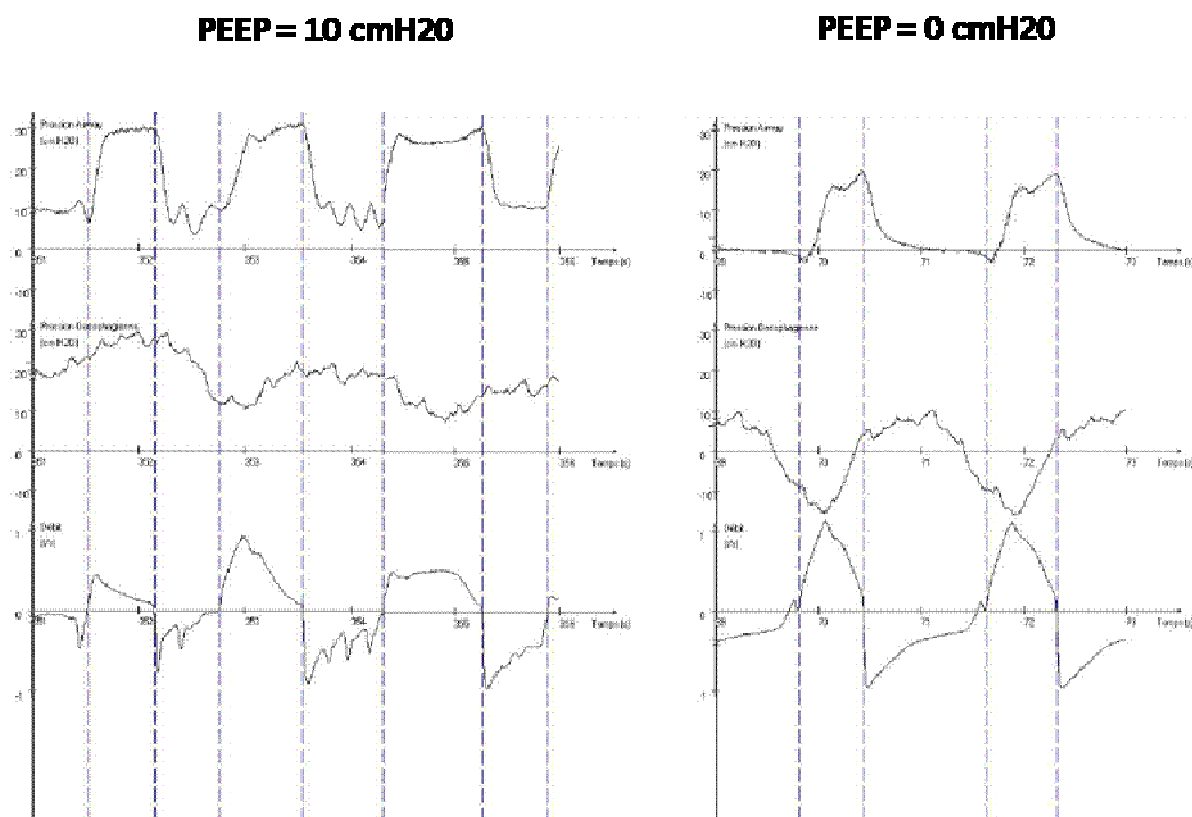


Figure 2-10 Pression dans les voies aériennes, pression oesophagienne et débit dans deux situations, avec une PEEP (graphe de gauche) et sans PEEP (graphe de droite), chez un patient qui se désynchronise en raison de troubles de régulation de la valve expiratoire avec une PEEP. Chez ce patient (Patient N°12), l'application de la PEEP augmente le score QI de 0,07 à 1,23 (CHAO de 0 à 14) et baisse ApEn de 0,83 à 0,42. Les deux situations se distinguent essentiellement par : i) La présence d'oscillations sur les courbes des pression et de débit pendant les phases d'expiration en PEEP (délimitées par les lignes verticales discontinues) alors que ces courbes ne sont pas perturbées en ZEEP ; ii) L'intensité de la dépression inspiratoire qui est diminuée de plus de la moitié par l'application de la PEEP. Avec la PEEP, seule la deuxième insufflation sera classée comme déclenchée par une activité inspiratoire alors que les première, troisième et quatrième insufflations sont auto-déclenchées. A l'inverse, sans PEEP toutes les insufflations sont déclenchées.

Ensuite, la relation entre ces deux scores (QI et CHAO) et une mesure de l'irrégularité de la ventilation (entropie approchée ApEn⁸⁰) sera étudiée pour évaluer la spécificité de ces scores pour l'analyse de la désynchronisation.

2.3.1 Population de validation

Cette étude est rétrospective sur des données anonymes obtenues dans le cadre strict de protocoles clinique qui ont fait l'objet d'une publication (SRMAR à Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon 69004 et Thèse de ML Harlay « Etude de la variabilité de la pression expiratoire positive intrinsèque dynamique chez des patients ventilés par voie invasive en aide inspiratoire » - Lyon 1, 1996) et d'une présentation en congrès de l'American Thoracic Society, May 16-22, 1997, SAN FRANCISCO). Il s'agit d'enregistrements obtenus chez 15 patients difficiles à sevrer mais stables en ventilation partielle dont le comportement respiratoire est exploré par une mesure de la pression oesophagienne et qui présentent une désynchronisation entre l'activité respiratoire et l'assistance partielle avec des activités inspiratoires non à déclenchantes fréquentes. Ces patients bénéficient d'une exploration invasive de leur comportement respiratoire par une pression oesophagienne en raison d'un échec de séparation du ventilateur et pour rechercher les éventuelles causes curables de cet échec avant la décision de la mise en place d'une trachéotomie pour une ventilation chronique intermittente [11, 138].

La moitié d'entre eux (7/15) sortiront de la réanimation sans être sevrés de l'assistance respiratoire mécanique. Pour 9 d'entre eux, il s'agit de patients avec une histoire clinique de broncho-pneumopathie obstructive chronique sévère (BPCO) ou de maladie asthmatique dont la décompensation est à l'origine de la mise sous assistance respiratoire. Ces patients sont porteurs d'un trouble expiratoire obstructif et des modalités d'Interactions Patient-Ventilateur différentes sont régulièrement observées d'un patient à l'autre. En particulier, ces patients présentent une désynchronisation entre l'activité respiratoire et l'assistance partielle avec des activités inspiratoires non à déclenchantes fréquentes (5/9 patients). Pour 6 autres sans histoire clinique de BPCO connue, la décompensation est d'origine infectieuse, avec des lésions musculaires ou pulmonaires séquellaires au moment de l'exploration pour 4 d'entre eux. Le tableau ci-dessous décrit la population étudiée (Tableau 2-1).

Au sein de cette population deux groupes de patients seront distingués selon la sévérité de la désynchronisation. Un premier groupe dénommé désynchronisation « SEVERE » regroupe 6 patients dont la score de désynchronisation de CHAO est supérieur à 10% en PEEP. Un deuxième groupe, composé des 9 autres patients restants, sera dénommé désynchronisation « FAIBLE ».

Patient n°	Sexe	Age (An)	Pathologie sous-jacente	Durée de séjour total en Réanimation ó Jour de l'étude	Cause potentielle de l'echec de sevrage	Evolution
1	M	58	BPCO + DDB	22 - 7	IRC	Trach + O2
2	M	69	BPCO	Chronic ventilated patient *	IRC	Trach
3	M	61	SDRA (infectieux)	61 - 56	Fibrose post-agressive	Trach
4	M	75	BPCO + PNO	42 - 22	Fistule Broncho-pleurale	Sevrage
5	M	75	BPCO + PNP	42 - 28	PNP	Sevrage
6	M	70	BPCO	80 - 70	IRC	Trach
7	F	65	Asthme + Obésité	9 - 2	ñ dème sus glottique	Sevrage
8	M	58	BPCO + Choc septique	98 - 15	Crise d'épilepsie	Trach
9	F	56	Sepsis Abdominal	48 ó 1*	Amyotrophie + sepsis abdominal	Sevrage
10	F	73	PNP + choc septique	21 - 9	Insuffisance rénale, surcharge.	Sevrage
11	M	85	AVC	13 ó 3 *	Obstruction pharyngée + troubles neurologiques	Trach
12	M	56	BPCO + PNP	16 - 4	Hémorragie méningée	Sevrage
13	F	51	SDRA (infectieux et hémorragie intra alvéolaire)	59 - 31	Fibrose post agressive	VNI + O2
14	F	69	PNP + Cancer ó sophagien	21 - 11	Amyotrophie + Pleurésie	Sevrage
15	M	76	BPCO + PNP + hématome extra-dural	11 ó 2 *	IRC	O2

Tableau 2-1 Description de la population étudiée : Abréviations: AVC = Accident vasculaire cérébral; BPCO = Broncho-pneumopathie obstructive chronique; DDB = dilatation des bronches; SDRA = Syndrome de défaillance respiratoire de l'adulte; PNO = pneumothorax, PNP = Pneumopathie; IRC = Insuffisance respiratoire chronique; Trach = Ventilation intermittente invasive par trachéotomie; VNI = Ventilation intermittente par un masque facial ou nasal.; Sevrage = absence d'assistance mécanique respiratoire; O2 = Oxygénation au long cours ; * patient spécifiquement adressé dans le service pour sevrage de l'assistance respiratoire mécanique.

2.3.2 Conditions expérimentales :

Chaque enregistrement dure 30 minutes et comprend l'enregistrement simultané des variables de débit, de pression dans les voies aériennes mesurés au Y du circuit et de pression ó sophagienne. Les réglages du ventilateur, en particulier le niveau d'aide, sont ceux définis par l'équipe clinique sauf la PEEP : pour chaque patient, un enregistrement au niveau de PEEP choisi par l'équipe clinique et un autre enregistrement sans PEEP sont réalisés (état PEEP et ZEEP respectivement). Le niveau de PEEP appliqué est choisi proche de 80% de

l'hyperinflation dynamique (iPEEP) afin de réduire le travail inspiratoire [139, 140] et améliorer le déclenchement de l'insufflation par le patient [141]. L'aide inspiratoire est délivrée par le même appareil d'assistance (Cesar 2, TAEMA, France) avec les mêmes niveaux de déclenchement de début et de fin d'inflation (3 L.min⁻¹ et 5 L.min⁻¹ respectivement) pour tous les patients. La fréquence est fixée à sa valeur minimale (4 cycles.min⁻¹) afin que tous des cycles mécaniques soient déclenchés par le patient. Tous les patients sont en position semi-assise dans leur lit pendant les mesures. De plus, l'environnement et les conditions expérimentales ont été contrôlées de telle sorte que les perturbations externes soient réduites au minimum au cours de toute la durée des enregistrements.

2.3.3 Mesure de l'iPEEP

L'analyse de la Pression oesophagienne permet de quantifier la sévérité de l'hyperinflation dynamique sous ventilation partielle par la mesure de l'iPEEP [142, 143]. L'iPEEP est mesurée comme la décroissance de la pression oesophagienne entre le début de la dépression inspiratoire de la pression oesophagienne et le début de l'insufflation (Figure 2-10). Cette mesure de l'iPEEP n'est pas corrigée pour sa composante générée par l'activité abdominale [144] ou par la dépression nécessaire pour déclencher une insufflation [142].

2.3.4 Détection des événements marqueurs d'une désynchronisation et leur classification

L'interaction entre le patient et sa machine est analysée à partir des paramètres du cycle mécanique donnés par le signal de débit ventilé et à partir de l'activité inspiratoire donnée par la pression oesophagienne. La lecture par un expert de la pression oesophagienne et du débit ventilé permet d'identifier les trois différents événements d'intérêt : activité inspiratoire non déclenchante d'une insufflation, activité inspiratoire déclenchante d'une insufflation, insufflation auto-déclenchée. L'activité inspiratoire déclenche ou non un cycle mécanique selon sa position par rapport au début de l'inflation. Un cycle mécanique est considéré comme déclenché par une activité inspiratoire du patient si l'activité inspiratoire est présente avant, pendant et après le début de l'inflation mécanique. En l'absence d'activité inspiratoire qui encadre le début d'inflation, le cycle mécanique est considéré comme non déclenché ou auto-déclenché. Une activité inspiratoire qui n'encadre pas un début d'inflation est considérée comme une activité inspiratoire non déclenchante.

2.3.5 Définition du score de désynchronisation QI

Le score de désynchronisation QI est calculé à partir de l'estimation de la distribution de probabilité des trois types d'interactions observables décrite plus haut (C.F. chapitre 2.2). La valeur de probabilité est estimée par le rapport entre le nombre d'événements de chaque type et le nombre total d'événements dénombrés par un expert sur l'ensemble de la durée de chaque enregistrement de 30 minutes.

2.3.6 Définition de la mesure d'entropie (ApEn)

Nous avons utilisé la définition de l'entropie approchée (ApEn) de Pincus [133, 145, 146] pour estimer la création d'information d'une série temporelle biologique. Une faible valeur indique que la série est déterministe et une valeur élevée que la série est aléatoire.

L'entropie approchée est calculée par la fonction de Pincus, $ApEn(N,m,r)$, avec N : longueur de la séquence analysée, m : dimension de la série (celle-ci est ici toujours égale à 2), r : un facteur de filtre de la série temporelle qui est défini comme une fraction de l'écart-type (SD) de la séquence analysée ($r = 0.1$ à $0.2*SD$). Le calcul utilise le programme ApEn développé sous Matlab par Danny Kaplan et disponible dans les outils d'analyse de la variabilité du rythme cardiaque. (Danny Kaplan's [Software for Heart Rate Variability](http://www.macalester.edu/~kaplan/hrv/doc/) adresse: <http://www.macalester.edu/~kaplan/hrv/doc/>). Le paramètre supplémentaire de décalage qui est accessible dans l'approche de Kaplan est fixé à 1. Ce calcul présente plusieurs difficultés : i) le choix et conditionnement de la série temporelle représentative de la dynamique étudiée ; ii) le choix des paramètres N , m , r de la fonction.

La série temporelle que nous avons retenue est celle de la durée cycle à cycle du temps expiratoire. Cette série est spécifiquement choisie plutôt que celles du temps total ou du volume courant car la dynamique cycle à cycle du temps expiratoire est plus représentative de l'activité respiratoire d'un patient et de ses variations sous assistance partielle [147, 148] .

Les valeurs des paramètres de la fonction $ApEn(N,m,r)$ sont choisies d'après les données de la littérature qui appliquent cette méthode pour quantifier l'irrégularité cycle à cycle de l'activité inspiratoire en ventilation spontanée ou sous assistance mécanique partielle [149-151] et selon les résultats d'une étude spécifique dans les conditions de notre évaluation (ANNEXE 3). Dans la présente étude, la longueur N de la séquence analysée est fixée à 200 cycles, la longueur maximale disponible pour chaque enregistrement, la valeur de m est fixée à 2 et la valeur de r est fixée à $0,1*SD$.

2.3.7 Définition du score de désynchronisation de CHAO

Ce score est calculé comme le rapport du nombre d'activités non-déclenchantes sur la somme de nombre des cycles mécaniques et du nombre des activités non-déclenchantes identifiées à partir de l'activité inspiratoire donnée par la pression \dot{V}_E sophagienne. Les valeurs de ces nombres sont données par la classification manuelle des événements marqueurs. Un score de CHAO supérieur à 10% définit une a-synchronie cliniquement importante. Ce seuil a été utilisé dans notre étude pour établir la partition de la population en deux groupes l'un avec une désynchronisation « SEVERE » (score de CHAO en PEEP > 10%, patients 2, 5, 6, 8, 12, 15) et l'autre avec une désynchronisation « FAIBLE » (score de CHAO en PEEP < 10%, patients 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 14).

2.3.8 Analyse statistique

Les résultats sont donnés en médiane et interquartiles. Les comparaisons portent sur les valeurs individuelles mesurées avec et sans PEEP et entre les deux groupes « SEVERE » et « FAIBLE ». Le test non paramétrique des rangs pairés de Wilcoxon est utilisé pour la comparaison avec et sans PEEP alors que le test non-paramétrique des rangs est utilisé pour la comparaison entre les deux groupes. Les différences avec une valeur de $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

2.4 Définition des modèles linéaires retenus pour la description du système mécanique ventilatoire passif.

Un des facteurs limitant potentiels de la détection de l'activité musculaire par le calcul de la pression musculaire est l'utilisation d'un modèle insuffisant pour décrire efficacement la mécanique du patient. Pour contourner cette limitation, nous nous proposons de faire appel à un modèle général à même de décrire les caractéristiques mécaniques du système ventilatoire de divers patients. Dans un premier temps sera décrite la formalisation de ce modèle général adapté pour une identification des paramètres par la méthode RLM. Dans un deuxième temps sera décrite sa validation expérimentale sur un poumon mécanique artificiel.

2.4.1 Formalisation progressive de diverses propriétés mécaniques dans le modèle

Nous avons introduit progressivement différentes propriétés dans le modèle tout en préservant sa formulation linéaire.

- i) Le modèle initial est le **modèle de Kelvin modifié** pour s'appliquer à la ventilation mécanique [127, 152] :

$$P_{aw} = P_o + E \cdot V + R \cdot D$$

où P_{aw} est la pression dans les voies aériennes nécessaire pour imposer au système ventilatoire (d'élastance E et de résistance R et dans lequel la pression de fin d'expiration vaut P_o) un volume V et un débit D .

De façon plus générale, le modèle générique de Kelvin modifié peut s'écrire :

$$P_{aw} = P_o + f(V, D). \quad (1)$$

avec

$$f(V, D). = E \cdot V + R \cdot D. \quad (2)$$

- ii) L'introduction d'une hétérogénéité, à partir du modèle bi-compartmental d'Otis [137, 153-155] [156], conduit à l'apparition d'un terme en dérivée de pression $b \cdot P_{aw} \dot{\phi}$ et d'un autre en accélération $A \cdot D \dot{\phi}$:

$$P_{aw} = P_o + b \cdot P_{aw} \dot{\phi} + g(V, D, D \dot{\phi}) \quad (3)$$

avec

$$g(V, D, D \dot{\phi}) = E \cdot V + R \cdot D + A \cdot D \dot{\phi} \quad (4)$$

- iii) Pour tenir compte d'une dépendance des paramètres E , R et A du modèle au volume ou au débit [127, 157, 158], ceux-ci deviennent:

$$E = E_0 + E_v \cdot V; \quad (5)$$

$$R = R_0 + R_v \cdot V + R_d \cdot |D|; \quad (6)$$

$$A = A_0 + A_v * V + A_d * |D|; \quad (7)$$

Le modèle bi-compartimental (équations (3) et (4)) devint le modèle linéaire général 9P :

$$P_{aw} = P_0 + b * P_{aw\phi} + (E_0 + E_v * V) * V + (R_0 + R_v * V + R_d * |D|) * D + (A_0 + A_d * |D|) * D\phi \quad (8)$$

Les paramètres des modèles sont identifiés par la méthode de régression linéaire multiple (RLM) sur un cycle mécanique passif.

2.4.2 Validation et optimisation du modèle linéaire général (9P) sur un poumon mécanique

Validation préliminaire du modèle:

L'efficacité de ce modèle pour la description de la mécanique du système ventilatoire est évaluée par sa capacité à reproduire la pression mesurée dans le circuit d'un poumon physique ventilé en pression positive.

Le plan expérimental comporte un modèle physique de poumon (Michigan dual Adult TTL¹) à deux compartiments distincts (modèle physique correspondant au modèle de type Otis) et avec des résistances non-linéaires (avec une dépendance de la perte de charge au débit). La ventilation de ce poumon est réalisée en ventilation contrôlée (Horus σ TAEMA) avec un réglage du ventilateur choisi de telle sorte qu'il existe une hyperinflation dynamique signée par la présence d'un débit expiratoire non nul à la fin de l'exhalation. La pression (P_{aw}) et le débit (D) sont mesurés dans les voies aériennes au niveau du Y d'un circuit pneumatique conventionnel mais sans dispositif humidificateur. Les capteurs sont des capteurs de pression différentiels piézoélectriques (Honeywell) reliés à une pièce assurant la mesure de la pression latérale dans le circuit pour la pression et à un pneumotachographe pour le débit (Hamilton). Ces deux signaux sont directement numérisés à 164 Hz (MP100 Biopac) et sauvegardés sous cette forme pour ensuite être traités.

L'identification des paramètres puis la visualisation de l'ajustement entre la pression calculée par le modèle et la pression mesurée correspondante sont réalisés sur un même cycle mécanique avec le logiciel Matlab (Mathworks) (Figure 2-11). Les paramètres sont identifiés par la méthode de régression linéaire multiple et la pression est recalculée à partir du signal de débit (D), de son intégrale ou volume (V) et de sa dérivée première ou accélération ($D\phi$) à partir des paramètres précédemment identifiés. La qualité de l'ajustement est mesurée par Sigma^2 la somme des carrés des écarts entre la pression mesurée et la pression calculée sur l'ensemble du cycle. Sigma^2 mesure la capacité de description du système ventilatoire par le modèle choisi. Plus la valeur de Sigma^2 est faible, meilleure sera la description de la mécanique par le modèle.

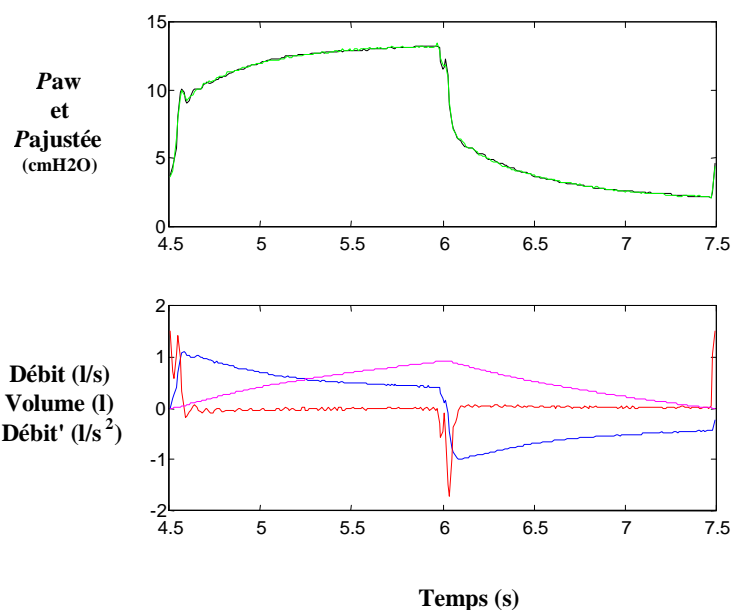


Figure 2-11 Ajustement de la pression mesurée par le modèle 9P ($\text{Sigma}^2 = 0,11 \text{ cmH}_2\text{O}^2$). Pour le modèle physique avec deux compartiments distincts, la pression calculée par le modèle ($P_{ajustée}$ en vert) et la pression mesurée (P_{aw} en noir) se superposent sur l'ensemble du cycle mécanique étudié.

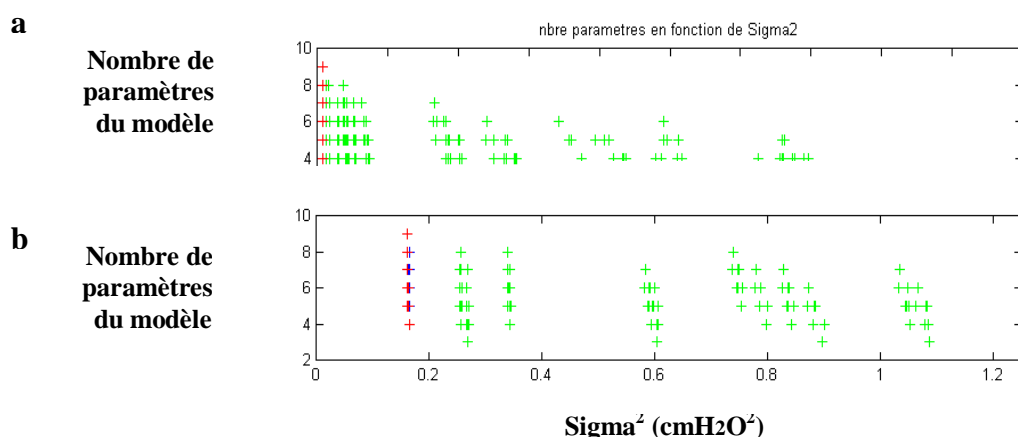
Recherche du modèle linéaire minimal (Optimisation)

Nous avons étudié l'évolution de la qualité de l'ajustement obtenue avec les différents sous-modèles dégradés de la forme linéaire originelle. Pour ce faire, l'ajustement a été calculé pour toutes les combinaisons possibles des sous modèles de 1 à 9 paramètres ($n=511$) pour un cycle entier mesuré sur un poumon mécanique bi-compartimental. Le modèle de départ est le modèle linéaire général avec 9 paramètres (équation (8)).

La figure 2-12a représente le graphe de la qualité de l'ajustement sur un cycle passif pour toutes les fonctions d'ajustement possibles avec les différentes combinaisons de 2 à 9 paramètres. Les valeurs des qualités d'ajustement se répartissent de façons hétérogènes avec une succession de groupes le long de l'axe des Sigma^2 . On peut considérer que seuls les modèles du groupe de gauche doivent être retenus en première intention, les qualités d'ajustement des autres sont mauvaises ($\text{Sigma}^2 > 2,0$). Dans ce groupe de gauche (Figure 2-12b) qui correspond aux plus faibles valeurs de Sigma^2 , il y a 15 combinaisons de paramètres qui donnent un résultat identique à 1% près à la plus petite valeur de Sigma^2 . Parmi les modèles de ce groupe, la fonction d'ajustement du groupe qui comporte le plus faible nombre de paramètres peut être considérée comme celle qui ne comporte que les paramètres indispensables. Ce sous-modèle équivalent, nécessaire pour décrire la mécanique du système physique, et qui comporte le moins de paramètres est le modèle qui comporte les paramètres P_0, E_0, R_0, R_d :

$$P_{aw} = P_0 + E_0 * V + (R_0 + R_d * |D|) * D \quad (9)$$

Ce modèle prend en compte à la fois la présence d'une auto-PEEP et la dépendance de la résistance au débit. Nous appellerons ce modèle **le modèle 4P**.



Figures 2-12 a et b Présentations graphiques de la performance de l'ajustement mesurée par Σ^2 sur un cycle mécanique passif avec la méthode RLM des différents sous modèles dérivés du modèle linéaire général à 9 paramètres. La figure 2-xx a) présente l'ensemble de la distribution, la figure 2-12b est un agrandissement de la figure 2-12a et montre la distribution lorsque $\Sigma^2 < 1,2$). L'ajustement n'est satisfaisant ($\Sigma^2 < 0,2$) que pour un nombre limité (15) de sous-modèles. Les sous modèles équivalents au modèle 9 paramètres pour un risque alpha de 5% et 1% sont en rouge et en bleu respectivement dans la figure. Parmi les modèles du groupe avec le Σ^2 le plus petit ($\Sigma^2 = 0,16$), il y a 15 combinaisons de paramètres qui donnent un résultat identique à 1% près à la plus petite valeur de Σ^2 . Parmi-ceux-ci, le modèle minimal, qui comporte les paramètres P_0 , E_0 , R_0 , R_d peut décrire à la fois la présence d'une auto-PEEP et la dépendance au débit de la résistance.

Le modèle linéaire général avec 9 paramètres (9P) possède un terme en dérivée de la pression, P_{aw} . Ce terme introduit une forme d'indétermination dans l'identification des paramètres par RLM. Nous avons vérifié que sa disparition n'entraîne aucune dégradation de la qualité d'ajustement. Le modèle à 9 paramètres a donc été simplifié sous la forme que nous appelons **Modèle linéaire général 8P**:

$$P_{aw} = P_0 + (E_0 + E_v * V) * V + (R_0 + R_v * V + R_d * |D|) * D + (A_0 + A_d * |D|) * D \dot{} \quad (10)$$

où P_0 est une estimation de la pression régnant dans les poumons à la fin de l'expiration, E_0 et E_v sont l'élastance du système respiratoire et sa dépendance au volume respectivement, R_0 , R_v et R_d sont les coefficients de la relation linéaire entre pression résistive et le débit et le volume du système respiratoire, A_0 et A_d sont les coefficients de la relation linéaire entre la pression « inertielle » et la première dérivé du débit.

2.5 Tests de faisabilité de la détection d'une demande inspiratoire par le modèle linéaire général (8P)

Deux études préliminaires nous ont permis de nous assurer de la faisabilité de la détection d'une activité inspiratoire par le calcul de la pression musculaire à partir du modèle linéaire général. L'une, expérimentale, est basée sur la perturbation manuelle de la course d'un soufflet d'un poumon mécanique ventilé, l'autre, clinique, teste la capacité de la méthode à détecter la reprise de l'activité respiratoire de patients au réveil de l'anesthésie.

2.5.1 Validation expérimentale de la détection d'une demande inspiratoire

Nous avons, dans cette première étude, évalué la capacité de la méthode de calcul de la pression musculaire à reconnaître une perturbation manuelle de la course d'un des soufflets d'un poumon physique à double compartiments (Michigan dual Adult TTL). L'intervention manuelle est censée simuler un effort (inspiratoire ou expiratoire). Le poumon physique est ventilé en mode ventilation contrôlée et l'opérateur exerce à chaque cycle, et pendant quelques cycles, un effort manuel sur l'un des soufflets du poumon mécanique pendant un temps inférieur à la durée du cycle. Le type d'effort varie d'une séquence à l'autre : freinage de la montée du soufflet (effort expiratoire en insufflation), freinage de sa descente (effort inspiratoire en exhalation), facilitation de la montée du soufflet (effort inspiratoire en insufflation), facilitation de la descente du soufflet (effort expiratoire en exhalation, combinaisons de ces efforts).

Détection :

La détection suit plusieurs étapes : l'identification des paramètres, le calcul de la pression musculaire et enfin la détection d'une activité :

- Les paramètres du modèle linéaire général sont identifiés par la méthode RLM sur un cycle mécanique non perturbé (ou passif) choisi manuellement, comme dans la méthode proposée par Yamada et col[99].
- La pression musculaire (P_{mus}) est ensuite estimée en continu par la différence entre la pression mesurée et la pression PRS calculée avec ce modèle identifié.
- Une activité est détectée dès que la valeur de la pression musculaire estimée est différente de zéro, supérieure en valeur absolue à 1 cmH₂O pendant plus de 0.1 secondes. La pression musculaire est alors transformée en présence ou absence d'activité inspiratoire ou expiratoire selon le signe de la pression musculaire, négative pour une inspiration et positive pour une expiration.

Evaluation

La détection par l'estimation de la pression musculaire est évaluée sur sa capacité à distinguer les périodes avec et sans perturbation manuelle de la course du poumon physique. Pour ce faire, le système est insufflé régulièrement par un ventilateur (Horus ó TAEMA) réglé en mode ventilation contrôlée. Ensuite, ce fonctionnement est entrecoupé de périodes où le fonctionnement est localement perturbé à chaque cycle et sur un nombre limité de cycles par une intervention manuelle additionnelle. L'objectif est de détecter une activité musculaire pendant les périodes perturbées et une absence d'activité en l'absence de toute perturbation. Une application informatique a été développée sous Matlab pour automatiser le calcul : choix

du cycle non perturbé pour l'identification des paramètres du modèle, présentation graphique des résultats de la détection d'une activité respiratoire pour confrontation avec les tracés expérimentaux. Un exemple d'écran de ce programme est donné ci-dessous (Figure 2-13). Pendant l'enregistrement de 3 minutes, plusieurs manœuvres ont été réalisées, l'analyse présentée est contrôlée sur une période pendant laquelle l'opérateur combine une facilitation de la montée du soufflet et une facilitation de sa descente (effort inspiratoire à l'insufflation et expiratoire à l'exhalation).

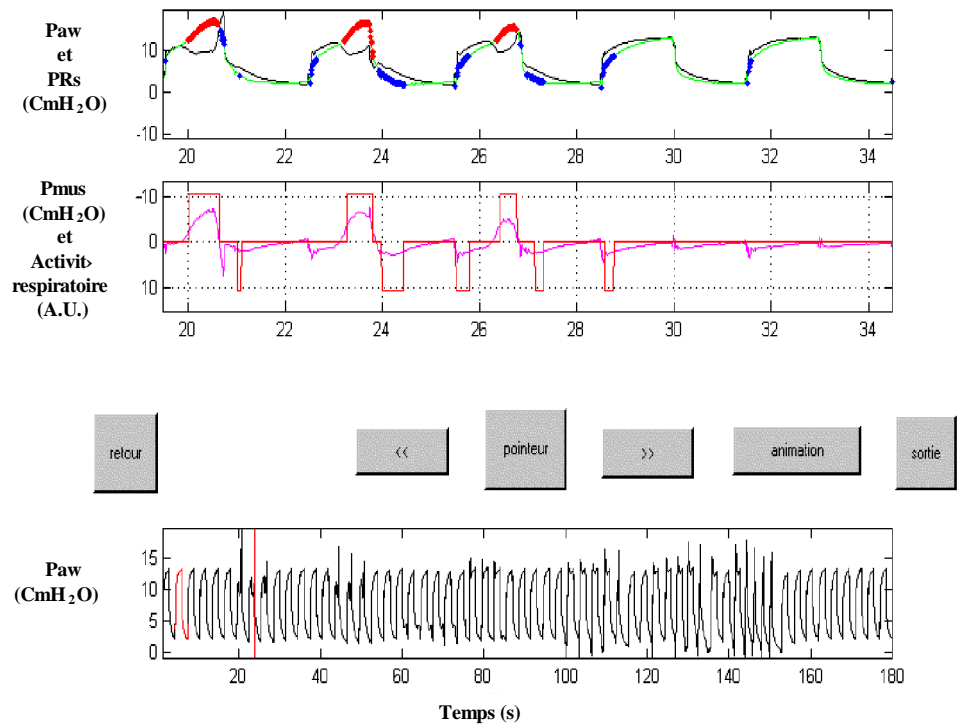


Figure 2-13 Application de l'estimation de la pression musculaire à la détection d'une perturbation mécanique additionnelle de la course d'un poumon test à double compartiments: La figure présente l'interface d'analyse développée sous Matlab. De haut en bas sont présentés :

- les signaux de pression, celle mesurée à l'Y (P_{aw} , ligne noire) et celle (PR_s , ligne verte), estimée par le modèle, qui oppose le système mécanique ventilatoire à la déformation imposée par le ventilateur et les « muscles respiratoires » ; lorsque l'écart entre les pressions mesurée et calculée (P_{aw} ó PR_s) dépasse 1 cmH₂O, la pression calculée est marquée par une croix rouge pour une différence négative et une croix bleue pour une différence positive ;
- les éléments caractéristiques de l'activité « musculaire », la pression musculaire (P_{aw} ó PR_s , ligne violette, échelle inversée) et l'activité respiratoire qui en est déduite (ligne rouge, activité inspiratoire (créneau vers le haut) ou expiratoire (créneau vers le bas) ou l'absence d'activité (valeur nulle)).
- les « boutons » permettant le contrôle du fonctionnement du logiciel d'analyse ;
- la pression mesurée pendant les 3 minutes de l'enregistrement.

Les paramètres du modèle sont identifiés sur un cycle mécanique non-perturbé choisi par l'utilisateur (repéré en rouge sur le tracé de la pression mesurée pendant les 3 minutes de l'enregistrement). La barre verticale rouge repère le centre de la zone étudiée dans les deux graphes supérieurs. Avec l'arrêt de la perturbation, la pression musculaire estimée redevient proche de zéro et plus aucune activité n'est détectée. Les croix bleues résiduelles en l'absence d'activité qui sont observées sur la partie initiale du dernier cycle représentent des valeurs de pression musculaire supérieure à 1 cmH₂O mais pendant moins de 0.1 secondes

Comme attendu, une perturbation mécanique additionnelle et ponctuelle est bien détectée par cette méthode et ce, quel que soit le type d'effort simulé.

Cette méthode a été utilisée par TAEMA pour la réalisation d'une étude de faisabilité de l'implémentation de la méthode de détection de l'activité inspiratoire dans un ventilateur afin de décrire le comportement respiratoire du patient en continu (C.F. Rapport VECU ó ANNEXE 4).

2.5.2 Validation clinique préliminaire de la détection d'une demande inspiratoire : détection de la reprise d'une activité musculaire post-anesthésique respiratoire lors du réveil d'anesthésie

L'estimation de la pression musculaire par le modèle est appliquée à la détection de la reprise de l'activité musculaire lors du réveil d'une anesthésie générale. Ici, le modèle linéaire général 8P est utilisé bien qu'il soit surdimensionné pour décrire la mécanique du système respiratoire de sujets normaux sous anesthésie générale. Les signaux de pression et de débit sont mesurés avec le même dispositif que précédemment, au niveau du Y du circuit patient.

Détection :

La détection suit les mêmes étapes d'identification des paramètres, de calcul de la pression musculaire et de détection de l'apparition d'une activité que précédemment :

- Les paramètres du modèle sont identifiés par la méthode RLM sur un cycle mécanique passif avant le réveil et avec une activité musculaire minimale du patient, selon l'appréciation du clinicien.
- La pression musculaire est ensuite estimée par la différence entre la pression mesurée et la pression PRS calculée.
- La reprise d'une activité musculaire est détectée dès que la valeur absolue de la pression musculaire est supérieure à un seuil qui prend en compte la qualité de l'ajustement pour le cycle mécanique passif choisi pour l'identification des paramètres (seuil fonction de Σ^2).

Evaluation :

La détection d'une reprise de l'activité musculaire respiratoire par l'estimation de la pression musculaire est comparée à celle détectée par l'expert clinicien.

Population :

Cette méthode de détection a été appliquée chez 9 sujets et confrontée à la détection clinique donnée par l'anesthésiste expert qui surveille le réveil de l'anesthésie. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur des enregistrements anonymés obtenus dans le cadre strict des protocoles clinique du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Grenoble.

Un exemple d'application du logiciel présenté plus haut chez un sujet est donné ci-dessous (Figure 2-14). La reprise de l'activité musculaire se traduit chez tous les patients par un

décrochement de la pression musculaire estimée. Celui-ci signe un changement des propriétés mécaniques du système ventilatoire avec un changement du tonus musculaire qui invalide les valeurs des paramètres du modèle précédemment identifiées. Il existe un écart permanent entre les pressions calculée et mesurée. Les variations de la pression musculaire observées après la reprise de l'activité tonique avec le réveil du patient ne représentent alors pas une activité respiratoire mais l'aggravation de l'erreur d'ajustement.

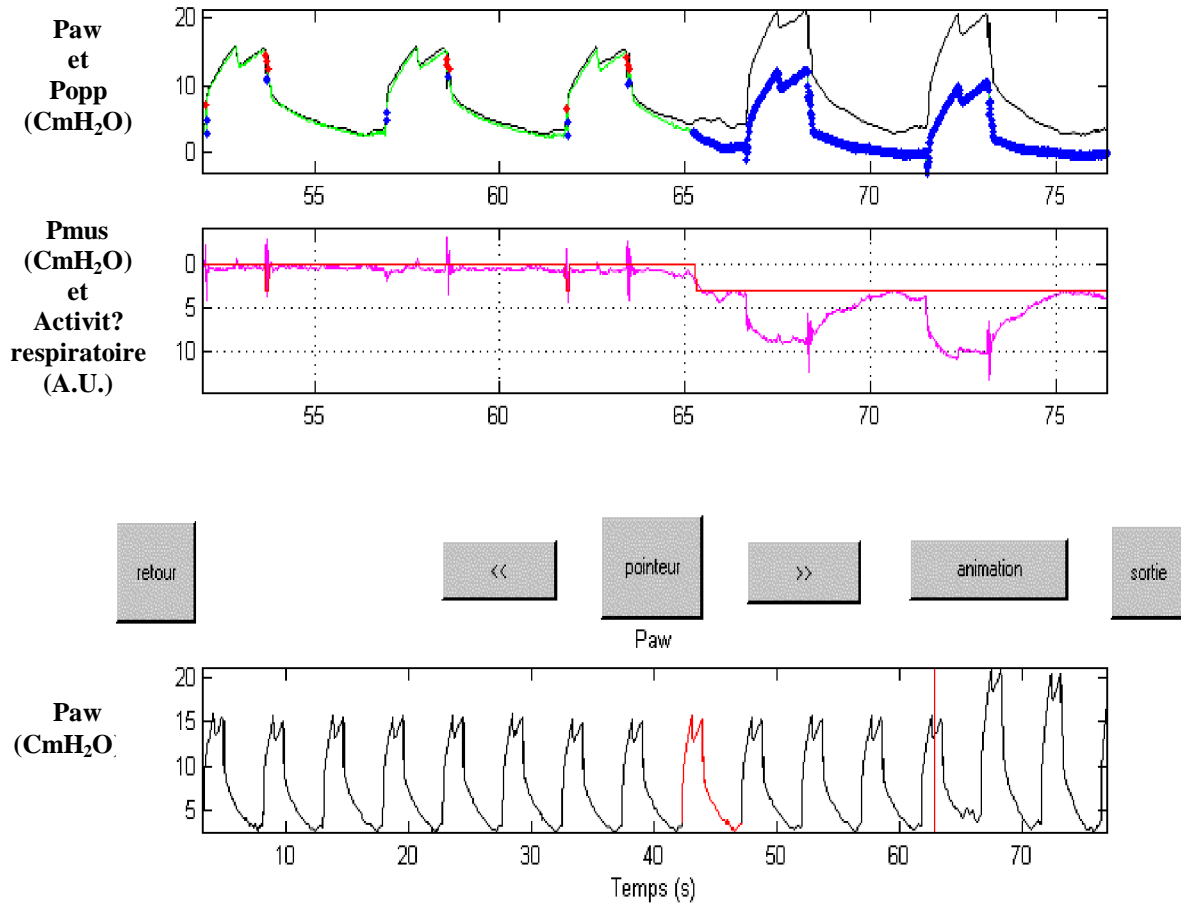


Figure 2-14 Détection de la reprise d'une activité musculaire avec le réveil de l'anesthésie. La présentation est similaire à celle de la figure 2-13 (interface Matlab). Le cartouche du bas indique le cycle mécanique sur lequel est identifié le modèle et le trait rouge le milieu de la zone affichée dans la partie haute de la figure. La reprise de l'activité musculaire se traduit par un décrochement de la pression musculaire estimée. Celui-ci signe un changement des propriétés mécaniques du système ventilatoire avec un changement du tonus musculaire qui invalide les valeurs des paramètres du modèle précédemment identifiées de telle sorte qu'il existe un écart entre la pression calculée et mesurée. Cette activité est détectée comme expiratoire avec des valeurs positives de la pression. Les variations phasiques de la pression musculaire observées après la reprise de l'activité tonique avec le réveil du patient ne représentent alors pas une activité respiratoire mais l'aggravation de l'erreur d'ajustement avec les variations de volumes insufflés.

Cette détection par l'estimation de la pression musculaire est strictement contemporaine (1 sujet) ou précède (8 sujets) la détection clinique du réveil musculaire par l'expert (ANNEXE 5). Ce qui est détecté, c'est un changement de la mécanique du système ventilatoire par la modification du tonus musculaire induit par le réveil du patient et non pas la reprise de l'activité musculaire respiratoire. Cette application démontre l'importance d'une réactualisation des paramètres du modèle mécanique avec l'évolution de l'état du système ventilatoire.

2.6 Méthode de réactualisation des paramètres du modèle pour la détection clinique d'une demande inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique

L'estimation de la pression musculaire à l'aide du modèle mécanique du système respiratoire passif est appliquée chez des patients stables sous ventilation partielle pour la détection de l'activité musculaire inspiratoire qui déclenche un cycle mécanique. Comme les patients étudiés n'ont pas une mécanique fortement altérée, la méthode de détection utilise dans cette étude le modèle de référence 4P. Cette étude a fait l'objet d'un article placé en annexe[95] (ANNEXE 6).

2.6.1 Population de validation

Cette étude est réalisée à partir de 9 enregistrements obtenus chez 6 patients stables en ventilation partielle, soit au total 219 cycles mécaniques déclenchés. Elle est rétrospective, sur des données anonymées obtenues dans le cadre strict des protocoles clinique et qui ont déjà fait l'objet d'une publication [159].

2.6.2 Détection

La détection suit les mêmes étapes d'identification des paramètres, de calcul de la pression musculaire et de détection de l'apparition d'une activité que précédemment :

- Les signaux de pression et de débit sont mesurés avec le même dispositif que précédemment, au niveau du Y du circuit patient.
- Le modèle mécanique du système ventilatoire passif utilisé est le **modèle 4P**.
- La différence avec ce qui précède est que les paramètres (P_0 , E , R_d et R_0) du modèle sont identifiés cycle par cycle à partir des signaux de pression et de débit mesurés à l'entrée des voies aériennes par une méthode des moindres carrés appliquée sur une partie du cycle. Cette partie retenue correspond aux zones du cycle où la probabilité d'occurrence d'une activité inspiratoire est la plus faible et où le modèle peut être identifié (Cf. figure 2-15). Sont donc exclus le tout début de l'insufflation, le passage de l'insufflation à l'exhalation et la fin du cycle lorsque celle-ci est caractérisée par une phase à débit nul.

Cette méthode de détection sera désignée par la suite par le terme « **méthode 4P** ».

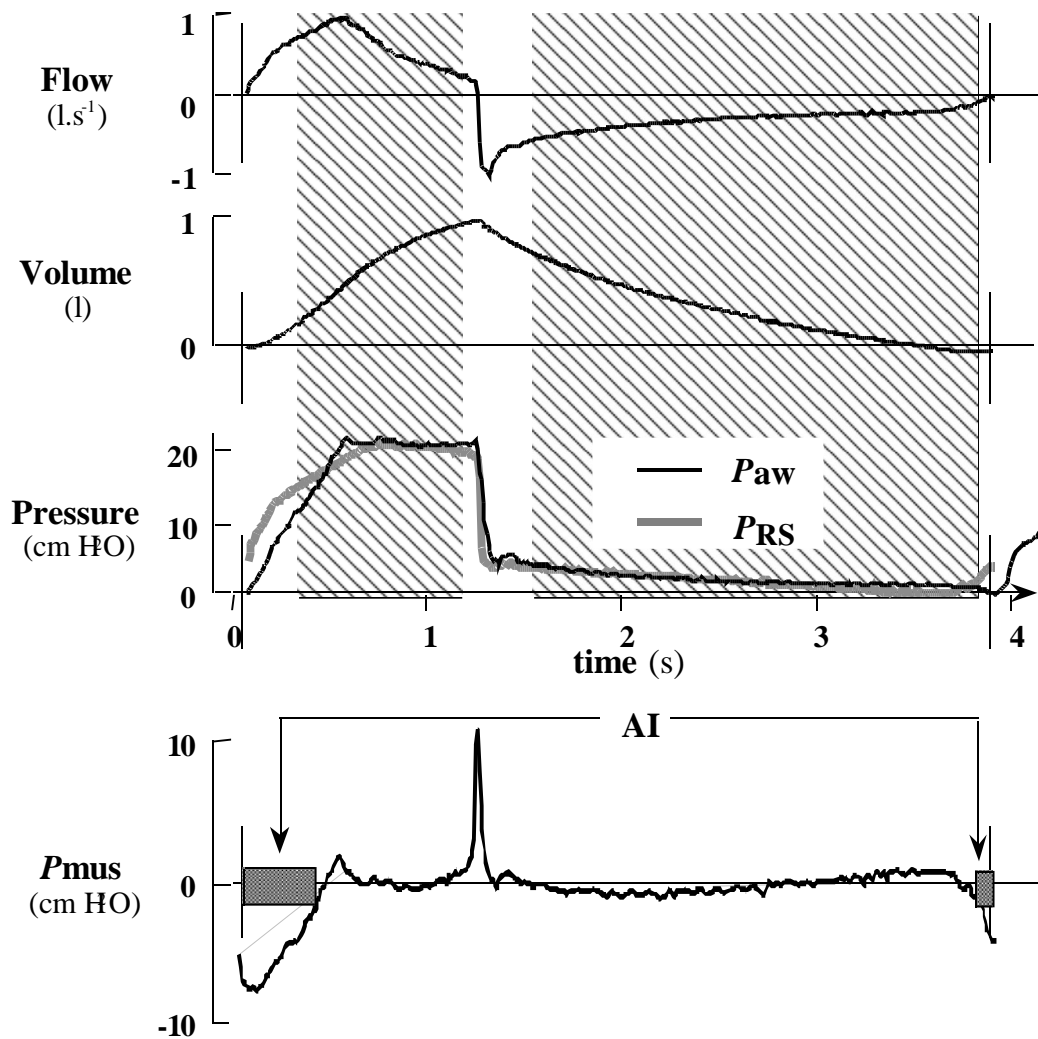


Figure 2-15 Illustration sur un cycle mécanique de la procédure de détection d'une activité inspiratoire (AI) par la nouvelle méthode. Les surfaces hachurées correspondent aux zones dans lesquelles les paramètres du modèle sont identifiés par la méthode des moindres carrés. Les lignes verticales délimitent le cycle mécanique. La pression calculée par le modèle (P_{RS}) est surimposée à la pression mesurée dans les voies aériennes (P_{aw}). La pression musculaire est la différence entre P_{RS} et P_{aw} . Le rectangle gris sur la courbe de pression musculaire indique la période où une activité inspiratoire est détectée ($P_{mus} < \text{seuil}$).

Le calcul ne nécessite aucune modification du régime ventilatoire du patient. Deux zones d'identification des paramètres, l'une pendant l'insufflation et l'autre pendant l'exhalation, sont donc définies au sein du cycle mécanique par les bornes suivantes (zones hachurées sur la figure 2-15):

- Début de Zone d'identification en insufflation ou proto-insufflation : 0,3 secondes après le début de l'insufflation.
 - Fin de Zone d'identification en insufflation ou télé-insufflation, 0,1 secondes avant la fin de l'insufflation.
 - Début de Zone d'identification en exhalation ou proto-exhalation, 0,3 secondes après le début de l'exhalation.
 - Fin de Zone d'identification en exhalation ou télé-exhalation, 0,1 secondes avant la fin de l'insufflation ou annulation du débit ($< 0.1 \text{ l/s}$).
- La pression musculaire ($P_{mus}(t)$) est ensuite estimée en continu par la différence entre la pression mesurée (P_{aw}) et la pression calculée (P_{RS}) pour chaque cycle

mécanique à partir du signal de débit et des valeurs des paramètres du modèle identifié dans le cycle

- Une activité inspiratoire (AI) est détectée dès que la valeur de la pression musculaire estimée est différente de zéro, inférieure à un seuil pendant plus de 0,2 secondes. La valeur de ce seuil est définie par rapport à la qualité de l'ajustement obtenue sur les zones d'identification des paramètres du modèle. Ce seuil est habituellement proche de - 1 cmH₂O.

2.6.3 Evaluation

Cette nouvelle détection non-invasive et automatique de l'activité inspiratoire déclenchante par le modèle est comparée à la détection invasive de référence par électromyographie et à la méthode originelle de détection de l'activité inspiratoire déclenchante par le modèle proposée par Yamada et col[99].

Le modèle utilisé par Yamada et col. est le modèle de Kelvin modifié à 3 paramètres (iPEEP, Ep et Rp).

La détection de référence est établie par la mesure de l'activité électromyographique du diaphragme par voie oesophagienne combinée à la mesure de la pression trans-diaphragmatique. La détection originelle de l'activité inspiratoire par le modèle de Yamada et col ne comporte pas de réactualisation de l'identification des paramètres à chaque cycle. Cette détection originelle utilise une identification unique et préalable des paramètres réalisée à l'occasion d'un épisode de ventilation exempt d'activité musculaire respiratoire.

Les résultats des deux méthodes de détection sont évalués

- sur leur capacité à détecter une activité inspiratoire déclenchante,
- en termes de cohérence physiologique des résultats :
Cette cohérence est mesurée par le calcul des délais (figure 2-16) entre les débuts et fins de l'activité inspiratoire détectés avec la méthode manuelle de référence et les méthodes de détection par le calcul de la pression musculaire:
 - Δ_{beg} : délai entre le début de l'activité de référence (IAref) et le début de l'activité détectée par le modèle (IA).
 - Δ_{end} : délai entre la fin de l'activité détectée par le modèle et la fin de l'activité de référence ;

La détection par le modèle étant, a priori, moins sensible, la durée de IA est inférieure à celle de IAref, et \hat{e}_{beg} est normalement négatif et \hat{e}_{end} , positif

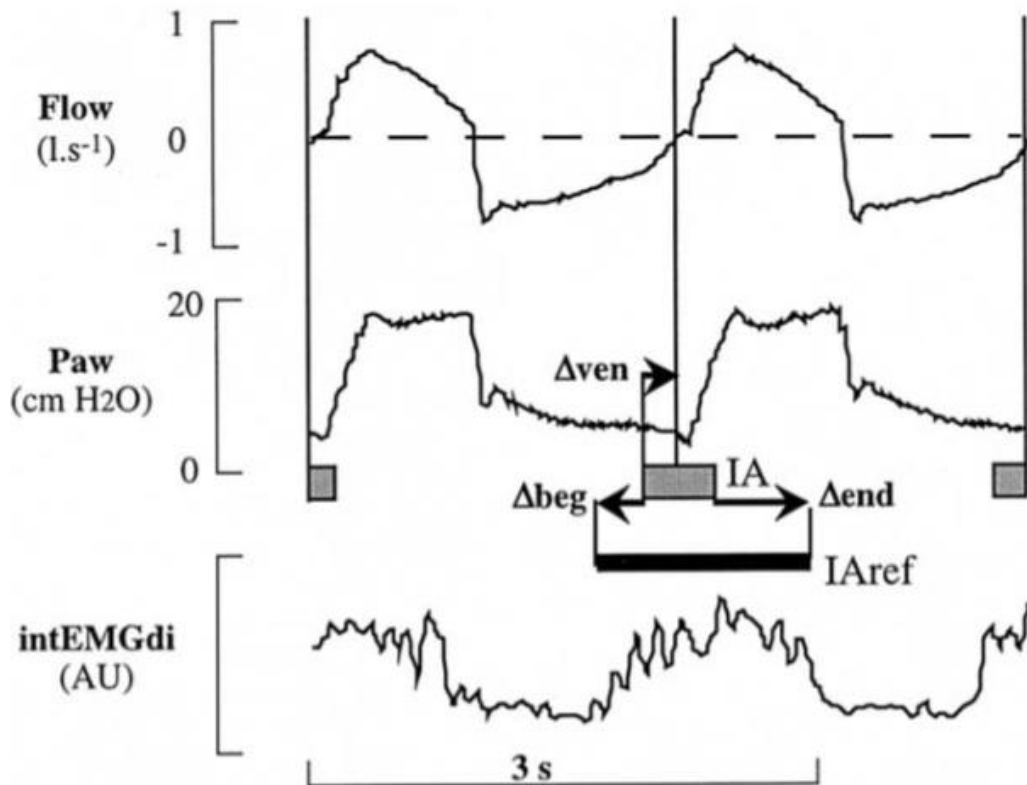


Figure 2-16 Définition des délais entre les début et fins de l'activité inspiratoire détectée avec la méthode manuelle de référence (I_{Aref}) celle détectée par le modèle (IA). Comme prévu, dans cet exemple la détection par le modèle est moins sensible, $IA < I_{Aref}$, \hat{e}_{beg} est négatif et \hat{e}_{end} , positif

- en comparant les valeurs estimées des paramètres des modèles :
La comparaison ne peut se faire a priori qu'entre $iPEEP$ et P_0 et entre E_p et P_0 ; pour comparer les estimations des résistances, nous avons calculé, dans le cas du modèle 4P, pour chaque cycle une résistance moyenne comme la moyenne des expressions $(R_d^* | D | + R_0)$.

2.7 Méthode pour la détection optimale d'une demande inspiratoire par le modèle linéaire général (8P)

L'objectif de cette étude est d'améliorer la méthode de détection de référence 4P afin de permettre une détection de l'activité inspiratoire à tous moments du cycle mécanique, quelle soit déclenchante d'un cycle mécanique ou non. Une amélioration est attendue par l'utilisation du modèle linéaire général (8P) qui compense les limitations du modèle 4P. En effet, outre les zones du cycle où la probabilité d'occurrence d'une activité inspiratoire est élevée comme au début d'une insufflation, la méthode 4P impose l'exclusion des zones du cycle où le modèle ne peut être identifié comme le passage de la fin d'insufflation à l'exhalation. De plus, ce modèle simple ne prend pas en compte les non-linéarités observées dans le comportement mécanique des systèmes respiratoires de certains patients. Le modèle 8P, capable de prendre en compte ces patients, est sensé permettre la description des phénomènes mécaniques du passage de l'insufflation à l'exhalation, ce qui permettrait une identification des paramètres du modèle sur l'ensemble du cycle à l'exclusion des zones où la probabilité d'occurrence d'une activité inspiratoire est élevée. Cependant, si cette zone d'identification est plus large, ses bornes doivent être correctement définies.

Dans cette partie, nous présentons la méthode suivie pour définir, pour chaque patient, les bornes optimales de cette zone d'identification, méthode basée sur la comparaison avec une détection invasive de référence.

2.7.1 Population

Cette étude est réalisée à partir des données de la population, déjà étudiée et décrite plus haut (cf. Tableau 2-1, Chapitre 2-3), de 15 patients difficiles à sevrer mais stables en ventilation partielle dont le comportement respiratoire est exploré par une mesure de la pression $\dot{\text{o}}$ sophagienne.

2.7.2 Zone d'identification du modèle linéaire général (méthode 8P)

La détection d'une activité inspiratoire par le calcul de la pression musculaire à l'aide du modèle linéaire général 8P utilise une nouvelle sélection de la zone d'identification dont les bornes doivent être identifiées (Figure 2-17). Cette zone d'identification, de durée inférieure à celle du cycle mécanique, est définie par les bornes suivantes:

- Début de Zone d'identification, un cours délai après le début de l'insufflation (délai proto-insufflation, PID).
- Fin de Zone d'identification, un cours délai avant la fin de l'exhalation (délai télé-exhalation, TED).

La figure 2-17 montre de façon purement visuelle qu'avec des bornes de la zone d'identification fixées de façon arbitraires (PID = 0,3 secondes et TED = 0,2 secondes), la méthode 8P donne de meilleurs résultats que la méthode de référence décrite plus haut (méthode 4P) : avec le modèle 8P (partie b), à droite de la figure), les variations de P_{mus} sont moins erratiques et les zones d'activité détectée sont devenues cohérentes avec le signal de pression $\dot{\text{o}}$ sophagienne. Ce résultat sera confirmé par la suite de façon quantitative par comparaison des performances de la méthode 4P avec celle utilisant modèle linéaire général et une zone d'identification optimale.

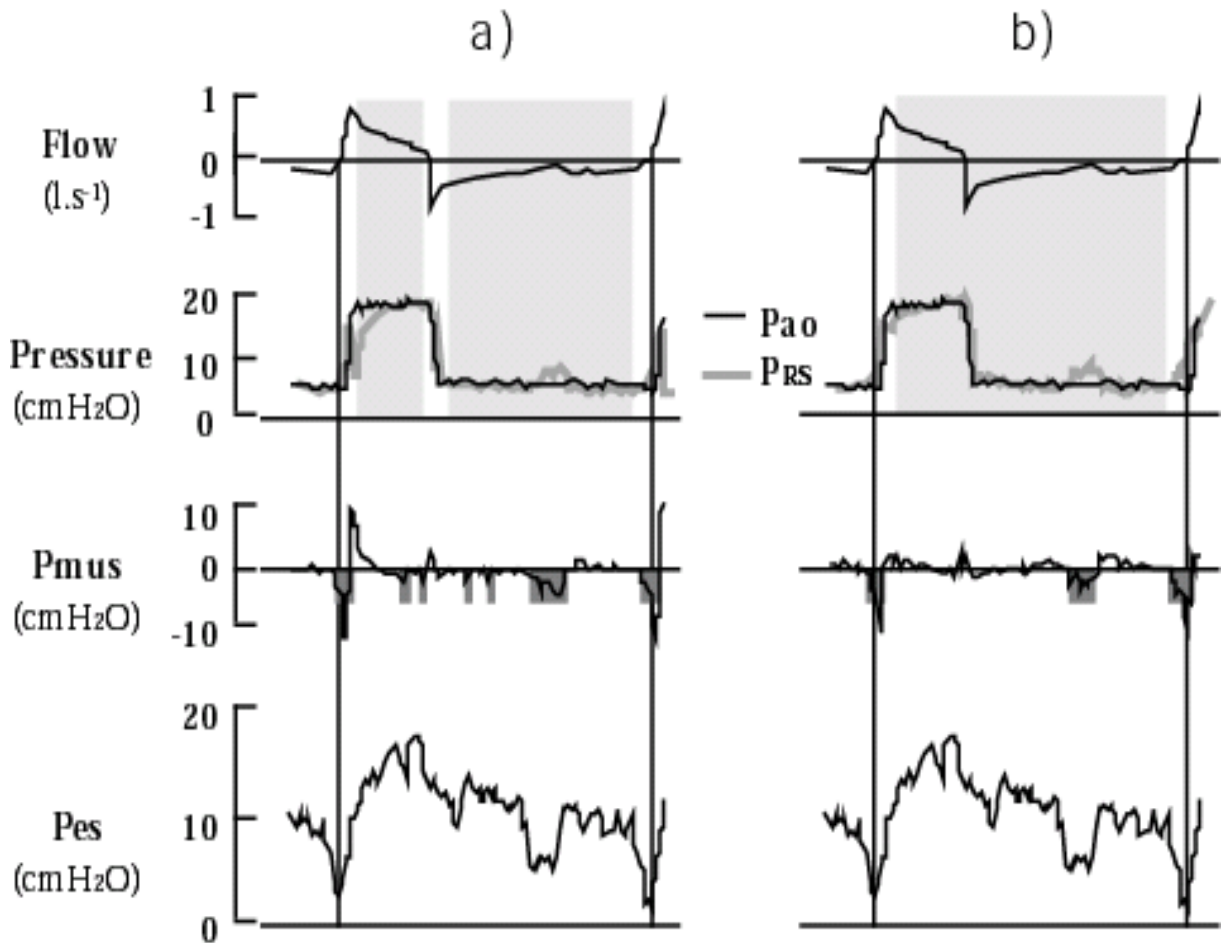


Figure 2-17 Illustration sur un cycle mécanique des deux procédures de détection non-invasive d'une activité inspiratoire (AI) par les modèles 4P (a) ou 8P (b). Les surfaces hachurées correspondent aux zones dans lesquelles les paramètres du modèle sont identifiés par la méthode des moindres carrés. Les lignes verticales délimitent le cycle mécanique. La pression calculée par le modèle (PRs) est surimposée à la pression mesurée dans les voies aériennes (Paw). La pression musculaire est la différence entre PRs et Pao. Le rectangle gris sur la courbe de pression musculaire indique la période où une activité inspiratoire est détectée ($P_{mus} < -1$ cmH₂O pendant au moins 0,2 secondes).

2.7.3 Mesure de la concordance de la détection non invasive avec la méthode invasive de référence

La détection de l'activité inspiratoire à partir de la pression musculaire reste inchangée: une activité inspiratoire (IA) est détectée dès que la valeur de la pression musculaire estimée est différente de zéro, inférieure à un seuil fixé à -1 cmH₂O pendant au moins 0.2 secondes. Une activité déclenchante (IAt) est définie par une activité inspiratoire dont le début est détecté avant le début de l'inflation et se termine après le début de l'inflation. Les activités non déclenchantes (IANt) regroupent toutes les autres activités inspiratoires détectées.

L'efficacité de la nouvelle méthode de détection sera mesurée par la concordance entre la détection non-invasive et la détection invasive établie à partir de mesures de pression intra-thoraciques. Ici, la détection de référence d'une activité inspiratoire (IAO) est établie à partir des signaux de pressions intra-thoraciques. Cette détection invasive présente l'avantage d'être une mesure plus globale et robuste de l'activité motrice. Il s'agit d'une lecture multimodale à

partir de la mesure de la pression œsophagienne qui est ensuite validée par la pression trans-diaphragmatique et le débit. De façon à garantir une meilleure qualité de la mesure de référence, la comparaison de la nouvelle méthode avec la détection invasive nœst ici qualifiée que sur les 20 premiers cycles des enregistrements. Cette période initiale de l'enregistrement est en effet une période où les critères de qualités des signaux ont été estimés suffisants par l'expert physiologiste pour débuter l'enregistrement.

La mesure de l'efficacité relative de la méthode de détection non-invasive par rapport à la détection de référence est réalisée par le calcul d'index de concordance. Ces index sont assimilables aux mesures de sensibilité et de spécificité d'un test à la réserve près que les réalisations des activités inspiratoires (IA) au cours du temps chez un même patient ne sont pas indépendantes. Pour cette raison, les termes de concordance sont utilisés ici. Ces index sont obtenus à partir des nombres de faux positifs, faux négatif, vrai positif et vrai négatif de la détection d'une activité inspiratoire par le modèle (IA) par rapport à la détection d'une activité inspiratoire de référence (IAO) :

- un vrai positif (TP) est une IA qui débute et se termine pendant une IAO,
- un vrai négatif (TN) est une absence de détection en absence d'IAO,
- un faux positif (FP) est une IA en absence d'IAO,
- un faux négatif (FN) est une absence d'IA en présence d'une IAO.

Trois index de concordance sont ensuite calculés :

- Concordance positive, $C_p = TP/(TP+FP)$.
- Concordance négative, $C_n = TN/(TN+FN)$.
- Concordance totale, $C = C_p + C_n$ ó1.

Cette mesure de concordance est réalisée pour l'ensemble des activités inspiratoires (IA) et pour les activités inspiratoires déclenchantes (IA_t) et non ó déclenchantes (IA_{nt}). Pour les activités inspiratoire déclenchantes (IA_t), si tous les cycles mécaniques sont déclenchés, la concordance négative ne peut pas être estimée et seule la concordance positive (C_{p_t}) est calculée ($TN = 0$ d'œ où $C_n = 0$). Pour les activités inspiratoire non-déclenchantes (IA_{nt}), si toutes les activités inspiratoire déclenchent un cycle mécanique (IAO_{nt} = 0), la concordance positive ne peut pas être estimée et seule la concordance négative ($C_{n_{nt}}$) sera calculée ($TP = 0$ d'œ où $C_p = 0$).

Les index de concordance, C, C_n, C_p, C_{n_{nt}} et C_{p_t} sont calculés pour chaque patient sur les vingt premiers cycles mécaniques de l'enregistrement

2.7.4 Méthode de détermination des bornes optimales de la zone d'identification

Pour déterminer les valeurs optimales des bornes de la zone d'identification de la méthode de détection 8P, les résultats de la détection pour différentes sélections de ces bornes sont comparés entre eux.

Pour chaque patient, les résultats de la détection sont calculés pour l'ensemble des combinaisons de valeurs de délais (TED et PID) échelonnées entre 0 et 0,5 s avec un pas de 0,05 s, soit 121 combinaisons de délais. Le résultat obtenu pour chaque doublet de valeur de délais est quantifié par les index de concordance. La combinaison de valeurs de délais qui fournit la meilleure concordance totale (TED_o et PID_o) définit la zone d'identification optimale pour chaque patient (Figure 2-18).

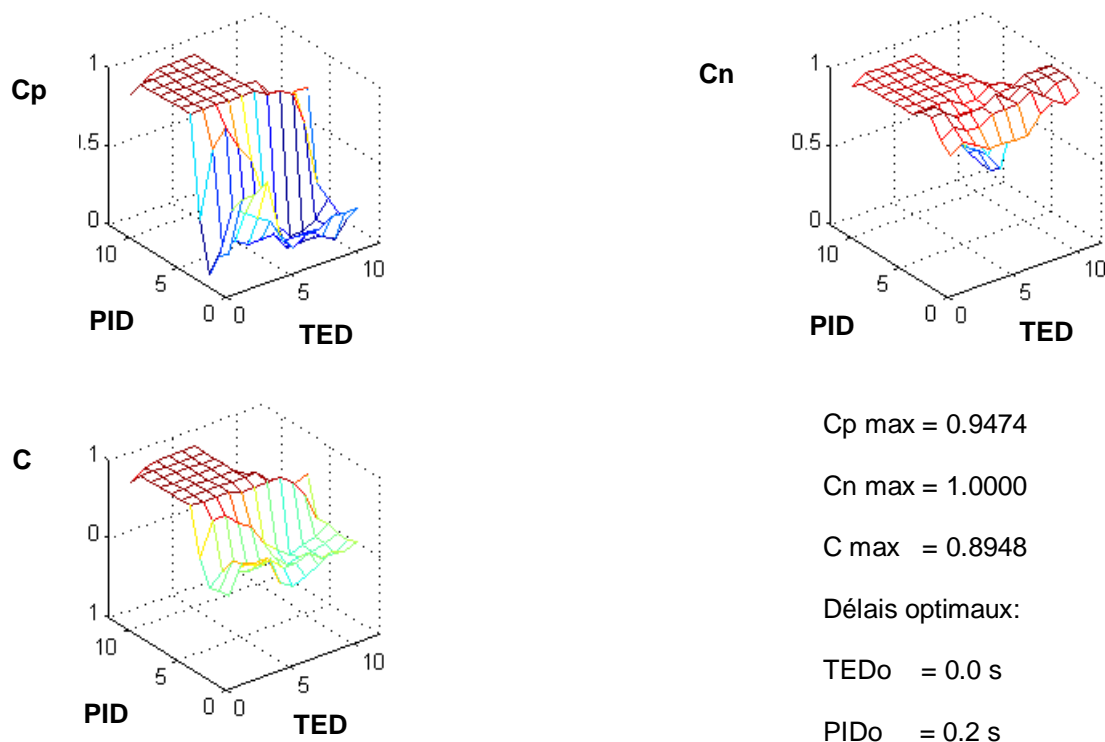


Figure 2-18 Représentation des résultats, pour un patient, de la détection calculée pour les 121 sélections de doublets de délais (TED, PID), bornes de l'intervalle d'identification dans le cycle. Les valeurs calculées des indices de concordance (C, Cn et Cp) sont représentées en fonction des délais exprimés en multiples de l'unité de base de 0.05 seconde. Les valeurs maximums C max, Cp max et Cn max sont données ainsi que les valeurs de délais de la zone de sélection optimale correspondante (TEDo et PIDo). Chez ce patient, pour toutes les sélections dont la valeur de PID est supérieure ou égale à 0.2 secondes (4 unités sur les graphiques) et celles de TED inférieure à 0,2 secondes (4 unités sur les graphiques), la détection est efficace avec des index de concordance proches de 0.9.

2.7.5 Evaluation de l'apport de cette nouvelle méthode de détection

L'utilisation d'un modèle à 8 paramètres au lieu de 4 apporte forcément une amélioration de l'ajustement du modèle aux données, d'autant plus que le modèle à 8 paramètres contient celui à 4. Cependant, il reste à prouver que la méthode utilisant le modèle linéaire général associé à un choix optimal de l'intervalle d'identification (méthode « optimale » ou 8P) est plus performante que la méthode précédente, basée sur un modèle à 4 paramètres identifié sur des intervalles fixés a priori. Nous avons donc comparé les résultats des deux méthodes par leur niveau de concordance avec la méthode invasive de référence. Les index de concordance de la détection d'activité inspiratoire par la méthode 4P ont été calculés sur les mêmes données.

Cependant, cette nouvelle méthode qui associe le modèle 8P et une nouvelle sélection de la zone d'identification des paramètres du modèle n'a d'intérêt que dans la mesure où la sélection de la zone d'identification optimale est automatisée de façon à s'adapter à chaque situation (mécanique et activité respiratoires du patient). La mise au point d'une automatisation de la détection par cette nouvelle méthode fait l'objet du chapitre suivant (2-8).

2.8 Méthode pour la détection automatique avec le modèle linéaire général (8P) : sélection adaptative de la zone d'identification optimale

L'objectif de ce chapitre est de proposer un algorithme adaptatif permettant d'identifier, pour chaque patient et sans intervention extérieure, les valeurs optimales des délais (TED et PID) de début et de fin de la zone d'identification des paramètres du modèle. Nous exposerons tout d'abord le raisonnement permettant de proposer que cet algorithme adaptatif utilise une situation particulière de référence pour identifier ces délais. Nous décrirons ensuite, la méthode suivie pour évaluer les performances de cet algorithme adaptatif.

2.8.1 La situation particulières de référence

La méthode 8P exposée dans le Chapitre 2-7 repose sur le postulat selon lequel il est suffisant d'exclure de la zone d'identification la période d'activité inspiratoire qui déclenche le cycle mécanique sous réserve que les bornes de cette zone puissent s'adapter aux changements du comportement respiratoire du patient. Ce postulat suppose que le gain de l'efficacité de la détection assuré par l'inclusion des zones à fort poids pour l'identification (transition insufflation-exhalation caractérisée par de fortes variations de débit et de pression) compense la dégradation de la qualité de l'identification introduite par la présence éventuelle d'une activité respiratoire dans la zone d'identification. Cette dégradation est d'ailleurs limitée dans la mesure où une activité inspiratoire au cours de l'insufflation, donc à plus haut volume, génère une pression mécanique plus faible qu'en fin d'exhalation.

Il paraît donc raisonnable de chercher tout d'abord à optimiser la zone d'identification du modèle pour la détection d'activités inspiratoires déclenchantes. Il est en effet indispensable de pouvoir détecter efficacement la plus forte activité musculaire avant de pouvoir prétendre détecter les plus faibles, situées au milieu du cycle et à plus haut volume. Ces activités qui déclenchent un cycle mécanique (IAt) peuvent être facilement détectées à partir des informations délivrées par le respirateur ou à partir de mesures non-invasives complémentaires comme la durée d'exhalation qui ne prend sa valeur maximale que pour les cycles non déclenchés. Nous avons donc choisi comme situation particulière de référence la période couvrant les 20 premiers cycles déclenchés de l'enregistrement sur chaque patient. C'est sur cette période, et avec cette information (cycles déclenchés) que l'algorithme va rechercher les valeurs de PID et TED permettant la détection de toutes les activités inspiratoires déclenchantes.

De plus, dans la situation particulière de la détection des activités déclenchantes, les deux bornes de la zone d'identification, PID et TED, ont un statut différent. Le premier délai, PID, reflète plus l'impact du réglage du débit initial d'insufflation du ventilateur que la chronologie entre l'inspiration et l'insufflation. Ce délai permet principalement d'exclure la période initiale de l'insufflation pendant laquelle la pression musculaire reste encore forte avant d'être réduite par la pressurisation du ventilateur. Il est donc plausible de lui donner une valeur fixe, indépendante du patient. Par contre, le deuxième délai, TED, lié à la chronologie entre l'inspiration et l'insufflation, dépend du comportement respiratoire du patient. C'est sur l'estimation de sa valeur que devra porter l'algorithme.

2.8.2 Description de l'algorithme proposé pour l'estimation automatique des bornes de la zone d'identification (algorithme « adaptatif »)

L'algorithme adaptatif nécessite de disposer d'une indication sur le déclenchement ou non des cycles mécaniques. Une telle information peut être fournie par le ventilateur lui-même ou extraite à partir d'une mesure complémentaire de l'activité inspiratoire ou une analyse du débit comme c'est le cas dans cette étude.

- la valeur du délai PIDt est fixée comme la valeur moyenne plus un écartype des PIDo mesurés dans cette population ;
- pour chaque patient, et chaque valeur du délai TED échelonnée entre 0 et 0,5 s avec un pas de 0,05 s, la détection des activités déclenchantes (AI_t) est qualifiée par sa concordance positive (Chapitre 2.7). La plus faible valeur de délai TED qui fournit la meilleure concordance positive totale pour la détection des AI_t des 20 premiers cycles mécaniques déclenchés de l'enregistrement est le délai TED_t (estimateur de TEDo pour ce patient).

La méthode de détection utilisant le modèle 8P et cet algorithme adaptatif sera dénommée « méthode automatique », par opposition à la méthode optimale utilisant les délais optimaux TEDo et PIDo obtenus par les indices de concordance avec une méthode de détection « invasive ».

2.8.3 Population de validation

Cette étude est réalisée dans la même population de 15 patients difficiles à sevrer mais stables en ventilation partielle dont le comportement respiratoire est exploré par une mesure de la pression δ sophagienne déjà étudiée et décrite plus haut (C.F. Chapitre 2-3, tableau 2-1).

2.8.4 Méthode de vérification des hypothèses utilisées pour la construction de l'algorithme adaptatif

Les deux hypothèses sur lesquelles nous nous sommes basés pour élaborer l'algorithme d'estimation automatique des bornes de la zone d'identification (« algorithme adaptatif ») peuvent être résumées de la façon suivante :

- 1) il est suffisant d'optimiser la zone d'identification pour la détection des activités inspiratoires qui déclenchent les cycles mécaniques, et
- 2) seule une borne de cette zone est liée à la chronologie entre l'inspiration et l'insufflation, la borne TED.

La vérification de la première hypothèse nécessitera la comparaison entre les délais (TED_t et PID_t) obtenus par l'algorithme (nécessaires pour assurer une détection optimale des seules activités déclenchantes) et les délais optimaux de définition de la zone d'identification des paramètres du modèle 8P (TEDo et PIDo) obtenus par la méthode décrite dans le chapitre précédent (2-7). La représentation de Bland et Altman sera utilisée pour évaluer si le délai particulier de définition de la zone d'identification des paramètres du modèle 8P pour la détection des activités inspiratoires déclenchantes (TED_t) peut se substituer au délai optimal défini pour la détection de l'ensemble des activités dans le cycle mécanique (TEDo)[160].

La vérification de la deuxième hypothèse sera faite à l'aide de la mesure, à partir de la pression δ sophagienne, des délais « physiologiques », Δ beg, le délai entre le début de

l'activité inspiratoire à sophagienne et le début de l'insufflation, et Δ_{inf} , le délai entre le début de l'insufflation et la fin de l'activité inspiratoire à sophagienne. Nous étudierons la relation entre ces délais physiologiques (Δ_{beg} et Δ_{inf} moyens sur les 20 cycles déclenchés) et les délais optimaux (TEDo et PIDo).

2.8.5 Méthode d'évaluation du coût en efficacité de l'algorithme adaptatif

La perte d'efficacité de la détection par la méthode automatique utilisant l'algorithme adaptatif sera évaluée par la comparaison de l'index de concordance de cette détection automatique avec celui de la détection par la méthode optimale 8P. Les index de concordance entre les détections non-invasive (automatique et optimale) et la méthode invasive de référence sont calculés selon la méthode décrite plus haut pour chaque patient sur l'ensemble de chaque enregistrement de 30 minutes (Paragraphe 2.7.2). La représentation de Bland et Altman est ensuite utilisée pour évaluer si la sélection adaptative peut avantageusement remplacer l'ancienne sélection optimale statique.

2.9 Méthode de validation clinique par rapport aux sEMG, application à la surveillance

L'application clinique du score de désynchronisation QI impose que son calcul soit automatique et qu'il soit construit à partir de mesures non-invasives. La méthode automatique de détection des activités inspiratoires proposée ci-dessus (paragraphe 2-8) permet un tel calcul automatique.

Afin d'évaluer dans quelle mesure cet outil est suffisamment performant pour calculer un score de désynchronisation QI cliniquement valide, le score QI obtenu à partir de la pression musculaire estimée automatiquement sera calculé ainsi que le même score QI obtenu manuellement par un expert à partir des signaux EMG de surface (sEMG), pression et débit (score manuel de référence). Le score automatique sera alors comparé au score manuel de référence afin d'évaluer dans quelle mesure l'automatisation du calcul peut se substituer au calcul de référence manuel. De plus, afin d'analyser le rapport de la nouvelle méthode d'estimation de la pression musculaire sur le calcul du score de désynchronisation, les deux outils de détection proposés dans la présente étude (« méthode 4P » et « méthode automatique ») seront évalués. Ces deux outils se distinguent par la complexité du modèle du système respiratoire sous-jacent et l'identification de ses paramètres. La comparaison des valeurs du score QI « 4P » ou « automatique » aux valeurs du score manuel de référence permettra d'établir éventuellement que l'un de ces calculs peut remplacer le calcul manuel de référence. Par ailleurs, les évolutions locales des scores en réponse à des modifications locales des réglages du ventilateur responsables d'une modification de l'interaction seront comparées visuellement.

2.9.1 Population de validation

Cette étude porte sur 16 enregistrements continus de durée variable (entre 5 à 20 minutes) obtenus chez 7 NON 6 patients (Tableau 2-2). Il s'agit d'enregistrements extraits d'une base de données et choisis en raison de la qualité de la caractérisation de l'activité inspiratoire à partir du signal sEMG et par l'existence de modifications locales de l'interaction patient-ventilateur. Ces enregistrements sont réalisés dans le cadre strict des protocoles cliniques et en particulier après information et consentement des patients ou à défaut de leurs proches (Projet de recherche « Non-invasive evaluation of anesthesia and intensive care related ventilatory disorder » évalué et approuvé par le « Comité d'Évaluation de l'Éthique des projets de recherche biomédicale (CEERB) du GHU Nord »). Ces patients sont hospitalisés dans le département d'anesthésie et réanimation chirurgicale à l'Hôpital Lariboisière à Paris et sont en cours de sevrage de la ventilation mécanique sous assistance partielle dans les suites d'une défaillance d'origine extra-pulmonaire. Ils n'ont pas d'altération de la mécanique de leur système respiratoire mais ont un comportement respiratoire modifié ponctuellement par les changements de réglage de l'assistance (variations du niveau d'aide ou mesure de pression inspiratoire maximale par la technique d'occlusion). Les différents enregistrements obtenus sur le même patient correspondent a priori à des comportements différents qui sont facilement caractérisés sur les signaux sEMG.

Patient n°	Sexe	Age (an)	Pathologie sous-jacente	Durée de séjour total en Réanimation (jour)	Cause potentielle de la difficulté de sevrage	Evolution
1	M	53	Hématome intra-cérébral	26	Hémiplégie, troubles de déglutition;	Trachéotomie
2	M	61	Traumatisme crânien grave	25	Hémiplégie droite ó aphasie ó trouble de vigilance	Sevrage
3	M	43	Hydrocéphalie congénitale	29	Tétraplégie spastique, dysfonction de valve	Sevrage
4	M	50	Traumatisme crânien grave	22	Troubles de vigilance	Sevrage
5*	M	25	Cellulite cervicale	25	Intoxication/surdosage en neuroleptiques	Sevrage
6	M	38	Chordome cervical	88	Tétraplégie C4 ó C5	Trachéotomie

Tableau 2-2 Description de la population étudiée : Trachéotomie = Ventilation intermittente invasive par trachéotomie; Sevrage = absence d'assistance mécanique respiratoire; * patient exploré à deux reprises.

2.9.2 Calcul des scores de désynchronisation

Pour les trois méthodes de détection des activités inspiratoires (manuelle, 4P, automatique), le calcul du score QI est réalisé conformément à la méthode décrite au paragraphe 2.3.5 pour quantifier l'accord entre le patient et sa machine sur le seul critère du déclenchement de l'insufflation mécanique. Il repose sur l'identification des différents événements marqueurs d'intérêt: activité inspiratoire non déclenchante d'une insufflation, activité inspiratoire déclenchante d'une insufflation, insufflation auto-déclenchée.

Les définitions des activités inspiratoires détectées à partir de la pression musculaire, déclenchantes ou non, sont celles décrites plus haut (paragraphe 2.6.2) : une pression musculaire inférieure à -1 cmH₂O pendant plus de 0,2 seconde est considérée comme une activité inspiratoire, une activité déclenchante (IAt) est définie par une activité inspiratoire dont le début est détecté avant le début de l'inflation et se termine après le début de l'inflation et les activités non-déclenchantes (IAnt) regroupent toutes les autres activités inspiratoires détectées. Cette classification des événements marqueurs est automatisée pour le calcul des scores « 4P » ou « automatique » (programme Matlab ó Mathworks) alors qu'elle reste manuelle pour le calcul du score de référence à partir de la lecture des sEMG.

La lecture des sEMG, combinée à celle des signaux de pression et de débit digitalisés (1600 Hz) et enregistrés (système MP100 et logiciel Acqknowledge 7.3 ó Biopac) permet d'identifier manuellement les activités inspiratoires. Pour faciliter cette lecture, un filtre passe bande est appliqué pour éliminer l'activité 50 Hz sur le signal sEMG : L'activité inspiratoire est donnée par la bouffée d'activité électrique inspiratoire dont la position par rapport au débit d'inflation permet la caractérisation des événements marqueurs avec les mêmes règles que celles utilisées pour la pression musculaire.

Partie 3. Résultats

3.1 Validation de l'organisation proposée

Cette validation s'est faite en deux étapes

- 1) A partir d'un modèle d'oscillateur non-linéaire spécifiquement développé pour l'étude des phénomènes d'entraînement et une voie de communication parfaite entre l'oscillateur respiratoire et le ventilateur en mode PAV, nous avons réalisé l'analyse des dynamiques du système {patient, ventilateur} tel que décrit par le système d'équations différentielles et mis en évidence l'existence de paramètres clefs de la stabilité du système .
- 2) Un deuxième modèle constitué de deux oscillateurs, réduits à des moteurs Booléens en fonctionnement autonome ou perturbé, reliés par une voie de communication imparfaite, nous permet de simuler les différentes situations cliniques d'Interaction Patient-Ventilateur et de proposer une typologie de l'Interactions Patient-Ventilateur.

3.1.1 Analyse de la stabilité du système {oscillateur respiratoire, ventilation mécanique} [135]

A partir d'un modèle d'oscillateur non-linéaire spécifiquement développé pour l'étude des phénomènes d'entraînement, l'organisation minimale permet l'analyse des dynamiques du système {patient, ventilateur} par un modèle continu décrit par un système d'équations différentielles (C.F. Chapitre 2.1.2). Ce modèle permet l'analyse des paramètres clefs de la stabilité de l'activité respiratoire dans le cas particulier où la communication entre le patient et le ventilateur est parfaite, les deux objets actifs sont alors couplés. Cette étude qui a fait l'objet d'une publication [135] est présentée en ANNEXE 2.

L'analyse de la stabilité du système d'équations différentielles par l'étude des valeurs propres de la matrice jacobienne du système montre qu'il existe trois régimes de fonctionnement en fonction des valeurs de deux paramètres pertinents, α et β avec $\alpha = A*B/(R(1-\gamma))$ et $\beta = E/R$ (Figure 3-1). Le premier paramètre (α) est proportionnel au coefficient de transformation de l'activité neurale en pression musculaire (B), à l'intensité de l'afférence vagale (A) et inversement proportionnel au gain réglé du mode PAV (γ). L'autre paramètre ($\beta = E/R$) est inversement proportionnel à la constante de temps mécanique du système respiratoire passif. Trois dynamiques sont observables : 1) une première où le système diverge, les variables x et y tendant vers l'infini; 2) une où le système converge vers un point fixe stable, c'est-à-dire un arrêt respiratoire ; 3) une dernière où le système n'a pas de point fixe stable et converge vers un cycle limite avec une activité oscillatoire caractéristique d'une respiration stable.

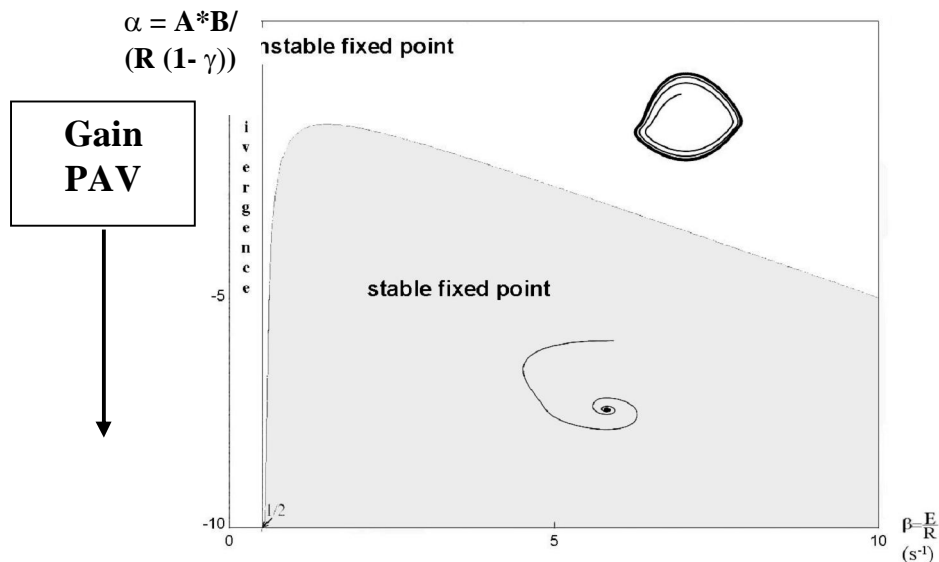


Figure 3-1 Représentation des domaines de paramètres pour lesquels on observe divers comportements du système simulé : L'ensemble du domaine possible est un quart de plan défini par deux variables $\alpha = A*B/(R(1 - \gamma)) < 0$ et $\beta = E/R > 0$. Si $\beta < 0,5$, le système diverge ; pour $\beta > 0,5$, le quart de plan se divise en deux zones : pour des valeurs très négatives de α (valeurs élevées de γ le gain de la PAV), le système converge vers un point fixe (arrêt respiratoire); pour des valeurs de α plus proches de zéro, le système n'a pas de point fixe stable et converge vers un cycle limite avec une activité oscillatoire.

A partir de ce modèle, il est possible de décrire un chemin vers une déstabilisation de l'oscillateur non-linéaire par la PAV. L'application d'une assistance proportionnelle (PAV) correspond dans le modèle à une valeur non nulle de γ et l'augmentation de γ déplace le point représentatif du système dans l'espace des phases (α, β) vers le bas. Ce déplacement fait passer le point (α, β) de la région avec cycle limite (activité oscillante) vers la région avec point fixe attractif. Au total, l'assistance amortit le système d'autant plus que le niveau d'assistance est élevé avec une diminution paradoxale du volume courant mobilisé à haut niveau d'assistance et, à l'extrême, l'apparition d'apnées. L'augmentation de l'assistance transforme la dynamique « physiologique » du CPG en une dynamique « pathologique » avec un amortissement de la ventilation et apnées.

Au total, avec une dynamique donnée par un oscillateur non linéaire, la structure simple qui se limite à deux objets actifs agissant sur un objet passif apparaît suffisante pour simuler la disparition de la ventilation telle qu'elle est observée en clinique dans certaines conditions.

3.1.2 Etude d'une typologie de l'Interaction Patient-Ventilateur.

Avec l'organisation minimale proposée, la caractérisation de la qualité de la voie de communication et la caractérisation du mode de fonctionnement de chaque objet actif, en mode autonome ou perturbé permet de formaliser des situations d'entraînement, de domination et d'interaction à partir de la dynamique simulée par des oscillateurs Booléens.

Simulation de dynamiques observées en clinique par le modèle basé sur l'organisation proposée et construit à partir d'oscillateurs Booléens :

Un choix approprié des règles de transition permet en effet de simuler des dynamiques qualitativement similaires à celles observées en clinique. Dans la figure ci-dessous (Figure 3-2), sont figurés les états discrets correspondant aux "moteurs booléens" du patient et du ventilateur pour un exemple clinique une simulation obtenue avec le choix de paramètre ad hoc.

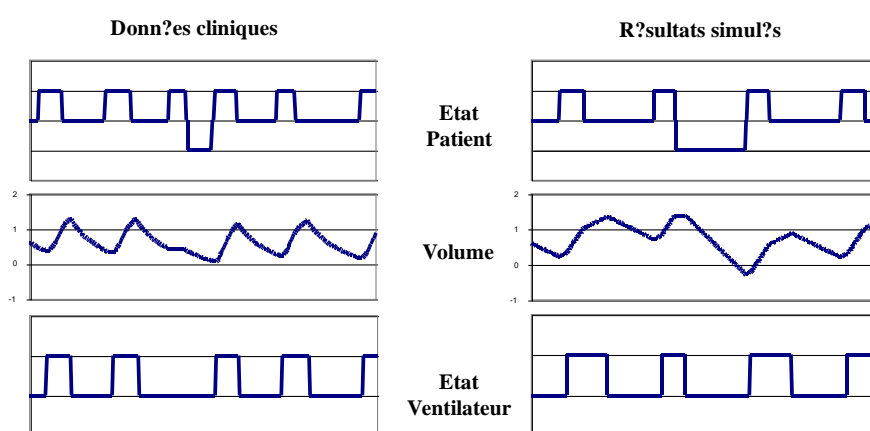


Figure 3-2 Exemple clinique illustrant le recrutement d'une expiration active caractérisé par une diminution du volume pulmonaire du patient au dessous du niveau moyen de fin de cycle mécanique. De haut en bas : état du patient (1 = inspiration ; 0 = expiration passive, -1= expiration active) ; Volume pulmonaire ; état du ventilateur (1= insufflation ; 0= exhalation) Gauche : Signal de volume mesuré chez un patient sous assistance mécanique en mode de ventilation contrôlée assistée avec les états Patient et Ventilateur) correspondants. Droite : Données simulées par un choix approprié des paramètres du modèle (règles: le ventilateur est déclenché par l'inspiration du patient, l'expiration active est déclenchée par le franchissement d'un volume seuil).

Proposition d'une typologie des relations entre le patient et le ventilateur à partir des dynamiques simulées pour divers modes de fonctionnement des moteurs booléens et différentes qualités de transmission

Les Figures 3-3 à 3-7 montrent les données simulées (volume mobilisé, états respiratoires (Etat Patient), états du ventilateur) d'un patient sous assistance mécanique en mode de ventilation contrôlée assistée avec les modes de déclenchement des cycles mécaniques (Etat Ventilateur et Trigger) correspondants. L'analyse des différentes dynamiques simulées permet de définir ce qu'est une Interaction et de proposer une typologie selon le mode de fonctionnement des deux moteurs, autonome ou non, et la qualité de la transmission de l'action d'un moteur sur l'autre:

- Le mode de fonctionnement des moteurs : le fonctionnement sur un mode autonome des deux moteurs signe une absence de relation (Figure 3-6), le fonctionnement sur le mode autonome d'un des deux moteurs signe une « Domination » (figure 3-3) et le fonctionnement des deux moteurs sur un mode perturbé correspond à une « Interaction » (Figure 3-4 ; 3-5 ; 3-7). Dans ces dernières dynamiques, c'est la présence d'une expiration active et d'un déclenchement du cycle mécanique qui signifient que le fonctionnement des deux générateurs Patient et Ventilateur ne sont plus dans un mode autonome.
- Le niveau de couplage : la qualité de la transmission de l'action d'un moteur sur l'autre permet de qualifier le niveau d'échange d'information entre les deux moteurs ou de couplage entre les deux moteurs. Lorsque cette transmission est parfaite, toutes les actions d'un moteur affectent le fonctionnement de l'autre et alors le couplage est fort. Il est faible dans le cas inverse. Selon que la qualité de la transmission de l'action d'un moteur sur l'autre est parfaite ou non, deux types de situations peuvent ainsi être distinguées : En cas de « Domination », un couplage fort définit un « Asservissement » (figure 3-3) alors qui s'agira d'un « Entraînement » dans le cas contraire. De même en cas « Interaction », les deux situations de couplage peuvent être identifiées, fort (figures 3-4 et 3-5) ou faible (figure 3-7). Si un effet de délai entre les activités des différents moteurs est introduit, cette « Interaction » avec un couplage faible définit alors une « synchronisation » avec un équilibre dynamique entre les deux activités.

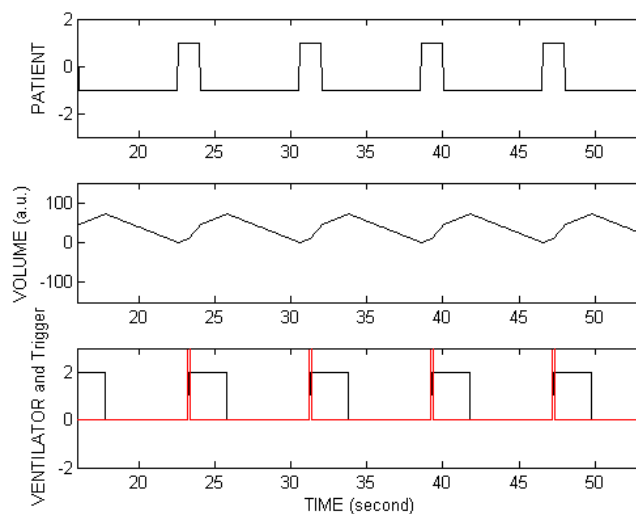


Figure 3-3 Simulation d'une « Domination » du ventilateur par le patient, de type « Asservissement ». Les conventions de représentation sont identiques à celles de la figure 3-2 ; en supplément, le déclenchement du ventilateur est indiqué par le signal rouge qui passe transitoirement par la valeur 3. Le moteur Patient fonctionne sur son mode autonome et toutes les activités du moteur Patient perturbent le moteur Ventilateur, elles déclenchent les débits d'insufflation.

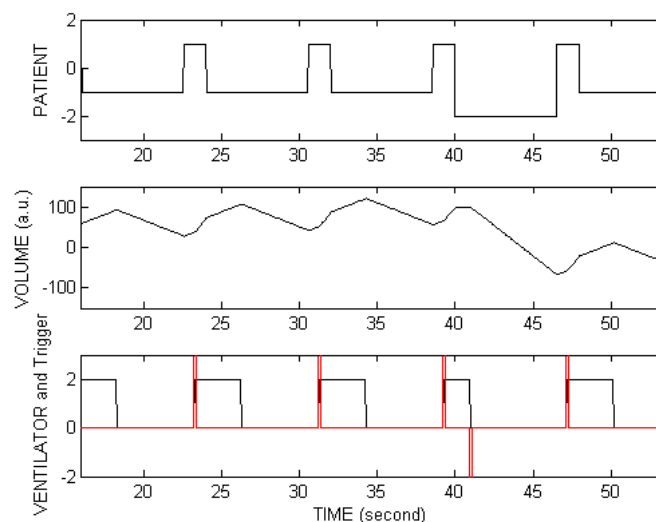


Figure 3-4 Simulation d'une « Interaction » avec un couplage fort prépondérant du ventilateur par le patient.

(Même présentation que sur la figure 3-3). Ici la fin d'insufflation qui est activement déclenchée par une activité expiratoire du Patient est indiquée par un passage transitoire à la valeur -2 du signal rouge. Ni le moteur Patient, ni le moteur Ventilateur ne fonctionnent sur leur mode autonome : chaque activité du moteur Patient détermine une transition du moteur Ventilateur avec, pour le patient, le déclenchement d'une expiration active.

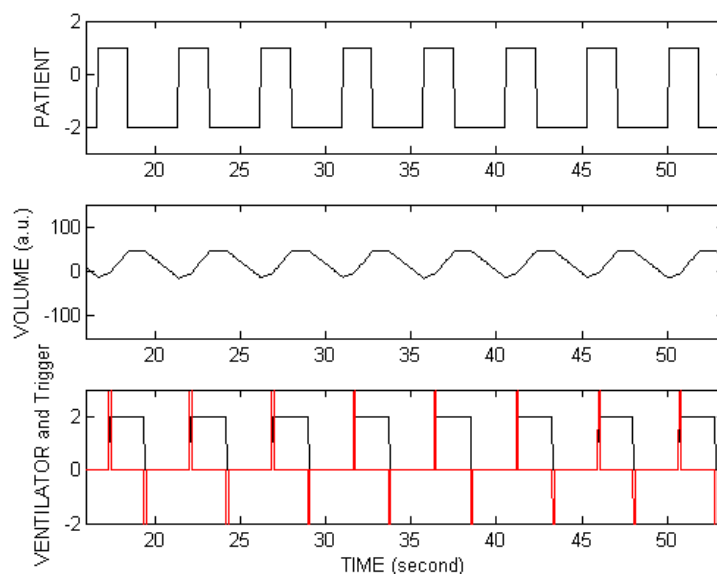


Figure 3-5 Simulation d'une « Interaction » avec un couplage fort entre le ventilateur et le patient (Même présentation que sur les figures 3-3 et 3-4). Ni le moteur Patient, ni le moteur Ventilateur ne fonctionnent sur leur mode autonome et toutes les transitions du moteur Ventilateur sont gouvernées par l'activité du moteur Patient. Toutes les fins d'insufflation sont déclenchées par l'expiration active du Patient (état du patient en expiration active indiqué par la valeur -2 de l'état expiratoire et passage transitoire du signal rouge à la valeur -2).

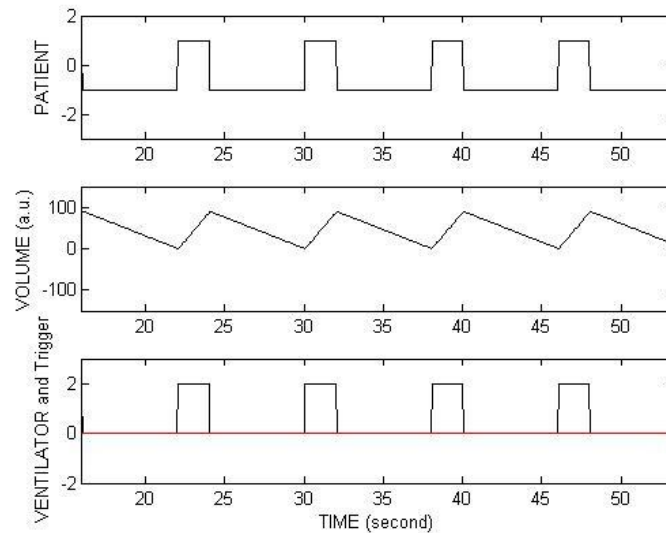


Figure 3-6 Simulation d'une absence d'interaction

(Même présentation que sur la figure 3-3). Le moteur Patient et le moteur Ventilateur fonctionnent tous deux sur leur mode autonome, ni le moteur Patient, ni le moteur Ventilateur ne sont déclenchés par l'action de l'un sur l'autre.

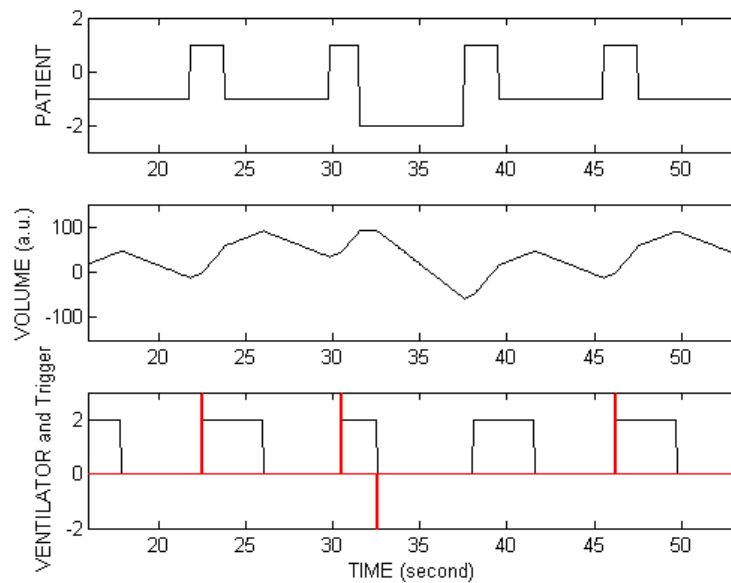


Figure 3-7 Simulation d'une Interaction entre le ventilateur et le patient avec un couplage faible

(Même présentation que sur la figure 3-3). Ni le moteur Patient, ni le moteur Ventilateur ne fonctionnent sur leur mode autonome sans qu'il soit possible de déterminer si l'un des deux moteurs dirige l'autre, certaines actions de chaque moteur ne perturbent pas l'autre.

Ces résultats montrent qu'avec un simulateur structuré selon l'organisation minimale proposée et constitué de moteurs booléens reliés par une voie de communication imparfaite, il est possible de simuler les dynamiques observées en clinique. Ils permettent, de plus, de proposer une typologie des relations entre le Patient et son Ventilateur selon que les moteurs actifs fonctionnent sur leur mode autonome ou non et selon que la qualité de la transmission de l'action d'un moteur sur l'autre est parfaite ou non. Nous avons identifié des situations d'absence d'interaction, d'interaction faible ou forte avec prépondérance de l'un ou l'autre moteur et de domination.

Cependant, dans les dynamiques simulées ici, l'identification d'une perturbation de l'activité respiratoire du patient est réduite à l'expression d'une activité expiratoire et la qualité de la transmission n'est ici abordée que par la manipulation de la sensibilité d'un moteur aux variations de volumes générés par l'autre moteur. Ceci n'est pas une limitation de la méthode proposée qui est aisément extensible à d'autres types de fonctionnement du système {Patient, Ventilateur} par l'ajout de règles sur les perturbations de l'un ou l'autre moteur par le signal volume, ou par la modification de la règle de calcul de ce signal à partir des activités des moteurs,

3.1.3 Conclusion/synthèse.

Cette analyse des deux dynamiques simulées montre que le cadre conceptuel (deux objets actifs en interaction à travers une voie de communication) est potentiellement adapté. La plupart des situations connues en cliniques peuvent ainsi être simulées. Mais elle montre aussi que l'application clinique de cette approche impose de caractériser la qualité de la voie de communication et le mode de fonctionnement des deux oscillateurs. Pour l'oscillateur patient, le développement d'outils de caractérisation de son fonctionnement est un enjeu majeur. Les nouveaux dispositifs de mesures de l'activité musculaire de certains muscles accessoires [161, 162], de l'activité neurologique respiratoire [163] ou de la variabilité de la ventilation [148, 164-166] en sont une illustration. Il en est de même pour les nouveaux outils cliniques de caractérisation de la qualité de transmission de l'activité du patient vers le ventilateur. Il s'agit par exemple de la mesure de l'activité EMG diaphragmatique et oesophagienne [167, 168] ou des outils de quantifications automatiques des activités inspiratoires non-détectées par le ventilateur sont mises à disposition en clinique [83, 85].

3.2 Validation de l'index de désynchronisation par rapport au score clinique de CHAO

3.2.1 Comparaison globale des évaluations de l'interaction Patient-Machine

Les valeurs des scores (QI et CHAO) et de la mesure d'entropie dans l'ensemble des patients et des deux sous-groupes, en PEEP et en ZEEP, sont réunies dans le tableau 3-1.

Comme on pouvait s'y attendre, les valeurs des scores de désynchronisation sont plus élevées dans le groupe « SEVERE » que se soit en ZEEP ou en PEEP (QI : $p = 0,045$ et $p = 0,002$ et CHAO : $p = 0,023$ et $p = 0,001$, en ZEEP et en PEEP respectivement). Par ailleurs, les deux groupes sont comparables par leur niveaux de PEEP appliquée et leurs valeurs de PEEP en ZEEP ou PEEP ($p = 0,21$; $p = 0,48$ et $p = 0,35$ respectivement). Ces deux groupes, comme la population totale, augmentent significativement leur iPEEP avec le retrait de la PEEP (« FAIBLE » : $p = 0,008$, « ELEVE » $p = 0,031$ et totale $p = 0,0001$),

Le retrait de la PEEP diminue significativement le score de QI ($p = 0,015$) alors que la modification de l'ApEn et la baisse du score de CHAO ne sont pas significatives. Les variations de scores dans chaque groupe ne sont pas significatives (par exemple, $p = 0,074$ pour la diminution de QI du groupe « FAIBLE » et $p = 0,063$ pour l'augmentation de ApEn du groupe « SEVERE »).

	Niveau PEEP	iPEEP \$\$		QI \$		ApEn		CHAO	
	(cmH20)	PEEP	ZEEP	PEEP **	ZEEP *	PEEP *	ZEEP	PEEP **	ZEEP *
TOTALE (n = 15)	5 [4 ; 7]	4 [4 ; 7]	9 [5 ; 11]	0,53 [0,00; 0,29]	0,22 [0,09; 0,66]	0,60 [0,50; 0,71]	0,70 [0,60; 0,85]	4 [1; 46]	2 [0; 27]
FAIBLE (n = 9)	4 [4 ; 6]	4 [2; 7]	8 [4; 11]	0,33 [0,09; 0,36]	0,19 [0,08; 0,22]	0,71 [0,59; 0,77]	0,66 [0,54; 0,85]	1 [0 ; 4]	0 [0; 2]
SEVERE (n = 6)	7 [4 ; 8]	4 [4; 7]	10 [8; 11]	1,18 [1,08; 1,25]	1,01 [0,45; 1,03]	0,52 [0,47; 0,59]	0,82 [0,66; 0,87]	53 [46; 59]	51 [14; 59]

* : $p < 0,05$ entre désynchronisation « FAIBLE » et « SEVERE »; ** : $p < 0,002$ entre désynchronisation « FAIBLE » et « SEVERE »; \$: $p < 0,02$ entre ZEEP et PEEP; \$\$: $p = 0,0001$ entre ZEEP et PEEP pour l'ensemble de la population.

Tableau 3-1 Valeurs de iPEEP, des scores QI et CHAO, du score ApEn en PEEP et après son retrait en ZEEP pour la population étudiée « TOTALE » et les deux sous-groupes avec une désynchronisation « FAIBLE » ou « SEVERE » issus de sa séparation selon la sévérité de la désynchronisation définie sur le score CHAO (sévère : $> 10\%$).

Les résultats sont exprimés comme la médiane et [IQ25 ; IQ75]. Pour l'ensemble de la population, le retrait de la PEEP augmente significativement l'iPEEP et diminue significativement le score QI. Le groupe « SEVERE » se distingue du groupe « FAIBLE » par des valeurs de scores de désynchronisation supérieurs en ZEEP et PEEP et des valeurs de ApEn plus faible en PEEP.

3.2.2 Relation entre les scores de désynchronisation QI et CHAO :

La relation globale entre les deux scores est illustrée sur la figure 3-8. Les deux scores sont proches (sur des échelles couvrant les variations observées) avec des valeurs relativement plus élevées pour le score QI chez certains patients en PEEP (Figure 3-8). Si on évalue la concordance entre les deux scores pour juger d'une désynchronisation par le Kappa de Cohen avec un seuil de décision fixé à 10% pour le score CHAO [13] et à 0,8 pour le score QI, la valeur de Kappa est à 1,0.

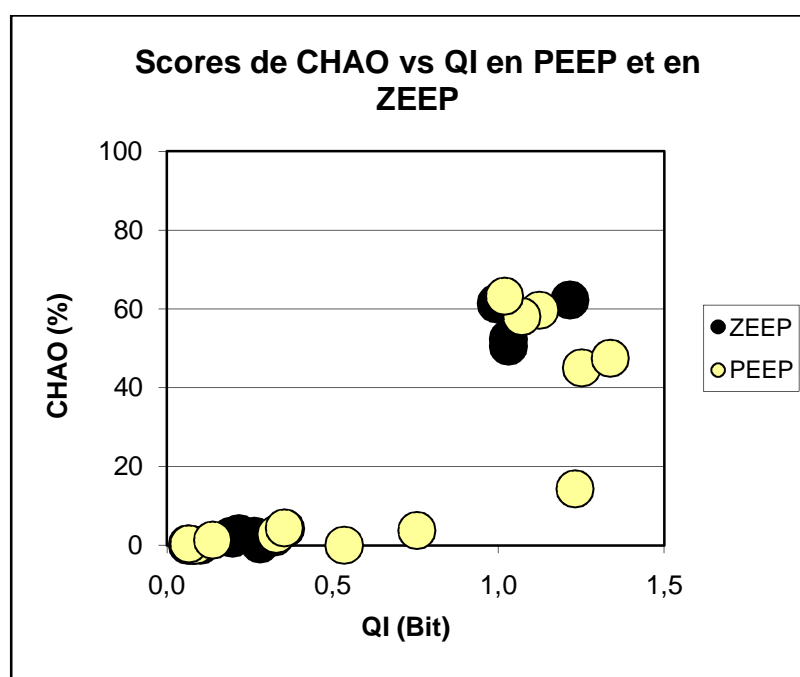


Figure 3-8 Relation entre les deux scores de désynchronisation, QI et CHAO : La figure représente les résultats individuels en PEEP et en ZEEP. En PEEP et pour 5 patients, les valeurs du score de QI se situent en dessous de la droite reliant les barycentres des groupes apparaissent donc relativement « plus élevées » que le score de CHAO.

3.2.3 Caractérisation de la réponse clinique individuelle au retrait de la PEEP

La figure 3-9 montre l'évolution individuelle des deux scores QI et CHAO avec le retrait de la PEEP. On constate que le retrait de la PEEP tend à corriger la sévérité de la désynchronisation.

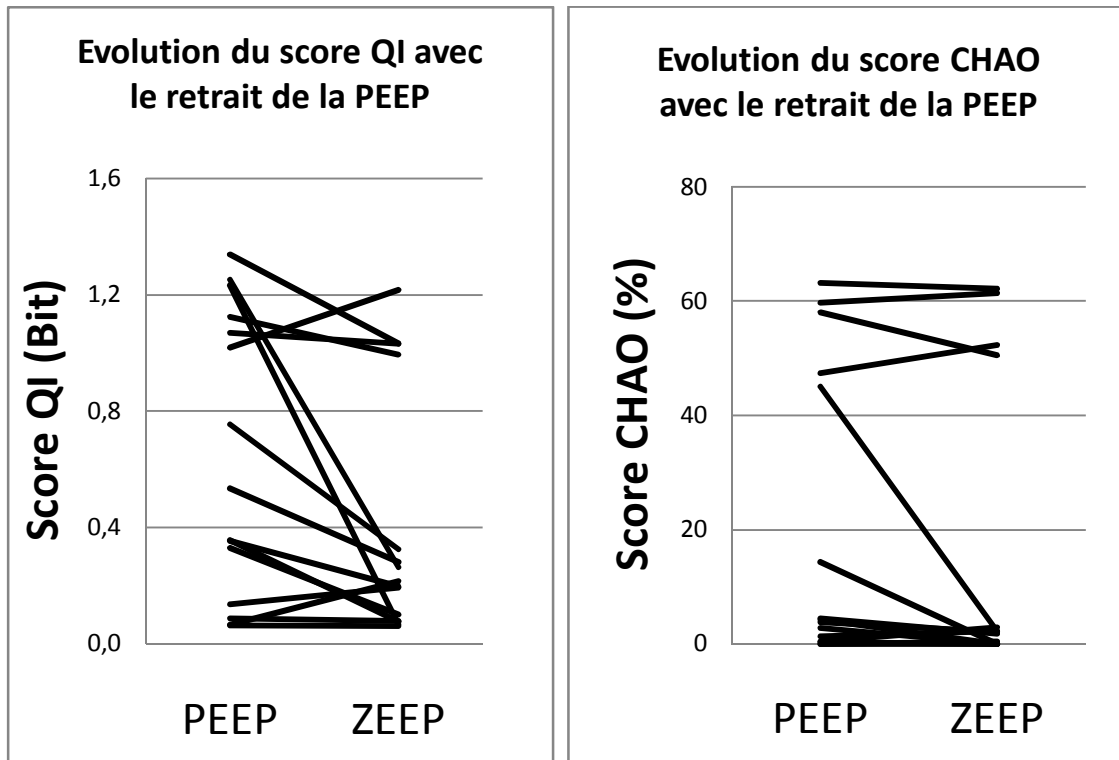


Figure 3-9 Comparaison des évolutions individuelles des scores avec le retrait de la PEEP

Chaque ligne relie les valeurs des scores en PEEP et en ZEEP d'un même patient. Avec le retrait de la PEEP, 2 des 6 patients du groupe « sévère » (score de CHAO > 10%) corrigent leur désynchronisation. Les patients qui ont un score de désynchronisation de CHAO supérieur à 10% sont aussi ceux qui ont un score QI > 0,8. Les deux patients qui diminuent leur score de CHAO à moins de 10% sous ZEEP diminuent aussi leur score de QI au dessous de 0,8.

3.2.4 Relations entre les scores de désynchronisation QI et CHAO et la PEEP :

Les figures 3-10 et 3-11, montrent les relations entre la PEEP et les scores de désynchronisation, QI et CHAO.

Les valeurs de QI sont liées au niveau de PEEP appliqué que se soit pour l'ensemble de la population (Figure 3-10) ou le groupe avec une désynchronisation « FAIBLE » (Figure 3-11) ($r^2 = 0,29$; $p = 0,037$ et $r^2 = 0,49$; $p = 0,035$ respectivement).

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les valeurs de QI ou CHAO et le niveau de PEEP, que ce soit en ZEEP ou en PEEP. Seule une relation entre la baisse de QI et l'augmentation de iPEEP secondaires au retrait de PEEP est observée dans le groupe désynchronisation « FAIBLE » ($r^2 = 0,47$; $p = 0,04$).

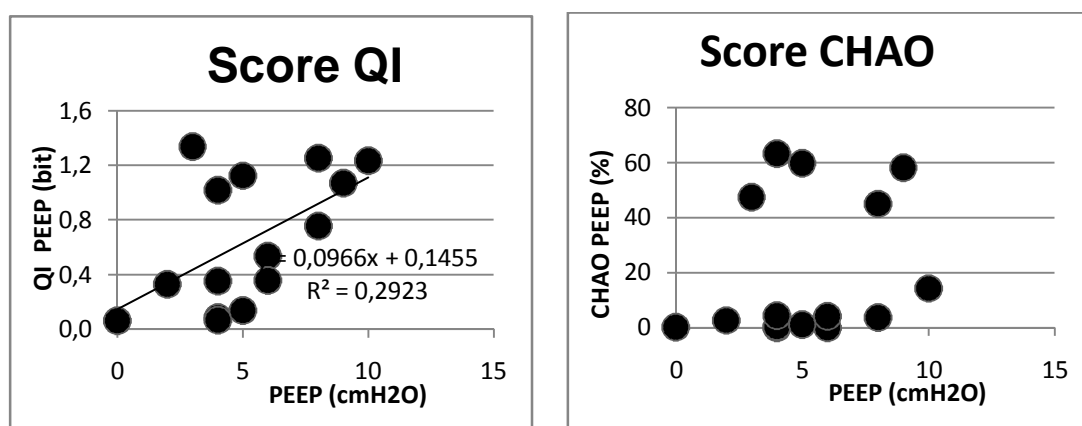


Figure 3-10 Relation entre le niveau de PEEP appliqué et deux scores de désynchronisation, QI et CHAO en PEEP: Le score QI est lié au niveau de PEEP appliquée.

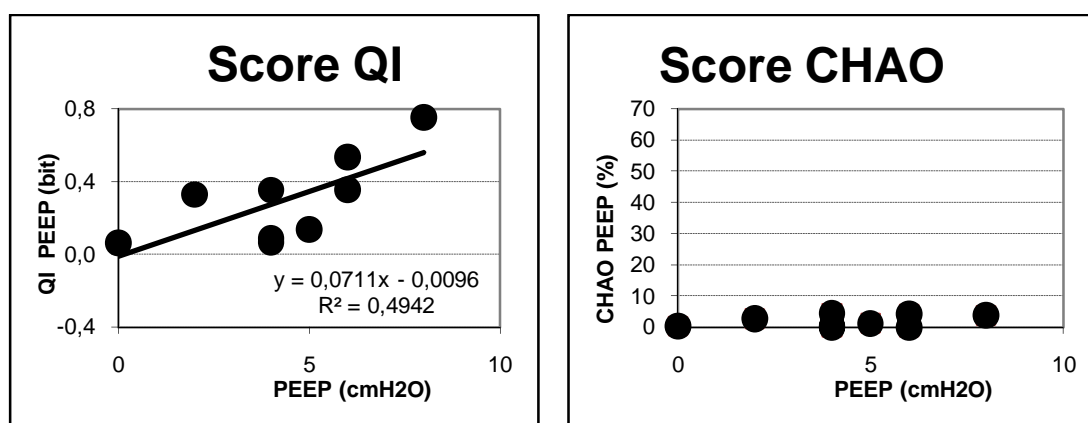
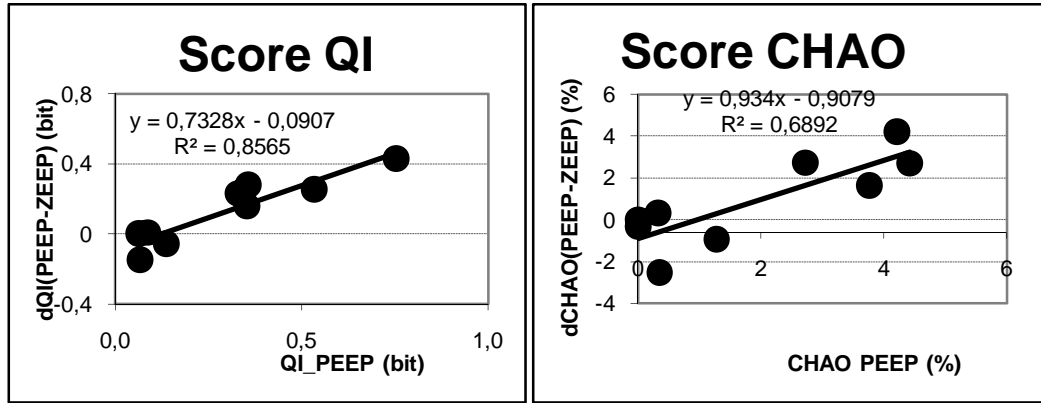


Figure 3-11 Relation entre le niveau de PEEP appliqué et deux scores de désynchronisation, QI et CHAO en PEEP dans le groupe avec une désynchronisation « FAIBLE » : Dans ce groupe, le score QI est lié au niveau de PEEP appliquée.

Enfin, la variation de QI liée au retrait de la PEEP est directement expliquée par la valeur de QI en PEEP : la baisse de la valeur de QI au retrait de la PEEP est d'autant plus grande que cette valeur était élevée en PEEP ($r^2 = 0,86$; $p = 0,0003$). Cette particularité est aussi observée, mais dans une moindre mesure avec le score CHAO ($r^2 = 0,69$; $p < 0,05$) (Figure 3-12).



Figures 3-12 Relations entre la valeur du score en PEEP et sa variation avec le retrait de la PEEP dans le groupe avec une désynchronisation « FAIBLE » : Dans ce groupe, la valeur des scores en PEEP explique l'essentiel de leurs variations après le retrait de la PEEP.

3.3 Détection non-invasive de la demande inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique

Les résultats de la nouvelle détection décrite au Chapitre 2.6 et ceux de la méthode originale proposée par Yamada et col[99], toutes deux non-invasives, sont comparés aux résultats d'une détection de référence établie à partir des signaux de pression, débit et d'activité EMG diaphragmatique et sophagien (méthode invasive). La nouvelle détection réactualise la valeur des paramètres du modèle à chaque cycle mécanique. Le principal résultat est qu'elle améliore la qualité de la détection originale. Plusieurs éléments permettent de l'affirmer :

- 1 La nouvelle méthode détecte une activité inspiratoire déclenchante pour tous les cycles mécaniques étudiés (219/219) alors que l'ancienne méthode est prise en défaut pour 8 cycles.
- 2 Avec la nouvelle méthode, le début de l'activité est automatiquement détecté 0.15 ± 0.10 s avant le début de l'insufflation et juste après le début de l'activité de référence ($\Delta_{\text{beg}} = -0.14 \pm 0.09$ s). La fin de l'activité est automatiquement détectée en avance par rapport à l'activité de référence ($\Delta_{\text{end}} = 0.43 \pm 0.19$ s). Cette cohérence chronologique n'est pas retrouvée avec la méthode originelle pour laquelle des débuts d'inspiration sont parfois détectés avant le début de l'activité de référence (5/9 enregistrements) et des fins d'inspiration après la fin de l'activité inspiratoire électrique de référence (7/9 enregistrements) (Figure 3-13).

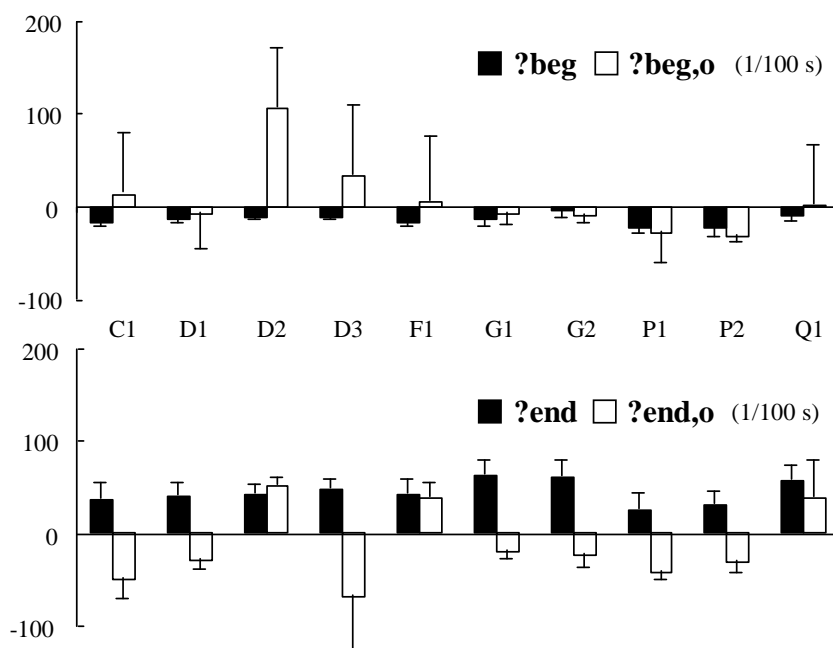


Figure 3-13 Comparaison des résultats de la détection obtenue avec la nouvelle méthode (rectangles pleins) avec les résultats obtenus avec la méthode originelle (rectangles vides) pour chacun des 9 enregistrements réalisés chez 6 patients différents (repérés par une lettre). Les barres verticales représentent une DS. Avec la méthode originelle, la détection du début de l'activité est régulièrement trop précoce (5/9 enregistrements) par rapport à l'activité électromyographique de référence avec des valeurs de Δ_{beg} positives. De même pour la détection de la fin d'activité, celle-ci est détectée après la fin de l'activité électromyographique de référence avec des valeurs de Δ_{end} négatives (7/9 enregistrements).

- 3 La variabilité des valeurs des paramètres identifiés chez plusieurs patients objective une variabilité de la mécanique du système respiratoire passif d'un cycle mécanique à l'autre. Cette variabilité légitime la nécessité d'une réactualisation fréquente des paramètres du modèle pour assurer une détection efficace d'une activité inspiratoire déclenchante.
- 4 Les moyennes des valeurs des paramètres identifiés à chaque cycle par la méthode des moindres carrés ne sont pas superposables aux valeurs des paramètres correspondants mesurées ponctuellement, lorsque le patient est passif (figure 3-14). Ce résultat était attendu pour l'identification des valeurs de résistance et élastance puisque la résistance est estimée par deux formules différentes, dans un cas (méthode originelle) comme le coefficient du débit R_p dans le modèle de Kelvin simplifié et dans l'autre comme la moyenne du facteur $(R_d * |D| + R_0)$ sur le cycle dans le modèle linéaire minimal. En revanche, une bonne interchangeabilité entre les valeurs de P_0 et de l'PPEEP pour estimer la pression régnant dans les poumons à la fin de l'expiration était attendue.

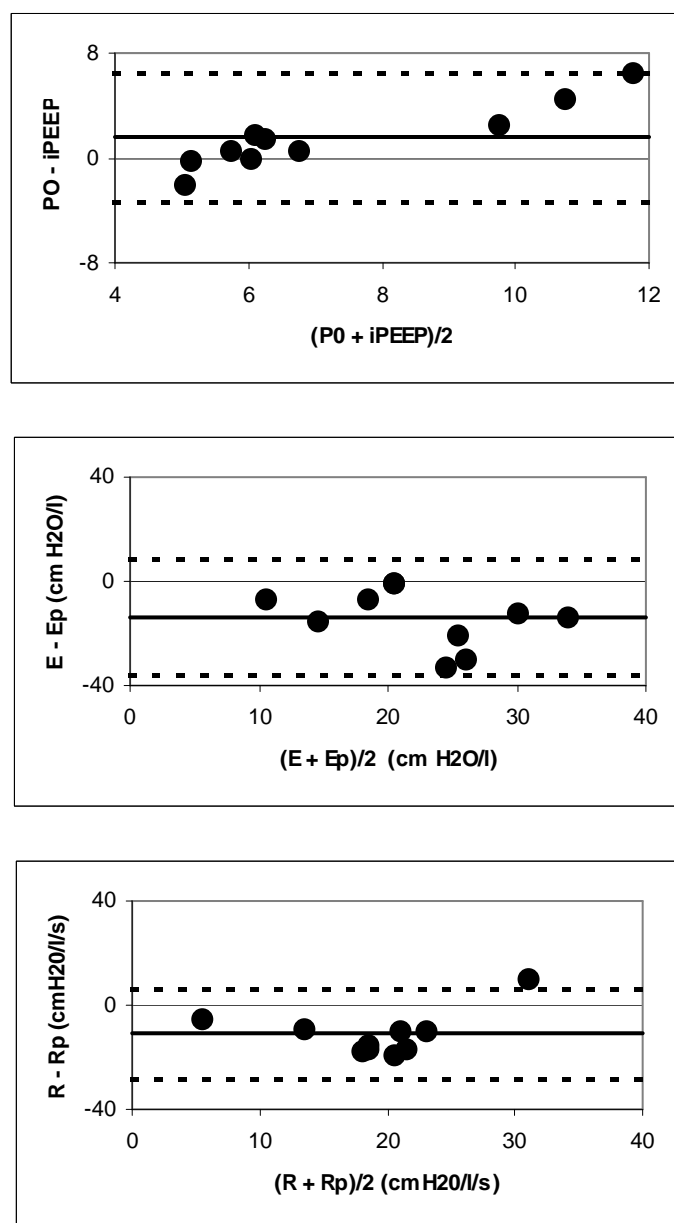


Figure 3-14 Comparaisons graphiques de Bland et Altman[160] des valeurs de 3 paramètres du modèle obtenus par les deux méthodes d'identification. Les valeurs de $iPEEP$, Ep et Rp sont obtenues par la méthode originelle sur un cycle « passif ». La deuxième méthode identifie les valeurs de P_0 , E , R sont les moyennes obtenues par la nouvelle méthode sur l'ensemble des cycles mécaniques pour chaque patient et enregistrement.. Ces trois graphiques montrent que les deux méthodes d'identification ne sont pas superposables.

Au total, une détection non-invasive et efficace de l'activité inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique est possible grâce à un modèle mécanique du système respiratoire passif et la réactualisation cycle à cycle des valeurs des paramètres du modèle. Les éléments clés de cette nouvelle méthode non-invasive et automatique sont la définition a priori des zones d'identification des paramètres du modèle passif au sein du cycle mécanique et du seuil de décision de la détection d'une activité inspiratoire à partir de la pression musculaire ainsi estimée. Il s'agit ici d'une méthode statique où l'identification des paramètres reste la même quels que soient le patient et son évolution clinique. Cette méthode statique qui ne nécessite aucune intervention extérieure représente un gain par rapport à la méthode de référence qui nécessite une identification des paramètres du modèle par des manœuvres préalables. Cette nouvelle méthode est à la fois plus performante et plus efficace que la méthode de référence

pour la détection d'une activité inspiratoire qui déclenche un cycle mécanique. Néanmoins, ce bénéfice n'est évalué que dans une population limitée qui n'est pas représentative de l'ensemble des situations à traiter. Elle n'est évaluée que dans une population dont le sevrage du ventilateur ne posera pas de difficultés et dont l'interaction Patient-Ventilateur est correcte.

3.4 Résultats de la détection optimale d'une demande inspiratoire

3.4.1 Gain d'efficacité de la détection optimale (méthode 8P) par rapport à la méthode de référence (4P)

Les index de concordance obtenus avec les deux méthodes sont résumés dans le tableau 3-2. La nouvelle méthode, qui associe le nouveau modèle, le modèle 8P, à une nouvelle sélection optimale, améliore la qualité de la détection ($C = 0.74$ (8P) vs $C = 0.34$ (4P), $p < 0.0001$). Cette amélioration porte sur la détection de l'activité inspiratoire (C_p , 0.92 (8P) vs 0.62 (4P), $p = 0.002$) et en particulier de l'activité qui déclenche le cycle mécanique (IA_t) dans cette population où la méthode de référence 4P est souvent prise en défaut ($C_{p_t} = 0,70$ pour la méthode 4P vs $C_{p_t} = 0,97$ pour la méthode 8P, $p = 0.0002$). A cette amélioration, se rajoute un bénéfice sur la qualité de la détection avec une augmentation de la concordance négative ($C_n = 0.84$ (8P) vs $C_n = 0,72$ (4P), $p = 0.013$) sans que la concordance négative des activités non-déclenchantes ne s'améliore significativement ($C_{n_t} = 0.86$ (8P) vs $C_{n_t} = 0,77$ (4P), $p = 0.15$).

Index	IA			IA _t	IA _{nt}
	C	C _p	C _n	C _{p_t}	C _{n_t}
Méthode					
4P	0.34 -0.24 à 0.79	0.62 0.00 à 1.00	0.72 0.29 à 1.00	0.70 0.00 à 1.00	0.77 0.34 à 1.00
8P	0.74 0.18 à 1.00	0.91 0.76 à 1.00	0.84 0.38 à 1.00	0.97 0.80 à 1.00	0.86 0.41 à 1.00
p values	<0.0001	0.002	0.013	0.0002	0.15

Tableau 3-2 Concordance (moyenne et valeurs extrêmes observées parmi les patients) entre la détection invasive et chacune des deux méthodes de détection non-invasives 4P et 8P pour l'ensemble des patients considérés. Pour cette nouvelle méthode 8P, les valeurs des index de concordance sont ceux obtenus avec la sélection de la zone d'identification optimale définie pour chaque patient. Dans cette population de patients difficiles à sevrer, la méthode de référence 4P est prise en défaut avec des concordances faibles. La nouvelle méthode 8P améliore la qualité de la détection chez tous les patients et en particulier améliore la détection des activités déclenchantes (IA_t).

Le gain d'efficacité sur la concordance apporté pour chaque patient par la méthode optimale est illustré sur la figure 3-15. A noter que, alors que cette concordance est négative avec la méthode 4P chez trois patients, elle est toujours positive avec la méthode optimale.

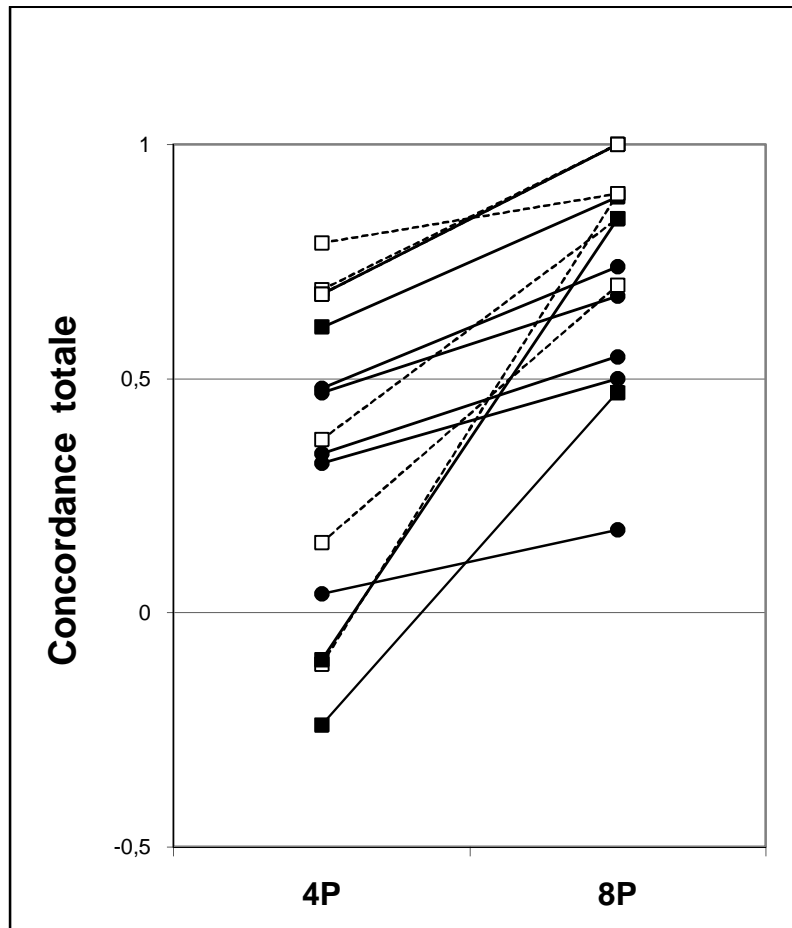


Figure 3-15 Valeurs individuelles de concordance avec la méthode de référence (4P) et la nouvelle méthode (8P): Les labels pleins repèrent les patients BPCO ($n = 9$) alors que les labels blancs repèrent les patients sans histoire clinique de BPCO ($n = 6$). Les carrés repèrent les patients dont tous les cycles déclenchent un cycle mécanique alors que les ronds repèrent les patients avec des activités qui ne déclenchent pas de cycle mécanique ($n = 5$ sur les 9 patients BPCO, $n = 0$ chez les autres). Dans cette population de patients difficiles à sevrer, la détection de référence (4P) est prise en défaut avec des concordances négatives (3/15) ou inférieures à 0.5 (10/15). La nouvelle méthode 8P améliore la qualité de la détection chez tous les patients (concordances toutes positives et < 0.5 uniquement dans deux cas) essentiellement grâce à une amélioration de la détection de l'activité qui déclenche un cycle mécanique.

3.4.2 Impact de la pathologie sous-jacente (BPCO) :

Le gain d'efficacité de la détection de l'activité est retrouvé essentiellement dans le sous-groupe des patients BPCO qui présentent à la fois une mécanique du système ventilatoire passive moins simple et une mauvaise synchronisation entre le patient et le ventilateur (Tableau 3-3).

Index	IA			IA _t	IA _{nt}
	C	C _p	C _n	C _{p_t}	C _{n_t}
Non -BPCO (n = 6)					
4P	0.43 -0.11 à 0.79	0.53 0.00 à 0.84	0.90 0.84 à 1.00	0.55 0.00 à 0.89	0.88 0.75 à 1.00
8P	0.89 0.70 à 1.00	0.94 0.80 à 1.00	0.95 0.89 à 1.00	0.96 0.80 à 1.00	0.98 0.92 à 1.00
p values	0.03	0.03	0.38	0.03	1.00
BPCO (n = 9)					
4P	0.29 -0.24 à 0.68	0.68 0.37 à 1.00	0.61 0.29 à 0.91	0.79 0.56 à 1.00	0.58 0.17 à 0.90
8P	0.65 0.18 à 1.00	0.89 0.76 à 1.00	0.76 0.38 à 1.00	0.97 0.88 à 1.00	0.79 0.41 à 1.00
p values	0.004	0.07	0.04	0.02	0.04

Tableau 3-3 Concordance (moyenne et valeurs extrêmes) entre la détection invasive et chacune des deux méthodes de détection non-invasives 4P et 8P selon que le patient a une histoire clinique de BPCO (9 patients) ou non (6 patients). Dans les deux sous groupes, la nouvelle méthode améliore la détection d'une activité avec une augmentation de la concordance totale (C) et de la concordance positive (C_p). En revanche, une augmentation significative de la concordance négative (C_n) n'est retrouvée que dans le sous groupe BPCO, sous groupe dans lequel elle apparaît particulièrement basse avec la méthode de détection de référence 4P. A noter qu'avec le nouveau modèle et la nouvelle sélection optimale, la détection des inspirations qui déclenchent un cycle est toujours efficace quelle que soit la pathologie sous-jacente (valeur minimale de C_{p_t} = 0.80 et valeur moyenne à 0.96 ou 0.97).

Au total, la nouvelle méthode qui utilise le modèle 8P, sous réserve d'une sélection optimale de la zone d'identification, améliore la détection non-invasive de l'activité inspiratoire des patients difficiles à sevrer sous ventilation partielle par rapport à la détection 4P. Ce gain d'efficacité a deux composantes, une liée à la nouvelle sélection optimale qui améliore l'efficacité de la détection de l'activité qui déclenche un cycle et une autre liée au nouveau modèle qui corrige le manque d'efficacité de la détection chez les patients avec une mécanique ventilatoire moins simple et/ou une mauvaise synchronisation entre le patient et le ventilateur. Il est important de souligner que l'utilisation du nouveau modèle 8P en place du modèle 4P ne dégrade pas la détection. Cependant, cette nouvelle méthode qui associe le modèle 8P et une nouvelle sélection n'a d'intérêt que dans la mesure où cette sélection de la zone d'identification optimale puisse être automatisée.

3.5 Mise au point d'une méthode automatique

3.5.1 Vérification des hypothèses utilisées pour la construction de l'algorithme adaptatif

Rappelons tout d'abord que les deux hypothèses sur lesquelles nous nous sommes basés pour élaborer l'algorithme d'estimation automatique des bornes de la zone d'identification (« algorithme adaptatif ») sont les suivantes :

- 1) il est suffisant d'optimiser la zone d'identification pour la détection des activités inspiratoires qui déclenchent les cycles mécaniques, et
- 2) seule une borne de cette zone d'identification est liée à la chronologie entre l'inspiration et l'insufflation, la borne TED.

La comparaison des délais optimaux PIDo et TEDo aux délais physiologiques Δinf et Δbeg correspondants permet de valider la deuxième hypothèse. La figure 3-20 montre qu'il existe une relation entre le délai optimal TEDo et son délai physiologique correspondant, Δbeg . En contraste, il n'existe aucune relation entre le délai PIDo et son délai physiologique correspondant, Δinf (Figure 3-20). Ce résultat était attendu et valide le choix d'une valeur constante pour PID (0,3 s) quel que soit le patient, fixée à la valeur moyenne plus un écart-type des PIDo mesurés dans cette population (moyenne +/- écart-type : 0,21 +/- 0,13 s).

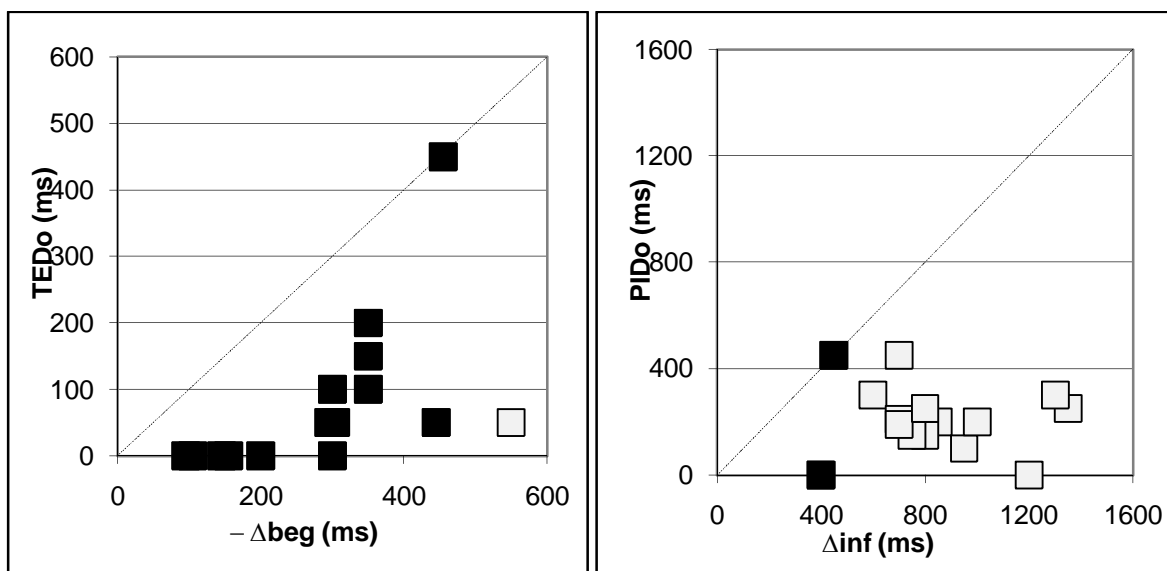


Figure 3-16 Relation entre les délais physiologiques moyens de chaque patient (Δbeg et Δinf) et les délais optimaux correspondants (TEDo et PIDo): $-\Delta beg$ et TEDo à gauche, Δinf et PIDo à droite. Les motifs vides correspondent aux patients dont les délais mesurés sont supérieur à 500 ms, valeur maximum étudiée pour les délais PID et TED. Aucune relation n'est visible entre de délai de fin d'activité, Δinf et PIDo alors qu'une relation est présente entre le début d'activité inspiratoire déclenchante, $-\Delta beg$, et TEDo.

Comparaison des délais optimaux TEDo aux délais optimaux pour la détection des activités qui déclenchent un cycle mécanique TEDt:

La représentation de Bland et Altman est utilisée pour évaluer si les délais particuliers, identifiés pour détecter de façon optimale les seules inspirations qui déclenchent un cycle mécanique (TEDt) peuvent avantageusement remplacer les délais optimaux (TEDo) (Figure 3-17).

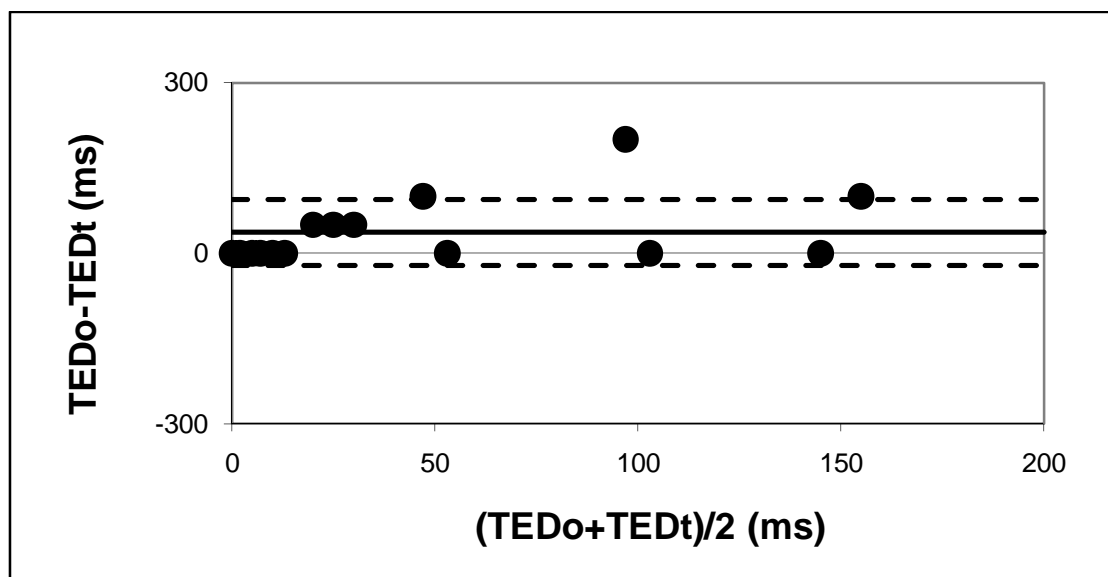


Figure 3-17 Comparaison (Bland et Altman) des délais de fin de la zone d'identification des paramètres du modèle pour la détection d'une activité inspiratoire déclenchante (TEDt) et pour l'ensemble des activités dans le cycle mécanique (TEDo). Le délai TEDt est proche du délai TEDo. Ce premier délai TEDt, qu'il est possible d'estimer automatiquement, apparaît pouvoir raisonnablement remplacer le délai TEDo (écart moyen +/- écart-type : 37 +/- 58 ms).

La représentation graphique de Bland et Altman est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la définition des zones pour assurer la détection optimale d'une activité déclenchante est proche de la définition des zones permettant d'assurer la meilleure détection possible de l'ensemble des activités inspiratoires. Ce résultat attendu valide l'algorithme adaptatif « automatique » proposé qui simplifie les paramètres d'adaptation à l'identification du seul délai TED directement à partir du délai particulier TEDt, identifié pour détecter les seules inspirations qui déclenchent un cycle mécanique.

3.5.2 Evaluation du coût en efficacité de l'algorithme adaptatif

Les valeurs de concordances de la sélection adaptative « automatique » et de la sélection statique et optimale sont comparées sur une représentation de Bland et Altman (Figure 3-18) avec une différence moyenne de 0,07 +/- 0,16 légèrement mais significativement différente de zéro ($p=0,01$). Avec la sélection adaptative « automatique » de la zone d'identification des paramètres, la détection des activités inspiratoires est légèrement moins bonne que la détection optimale. Chez un patient ($n^{\circ}3$) la méthode automatique est prise en défaut. La valeur de PID fixée à 0,3 secondes n'est pas adaptée au comportement respiratoire particulier de ce patient pour lequel le délai - Δ_{beg} mesuré sur la pression à sophagienne était à 1,2 s et dont la valeur de PIDo était de 0 secondes. Si ce patient est exclu, la différence moyenne entre les concordances optimales et automatiques n'est plus que de 0,04 +/- 0,04.

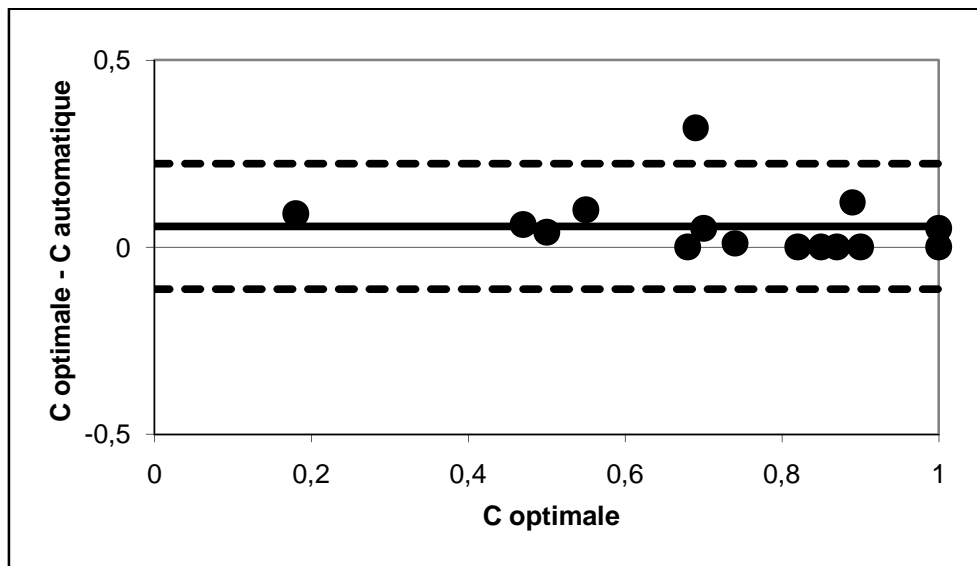


Figure 3-18 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection adaptative à la méthode de détection optimale (considérée comme la référence) pour la concordance des détections avec la méthode de référence La concordance de la détection adaptative est moins performante que la méthode optimale, cette baisse est en moyenne de $0,06 \pm 0,08$.

La figure 3-19 présente les différences individuelles observées chez les 15 patients étudiés. On observe, chez un des patients ($n^{\circ} 15$), des valeurs de concordance très faibles, que ce soit avec la méthode optimale ou la méthode adaptative (0.18 et 0.09 respectivement). Dans l'ensemble, les deux concordances observées chez chaque patient sont cohérentes.

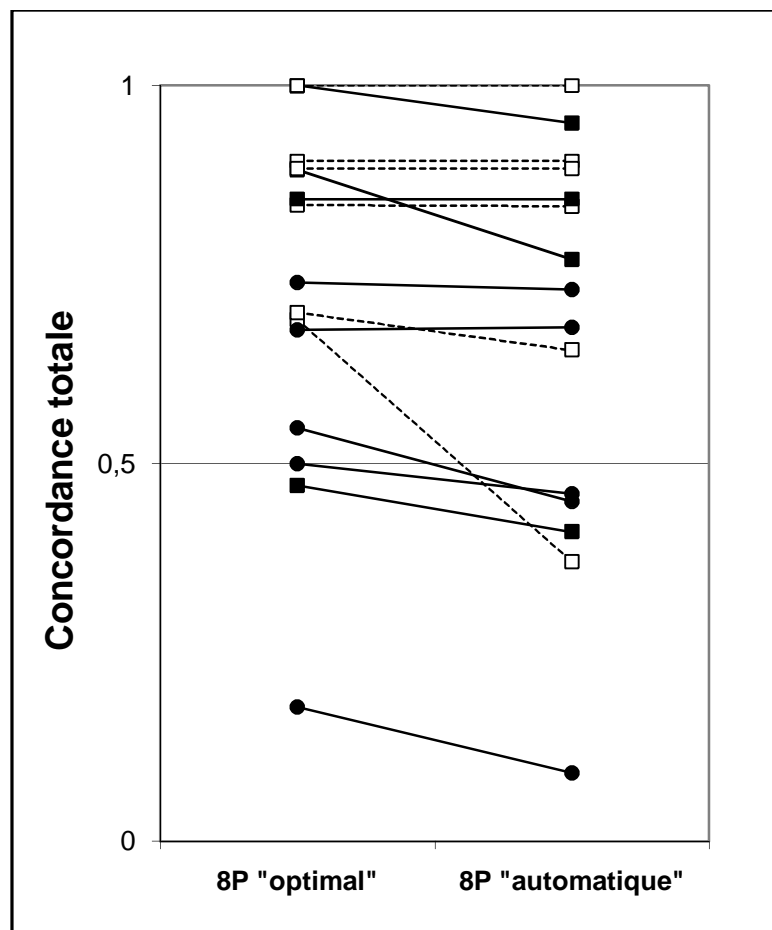


Figure 3-19 Comparaison de l'efficacité de la détection de la nouvelle méthode adaptative « automatique » 8P par rapport à la méthode « optimale » statique 8P: On observe une baisse chez 9 des 15 patients. Les labels pleins repèrent les patients BPCO (n = 9) alors que les labels blancs repèrent les patients sans histoire clinique de BPCO (n = 5). Les carrés repèrent les patients dont tous les cycles déclenchent un cycle mécanique alors que les ronds repèrent les patients avec des activités qui ne déclenchent pas de cycle mécanique (n = 5 sur les 9 patients BPCO).

Des illustrations de la détection adaptative sont présentées chez trois patients différents (Figures 3-20, 3-21, 3-22). Chaque exemple est commenté, en particulier pour analyser les défauts de détection de la méthode automatique. Le cas particulier illustré sur la figure 3-22 appelle des commentaires spécifiques.

Chez ce patient (*patient n° 15*) avec une limitation de débit expiratoire prononcée, l'estimation de la pression musculaire est erronée en raison d'un mauvais ajustement de la pression mesurée au cours de l'insufflation passive ou de l'exhalation et des variations ponctuelles de valeur lors des élévations locales de débit au début de l'insufflation ou de l'exhalation. Cette mésestimation reflète l'hétérogénéité de la mécanique passive avec une différence importante entre les deux périodes du cycle mécanique, l'insufflation et l'exhalation. Le mauvais ajustement est à l'origine de fausses détections d'une activité inspiratoire. Aucune des différentes sélections testées ne permet d'identifier correctement les paramètres pour ajuster la mécanique passive d'un cycle mécanique complet (échec de l'algorithme adaptatif). Malgré cette prise en défaut de la modélisation de la mécanique du cycle, les deux dernières activités de la période d'exhalation, celle qui ne déclenche pas et celle qui déclenche l'insufflation, sont ici régulièrement bien détectées. En revanche, la détection d'une activité située à la transition entre l'insufflation et de l'exhalation est prise en

défaut en raison des erreurs d'estimation de la pression musculaire à cette zone de transition. L'existence de cette activité peut être inférée à partir de l'analyse de la pression oesophagienne et la mesure de la période des cycles respiratoires observés à bas volumes pendant l'exhalation. Cependant, cette inspiration n'a qu'une traduction mécanique limitée à ces hauts volumes et n'est que faiblement décelée à partir de la pression oesophagienne de telle sorte qu'elle ne l'est pas non plus à partir de l'estimation de la pression musculaire.

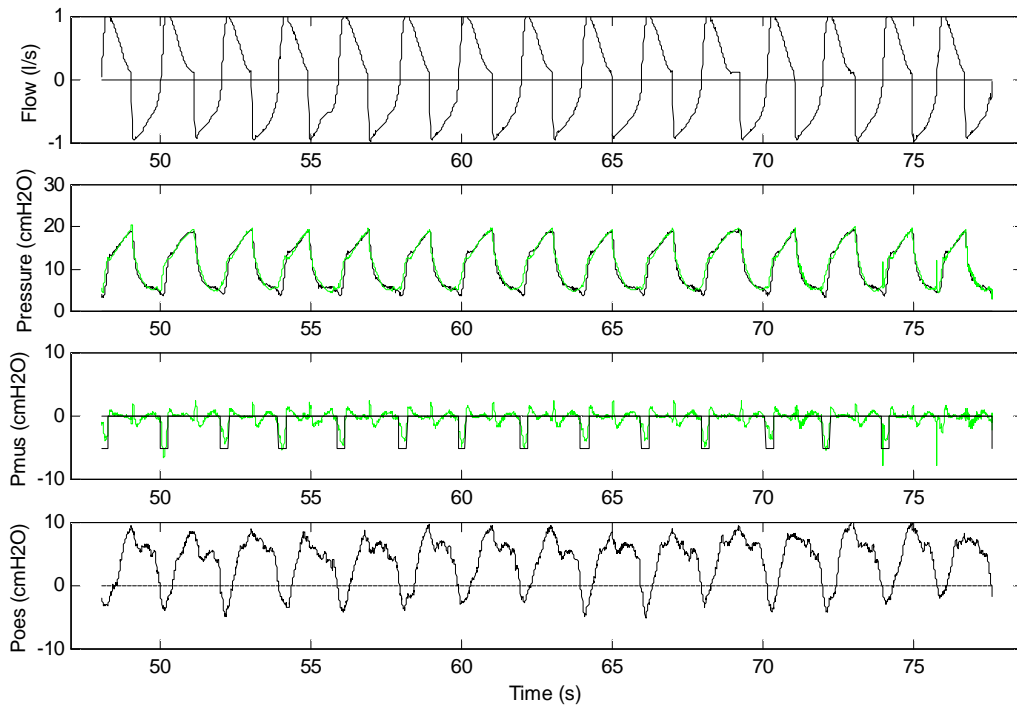


Figure 3-20 Résultat de la détection adaptative chez un patient (n°10) dont chaque activité inspiratoire déclenche un cycle mécanique. Le débit mesuré en fonction du temps est présenté dans le premier cartouche du haut de la figure. La pression passive estimée par le modèle est surimposée en vert sur la pression mesurée en noir dans le deuxième cartouche à partir du haut de la figure. Le résultat de la détection est surimposé en noir sur la pression musculaire représentée en vert dans le troisième cartouche. Chaque activité détectée est représentée par un créneau décroissant de -5 cmH₂O. La pression oesophagienne est représentée dans le quatrième cartouche du bas de la figure. La détection est prise en défaut sur le dernier cycle en raison d'un artefact sur le calcul de la pression musculaire, responsable de son annulation locale au début de l'insufflation de telle sorte que la négativation de la pression est trop brève pour être détectée (< 0.2 seconde).

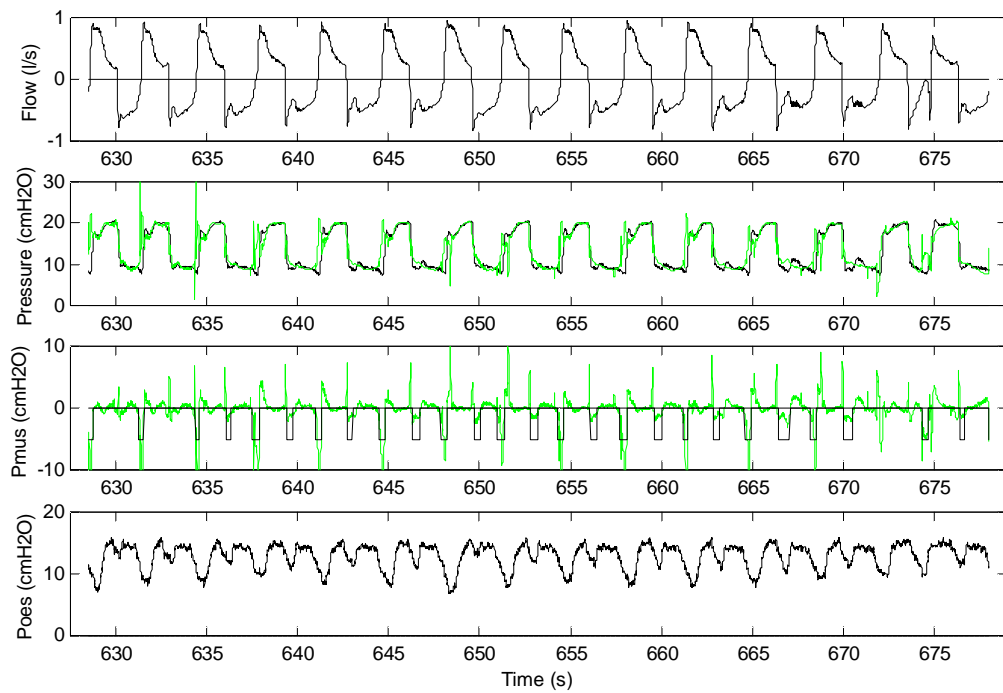


Figure 3-21 Résultat de la détection adaptative chez un patient ($n^{\circ}5$) dont une activité inspiratoire sur deux déclenche un cycle mécanique. La présentation est identique à celle de la figure 3-20. L'activité inspiratoire qui déclenche le cycle mécanique est régulièrement détectée sauf lorsque celle-ci devient trop brève en raison d'une erreur de calcul sur la pression musculaire comme dans l'avant-dernier cycle. L'activité inspiratoire présente juste au début de l'exhalation est généralement détectée. Les deux activités de ce type non détectées (sur les deux premiers cycles) correspondent aux activités les plus faibles et situées lors de la transition entre la fin d'insufflation et l'exhalation, période où l'estimation de la pression musculaire est la plus en difficulté. Néanmoins, l'estimation de la pression musculaire apparaît correcte avec son annulation dans les parties du cycle sans activité musculaire d'après la pression oesophagienne, en fin d'insufflation et au milieu de l'exhalation.

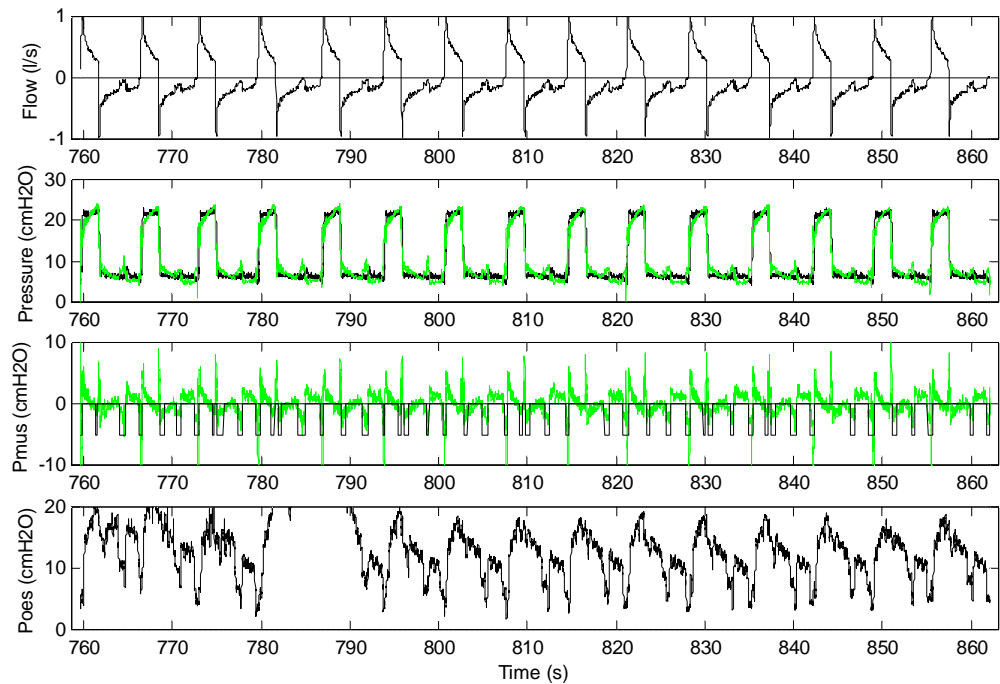


Figure 3-22 Résultat de la détection adaptative chez un patient ($n^{\circ} 15$) dont seule une activité inspiratoire sur trois déclenche un cycle mécanique. La présentation est identique à celle de la figure 6-14. C'est chez ce patient que la valeur de concordance la plus faible est observée, que se soit avec la méthode optimale ou la méthode adaptative (0.18 et 0.09 respectivement). Malgré cette faible concordance, les deux dernières activités de la période d'exhalation sont ici régulièrement bien détectées. En revanche, la détection d'une activité située à la transition entre l'insufflation et l'exhalation est prise en défaut. L'existence de cette activité pourrait être inférée à partir de l'analyse de la pression oesophagienne et la mesure de la période des cycles respiratoires observés à bas volumes pendant l'exhalation. Le spasme oesophagien interdit toute détection à partir de la pression oesophagienne pendant plus de 10% de la fenêtre (2 des 15 cycles présentés).

3.6 Validation de la Pmus pour la mesure du score de désynchronisation.

Rappelons que, dans cette dernière étude, le score QI de référence (Manuel) est obtenu à partir de la lecture des signaux d'électromyographie diaphragmatique de surface (sEMG).

3.6.1 Comparaison globale des valeurs des trois scores, Manuel, 4P et automatique:

Le tableau 3-4 réunit l'ensemble des scores calculés selon les trois méthodes pour chaque patient et enregistrement. Il montre clairement que le score QI obtenu par la méthode automatique n'est pas significativement différent du score manuel alors que celui obtenu par la méthode 4P l'est.

Patient	QI		
	4P *	Automatique	Manuel
1A	0,343	0,420	0,393
1B	0,375	0,369	0,352
1C	0,384	0,225	0,188
1D	0,379	0,298	0,348
2A	0,361	0,107	0,188
2B	0,374	0,470	0,390
2C	0,360	0,155	0,080
3A	0,380	0,29	0,208
3B	0,391	0,32	0,239
3C	0,38	0,338	0,331
4A	0,326	0,352	0,245
5A	0,260	0,249	0,242
5B	0,185	0,06	0,035
5C	0,118	0,048	0,127
6A	0,436	0,474	0,392
6B	0,578	0,295	0,144

Tableau 3-4 Valeurs individuelles des trois scores QI calculés à partir des différentes méthodes de détection des activités respiratoires. * : significativement différent du score QI Manuel (test de Student pairé).

Pour chacune des deux méthodes de détection basées sur le calcul de la pression musculaire (4P et automatique), les scores QI calculés pour chaque enregistrement sont comparés au score manuel au sens de Bland et Altman (figures 3-23 à 3-24). La substitution du score QI manuel par le score QI - 4P fait prendre le risque d'une surestimation de la désynchronisation entre le patient et le ventilateur et ceci essentiellement lorsque cette désynchronisation est faible. En revanche le score QI obtenu par la méthode automatique reste proche du score de référence obtenu manuellement.

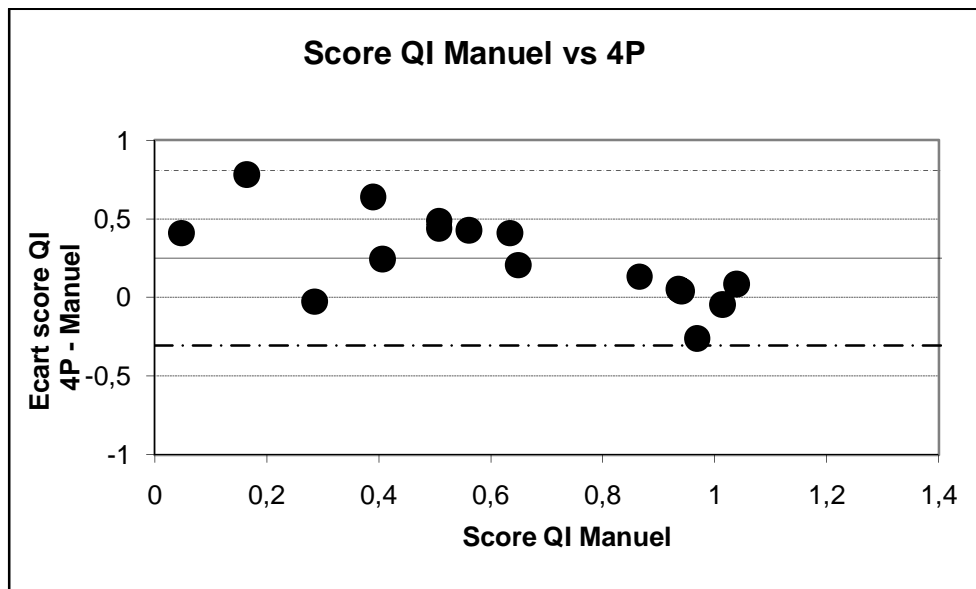


Figure 3-23 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection 4P à la méthode de référence pour l'estimation du score de désynchronisation. Le score manuel est considéré comme la référence. Les deux scores n'apparaissent pas interchangeables avec un écart moyen important (ligne horizontale épaisse pleine), un intervalle de confiance large (lignes horizontales discontinues) et une distribution des résultats individuels qui montre une variation de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

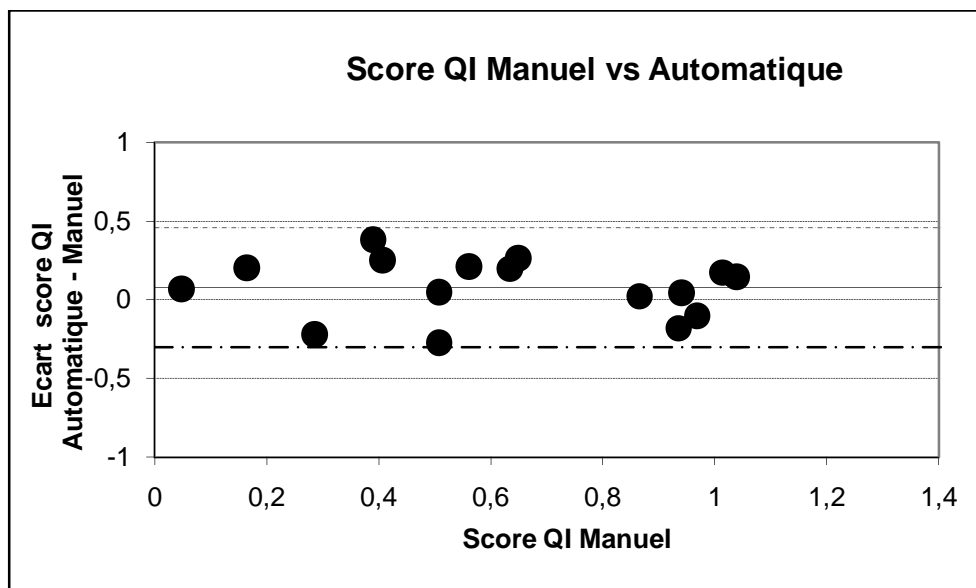


Figure 3-24 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection automatique à la méthode de référence pour l'estimation du score de désynchronisation. Le score manuel est considéré comme la référence. Les deux scores apparaissent proches et interchangeables avec un écart moyen faible (ligne horizontale épaisse pleine), un intervalle de confiance modéré (lignes horizontales discontinues) et une distribution des résultats individuels qui montre une indépendance de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

L'analyse des nombres d'activités inspiratoires déclenchantes (Ait) et non-déclenchantes (Aint) détectées par chacune des 3 méthodes permet d'expliquer l'origine de la surestimation du score par la méthode 4P. Cette analyse est résumée dans les figures 3-25 à 3-28 qui comparent les performances des deux méthodes sur ce point à la méthode de référence

« manuelle ». Il apparaît clairement que la surestimation du score par la « méthode 4P » est essentiellement liée à une surestimation du nombre des activités non-déclenchantes alors que la détection des activités déclenchantes apparaît généralement satisfaisante.

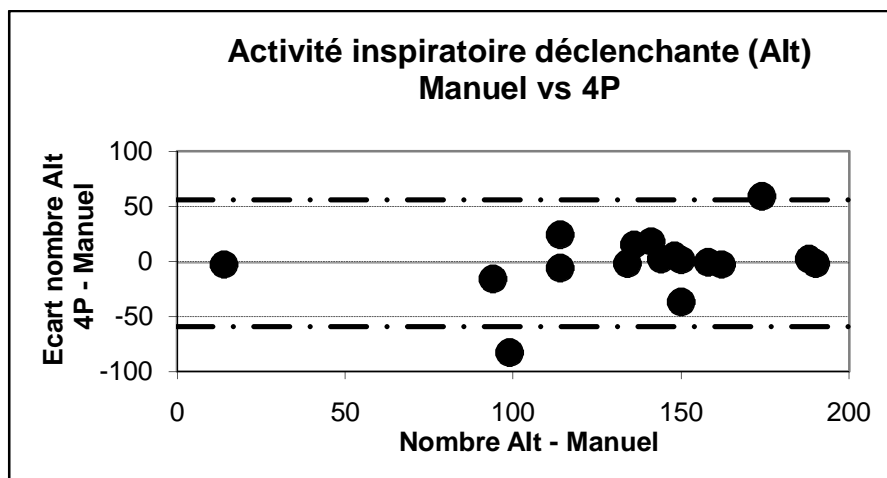


Figure 3-25 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection 4P à la méthode de référence pour l'estimation du nombre d'activités déclenchantes (Alt). Les deux méthodes de détection n'apparaissent pas interchangeables avec un écart moyen nul (ligne horizontale épaisse pleine) mais un intervalle de confiance large (lignes horizontales discontinues) et une distribution des résultats individuels qui montre une variation de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

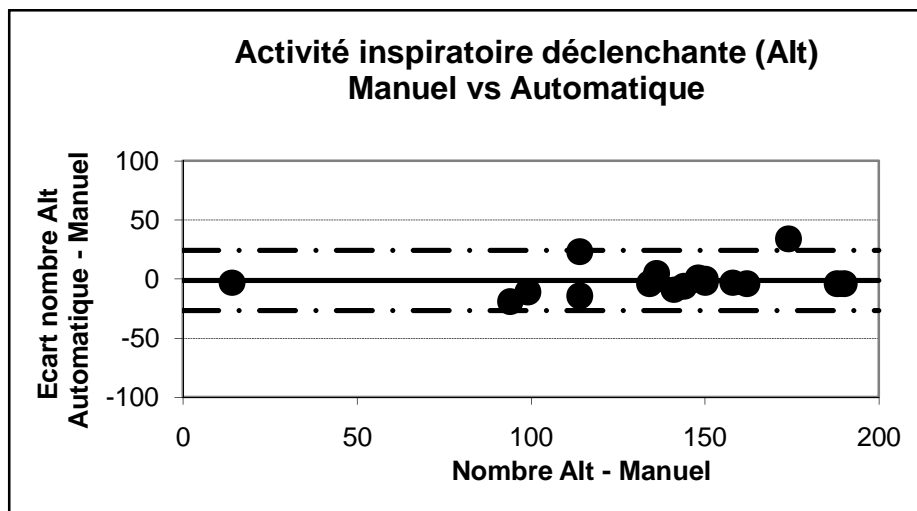


Figure 3-26 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection automatique à la méthode de référence pour l'estimation du nombre d'activités déclenchantes (Alt). Les deux méthodes de détection apparaissent interchangeables avec un écart moyen nul (ligne horizontale épaisse pleine) mais un intervalle de confiance modéré (lignes horizontales discontinues) sans que la distribution des résultats individuels ne montre une variation de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

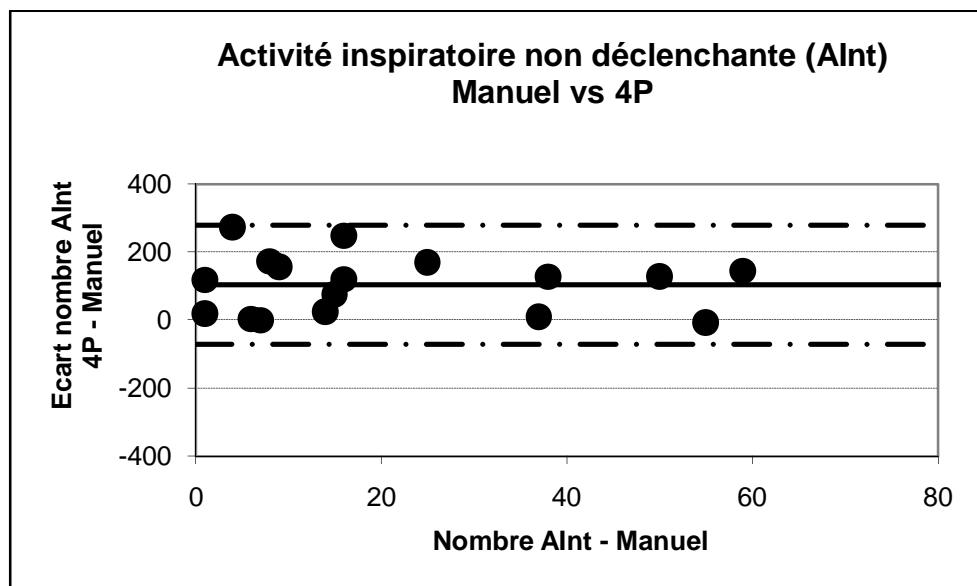


Figure 3-27 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection 4P à la méthode de référence pour l'estimation du nombre d'activités non-déclenchantes (AInt). Les deux méthodes de détection n'apparaissent pas interchangeables avec un écart moyen élevé (ligne horizontale épaisse pleine) et un intervalle de confiance large (lignes horizontales discontinues) mais sans que la distribution des résultats individuels ne montre une variation de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

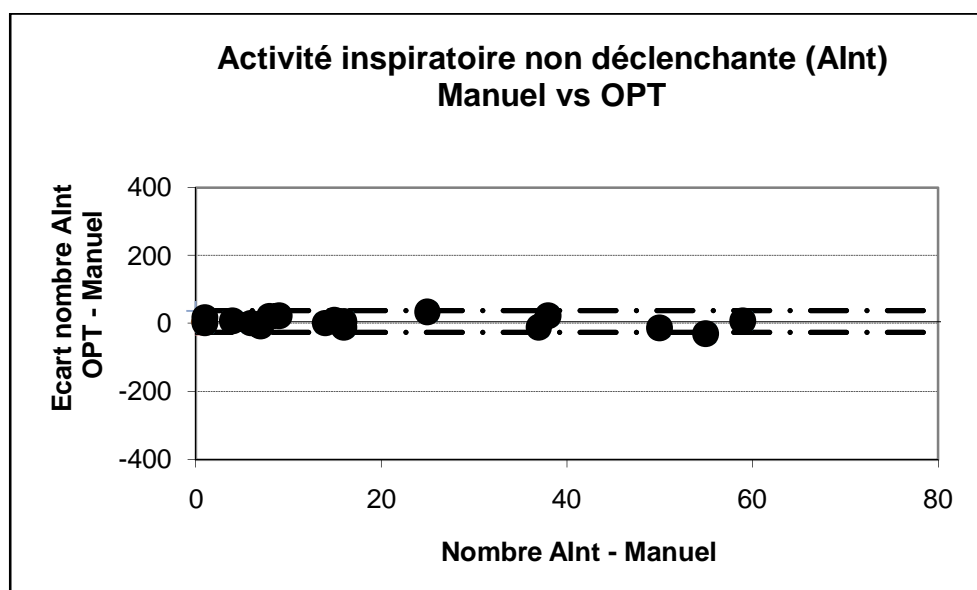


Figure 3-28 Comparaison (Bland et Altman) de la méthode de détection automatique à la méthode de référence pour l'estimation du nombre d'activités non-déclenchantes (AInt). Les deux méthodes de détection apparaissent interchangeables avec un écart moyen nul (ligne horizontale épaisse pleine), un intervalle de confiance faible (lignes horizontales discontinues) et une distribution des résultats individuels qui montre une indépendance de l'importance de l'écart en fonction de la valeur du score.

3.6.2 Comparaison des variations locales des trois scores, Manuel, 4P et OPT :

L'évolution du score QI sur la durée de chaque enregistrement est représentée graphiquement pour différents patients. Ces graphes montrent l'évolution du score à l'occasion de changements ponctuels du réglage de l'assistance qui induit des modifications locales de la sévérité de la désynchronisation (Figures 3-29 à 3-31) ou chez un patient dont l'instabilité de la respiration induit des fluctuations de la synchronisation (Figures 3-32 à 3-33). L'évolution des scores est calculée sur une fenêtre glissante de 40 secondes avec un pas de 20 secondes².

Comme mentionné ci-avant, le score 4P est entaché d'erreur en raison d'une surestimation du nombre d'activité non-déclenchantes de telle sorte que seules des désynchronisations sévères sont mise en évidence (Figure 3-30). Si cette méthode 4P permet de détecter et localiser des épisodes de désynchronisation importante (Score manuel $\geq 0,8$), elle ne discerne pas les phases d'absence de désynchronisation. Après analyse des courbes, il s'agit essentiellement de l'incapacité du modèle à prendre en compte les effets dynamiques présents dans la phase de transition fin d'inflation - début d'exhalation. Cette incapacité est une limitation générique du modèle à quatre paramètres utilisé. Au total, le score 4P proposé est un outil adapté à la détection des épisodes de désynchronisation sévère ce qui paraît un atout essentiel dans le cadre clinique.

Le score automatique permet régulièrement d'identifier les périodes sans désynchronisation (score manuel = 0,0) (Figures 3-29 à 3-33). Sans que l'évolution de ce score suive strictement le score manuel de référence, cette capacité est alors suffisante pour décrire correctement l'évolution de la synchronisation chez un patient dont la respiration est instable et qui développe une ventilation quasi-périodique (Figure 3-32). L'optimisation de la détection de l'activité inspiratoire à la fois par le modèle et par une adaptation de l'identification des paramètres au comportement respiratoire du patient permet de corriger les limitations génériques du score 4P. Ce score automatique apparaît un outil adapté pour identifier les épisodes de désynchronisation sévères (score manuel $> 0,8$) ou l'absence de désynchronisation (score manuel = 0,0). Dans ces situations le score automatique apparaît superposable au score Manuel et remplace avantageusement ce dernier. Dans les situations intermédiaires (score manuel $\geq 0,0$ ou $< 0,8$), le score automatique surestime la sévérité de la désynchronisation avec le risque de poser abusivement le diagnostic de désynchronisation chez un patient.

² Pour des raisons pratiques, l'échelle des temps pour le score manuel n'est pas strictement superposable à celle des scores automatiques qui est exacte alors que l'échelle manuelle est reconstruite par interpolation en faisant l'hypothèse que la durée des cycles mécaniques est stable d'un cycle à l'autre.

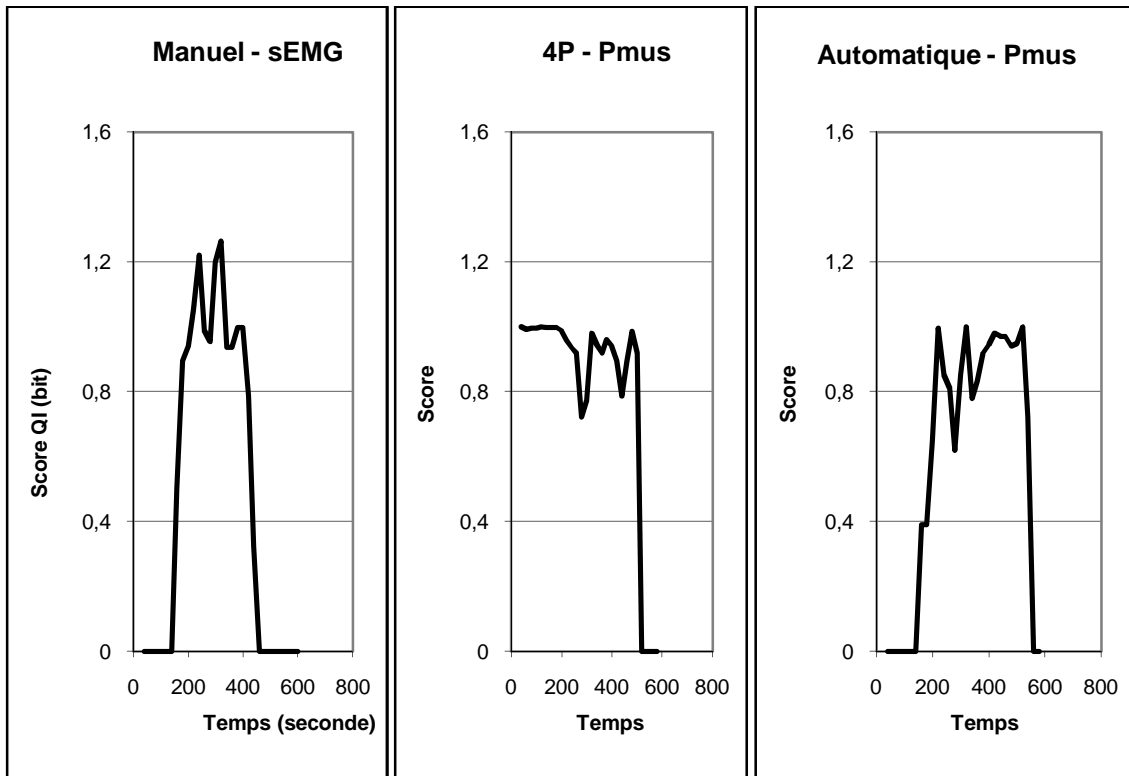


Figure 3-29 Exemple d'évolution des scores lors d'une augmentation locale du niveau d'aide inspiratoire. De gauche à droite : le score manuel de référence, le score basé sur le modèle 4 paramètres et le score basé sur le modèle optimisé. La désynchronisation ponctuelle induite par une augmentation locale du niveau d'aide inspiratoire est visible sur l'augmentation ponctuelle des scores Manuel et automatique. Ce n'est pas le cas pour le score 4P qui est anormalement élevé alors que le patient est synchronisé en début d'enregistrement.

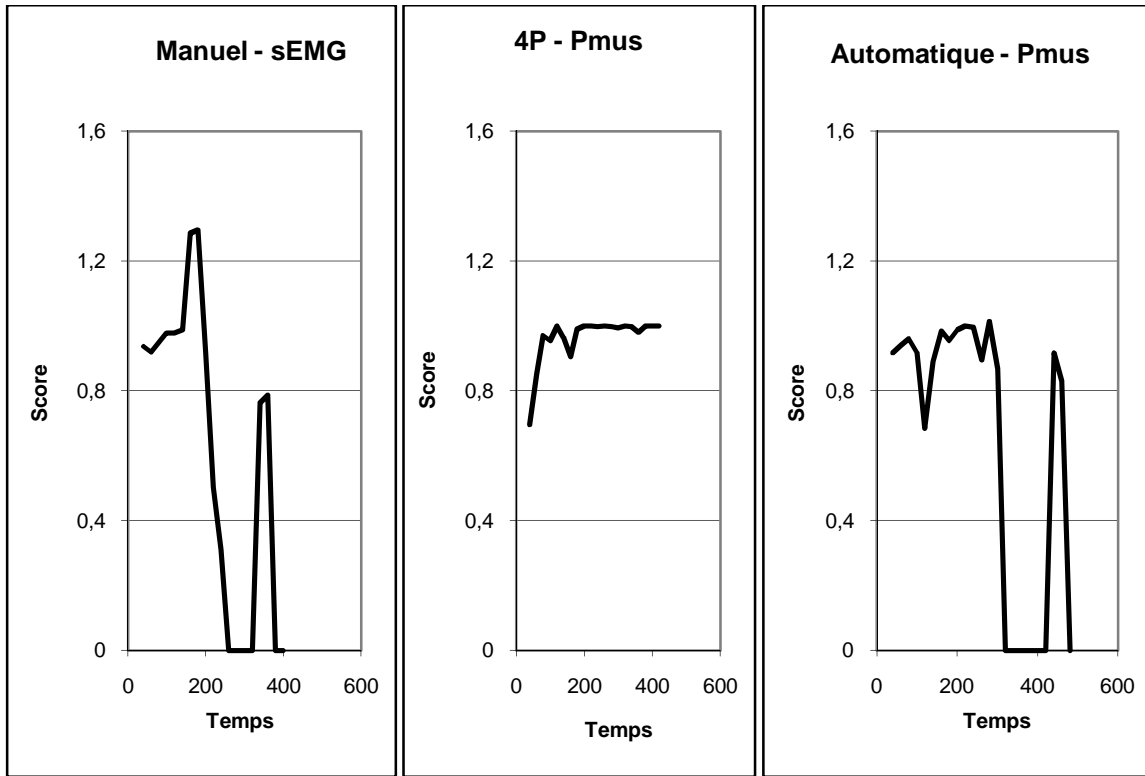


Figure 3-30 Exemple d'évolution des scores lors d'une baisse locale du niveau d'aide inspiratoire. La correction ponctuelle de la désynchronisation par une baisse locale du niveau d'aide inspiratoire est visible sur la diminution ponctuelle des scores Manuel et automatique. Ce n'est pas le cas pour le score 4P qui reste anormalement élevé alors que le patient est synchronisé.

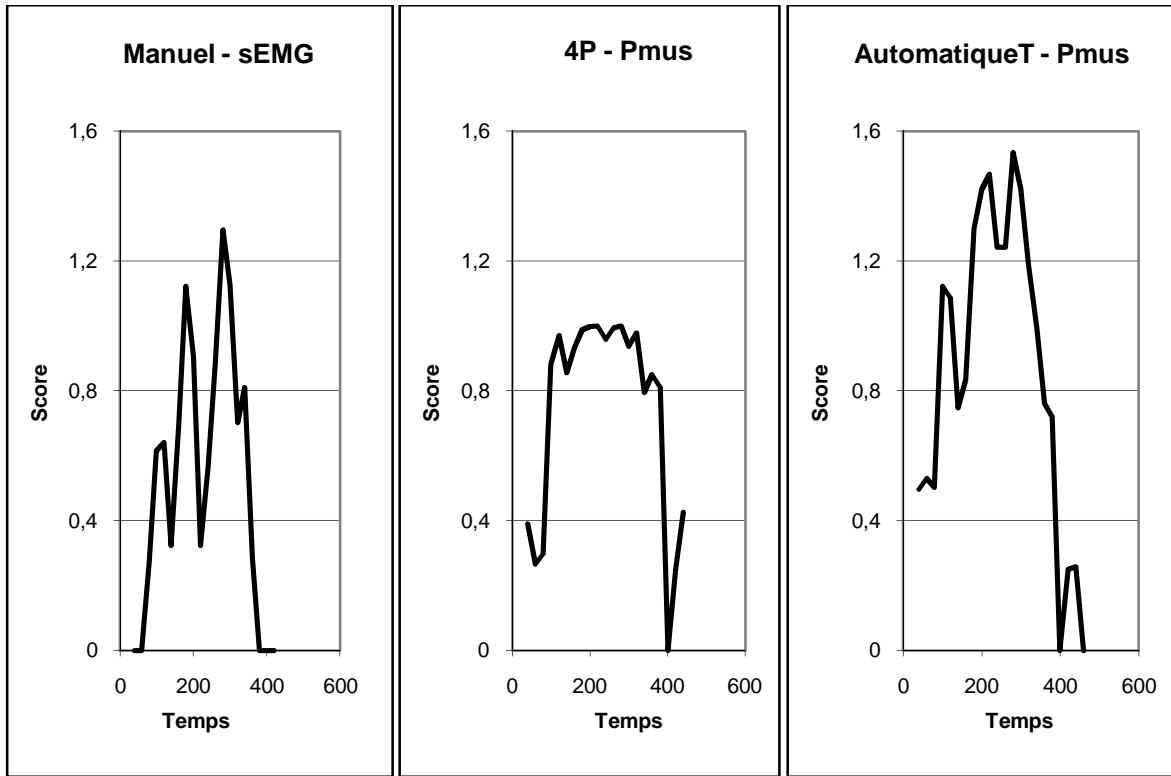
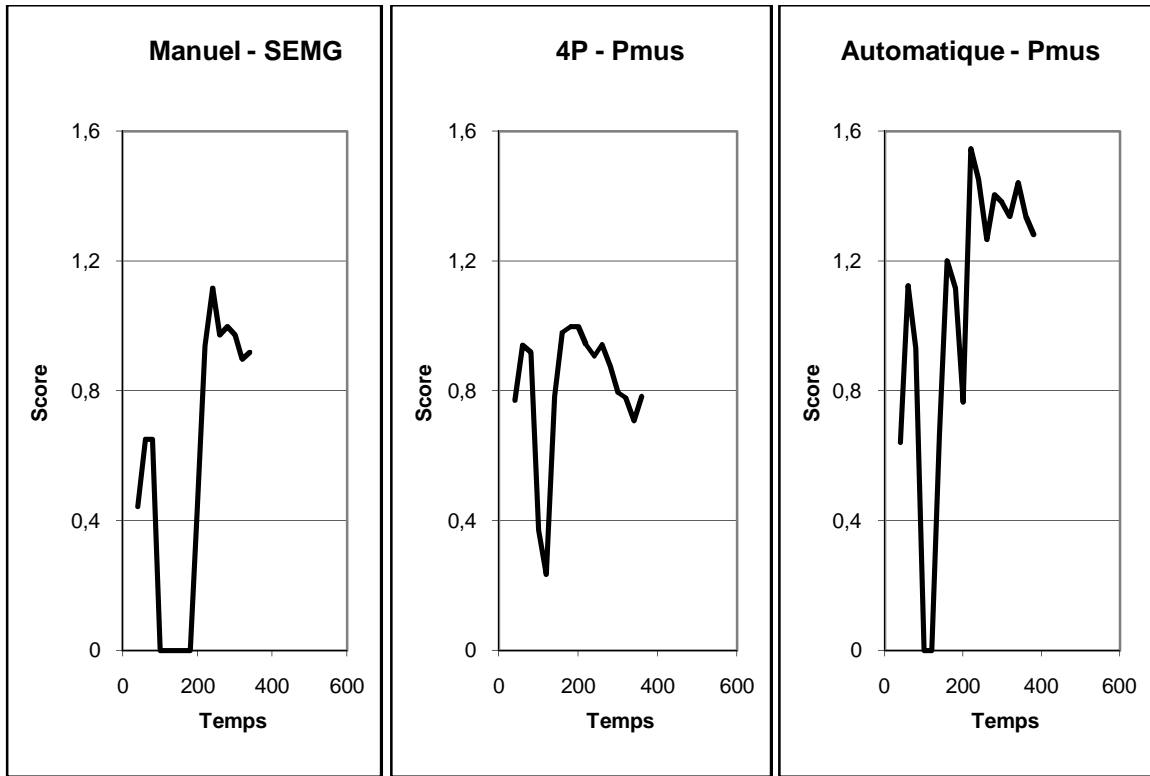
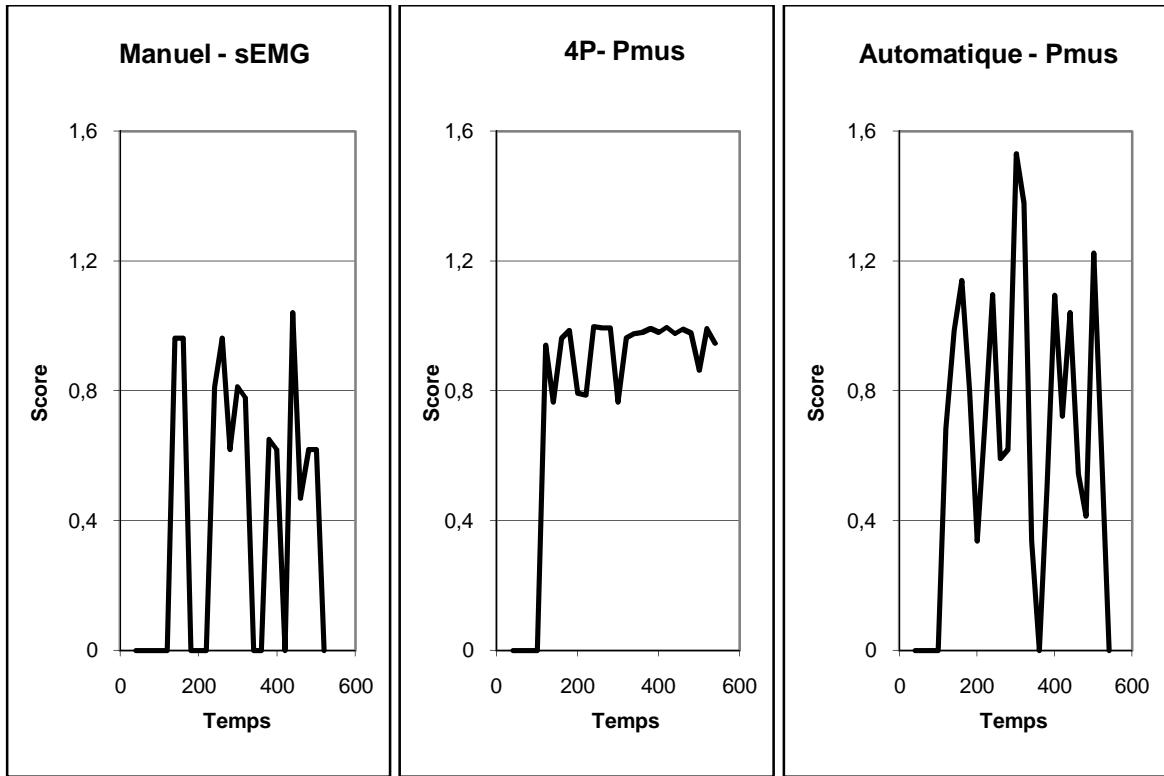


Figure 3-31 Exemple d'évolution des scores induite par des modifications successives du niveau d'aide inspiratoires. La succession de paliers différents de sévérité de la désynchronisation induite par les modifications successives du niveau d'aide inspiratoires est visible sur l'évolution du score Manuel. Celui-ci augmente avec les augmentations successives de l'aide, et finalement se corrige avec le retour de l'aide à son niveau le plus bas. Ni le score automatique ni le score 4P n'arrivent à rendre compte efficacement des corrections locales de la désynchronisation même s'ils montrent bien la dégradation sévère.



Figures 3-32 Exemple d'évolution des scores lors d'une correction locale de la désynchronisation.. La correction locale de la désynchronisation est visible sur l'évolution des trois scores.



Figures 3-33 Exemple d'évolution des scores chez un patient avec une ventilation instable, quasi-périodique. La fluctuation de la désynchronisation chez ce patient est visible sur les oscillations des scores Manuel et automatique. Ce n'est pas le cas pour le score 4P qui reste beaucoup plus stable.

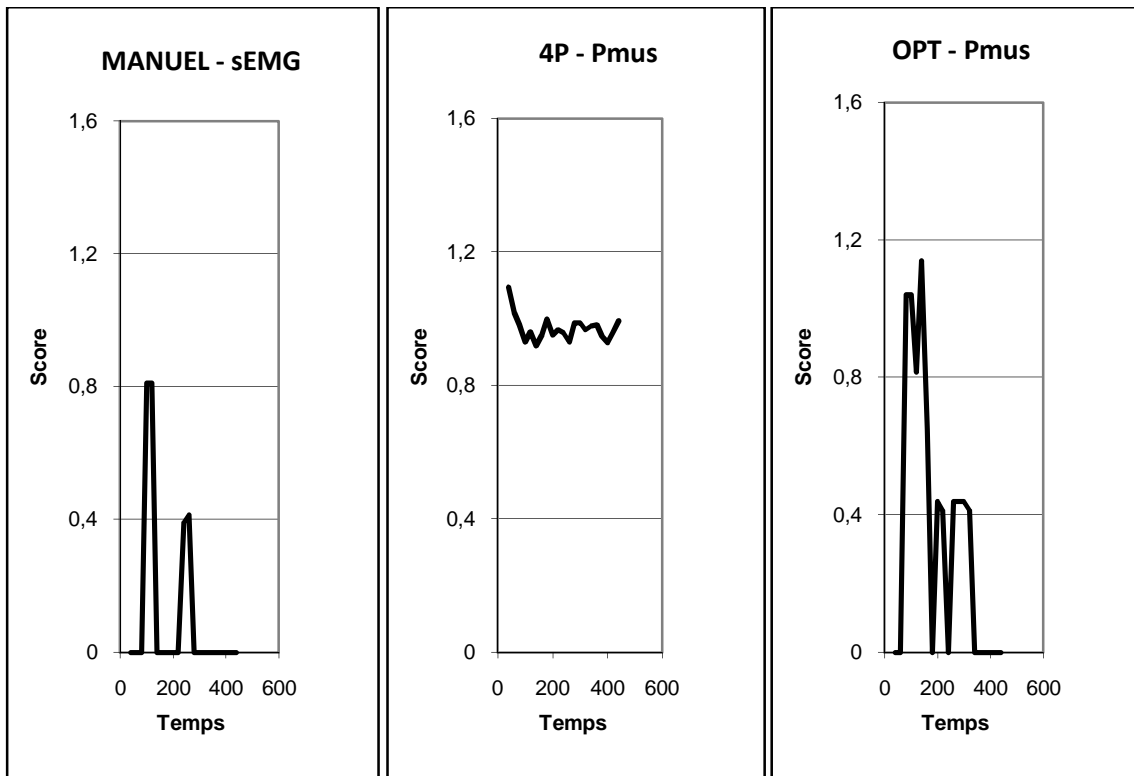


Figure 3-34 Exemple d'évolution des scores chez un patient présentant une période de désynchronisation précédée et suivie par une absence de désynchronisation. La période de désynchronisation est brièvement entrecoupée d'une amélioration ponctuelle qui est visible sur les variations du score Manuel. Les scores 4P et automatique montrent bien la période de désynchronisation mais pas l'amélioration ponctuelle.

Partie 4. Discussion

La description et la surveillance de l'interaction Patient-Ventilateur est déterminante pour régler efficacement l'assistance respiratoire mécanique partielle. Dans ce travail nous proposons un outil de surveillance non-invasif de la qualité de cette Interaction Patient-Ventilateur chez les patients ventilés sous le mode aide inspiratoire.

Dans une première partie de ce travail, nous avons défini un cadre conceptuel qui aborde l'étude de l'interaction patient-Ventilateur comme la traduction de propriétés émergentes d'un réseau restreint à deux objets actifs reliés par une voie de communication avec bruit. Cette approche permet de proposer une quantification de l'Interaction Patient-Ventilateur par une mesure de la quantité d'information de ce réseau restreint (que nous avons dénommée score QI).

4.1 La description du système biologique hybride {Patient, Ventilateur}

La description du système biologique hybride {Patient, Ventilateur} par ce réseau restreint est une application de descriptions connues de l'organisation d'un être vivant et de sa relation avec l'environnement. Cette approche appelée « biologie de l'action » nous permet de prendre en compte à la fois les contraintes biologiques de l'être vivant et celles du projet thérapeutique de l'équipe soignante. La biologie de l'action suppose l'existence d'une auto-constitution de l'espace par le vivant. Ce mouvement définit une géographie biologique qui est différente de la géographie physique avec la distinction de trois espaces biologiques: le milieu intérieur, l'espace physique local sur lequel l'être vivant agit et le reste de l'environnement. Selon la place que donne le patient à son appareil d'assistance dans cet espace biologique plusieurs situations sont définies : une « Intégration », une « Externalisation » et une « Utilisation ». Une seule de ces trois situations est compatible avec le projet thérapeutique de sevrage du ventilateur : l'Utilisation. Dans la première situation, l'appareil d'assistance est une prothèse musculaire située dans le milieu intérieur. Dans la deuxième situation, l'appareil d'assistance est dans l'environnement, en dehors de l'espace physique sur lequel l'être vivant agit. Cela impose qu'il en soit de même pour une partie du système respiratoire du patient, ce qui n'est généralement acquis qu'au prix d'une anesthésie. Ces deux situations impliquent une modification de l'organisation biologique du système respiratoire du patient qui est incompatible avec le projet thérapeutique d'autonomie respiratoire. En revanche, dans la dernière situation, l'appareil respiratoire est dans l'espace physique local du patient ce qui permet une « utilisation » biologique de l'appareil par le patient défaillant afin de préserver son organisation biologique, garante de son autonomie respiratoire ou de sa survie sans appareil d'assistance. Dans cette situation d'« utilisation », l'espace physique local est structuré d'après les fonctionnalités de l'appareil d'assistance qui définissent la modalité d'assistance et qui seront utilisées ou non par le patient. Nous avons exploré cette situation à l'aide de simulations qui nous ont permis i) de nous convaincre de la validité de cette approche et ii) de proposer une typologie d'interaction dans la situation d'« Utilisation ».

En plus d'une définition biologique de l'assistance respiratoire partielle, ce cadre permet de réduire la description du système hybride {Patient, Ventilateur} à un réseau restreint composé de deux objets actifs dotés chacun de deux modes de fonctionnements, un mode autonome

sans perturbation et un autre mode perturbé. Cette organisation apporte deux caractéristiques importantes : i) la garantie que les deux objets actifs le restent même en cas d'interruption de la voie de communication (cela signe que ce réseau restreint n'est qu'une partie d'un réseau biologique plus vaste); ii) la possibilité de décrire les différents événements élémentaires d'interaction à partir des fonctionnalités du ventilateur sur lesquelles peut agir le patient : déclenchements de fin d'exhalation ou de fin d'insufflation pour le mode d'assistance en aide inspiratoire. Ce cadre conceptuel permet de proposer une typologie des relations entre le patient et son ventilateur et en particulier une définition de ce qu'est une Interaction. Il permet aussi de définir un cadre formel adapté au calcul de la quantité d'information du réseau avec la formule de Shannon (à partir de la distribution de probabilité des événements élémentaire d'interaction). Notre hypothèse est alors que cette quantité d'information constitue un score témoin de la désynchronisation éventuelle entre le patient et sa machine.

4.2 La qualité de la voie de communication

La détérioration de la qualité de la voie de communication par du bruit est un mécanisme connu de dégradation de l'interaction Patient-Ventilateur. C'est à ce mécanisme que sont attribuées les observations d'auto-déclenchements des cycles mécaniques par les oscillations cardiaques [48] ou dues à la présence de liquide dans le circuit pneumatique [28, 169] (situation illustrée par la figure 2-10). Cependant, ce mécanisme est plutôt considéré comme anecdotique et d'autres mécanismes de dégradation sont actuellement mis en avant. Il s'agit des situations où des réglages inappropriés du ventilateur comme un niveau d'assistance excessif ou des insuffisances des systèmes pneumatiques de déclenchements de débuts et de fins d'insufflation dégradent la relation entre le patient et son ventilateur. Notre travail montre qu'il est possible d'expliquer l'ensemble de ces dégradations par un mécanisme unique, une détérioration de la qualité de la voie de communication. En effet, une telle dégradation peut être causée par du bruit surajouté mais aussi par une diminution de la capacité de la voie de communication. En effet, les imperfections actuelles des systèmes conventionnels à détection discontinue, dont la performance varie en fonction du cycle mécanique, peuvent être comprises comme des réductions de la capacité de cette voie. Au total, compte tenu des contraintes liées au support pneumatique de la voie de communication, sa capacité effective peut être insuffisante pour transmettre correctement les messages entre le patient et son ventilateur. Dans le cas simplifié qui est étudié, déclenchement d'une insufflation par la détection d'une dépression inspiratoire dans le circuit pneumatique, une étude rapide permet de montrer que la capacité de la voie de communication est au mieux égale à la quantité d'information du message que doit transmettre le patient au respirateur. Dans cette configuration, tout bruit additionnel ou toute réduction supplémentaire de la capacité de la voie de communication induit nécessairement une dégradation de la qualité du message transmis. Dans ce travail, l'insuffisance du contrôle de la valve expiratoire en présence d'une PEEP (figure 2-10) dégrade la qualité de la voie de communication par l'addition de bruit et par une réduction de sa capacité.

4.3 Le codage de l'information

Notre score de QI mesure la sévérité de la désynchronisation par le gain en contenu d'information d'un réseau. Le gain de complexité d'un système biologique par l'ajout de bruit est un concept déjà connu et sa quantification par une adaptation de la formule de Shannon a été proposée [64, 131]. Ce travail se réfère à ce cadre conceptuel et quantifie la

désynchronisation par une quantité d'information représentative des propriétés émergentes d'un réseau biologique restreint composé par deux objets actifs reliés par une voie de communication avec bruit. Dans le cas simplifié qui est étudié, le message transmis entre le patient et le ventilateur sur la voie de communication bruitée est une dépression inspiratoire dans le circuit pneumatique pour déclencher une insufflation. Dans ce cas simple, seuls trois types d'événements sont observables : une inspiration déclenchante, une inspiration non-déclenchante et une insufflation non déclenchée par une inspiration. Une fois ces trois événements identifiés, le calcul de la quantité d'information du système {Patient, Ventilateur} permet la mesure de la sévérité de la désynchronisation par une seule valeur numérique, le score QI. Cependant, ce calcul peut être étendu à des situations moins simples où la quantité d'information du message est plus élevée avec, par exemple, la transmission d'informations sur le début, la fin et l'amplitude de l'activité inspiratoire pour contrôler les cycles mécaniques. Ce calcul donne alors une mesure de la sévérité de la désynchronisation qui, lorsqu'elle est rapportée à sa valeur maximale théorique, permettrait de comparer les modes d'assistance entre eux. De façon plus générale, cette analyse de la désynchronisation est incontournable pour le développement de nouveaux outils d'assistance à type de prothèse ventilatoire. Ces prothèses ont pour objectif de constituer entre le patient et son ventilateur une situation biologique de type « Intégration » qui implique un niveau d'interaction sensitivo-moteur élevé et qui suppose de résoudre l'adéquation entre la quantité d'information à transmettre et la capacité de la voie de communication. En particulier, le développement d'un support physique alternatif au circuit pneumatique avec la transmission de nouveaux types d'informations comme des signaux électromyographiques ne peut faire l'économie d'une réflexion sur un codage approprié de l'information. Ce n'est que lorsque la quantité d'information transmise est toujours inférieure à la capacité effective de la voie qu'une dégradation par du bruit de la relation entre le patient et son ventilateur peut être évitée.

4.4 L'application d'une PEEP

4.4.1 Le contexte spécifique de nos données cliniques

Le score de QI est construit spécifiquement pour rendre compte de l'impact sur la qualité de la relation entre le patient et son ventilateur du bruit sur la voie de communication. Notre étude analyse l'évolution du score de QI lorsque la désynchronisation est aggravée par l'application d'une PEEP. Cette situation expérimentale est en désaccord avec les données de la littérature qui tendent à démontrer qu'en présence d'une iPEEP, l'application d'une PEEP améliore la détection d'une demande inspiratoire par le ventilateur et donc la relation entre le patient et son ventilateur [140, 170]. Ce n'est pas le cas de notre étude où l'application d'une PEEP réduit l'iPEEP mais augmente la désynchronisation. Il s'agit d'une situation particulière où l'effet de la PEEP sur l'amélioration de la détection d'une demande inspiratoire par le ventilateur avec une réduction de l'iPEEP est dissocié de l'effet bénéfique de la PEEP sur la relation entre le patient et son ventilateur. L'explication de ce résultat contradictoire qui s'impose, c'est que dans le contexte particulier de notre étude, l'application de la PEEP surajoute du bruit sur la voie pneumatique de communication et aggrave la désynchronisation tout en améliorant la détection d'une demande inspiratoire. Il s'agit d'une situation particulière propre aux insuffisances du contrôle de la valve expiratoire de cet ancien ventilateur (Figure 2-10). Dans ce contexte particulier, il est attendu que le score de QI soit plus spécifique que le score CHAO pour quantifier l'aggravation de la désynchronisation liée au bruit sur la voie pneumatique de communication ajouté par la PEEP. En effet, notre étude montre que le score de QI est lié au niveau de PEEP alors que le score de CHAO en est indépendant. Elle montre aussi que cette relation est renforcée dans le groupe de patients avec une désynchronisation « FAIBLE ». Ce groupe représente les patients chez lesquels aucune

désynchronisation sévère n'est observée, le score de CHAO est toujours inférieur à 10%, mais dont l'application d'une PEEP ajoute du bruit sur la voie de communication. Dans ce groupe, on peut donc penser que le mécanisme principal de la dégradation de l'interaction Patient-Ventilateur induite par l'application de la PEEP est le bruit sur la voie de communication et on peut donc penser que le score QI est une mesure spécifique de la désynchronisation induite par du bruit. L'unicité de ce mécanisme de désynchronisation et la spécificité de sa mesure par le score de QI expliqueraient que la baisse du score QI lors du retrait de la PEEP soit directement expliquée dans ce groupe par la valeur de ce score en PEEP ($r^2 = 0,86$). Le score QI est alors plus spécifique que le score CHAO pour lequel cette relation est moins directe ($r^2 = 0,69$). Cependant dans l'ensemble de la population ou ses différents groupes, le retrait de la PEEP modifie aussi le comportement respiratoire avec une augmentation de l'PEEP. Aussi, l'adjonction du bruit n'est pas le seul mécanisme potentiel. Même si dans notre étude, le score QI apparaît indépendant de l'PEEP, le lien entre la PEEP et le score QI peut aussi être la traduction d'une sensibilité de ce score aux modifications de la génération de l'activité inspiratoire induites par la PEEP. A cet effet, nous avons étudié la relation entre le score QI et une mesure de la complexité de la dynamique de la ventilation, le score d'entropie ApEn. Ce score présente l'avantage potentiel d'être faiblement affecté par les contraintes liées à l'assistance mécanique.

Dans notre population, l'indépendance entre les valeurs de ApEn et les niveaux de PEEP appliquées ou d'PEEP mesurées suggèrent que la complexité cycle à cycle du temps expiratoire est indépendante des réglages du ventilateur. Cependant, les variations des valeurs de ApEn et de QI observées au retrait de la PEEP sont faiblement mais significativement liées ($r^2 = 0,27$; $p = 0,046$). Une telle relation remet en question la pertinence de la mesure de la complexité de la ventilation par ApEn ou la spécificité du score de désynchronisation QI.

L'indépendance entre ApEn et les niveaux de PEEP était attendue. Ce résultat est en phase avec les études récentes qui suggèrent que le débit ventilé est une variable dont la complexité de la dynamique est un reflet valide de la complexité de la génération de l'activité inspiratoire que se soit en ventilation spontanée ou sous assistance mécanique [148, 151, 164, 165, 171-173]. Pour établir ces résultats, ces études font appel à différentes mesures de la complexité du signal de débit développées pour des séries courtes et bruitées telles que la mesure du chaos par la méthode de « noise titration » [148], la mesure de la sensibilité aux conditions initiales [164, 165] ou la mesure de l'entropie [151, 164, 165, 171-173]. Même si la mesure de l'entropie n'est pas orientée vers l'identification d'une dynamique chaotique, cette mesure présente l'avantage d'être adaptée à l'étude des séries temporelles cycle à cycle des paramètres du cycle ventilatoire. En particulier, la fonction de Pincus ApEn(N,m,r) qui s'apparente à l'entropie de Kolmogorov-Sinai a déjà été appliquée pour quantifier la dynamique cycle à cycle de la génération de l'activité inspiratoire en ventilation spontanée [150, 171] ou sous assistance mécanique [151]. Cependant, la relation entre notre score QI et ApEn laisse penser que la sévérité de la désynchronisation limite l'expression de la variabilité intrinsèque du système respiratoire. En effet, les patients avec une désynchronisation sévère (au sens de CHAO, > 10% ou de QI > 0,8 Bit) et en présence du bruit induit par la PEEP ont une complexité de leur dynamique cycle à cycle du temps expiratoire moins importante que les patients avec une désynchronisation faible.

Dans ce travail, la série temporelle analysée est celle de la durée cycle à cycle du temps expiratoire. Cette série est spécifiquement choisie plutôt que celles du temps total ou du volume courant car la dynamique cycle à cycle du temps expiratoire est plus représentative de l'activité respiratoire d'un patient et de ses variations sous assistance partielle [147, 148]. En effet, l'évolution du temps d'exhalation (ou temps expiratoire) est la composante du cycle mécanique que le patient contrôle le plus et donc la plus à même de caractériser efficacement la dynamique de la génération de l'activité inspiratoire sous assistance mécanique. L'entropie d'une telle série temporelle vise à quantifier sa prédictibilité cycle à cycle. Il est attendu que

plus le temps d'exhalation est imprévisible d'un cycle à l'autre plus la valeur de l'entropie augmente. Cet index est sensible aux facteurs agissant sur le contrôle du temps expiratoire: en situation idéale, la durée de l'exhalation n'est déterminée que par la seule l'activité inspiratoire du patient et il est attendu que le score prenne des valeurs élevées, proches de celles observées en ventilation spontanée. En revanche, en présence d'une contrainte mécanique comme un trouble obstructif expiratoire, la durée d'exhalation est le résultat d'une combinaison de deux facteurs de natures distinctes, l'un mécanique et déterministe qui tend à prolonger la durée d'exhalation et l'autre biologique, lié à l'activité rythmique inspiratoire du patient qui limite la durée d'exhalation. De l'adaptation de l'activité inspiratoire à la contrainte mécanique résultent des modifications de l'entropie. Si la contrainte mécanique domine et détermine la durée de l'exhalation, la dynamique devient plus déterministe et des valeurs de l'entropie plus faibles qu'en ventilation spontanée seront observées. En revanche, si l'activité inspiratoire compense efficacement cette contrainte mécanique, l'entropie gardera des valeurs proches de celles observées en ventilation spontanée. Il n'y a pas de raison de penser que l'assistance mécanique induise une élévation des valeurs d'entropie au delà des valeurs observées en ventilation spontanée, cette assistance correspond toujours à l'ajout d'une contrainte mécanique qui est, au mieux, neutre[151]. Comme attendu, dans cette étude qui concerne des patients sous ventilation mécanique, les valeurs d'ApEn sont plus faibles que celles rapportées dans la littérature chez des patients en ventilation spontanée[150]. De même, ApEn est plus faible dans le groupe avec une désynchronisation « SEVERE » en présence d'une PEEP et cette particularité n'est plus observée après le retrait de la PEEP. Enfin, les variations du score ApEn lors du retrait de la PEEP sont expliquées pour moitié par la valeur d'ApEn en PEEP, elle augmente si sa valeur était basse alors qu'elle diminue légèrement si celle-ci était élevée en PEEP.

Au total, dans la population de cette étude, tout se passe comme si la désynchronisation liée à la PEEP représentait un facteur mécanique additionnel qui limiterait la traduction de la variabilité biologique de la génération de l'activité inspiratoire sur la dynamique cycle à cycle du temps expiratoire. La relation entre les variations du score QI et de ApEn avec le retrait de la PEEP ne s'explique alors que par le comportement particulier du groupe avec une désynchronisation « SEVERE » dont les valeurs d'ApEn sont plus basses sous PEEP. Dans ce cas, la relation entre le score de QI et le niveau de PEEP ne reflète pas une mauvaise spécificité du score mais une meilleure sensibilité du score QI dans la population de patients dont la désynchronisation est aggravée par du bruit sur la voie de communication induit par la PEEP.

Cependant, ApEn est un estimateur biaisé de l'entropie de Kolmogorov développé pour les séries biologiques bruitées [133, 174]. L'importance de ce biais est dépendante des paramètres de sa fonction [133, 174]. Il s'agit d'abord du paramètre « N » de la longueur de la série et ensuite du paramètre « r » qui fixe le filtre des artéfacts extraordinaires (le paramètre « m » de dimension de la série est fixé à 2). Ici, l'ensemble des séries est de même longueur, 200 points, aussi le biais est essentiellement déterminé par le choix de la valeur de « r ». Pour les séquences biologiques de type activité cardiaque ou respiratoire, « r » est une valeur fixée à une fraction de l'écart-type (SD) du signal analysé, entre $0,1*SD$ et $0,2*SD$ [151, 171] (même si cette fenêtre est actuellement remise en question [175]). Dans cette étude, la valeur choisie pour r est $0,1*SD$. Cette valeur a été choisie pour magnifier l'effet de la PEEP (C.F. ANNEXE 3). Cependant, ce choix est déterminant. Les différences observées entre les groupes avec une désynchronisation « SEVERE » ou « FAIBLE » comme les relations entre QI et ApEn ne sont plus observées lorsqu'ApEn est calculée avec une valeur du paramètre r à $0,2*SD$ au lieu de $0,1*SD$ pour inclure dans l'approximation de l'entropie plus de valeur extrêmes (ApEn ($r=0,2*SD$) = 0,99 [0,93 ; 1,03] en PEEP et ApEn ($r=0,2*SD$) = 1,00 [0,93 ; 1,06] en ZEEP). Aussi, avant de conclure que la désynchronisation liée au bruit sur la voie de communication empêcherait d'étudier la génération de l'activité inspiratoire à partir de

l'analyse de la complexité du débit ventilé observé, une étude avec d'autres mesures non biaisée de la complexité de la ventilation devrait être réalisée.

4.5 L'outil automatique de détection d'une activité musculaire inspiratoire

Nous avons développé un outil non-invasif et automatique de détection d'une activité musculaire inspiratoire à partir des signaux de pression et de débit mesurés dans le circuit pneumatique de l'appareil d'assistance respiratoire. Cet outil permet de calculer le score de désynchronisation QI dans le cas particulier où la seule fonctionnalité sur laquelle le patient peut agir est le déclenchement d'un cycle mécanique.

4.5.1 Les améliorations proposées et leur apport

L'outil de détection développé repose sur une estimation de la pression musculaire par le modèle dont le principe est connu et décrit par ailleurs. Dans ce travail, cette estimation de la pression musculaire a été optimisée afin de permettre une détection automatique des activités inspiratoires qu'elles soient déclenchantes ou non d'un cycle mécanique et pour la majorité des situations cliniques, même lorsque l'atteinte respiratoire du patient est sévère. Pour atteindre cet objectif, nous avons d'abord montré la valeur ajoutée d'une réactualisation cycle à cycle de l'identification des paramètres du modèle du système ventilatoire passif utilisé pour l'estimation de la pression musculaire puis la détection des activités déclenchantes. Nous avons ensuite montré que l'utilisation d'un modèle plus complexe, adapté pour décrire la plupart des phénomènes mécaniques décrits en clinique, permet d'étendre l'estimation de la pression musculaire non seulement pour la détection des activités inspiratoires non-déclenchantes ou non mais aussi dans une population de patients difficiles à sevrer dont la mécanique est fortement pathologique. Finalement, nous avons proposé une solution adaptative afin de permettre une automatisation robuste de la méthode de détection. Cette dernière méthode adaptative permettrait de maintenir la qualité de la détection malgré les fluctuations du comportement respiratoire du patient.

Cet outil améliore les autres outils de détection non-invasive et automatique de l'activité inspiratoire chez un patient sous ventilation partielle déjà décrits dans la littérature. Deux d'entre-elles sont spécifiquement construites pour dénombrer les activités inspiratoires non-déclenchantes [83, 85]. Ces deux méthodes estiment le rapport du nombre d'activité inspiratoire non-déclenchantes sur l'ensemble des activités déclenchantes. La sensibilité de la détection par rapport à une référence lue sur la courbe de pression $\dot{V}_{\text{SOPHAGIENNE}}$ ou de pression trans-diaphragmatique est en moyenne de 80 ou 90% [83, 85]. Pour les auteurs, cette qualité de détection apparaît suffisante pour proposer une implémentation en temps réel pour estimer la sévérité de la désynchronisation ou contrôler les déclenchements du cycle mécanique. Néanmoins, cette sensibilité est réduite chez certains patients pour atteindre 50 à 60% [85] et la méthode de détection ne permet d'identifier les activités que sur une portion incomplète du cycle mécanique [83]. Ces limitations induiront une sous-estimation de la sévérité de la désynchronisation par les scores. Les outils de détection d'une activité inspiratoire développés dans ce travail exposent aux mêmes risques mais dans une moindre mesure. La concordance retrouvée est en moyenne à 85% mais cette valeur est obtenue pour la détection des activités inspiratoires sur l'ensemble du cycle mécanique et dans une population de patients difficiles à sevrer avec en particulier des limitations de débit expiratoire. Un tel résultat pourrait être encore amélioré en introduisant une adaptation du seuil de décision de détection d'une activité inspiratoire à la qualité de l'estimation de la pression musculaire.

4.5.2 Le modèle linéaire général

Un des facteurs clef de la valeur ajoutée de notre outil de détection est le modèle linéaire général choisi pour décrire le système ventilatoire passif. Sa construction avait pour objet de rendre compte de l'essentiel des particularités de la mécanique du système ventilatoire du patient sous assistance respiratoire (hétérogénéité pulmonaire, dépendance au débit ou au volume de l'élastance ou de la résistance). Pour atteindre cet objectif, la notion de pertinence physiologique des paramètres du modèle a été abandonnée au profit de l'efficacité de leur identification. Par exemple, il a été choisi de ne pas distinguer l'insufflation de l'exhalation alors qu'il est établi que ces deux phases du cycle mécanique sont différentes [127, 176, 177]. Au total, les huit paramètres du modèle linéaire général, qui ne sont pas nécessairement indépendants, peuvent être identifiés par la méthode de régression linéaire multiple. Ces objectifs et les choix qui en découlent déterminent la validité de son application. En particulier, ce modèle n'est pas directement utilisable dans le domaine « clinique » :

- Il ne permet plus de résumer la mécanique du système ventilatoire à une simple compliance et résistance. Son utilisation inappropriée expose à l'identification de valeurs physiologiquement incohérentes[127].
- Il n'est en principe pas valide en présence d'une limitation du débit inspiratoire ou expiratoire [124].
- Il ne permet une identification de paramètres par la méthode de régression linéaire que sous réserve de la stabilité de la relation entre la pression et le débit. Si tel n'est pas le cas, d'autres méthodes d'identifications plus adaptées doivent être utilisées [122, 178, 179].

En revanche, sa formulation mathématique est issue d'un modèle générique de telle sorte que, dans une certaine mesure, la cohérence physiologique de cette formulation est préservée. Cette particularité permet d'envisager une validation de ce modèle linéaire général par la cohérence des résultats avec les hypothèses physiologiques initiales (i.e. par exemple par une étude du signe des paramètres)[180].

Pour conclure, dans ce travail, de nouveaux outils de détection de l'activité inspiratoire qui exploitent les signaux régulièrement disponibles en clinique sont introduits. Nous avons montré que ces outils sont au moins aussi performants que les mesures physiologiques pour la détection d'une activité inspiratoire déclenchante d'un cycle mécanique [95]. En revanche, pour la détection des activités non-déclenchantes, une optimisation de l'outil de détection est nécessaire. L'outil adaptatif « automatique » que nous avons proposé représente une solution non-invasive et automatique du calcul du score de désynchronisation à partir d'une estimation de l'activité inspiratoire donnée par la pression musculaire calculée à partir des variables de débit et de pression. Nous avons montré que cet outil est suffisamment performant pour calculer un score de désynchronisation QI cliniquement valide.

A ce jour, seule la version initiale de l'outil de détection qui utilise la méthode 4P a été implémentée dans un ventilateur prototype. C'était l'objet d'un transfert technologique vers un industriel dans un projet (VECU pour « Ventilation à Estimation de l'Accord Patient-Machine ») du Centre d'Innovation Technologique du CHU de Grenoble. Pour les optimisations ultérieures développées dans ce travail nous avons choisi une stratégie différente avec une protection intellectuelle en amont par le dépôt de brevets et une valorisation ultérieure par le biais de cession licences³. Pour ce faire, en parallèle avec le

3

1. Heyer L, Guméry P-Y. Dispositif de diagnostic respiratoire. Demande internationale PCT/FR2008/051699, sous priorité de la demande de brevet français FR 07/57834.

développement de l'outil de détection automatique à partir des signaux de pression et de débit, nous avons développé un outil d'exploration fonctionnelle de l'activité musculaire respiratoire à partir des signaux électromyographiques de surface (sEMG). C'est avec la version initiale de cet outil que nous avons validé en clinique l'application de ce score à la surveillance de la qualité de l'interaction Patient-Ventilateur. La connaissance des limites propres à ces deux modalités de détection de l'inspiration, pression musculaire ou électromyographie de surface, permet d'envisager le développement d'un outil de détection robuste et précis à partir de l'ensemble des signaux non-invasifs de pression, de débit et de sEMG. Ce développement exploiterait des améliorations potentielles de l'outil de détection par le modèle qui ont été identifiées à la phase de sa construction. L'objectif final est d'étendre l'application de cet outil de détection à la surveillance de l'interaction Patient-Ventilateur en ventilation non-invasive et à l'optimisation de la synchronisation en ventilation invasive.

-
2. Heyer L, Baconnier P. Système de détection de l'activité musculaire respiratoire d'un patient sous assistance respiratoire. FR 08/57452.
 3. Heyer L, Baconnier P. Dispositif de détection d'un désaccord entre une machine d'assistance ventilatoire et l'activité respiratoire d'un patient. FR 08/57451.
 4. Heyer L, Guméry P-Y. Système et procédé de traitement de signaux pour la détection d'une activité fonctionnelle cyclique en temps réel. FR 09/52277.

Bibliographie:

1. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T: **Weaning from mechanical ventilation.** *Eur Respir J* 2007, **29**:1033-1056.
2. Jubran A, Grant BJ, Laghi F, Parthasarathy S, Tobin MJ: **Weaning prediction: esophageal pressure monitoring complements readiness testing.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:1252-1259.
3. Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, Parthasarathy S, Warshawsky P, Choi YS, Tobin MJ: **Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm?** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **167**:120-127.
4. Tobin MJ, Jubran A: **Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:2002-2012.
5. Tobin MJ, Jubran A, Hines E, Jr.: **Pathophysiology of failure to wean from mechanical ventilation.** *Schweiz Med Wochenschr* 1994, **124**:2139-2145.
6. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S: **Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference.** *Chest* 2005, **128**:3937-3954.
7. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, et al: **Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study.** *JAMA* 2002, **287**:345-355.
8. Leung P, Jubran A, Tobin MJ: **Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patient effort, and dyspnea.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:1940-1948.
9. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F: **Patient-ventilator interaction.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1059-1063.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A: **Respiratory muscle dysfunction in mechanically-ventilated patients.** *Mol Cell Biochem* 1998, **179**:87-98.
11. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M: **Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation.** *Chest* 1997, **112**:1592-1599.
12. Thille AW, Cabello B, Galia F, Lyazidi A, Brochard L: **Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:1477-1486.
13. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L: **Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:1515-1522.
14. MacIntyre NR: **Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure.** *Chest* 2005, **128**:561S-567S.
15. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G: **The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation.** *Chest* 1998, **114**:541-548.
16. Fabry B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthur C, Wolff G: **An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support.** *Chest* 1995, **107**:1387-1394.
17. Bignall S, Dixon P, Quinn C, Kitney R: **Monitoring interactions between spontaneous respiration and mechanical inflations in preterm neonates.** *Crit Care Med* 1997, **25**:545-553.
18. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E: **Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation.** *Chest* 2004, **126**:851-859.

19. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS: **Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1395-1401.
20. Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, Grasso S, Petruzzelli V, Puntillo N, Perchiazzi G, Fiore T, Brienza A: **Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs. proportional-assist ventilation.** *J Appl Physiol* 1996, **81**:426-436.
21. Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P, Jolliet P: **Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support.** *Crit Care Med* 2002, **30**:801-807.
22. Mulqueeny Q, Ceriana P, Carlucci A, Fanfulla F, Delmastro M, Nava S: **Automatic detection of ineffective triggering and double triggering during mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:2014-2018.
23. Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C: **Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:662-667.
24. Brochard L: **When ventilator and patient's end of inspiration don't coincide: what's the matter?** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**:2-3.
25. Du HL, Amato MB, Yamada Y: **Automation of expiratory trigger sensitivity in pressure support ventilation.** *Respir Care Clin N Am* 2001, **7**:503-517, x.
26. Du HL, Ohtsuiji M, Shigeta M, Chao DC, Sasaki K, Usuda Y, Yamada Y: **Expiratory asynchrony in proportional assist ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**:972-977.
27. Du HL, Yamada Y: **Expiratory asynchrony.** *Respir Care Clin N Am* 2005, **11**:265-280.
28. Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E: **Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:34-47.
29. Kondili E, Prinianakis G, Georgopoulos D: **Patient-ventilator interaction.** *Br J Anaesth* 2003, **91**:106-119.
30. MacIntyre NR: **Importance of trigger sensitivity to ventilator response delay in advanced chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure.** *Crit Care Med* 1990, **18**:581-582.
31. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F: **Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies.** *Eur Respir J* 1997, **10**:177-183.
32. Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ: **Cycling of inspiratory and expiratory muscle groups with the ventilator in airflow limitation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**:1471-1478.
33. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D: **Patient-ventilator interaction: an overview.** *Respir Care Clin N Am* 2005, **11**:201-224.
34. Racca F, Squadrone V, Ranieri VM: **Patient-ventilator interaction during the triggering phase.** *Respir Care Clin N Am* 2005, **11**:225-245.
35. Ranieri VM, Puntillo F, Bruno F: **Patient-ventilator interaction.** *Monaldi Arch Chest Dis* 1997, **52**:557-561.
36. Sassoon CS, Foster GT: **Patient-ventilator asynchrony.** *Curr Opin Crit Care* 2001, **7**:28-33.
37. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, Gottfried SB, Lindstrom L: **Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure.** *Nat Med* 1999, **5**:1433-1436.

38. Tassaux D, Gannier M, Battisti A, Jolliet P: **Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**:1283-1289.
39. Tassaux D, Michotte JB, Gannier M, Gratadour P, Fonseca S, Jolliet P: **Expiratory trigger setting in pressure support ventilation: from mathematical model to bedside.** *Crit Care Med* 2004, **32**:1844-1850.
40. Yamada Y, Du HL: **Analysis of the mechanisms of expiratory asynchrony in pressure support ventilation: a mathematical approach.** *J Appl Physiol* 2000, **88**:2143-2150.
41. Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, Fukushima T, Iwaki T, Nakamura Y, Kosogabe Y: **The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation.** *Anesth Analg* 2001, **92**:161-165.
42. Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, Appendini L, Mascia L, Ranieri VM: **Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation.** *Crit Care Med* 2007, **35**:1048-1054.
43. Sinderby C: **Ventilatory assist driven by patient demand.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003, **168**:729-730.
44. Sinderby C, Beck J, Spahija J, de Marchie M, Lacroix J, Navalesi P, Slutsky AS: **Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects.** *Chest* 2007, **131**:711-717.
45. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P: **Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:2010-2018.
46. Moerer O, Beck J, Brander L, Costa R, Quintel M, Slutsky AS, Brunet F, Sinderby C: **Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation.** *Intensive Care Med* 2008, **34**:1615-1623.
47. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A: **Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients.** *Intensive Care Med* 1995, **21**:871-879.
48. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, Kimball WR, Yahagi N, Kumon K: **Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation.** *Crit Care Med* 2000, **28**:402-407.
49. Morrell MJ, Shea SA, Adams L, Guz A: **Effects of inspiratory support upon breathing in humans during wakefulness and sleep.** *Respir Physiol* 1993, **93**:57-70.
50. Hotchkiss JR, Jr., Adams AB, Stone MK, Dries DJ, Marini JJ, Crooke PS: **Oscillations and noise: inherent instability of pressure support ventilation?** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**:47-53.
51. Hotchkiss JR, Adams AB, Dries DJ, Marini JJ, Crooke PS: **Dynamic behavior during noninvasive ventilation: chaotic support?** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:374-378.
52. Younes M, Ostrowski M, Atkar R, Laprairie J, Siemens A, Hanly P: **Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea.** *J Appl Physiol* 2007, **103**:1929-1941.
53. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W: **Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1181-1190.
54. Gottfried SB, Rossi A, Higgs BD, Calverley PM, Zocchi L, Bozic C, Milic-Emili J: **Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure.** *Am Rev Respir Dis* 1985, **131**:414-420.

55. Jubran A, Tobin MJ: **Passive mechanics of lung and chest wall in patients who failed or succeeded in trials of weaning.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:916-921.
56. Jubran A, Tobin MJ: **Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail a trial of weaning from mechanical ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:906-915.
57. Fauroux B, Isabey D, Desmarais G, Brochard L, Harf A, Lofaso F: **Nonchemical influence of inspiratory pressure support on inspiratory activity in humans.** *J Appl Physiol* 1998, **85**:2169-2175.
58. Scheid P, Lofaso F, Isabey D, Harf A: **Respiratory response to inhaled CO₂ during positive inspiratory pressure in humans.** *J Appl Physiol* 1994, **77**:876-882.
59. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F: **Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation.** *Am Rev Respir Dis* 1989, **139**:513-521.
60. Brochard L, Rua F, Lorino H, Lemaire F, Harf A: **Inspiratory pressure support compensates for the additional work of breathing caused by the endotracheal tube.** *Anesthesiology* 1991, **75**:739-745.
61. Lofaso F, Isabey D, Harf A, Scheid P: **Airway anesthesia during positive and negative inspiratory pressure breathing in man.** *Respir Physiol* 1992, **89**:89-96.
62. Lofaso F, Isabey D, Lorino H, Harf A, Scheid P: **Respiratory response to positive and negative inspiratory pressure in humans.** *Respir Physiol* 1992, **89**:75-88.
63. Shannon CE: **The mathematical theory of communication. 1963.** *MD Comput* 1997, **14**:306-317.
64. Ricard J: **Binding energy and the information content of some elementary biological processes.** *C R Acad Sci III* 2001, **324**:297-304.
65. Graves C, Glass L, Laporta D, Meloche R, Grassino A: **Respiratory phase locking during mechanical ventilation in anesthetized human subjects.** *Am J Physiol* 1986, **250**:R902-909.
66. Simon PM, Zurob AS, Wies WM, Leiter JC, Hubmayr RD: **Entrainment of respiration in humans by periodic lung inflations. Effect of state and CO₂.** *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160**:950-960.
67. Vibert JF, Caille D, Segundo JP: **Respiratory oscillator entrainment by periodic vagal afferentes: an experimental test of a model.** *Biol Cybern* 1981, **41**:119-130.
68. Muzzin S, Baconnier P, Benchetrit G: **Entrainment of respiratory rhythm by periodic lung inflation: effect of airflow rate and duration.** *Am J Physiol* 1992, **263**:R292-300.
69. Muzzin S, Trippenbach T, Baconnier P, Benchetrit G: **Entrainment of the respiratory rhythm by periodic lung inflation during vagal cooling.** *Respir Physiol* 1989, **75**:157-172.
70. Petrillo GA, Glass L, Trippenbach T: **Phase locking of the respiratory rhythm in cats to a mechanical ventilator.** *Can J Physiol Pharmacol* 1983, **61**:599-607.
71. MacDonald SM, Song G, Poon CS: **Nonassociative learning promotes respiratory entrainment to mechanical ventilation.** *PLoS ONE* 2007, **2**:e865.
72. Matsugu M, Duffin J, Poon CS: **Entrainment, instability, quasi-periodicity, and chaos in a compound neural oscillator.** *J Comput Neurosci* 1998, **5**:35-51.
73. Baconnier PF, Benchetrit G, Pachot P, Demongeot J: **Entrainment of the respiratory rhythm: a new approach.** *J Theor Biol* 1993, **164**:149-162.
74. Glass L, Graves C, Petrillo GA, Mackey MC: **Unstable dynamics of a periodically driven oscillator in the presence of noise.** *J Theor Biol* 1980, **86**:455-475.
75. Petrillo GA, Glass L: **A theory for phase locking of respiration in cats to a mechanical ventilator.** *Am J Physiol* 1984, **246**:R311-320.

76. Pham Dinh T, Demongeot J, Baconnier P, Benchetrit G: **Simulation of a biological oscillator: the respiratory system.** *J Theor Biol* 1983, **103**:113-132.
77. Eldridge FL, Paydarfar D, Wagner PG, Dowell RT: **Phase resetting of respiratory rhythm: effect of changing respiratory "drive".** *Am J Physiol* 1989, **257**:R271-277.
78. Glass L: **Synchronization and rhythmic processes in physiology.** *Nature* 2001, **410**:277-284.
79. Rosenblum MG, Kurths J, Pikovsky A, Schafer C, Tass P, Abel HH: **Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction.** *IEEE Eng Med Biol Mag* 1998, **17**:46-53.
80. Similowski T, Straus C, Fiamma MN: **Life is chaos...fortunately.** *J Appl Physiol* 2008, **104**:1849-1850; author reply 1851.
81. Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J: *Synchronization : a universal concept in nonlinear sciences.* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
82. Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, Bianchi L, Porta R, Clini E, Ambrosino N: **The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients.** *Chest* 2000, **118**:1286-1293.
83. Chen CW, Lin WC, Hsu CH, Cheng KS, Lo CS: **Detecting ineffective triggering in the expiratory phase in mechanically ventilated patients based on airway flow and pressure deflection: feasibility of using a computer algorithm.** *Crit Care Med* 2008, **36**:455-461.
84. Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D: **Effects of the flow waveform method of triggering and cycling on patient-ventilator interaction during pressure support.** *Intensive Care Med* 2003, **29**:1950-1959.
85. Younes M, Brochard L, Grasso S, Kun J, Mancebo J, Ranieri M, Richard JC, Younes H: **A method for monitoring and improving patient: ventilator interaction.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1337-1346.
86. Kitano H: **Computational systems biology.** *Nature* 2002, **420**:206-210.
87. Bhalla US, Iyengar R: **Emergent properties of networks of biological signaling pathways.** *Science* 1999, **283**:381-387.
88. Neves SR, Iyengar R: **Modeling of signaling networks.** *Bioessays* 2002, **24**:1110-1117.
89. Strogatz SH: **Exploring complex networks.** *Nature* 2001, **410**:268-276.
90. Jeong H, Tombor B, Albert R, Oltvai ZN, Barabasi AL: **The large-scale organization of metabolic networks.** *Nature* 2000, **407**:651-654.
91. Guimera R, Nunes Amaral LA: **Functional cartography of complex metabolic networks.** *Nature* 2005, **433**:895-900.
92. Mete M, Tang F, Xu X, Yuruk N: **A structural approach for finding functional modules from large biological networks.** *BMC Bioinformatics* 2008, **9 Suppl 9**:S19.
93. Crooke PS, Head JD, Marini JJ, Hotchkiss JR: **Patient-ventilator interaction: a general model for nonpassive mechanical ventilation.** *IMA J Math Appl Med Biol* 1998, **15**:321-337.
94. Georgopoulos D, Mitrouska I, Bshouty Z, Webster K, Patakas D, Younes M: **Respiratory response to CO₂ during pressure-support ventilation in conscious normal humans.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156**:146-154.
95. Heyer L, Baconnier PF, Eberhard A, Biot L, Viale JP, Perdrix JP, Carry PY: **Non-invasive detection of respiratory muscles activity during assisted ventilation.** *C R Biol* 2002, **325**:383-391.
96. Mecklenburgh JS, al-Obaidi TA, Mapleson WW: **A model lung with direct representation of respiratory muscle activity.** *Br J Anaesth* 1992, **68**:603-612.
97. Mecklenburgh JS, Mapleson WW: **Ventilatory assistance and respiratory muscle activity. 2: Simulation with an adaptive active ("aa" or "a-squared") model lung.** *Br J Anaesth* 1998, **80**:434-439.

98. Riddle W, Younes M: **A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. II. Methods.** *J Appl Physiol* 1981, **51**:979-989.
99. Yamada Y, Shigeta M, Suwa K, Hanaoka K: **Respiratory muscle pressure analysis in pressure-support ventilation.** *J Appl Physiol* 1994, **77**:2237-2243.
100. Younes M, Riddle W: **A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. I. Theory.** *J Appl Physiol* 1981, **51**:963-978.
101. Younes M, Riddle W, Polacheck J: **A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. III. Validation.** *J Appl Physiol* 1981, **51**:990-1001.
102. Kreit JW, Capper MW, Eschenbacher WL: **Patient work of breathing during pressure support and volume-cycled mechanical ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**:1085-1091.
103. Marini JJ, Capps JS, Culver BH: **The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation.** *Chest* 1985, **87**:612-618.
104. Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb V: **The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **134**:902-909.
105. Marini JJ, Smith TC, Lamb VJ: **External work output and force generation during synchronized intermittent mechanical ventilation. Effect of machine assistance on breathing effort.** *Am Rev Respir Dis* 1988, **138**:1169-1179.
106. Ward ME, Corbeil C, Gibbons W, Newman S, Macklem PT: **Optimization of respiratory muscle relaxation during mechanical ventilation.** *Anesthesiology* 1988, **69**:29-35.
107. Mecklenburgh JS, Mapleson WW: **Ventilatory assistance and respiratory muscle activity. 1: Interaction in healthy volunteers.** *Br J Anaesth* 1998, **80**:422-433.
108. Iotti GA, Braschi A, Brunner JX, Palo A, Olivei MC: **Noninvasive evaluation of instantaneous total mechanical activity of the respiratory muscles during pressure support ventilation.** *Chest* 1995, **108**:208-215.
109. Younes M: **Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**:114-120.
110. Ranieri VM, Grasso S, Mascia L, Martino S, Fiore T, Brienza A, Giuliani R: **Effects of proportional assist ventilation on inspiratory muscle effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure.** *Anesthesiology* 1997, **86**:79-91.
111. Georgopoulos D, Mitrouska I, Webster K, Bshouty Z, Younes M: **Effects of inspiratory muscle unloading on the response of respiratory motor output to CO₂.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:2000-2009.
112. Mitrouska J, Xirouchaki N, Patakas D, Sifakas N, Georgopoulos D: **Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation.** *Eur Respir J* 1999, **13**:873-882.
113. Bellani G, Patroniti N, Weismann D, Galbiati L, Curto F, Foti G, Pesenti A: **Measurement of pressure-time product during spontaneous assisted breathing by rapid interrupter technique.** *Anesthesiology* 2007, **106**:484-490.
114. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, Xirouchakis G, Klimathianaki M, Gavriilidis G, Alexandropoulou E, Plataki M, Alexopoulou C, Georgopoulos D: **Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support.** *Intensive Care Med* 2008.
115. Xirouhaki N, Kondili E, Mitrouska I, Sifakas N, Georgopoulos D: **Response of respiratory motor output to varying pressure in mechanically ventilated patients.** *Eur Respir J* 1999, **14**:508-516.
116. Poon CS, Ward SA: **A device to provide respiratory-mechanical unloading.** *IEEE Trans Biomed Eng* 1986, **33**:361-365.

117. Poon CS, Younes M, Gallagher CG: **Effects of expiratory resistive load on respiratory motor output in conscious humans.** *J Appl Physiol* 1987, **63**:1837-1845.
118. Iotti G, Braschi A, Brunner JX, Raimondi F, Rodi G, Olivei M, Palo A: **[Non-invasive continuous evaluation of work of breathing during pressure support ventilation].** *Minerva Anesthesiol* 1991, **57**:863.
119. Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K, Oppenheimer L, Cramp H: **Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**:121-129.
120. Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D: **A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:829-839.
121. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B: **A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**:50-60.
122. Schott RH, Blom JA, Korsten HH: **Real-time computation of a patient's respiratory effort during ventilation.** *J Clin Monit Comput* 2006, **20**:193-200.
123. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D: **Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:1139-1147.
124. Bijaoui E, Tuck SA, Remmers JE, Bates JH: **Estimating respiratory mechanics in the presence of flow limitation.** *J Appl Physiol* 1999, **86**:418-426.
125. Azarian R, Lofaso F, Zerah F, Lorino H, Atlan G, Isabey D, Harf A: **Assessment of the respiratory compliance in awake subjects using pressure support.** *Eur Respir J* 1993, **6**:552-558.
126. Iotti GA, Braschi A, Brunner JX, Smits T, Olivei M, Palo A, Veronesi R: **Respiratory mechanics by least squares fitting in mechanically ventilated patients: applications during paralysis and during pressure support ventilation.** *Intensive Care Med* 1995, **21**:406-413.
127. Peslin R, da Silva JF, Chabot F, Duvivier C: **Respiratory mechanics studied by multiple linear regression in unsedated ventilated patients.** *Eur Respir J* 1992, **5**:871-878.
128. Jubran A, Van de Graaff WB, Tobin MJ: **Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**:129-136.
129. Weng G, Bhalla US, Iyengar R: **Complexity in biological signaling systems.** *Science* 1999, **284**:92-96.
130. Atlan H: *L'organisation biologique et la théorie de l'information.* Nouv. éd. augm. edn. Paris: Hermann; 1992.
131. Atlan H: **Application of information theory to the study of the stimulating effects of ionizing radiation, thermal energy, and other environmental factors. Preliminary ideas for a theory of organization.** *J Theor Biol* 1968, **21**:45-70.
132. Maurel M-C, Miquel P-A: *Nouveaux débats sur le vivant.* Paris: Editions Kimé; 2003.
133. Pincus SM: **Approximate entropy as a measure of system complexity.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88**:2297-2301.
134. Heyer L, Baconnier P: **General model for patient-ventilator interactions.** *Adv Exp Med Biol* 2001, **499**:411-416.
135. Thibault S, Heyer L, Benchetrit G, Baconnier P: **Ventilatory support: a dynamical systems approach.** *Acta Biotheor* 2002, **50**:269-279.
136. Otis AB, Fenn WO, Rahn H: **Mechanics of breathing in man.** *J Appl Physiol* 1950, **2**:592-607.

137. Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA, Mead J, McIlroy MB, Selver-Stone NJ, Radford EP, Jr.: **Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation.** *J Appl Physiol* 1956, **8**:427-443.
138. Chao DC, Scheinhorn DJ: **Weaning from mechanical ventilation.** *Crit Care Clin* 1998, **14**:799-817, viii.
139. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A: **Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**:1069-1076.
140. Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB: **Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease.** *Am Rev Respir Dis* 1990, **141**:281-289.
141. Smith TC, Marini JJ: **Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction.** *J Appl Physiol* 1988, **65**:1488-1499.
142. Ranieri VM, Mascia L, Petruzzelli V, Bruno F, Brienza A, Giuliani R: **Inspiratory effort and measurement of dynamic intrinsic PEEP in COPD patients: effects of ventilator triggering systems.** *Intensive Care Med* 1995, **21**:896-903.
143. Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, Hernandez P, Gursahaney A, Ranieri VM, Sovilj M, Gottfried SB: **Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150**:1318-1324.
144. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L: **Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151**:562-569.
145. Pincus S, Singer BH: **Randomness and degrees of irregularity.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996, **93**:2083-2088.
146. Pincus SM, Goldberger AL: **Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?** *Am J Physiol* 1994, **266**:H1643-1656.
147. Donaldson GC: **The chaotic behaviour of resting human respiration.** *Respir Physiol* 1992, **88**:313-321.
148. Wysocki M, Fiamma MN, Straus C, Poon CS, Similowski T: **Chaotic dynamics of resting ventilatory flow in humans assessed through noise titration.** *Respir Physiol Neurobiol* 2006, **153**:54-65.
149. Burioka N, Suyama H, Sako T, Miyata M, Takeshima T, Endo M, Kurai J, Fukuoka Y, Takata M, Nomura T, et al: **Non-linear dynamics applied to human respiratory movement during sleep.** *Biomed Pharmacother* 2002, **56 Suppl 2**:370s-373s.
150. Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, Migliarese G, Perna G: **Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder.** *Am J Psychiatry* 2004, **161**:79-87.
151. Engoren M: **Approximate entropy of respiratory rate and tidal volume during weaning from mechanical ventilation.** *Crit Care Med* 1998, **26**:1817-1823.
152. Eberhard L, Guttman J, Wolff G, Bertschmann W, Minzer A, Kohl HJ, Zeravik J, Adolph M, Eckart J: **Intrinsic PEEP monitored in the ventilated ARDS patient with a mathematical method.** *J Appl Physiol* 1992, **73**:479-485.
153. Lorino AM, Lorino H, Harf A: **A synthesis of the Otis, Mead, and Mount mechanical respiratory models.** *Respir Physiol* 1994, **97**:123-133.
154. Similowski T, Bates JH: **Two-compartment modelling of respiratory system mechanics at low frequencies: gas redistribution or tissue rheology?** *Eur Respir J* 1991, **4**:353-358.
155. Bates JH, Baconnier P, Milic-Emili J: **A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics.** *J Appl Physiol* 1988, **64**:2204-2214.

156. Bates JH, Suki B: **Assessment of peripheral lung mechanics.** *Respir Physiol Neurobiol* 2008, **163**:54-63.
157. Kano S, Lanteri CJ, Duncan AW, Sly PD: **Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis.** *J Appl Physiol* 1994, **77**:1185-1197.
158. Muramatsu K, Yukitake K, Nakamura M, Matsumoto I, Motohiro Y: **Monitoring of nonlinear respiratory elastance using a multiple linear regression analysis.** *Eur Respir J* 2001, **17**:1158-1166.
159. Viale JP, Duperret S, Mahul P, Delafosse B, Delpuech C, Weismann D, Annat G: **Time course evolution of ventilatory responses to inspiratory unloading in patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**:428-434.
160. Bland JM, Altman DG: **Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading.** *Lancet* 1995, **346**:1085-1087.
161. Hug F, Raux M, Prella M, Morelot-Panzini C, Straus C, Similowski T: **Optimized analysis of surface electromyograms of the scalenes during quiet breathing in humans.** *Respir Physiol Neurobiol* 2006, **150**:75-81.
162. Chiti L, Biondi G, Morelot-Panzini C, Raux M, Similowski T, Hug F: **Scalene muscle activity during progressive inspiratory loading under pressure support ventilation in normal humans.** *Respir Physiol Neurobiol* 2008, **164**:441-448.
163. Raux M, Ray P, Prella M, Duguet A, Demoule A, Similowski T: **Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation.** *Anesthesiology* 2007, **107**:746-755.
164. Fiamma MN, Samara Z, Baconnier P, Similowski T, Straus C: **Respiratory inductive plethysmography to assess respiratory variability and complexity in humans.** *Respir Physiol Neurobiol* 2007, **156**:234-239.
165. Fiamma MN, Straus C, Thibault S, Wysocki M, Baconnier P, Similowski T: **Effects of hypercapnia and hypocapnia on ventilatory variability and the chaotic dynamics of ventilatory flow in humans.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007, **292**:R1985-1993.
166. Wysocki M, Fiamma MN, Straus C, Sang Poon C, Similowski T: **Chaotic dynamics of ventilatory flow in humans.** *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005, **1**:759-762.
167. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P, Skrobik Y, Comtois N, Rossini M, Sinderby C: **Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**:419-424.
168. Sinderby C, Lindstrom L, Grassino AE: **Automatic assessment of electromyogram quality.** *J Appl Physiol* 1995, **79**:1803-1815.
169. Jubran A, Tobin MJ: **Use of flow-volume curves in detecting secretions in ventilator-dependent patients.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150**:766-769.
170. Rossi A, Brandolese R, Milic-Emili J, Gottfried SB: **The role of PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease during assisted ventilation.** *Eur Respir J* 1990, **3**:818-822.
171. Burioka N, Cornelissen G, Halberg F, Kaplan DT, Suyama H, Sako T, Shimizu E: **Approximate entropy of human respiratory movement during eye-closed waking and different sleep stages.** *Chest* 2003, **123**:80-86.
172. BuSha BF, Stella MH: **State and chemical drive modulate respiratory variability.** *J Appl Physiol* 2002, **93**:685-696.
173. Mangin L, Fiamma MN, Straus C, Derenne JP, Zelter M, Clerici C, Similowski T: **Source of human ventilatory chaos: lessons from switching controlled mechanical ventilation to inspiratory pressure support in critically ill patients.** *Respir Physiol Neurobiol* 2008, **161**:189-196.

174. Richman JS, Moorman JR: **Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, **278**:H2039-2049.
175. Chen X, Solomon I, Chon K: **Comparison of the use of approximate entropy and sample entropy: applications to neural respiratory signal.** *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005, **4**:4212-4215.
176. Nikischin W, Gerhardt T, Everett R, Bancalari E: **A new method to analyze lung compliance when pressure-volume relationship is nonlinear.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**:1052-1060.
177. Hotchkiss JR, Jr., Crooke PS, Adams AB, Marini JJ: **Implications of a biphasic two-compartment model of constant flow ventilation for the clinical setting.** *J Crit Care* 1994, **9**:114-123.
178. Lauzon AM, Bates JH: **Estimation of time-varying respiratory mechanical parameters by recursive least squares.** *J Appl Physiol* 1991, **71**:1159-1165.
179. Nucci G, Mergoni M, Bricchi C, Polese G, Cobelli C, Rossi A: **On-line monitoring of intrinsic PEEP in ventilator-dependent patients.** *J Appl Physiol* 2000, **89**:985-995.
180. Baconnier PF, Carry PY, Eberhard A, Perdrix JP, Fagnoli JM: **A computer program for automatic measurement of respiratory mechanics in artificially ventilated patients.** *Comput Methods Programs Biomed* 1995, **47**:205-220.