



HAL
open science

Crises Convulsives et Système Nerveux Autonome - Analyse de la Coordination Cardiorespiratoire par des Méthodes Spectrale, Géométrique et Symbolique

Mickaël Pruvost

► **To cite this version:**

Mickaël Pruvost. Crises Convulsives et Système Nerveux Autonome - Analyse de la Coordination Cardiorespiratoire par des Méthodes Spectrale, Géométrique et Symbolique. Ingénierie biomédicale. Université de Picardie Jules Verne, 2007. Français. NNT: . tel-00275235

HAL Id: tel-00275235

<https://theses.hal.science/tel-00275235>

Submitted on 22 Apr 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PICARDIE

Discipline : Génie Biologique et Médical
Spécialité: Traitement du signal

Présentée et soutenue publiquement par

Mickael Pruvost

le 17 Août 2007

Crises Convulsives et Système Nerveux Autonome

**Analyse de la Coordination Cardiorespiratoire par des Méthodes Spectrale,
Géométrique et Symbolique**

Directeurs de thèse :
Reinhard Grebe et Fabrice Wallois

JURY

M. R. Vandenhouten	Rapporteur externe, président du jury, chercheur au RWTH Aachen
M. R. Grebe	Directeur de thèse, Professeur des Universités
M. F. Wallois	Directeur de thèse, Maître de Conférences
M. H. Abrishami	Rapporteur externe, Maître de Conférences
M. F. Lefèvre	Examineur, chercheur au CERN

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mes directeurs de thèse, Fabrice et Reinhard, pour leur écoute et leurs précieux conseils tout au long de la thèse. Ils m'ont laissé libre sur le sujet, ce qui m'a ainsi permis de développer mes propres idées sans subir d'influences particulières. Le laboratoire du GRAMFC, avec des directeurs de recherche aussi rigoureux dans leurs travaux, est assuré d'être parmi les plus à mêmes de faire des découvertes importantes.

Je me dois de remercier les différents membres de mon jury pour avoir bien voulu consacrer de leur temps pour juger mon travail, apporter leurs idées, me conseiller, pour qu'il réponde aux exigences de la communauté scientifique et enfin d'avoir accepté d'être présents lors de la soutenance.

Les suivants iront, ils s'en douteront, aux différents thésards du laboratoire: Ardalan, Boubker, Kamran, Loic, Nadège et Patrick – par ordre alphabétique pour ne pas faire de jaloux. Leurs conseils et leurs expériences particulières m'ont permis de conserver une vision ouverte sur les sciences et obtenir rapidement des informations utiles, dans divers domaines, en peu de temps. Je leur souhaite à chacun une réussite pour leurs avenir professionnels respectifs.

Cette thèse n'aurait pu être réalisée sans le soutien financier d'Alternatech. Je me dois donc de remercier les différents membres de cette association, représentée par son directeur Marc Chopplet.

Mes autres remerciements iront à d'autres étudiants, ou d'autres personnes, que j'ai eu l'occasion de croiser durant ces plus de 3 ans, que ce soit dans les couloirs de l'Université de Picardie, dans Amiens même ou les villes aux alentours.

La thèse n'étant qu'une étape avant un emploi, je me dois évidemment de remercier Jean-Marie Fétrot et son aide pour reconnaître les différentes compétences professionnelles, les travailler et les exposer. Par conséquent, j'en exprime également à mes nouveaux employeurs pour leur confiance, leur compréhension de la nécessité d'un temps d'adaptation après cette longue et difficile expérience.

Une partie de mes remerciements iront une équipe de « malades » qui se sont trouvés suite à un défi qui consistait à transformer un signal monophonique en stéréophonique. Leur nom de projet était inspiré d'un sketch des Robins. Grâce à eux, les nuits passées au laboratoire étaient plus supportables. Ils ne s'attendront certainement pas à lire un message qui leur est destiné. Merci à tous pour votre bonne humeur!

Ma famille a été très importante tout au long de ce travail. Dans les moments faciles, comme les plus difficiles, quand l'envie d'abandonner était forte. Ils m'ont appris à ne jamais abandonner, toujours tenter d'en faire plus. Le résultat est là.

Les derniers iront à ces premiers chercheurs, ayant eu l'audace d'agir à l'encontre des autorités, sans qui nous n'en serions pas là aujourd'hui. Galilée, Newton, Descartes, ... qui ont apporté des lois importantes issues de la réflexion scientifique.

« A une certaine époque, Rincevent avait bien aimé l'iconoscope. Contre toute expérience, il tenait le monde pour fondamentalement compréhensible et croyait qu'il lui suffisait de s'équiper de la boîte à outils mentale adéquate pour en dévisser l'arrière et voir comment il fonctionnait. Bien entendu, il se mettait le doigt dans l'oeil. L'iconoscope ne prenait pas des images en laissant tomber de la lumière sur un papier spécialement traité, comme il l'avait présumé, mais beaucoup plus simplement en retenant prisonnier un petit démon doué pour la couleur et vif au pinceau. Pareille découverte l'avait rendu malade. »

Terry Pratchett. *Le huitième sortilège*. Pocket, 1993. pp. 116-117. (Les Annales du Disque-Monde).

Crises Convulsives et Système Nerveux Autonome

Analyse de la Coordination Cardiorespiratoire par des Méthodes Spectrale, Géométrique et Symbolique

Résumé

Depuis la présentation en 1981 de l'étude des fluctuations cardiaques en employant l'analyse spectrale par Akselrod, de nombreuses applications basées sur cette technique ont été développées, que ce soit en utilisation clinique ou en recherche. Deux composantes spectrales sont extraites des modulations du rythme cardiaque et sont, selon les auteurs, relatives aux activités sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. Cependant, la définition de ces bandes de fréquences sont fortement dépendantes de l'âge des sujets étudiés et l'application de cette méthode doit être réalisée sous des conditions parfaitement définies et dans des cas précis. Le développement de nouvelles techniques d'exploration des modulations des activités du système nerveux autonome pouvant être adapté à différents sujets pourrait permettre de généraliser l'étude des paramètres cardiorespiratoires.

Dans cette étude, nous avons mis en relation une méthode d'analyse géométrique du rythme cardiaque avec cette méthode spectrale et également développé une autre méthode, basée sur un codage symbolique de la variabilité cardiorespiratoire. Cette dernière méthode, liée à une estimation du taux d'entropie pour la détermination de la longueur du modèle à employer pour l'étude d'un sujet, donne une valeur de la coordination entre les rythmes cardiaques et respiratoires.

Appliquées chez des adolescents épileptiques traités par stimulation vagale, ces trois méthodes ont montré des modifications des activités du système nerveux autonome. De plus, dans cette partie, nous avons pu démontrer la non fiabilité des résultats issues de la méthode spectrale chez des sujets jeunes en conservant les paramètres d'origines. Les méthodes géométrique et symbolique ont enfin été exploitées pour l'étude d'adultes et de nouveaux nés présentant des crises. Les paramètres d'enregistrements ne permettant pas d'obtenir des résultats précis sur l'analyse du système nerveux chez l'enfant, des propositions pour les améliorer ont été faites et de futures conclusions potentiellement intéressantes concernant la compréhension du développement des crises sont attendues.

Mots clés: Système nerveux autonome; ECG; analyse spectrale; méthode géométrique; codage symbolique; taux d'entropie; crises convulsives; enfant.

Seizures and Autonomic Nervous System Cardiorespiratory Coordination Analysis by Spectral, Geometrical and Symbolic Methods

Summary

Since the presentation in 1981 of the study of cardiac fluctuations using spectral analysis by Akselrod, several applications based on this technique were developed, in the clinical field or in research. Two spectral components are extracted from heart rate variability and, according to authors, are related to sympathetic and parasympathetic activities of the autonomic nervous system. However, frequency bands are highly dependent on the ages of the studied subjects and the application of this method must be done under strictly defined conditions and in precise cases. The development of new techniques assessing modulations of the autonomic nervous system activities which could be adapted to different subjects may give the possibility to generalize the study of cardiorespiratory parameters.

In this work, we have put in relation a geometrical analysis of the heart rate with this spectral method and developed another one, based on the symbolic coding of the cardiorespiratory variability. This last method, linked to an estimation of the entropy rate for the determination of an appropriate pattern length, gives a value of the coordination between cardiac and respiratory rhythm.

Applicated to epileptic adolescents treated by vagus nerve stimulation, these three methods showed modifications of the autonomic nervous system activities. Furthermore, in this part, we have demonstrated that the results from the spectral method are unreliable for young subjects while keeping original parameters. Geometrical and symbolic methods were finally used for the study of adults and new-borns with seizures. As recording parameters did not gave the possibility to obtain accurate results on the analysis of autonomic nervous system activities in children, propositions for their improvement were made and future potentially interesting conclusions concerning the development of seizures are awaited.

Key words: Autonomic nervous system; ECG; spectral analysis; geometrical method; symbolic coding; entropy rate; seizures; child.

Table des matières

Chapitre 1 – Introduction.....	9
I – Introduction générale.....	9
II – Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux autonome.....	10
II.1 – Mécanisme du transit de l'information et organisation du cerveau.....	10
II.2 – Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux autonome.....	11
III – Méthodes d'analyse du système nerveux autonome.....	19
III.1 – Réactivité du système nerveux autonome.....	19
III.2 – Variabilité du rythme cardiaque.....	20
III.3 – Modulation respiratoire de la fréquence cardiaque.....	21
IV – Activité cérébrale et système nerveux autonome.....	23
IV.1 – L'épilepsie, ses traitements, son observation chez l'enfant prématuré.....	25
IV.2 – Les traitements des épilepsies.....	28
V – Aspects de l'EEG néonatal.....	31
V.1 – Observation des crises néonatales à l'EEG.....	32
VI – Traitements des signaux biomédicaux.....	34
VI.1 – Caractéristiques et classification des signaux.....	34
VI.2 – Filtrage des signaux.....	36
VI.3 – Les algorithmes principaux.....	39
VI.4 – Techniques d'analyse de la rythmique cardiaque.....	44
Chapitre 2 – Méthodes d'analyse.....	49
I – Méthodes d'acquisition et prétraitement des signaux.....	49
I.1 – Sujets et méthodes d'acquisition des signaux.....	49
I.2 – Méthode de détection de l'artéfact de la stimulation du nerf vague.....	55
II – Les méthodes de référence utilisées pour l'analyse des variations du système nerveux autonome.....	59
II.1 – Méthode spectrale.....	59
II.2 – Méthode géométrique.....	64
III – La méthode symbolique développée.....	69
III.1 – Cadre de la méthode.....	69
III.2 – Considération sur la longueur du modèle appropriée.....	70
III.3 – Mesure de la régularité du rythme cardiaque par l'entropie.....	71
III.4 – Retraitement des données.....	72
IV – Applications des méthodes.....	74
IV.P – Résultats préliminaires.....	74
IV.1 – Paramètres utilisés pour la mise en relation de la méthode spectrale avec les méthodes géométrique et symbolique.....	74
IV.2 – Paramètres utilisés pour l'étude concernant les enfants traités par stimulation vagale.....	74
IV.3 – Paramètres utilisés pour l'étude concernant des sujets épileptiques.....	76

Chapitre 3 – Applications des méthodes.....	78
Préliminaires – Détermination de la longueur des séries à considérer pour le calcul du pourcentage de Coordination CardioRespiratoire chez l’adulte.....	78
I – Comparatif entre les méthodes.....	81
I.1 – Résultats préliminaires et dépendance avec l’âge.....	81
I.2 – Résultats des comparaisons des méthodes.....	83
I.3 – Discussion.....	89
II – Modèle de modification du système nerveux autonome par la stimulation vagale.....	92
II.1 – Observation par la méthode spectrale.....	92
II.2 – Observation par les méthodes géométrique et symbolique.....	103
III – Applications des méthodes géométrique et symbolique à la détection d’événements épileptiques.....	108
III.1 – Applicabilité chez l’adulte.....	108
III.2 – Applicabilité chez l’enfant.....	111
III.3 – Discussion.....	113
Conclusions et perspectives.....	116
A propos de la méthode spectrale.....	117
Nécessités techniques et solutions.....	118
Applications futures.....	118
Références bibliographiques.....	120
Annexes.....	139
Annexe 1 – Script de la méthode spectrale.....	139
Annexe 2 – Script de la méthode géométrique.....	140
Annexe 3 – Script de la détermination de la longueur du modèle par l'entropie.....	143
Annexe 4 – Script de la méthode symbolique.....	145

Chapitre 1 – Introduction

I – Introduction générale

La présente thèse a été préparée au sein du GRAMFC (Groupe de Recherche sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale), laboratoire étudiant l'activité cérébrale électrique et métabolique, et la rhéologie (ou hydrodynamique) cérébrale. A l'aide de techniques, telles que l'ElectroEncéphaloGraphie (EEG), l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), et la Spectroscopie proche de l'infrarouge (Near InfraRed Spectroscopy – NIRS), les sources des activités électriques et métaboliques sont reconstruites. Des modélisations et simulations permettent, par la suite, une détermination de localisation des sources plus précise et profonde dans des tissus, des vaisseaux.

Le laboratoire est constitué par le regroupement de plusieurs structures universitaires et hospitalières, d'explorations ou de recherche: Services Hospitaliers de Biophysique, d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, d'Imagerie Médicale, de Radiologie; Laboratoires Universitaires de Neurophysiologie Clinique et Expérimentale, Génie Biophysique et Médical. L'ensemble travaille sur des projets communs: ACI Neurosciences Intégratives et Computationnelles du ministère de la Recherche, Projets Etat-Région HTSC (Homme Technologie Systèmes Complexes). Ce travail a été financé par Alternattech, une structure régionale au service de la Recherche, du Transfert et du Développement créée en 1988 à l'initiative du Conseil Régional de Picardie. Elle a pour but de favoriser le développement du potentiel scientifique, technologique et socio-économique de la région Picardie en permettant de développer des projets innovants, en contribuant au transfert de connaissances, en mettant en place des outils de communication et en organisant des rencontres, colloques, conférences et formations, et en contribuant à l'élaboration des politiques et stratégies de recherche et d'innovation.

L'objet de ce travail était d'évaluer l'influence de la crise convulsive chez l'enfant, et en particulier chez le prématuré, sur l'activité du système nerveux autonome. Dans le cadre de cet objectif, nous avons élaboré des outils techniques d'analyse du fonctionnement du système nerveux autonome à partir de la seule étude de l'enregistrement des signaux cardiaques et respiratoires. Ces outils ont été testés sur des enregistrements de patients adultes, puis nous les avons appliqués sur des enfants nouveaux nés afin d'évaluer les modifications cardiorespiratoires en lien avec ces crises.

L'intérêt de ce travail était triple. D'une part, de démontrer qu'il est possible d'observer la façon dont les convulsions modifient les activités du système nerveux autonome en considérant de courtes périodes d'enregistrements. D'autre part, l'apparition de ces modulations avant la crise permettrait à terme de mieux prendre en charge le patient en vue d'éviter les complications des crises, comme les accidents cardiorespiratoires ou les morts subites liées aux crises. Enfin, le développement de nouveaux outils d'analyse de l'activité du système nerveux est important puisque les méthodes actuellement employées ne donnent pas de résultats stables et ne permettent pas de pouvoir comparer les résultats entre les sujets.

En première partie, nous avons fait un résumé des différentes connaissances actuelles concernant le système nerveux autonome et l'épilepsie, puis une synthèse des différentes techniques de traitements de signaux ayant été employées chez l'adulte.

Ensuite, nous détaillons les différentes techniques que nous avons utilisées et développées pour l'analyse de l'activité du système nerveux autonome chez l'adulte et surtout chez l'enfant nouveau né et prématuré.

En troisième partie, nous présentons les résultats que nous avons obtenu pour l'étude de chaque groupe de sujets à l'aide de chacune des méthodes. Les algorithmes développés ont tout d'abord été testés sur des sujets sains adultes. Le but de cette première partie était de mettre en relation les résultats de nos méthodes avec l'analyse spectrale des variabilités cardiaques, utilisée en référence. Également, cette partie a apporté des informations concernant les limites de résolution temporelle de chacune de ces techniques et d'obtenir des valeurs de référence selon l'âge des sujets considérés. Pour la suite, nous avons étudié des adolescents, souffrants d'épilepsies pharmaco-résistantes et traités par une nouvelle méthode: la stimulation vagale. Chacune des méthodes a été utilisée sur ces sujets pour observer les possibles modifications des index relatifs aux activités du système nerveux autonome suivant les différents paramètres de la stimulation vagale. Enfin, ces méthodes ont été appliquées pour des nouveaux-nés souffrant de convulsions. Les différentes variables obtenues à partir de ces techniques ont été analysées pour observer les variations autonomiques et éventuellement tenter de discerner des signes précurseurs végétatifs des crises.

En quatrième partie, nous présentons nos conclusions faisant suite à ce travail ainsi que les perspectives qui pourraient en découler pour l'étude des modifications transitoires du système nerveux, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

II – Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome est à l'origine de la régulation cardio-respiratoire. Un bref rappel de l'organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux autonome est donc nécessaire pour expliquer le substrat des interactions neuronales à l'origine de la régulation cardio-respiratoire.

II.1 – Mécanisme du transit de l'information et organisation du cerveau

Le système nerveux est divisé en deux catégories: les cellules nerveuses principalement, ou neurones, et toute une variété de cellules de soutien appelées névroglie, ou plus simplement glie [Purves, 2005]. Les cellules nerveuses sont des cellules spécialisées dans le traitement des informations, en utilisant des signaux électriques. A l'opposé, les cellules de soutien n'émettent aucun signal électrique mais sont essentielles, autant pendant le développement du cerveau qu'à l'état adulte. De récentes études soulignent leur rôle fonctionnelle dans le système nerveux central, notamment dans le couplage neurovasculaire.

D'un point de vue constitution, les neurones et la glie possèdent les mêmes organites cellulaires que ceux présents dans toutes les cellules (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, mitochondries). Dans les neurones, ces organites sont distribués préférentiellement dans certaines régions de la cellule. Par contre, les neurones et la glie ont un squelette cellulaire particulier, formé de protéines fibrillaires ou tubulaires. Les neurones, bien qu'ils aient une organisation cellulaire semblable à toutes les autres cellules de l'organisme, ont une morphologie particulière, une spécialisation membranaire pour la transmission de l'information par signaux électriques et une complexité structurale et fonctionnelle des contacts entre elles. Pour augmenter le nombre de contacts entre les neurones, de nombreuses ramifications apparaissent à la surface du corps cellulaire sous la forme de dendrites. Ce sont par ces dendrites que les neurones reçoivent les informations des neurones situés à proximité. A l'opposé, les informations vers les autres neurones sont transmises au travers de l'axone. Il s'agit d'un prolongement particulier du corps cellulaire,

pouvant s'étendre sur une centaine de micromètres, voire beaucoup plus, selon le type de neurone et l'espèce considérée. Dans le cerveau de l'homme, certains neurones n'ont pas du tout d'axone alors qu'un grand nombre d'entre eux ont un axone pouvant atteindre une longueur de quelques millimètres jusqu'à plus d'un mètre, comme les neurones du faisceau pyramidal. Ces axones courts sont caractéristiques des circuits locaux (interneurones). Les neurones situés dans la moelle épinière et responsables de la mobilité du pied ont des axones pouvant atteindre un mètre de long.

Les contacts sur les dendrites et aux extrémités des axones sont appelés "synapses". Le neurone situé en amont, constituant la source d'information, est appelé présynaptique et le neurone en aval, captant l'information, est appelé postsynaptique. Les informations circulant dans le système nerveux, et donc entre les neurones, doivent être traitées en quelques millisecondes et peuvent être emmagasinées pendant plusieurs années sous forme de souvenirs. Pour cela, les neurones des systèmes nerveux central et périphérique élaborent des signaux chimiques et électriques au niveau des synapses. Il s'agit de la transmission synaptique.

II.2 – Organisation anatomo-fonctionnelle du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA), appelé aussi système nerveux végétatif (SNV) ou neuro-végétatif, est distribué à la plupart des organes du corps et crée des interactions entre eux.

Contrairement au système nerveux somatique, tenant sous sa dépendance les fonctions de la vie relationnelle, le SNA a un rôle de modulateur et de régulateur de la vie végétative inconsciente. Le SNA adapte finement les activités des organes, par rapport à l'environnement, tout en respectant leurs indépendances [Bannister, 1992; Appenzeller, 1997; Low, 1997; Mathias, 2000; Serratrice, 2005]. S'il n'est plus actif, les organes continuent de fonctionner mais leurs activités ne sont plus maintenues dans l'homéostasie et dans la réaction aux agressions [Bernard, 1865, Langley, 1921; Cannon, 1929]. Il agit sur le métabolisme et les équilibres électrolytiques, la pression artérielle, la température corporelle, la composition du sang et intervient dans le fonctionnement des systèmes cardio-vasculaire, respiratoire et digestif.

Les effecteurs du SNV sont les tissus et organes assurant le maintien de l'homéostasie, essentiellement le myocarde, les muscles lisses des vaisseaux et des viscères creux, comme les bronches, le tube digestif et la vessie, ainsi que par les glandes et cellules sécrétrices. Son fonctionnement se fait de façon réflexe, inconsciente et autonome [Spalding, 1969] mais se trouve sous contrôle d'autres parties du système nerveux.

Les réactions du SNA sont rapides, de l'ordre de la seconde ou de la minute, et sont diffuses dans l'organisme, alors que le système nerveux somatique a des réactions de l'ordre de la milliseconde et sont locales. Il peut également solliciter le système nerveux somatique afin de faire ressentir des sensations, comme la soif, la faim, l'envie d'uriner, ou des douleurs. L'atteinte du SNV signifie un dysfonctionnement de l'organe et non un arrêt. Les organes possèdent une autonomie fonctionnelle que le SNV ne fait qu'adapter. Une atteinte du système nerveux somatique provoquera au contraire une perte de fonction, identique à une anesthésie ou une paralysie.

Le SNA est composé de deux sous-systèmes: sympathique et parasympathique. Au niveau d'un effecteur, il y a double innervation par les deux sous systèmes dont les effets se conjuguent, s'opposent ou se succèdent. Cependant, les glandes sudoripares, les muscles pilo-érecteurs et certains vaisseaux sous cutanés ne présentent pas d'innervations parasympathique. Ces deux sous-systèmes sont composés d'afférences, de centres spécifiques situés dans le système nerveux central et d'une voie efférente, formée par deux neurones à l'intérieur du SNA. Il existe également dans le SNA des relais situés à l'extérieur du système nerveux central, dans des amas cellulaires appelés ganglions, entre les centres et les effecteurs. On distingue alors les neurones pré-ganglionnaires qui

ont des corps cellulaires situés dans le système nerveux central, et les neurones post-ganglionnaires, dits effecteurs, situés dans les ganglions. Ces ganglions n'existent pas dans le système nerveux somatique efférent

II.2.1 – Le système parasympathique

Le système parasympathique assure, en collaboration avec le système sympathique, le contrôle des fonctions végétatives dans les conditions habituelles du fonctionnement de l'organisme. Il est impliqué dans les réactions élémentaires de l'organisme pour sa récupération. On le nomme alors système trophotrope. Lorsqu'il prédomine par rapport au système sympathique, il favorise la régénération et la constitution des réserves corporelles, la motilité et les sécrétions du système digestif et, de même, la miction et la défécation.

Les centres parasympathiques se trouvent dans des noyaux du tronc cérébral et de la moelle sacrée (Figure I.2.1). Les noyaux situés à l'intérieur du tronc cérébral sont regroupés dans le mésencéphale, (noyau pupillaire, oculomoteur, noyaux muco-lacrymo-nasal et salivaire) et, au niveau bulbaire. Certaines fibres efférentes empruntent les nerfs crâniens, dont le nerf vague. Ce nerf innerve les muscles lisses et les glandes du tube digestif et de diverses viscères. Les noyaux de la moelle sacrée se trouvent dans la corne latérale, du deuxième au quatrième segment, d'où partent les nerfs splanchniques pelviens. Les axones pré-ganglionnaires de ces centres sont longs, allant jusqu'à proximité de l'effecteur, voire dans l'effecteur, et myélinisés. Les ganglions parasympathiques sont à proximité ou à l'intérieur des effecteurs. A l'opposé, les axones post-ganglionnaires sont très courts.

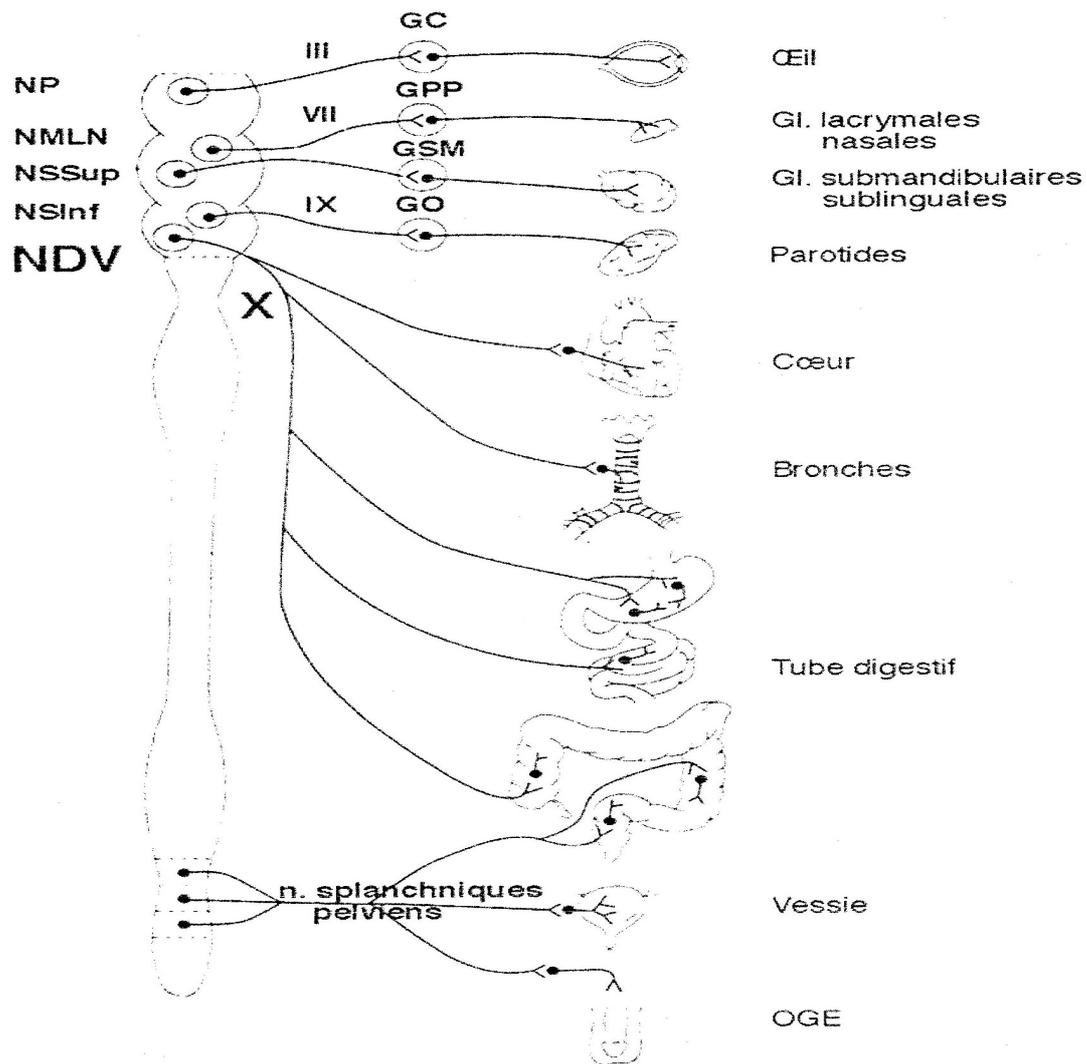


Figure I.2.1: Schéma du système parasympathique efférent. GC: ganglion ciliaire; GPP: ganglion ptérygo-palatin; GSM: ganglion submandibulaire; GO: ganglion otique; NP: noyau pupillaire; NMLN: noyau muco-lacrymo-nasal; NSSup: noyau salivaire supérieur; NSInf: noyau salivaire inférieur; NDV: noyau dorsal du vague.

II.2.2 – Le système sympathique

Le système sympathique est impliqué, en plus des fonctions du système parasympathique, dans les contextes d'agression ou d'alarme, de stress ou d'urgence. Les réactions sont globales, bruyantes et rapides pour réagir aux agressions de l'environnement. On parle alors de système ergotrope. Le système sympathique agit en activant de manière commune et coordonnée les fonctions vitales. La prédominance du système sympathique par rapport au système parasympathique permet d'obtenir rapidement une augmentation de la pression artérielle, une accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, ainsi que d'activer les muscles pilo-érecteurs et les fonctions sudorales. Ces signes sont associés aux comportements de combativité, de fuite et de

peur [Cannon, 1932]. Le système met l'organisme en état d'utiliser au maximum ses ressources métaboliques.

Les centres sympathiques se trouvent dans des neurones pré-ganglionnaires et dans la moelle épinière thoraco-lombaire, du segment T₁ à L₂₋₃ (Figure I.2.2). Les ganglions sympathiques sont près de la moelle épinière, loin de l'effecteur. On distingue alors des neurones pré-ganglionnaires aux axones courts et des neurones post-ganglionnaires aux axones longs. On note de plus qu'un neurone pré-ganglionnaire est connectée avec plusieurs neurones post-ganglionnaires, présentant alors un système divergent permettant des effets plus diffus dans l'organisme. Ensuite, le système nerveux sympathique présente deux situations:

- 2 chaînes sympathiques latéro-vertébrales, symétriques et ayant des ganglions anastomosés, c'est-à-dire connectés entre eux. Ces ganglions sont répartis en 3 groupes : cervicaux, supérieur, moyen et inférieur, soit 12 thoraciques, 5 lombaires et 3 sacrés. Ces ganglions sont les relais entre les neurones pré et post-ganglionnaires destinés aux vaisseaux cutanés, aux glandes sudoripares et aux muscles pilo-érecteurs, avec des innervations particulièrement développées pour les mains et les pieds. Dans certains de ces ganglions, les relais se font pour d'autres effecteurs. Par exemple, les ganglions cervicaux et les premiers ganglions thoraciques ont des innervations céphaliques, vers les glandes lacrymales, nasales et salivaires, des innervations de l'arbre trachéo-bronchique et du cœur.

- les ganglions collatéraux, anastomosés, principalement dans les zones coeliaque, mésentériques supérieure et inférieure. L'innervation sympathique de ces ganglions est dirigée vers le tube digestif et les ganglions annexes, en relations avec le foie et le pancréas, ainsi que les reins, la vessie et les organes génitaux.

Le cas de la glande médullosurrénale, située au-dessus des reins et sécrétant des médiateurs chimiques comme l'adrénaline, est particulier puisqu'elle reçoit une innervation de neurones pré-ganglionnaires sympathiques. Elle équivaut alors à un ganglion sympathique plutôt qu'à un effecteur. Les cellules sécrétrices sont alors situées à la place des neurones post-ganglionnaires, améliorant ainsi la libération des hormones dans l'organisme.

Les axones pré-ganglionnaires peuvent être myélinisés ou non myélinisés. Ils empruntent la racine ventrale de la moelle épinière par le nerf rachidien. En quittant le nerf rachidien, ils disposent de trois possibilités: ou ils se connectent à un ganglion para-vertébral, ou ils continuent dans la chaîne para-vertébrale, vers le haut ou vers le bas, jusqu'à un autre ganglion para-vertébral, ou se rendent dans un ganglion pré-vertébral

Les axones post-ganglionnaires sont en relation avec les effecteurs. Ils sont non myélinisés. Ils sont soit à destinée, c'est-à-dire connectés à des vaisseaux sanguins, des glandes sudoripares ou des muscles pilo-érecteurs, soit à destinée viscérale, en empruntant un trajet propre, ils constituent des nerfs végétatifs cardiaques, splanchniques et hypogastriques.

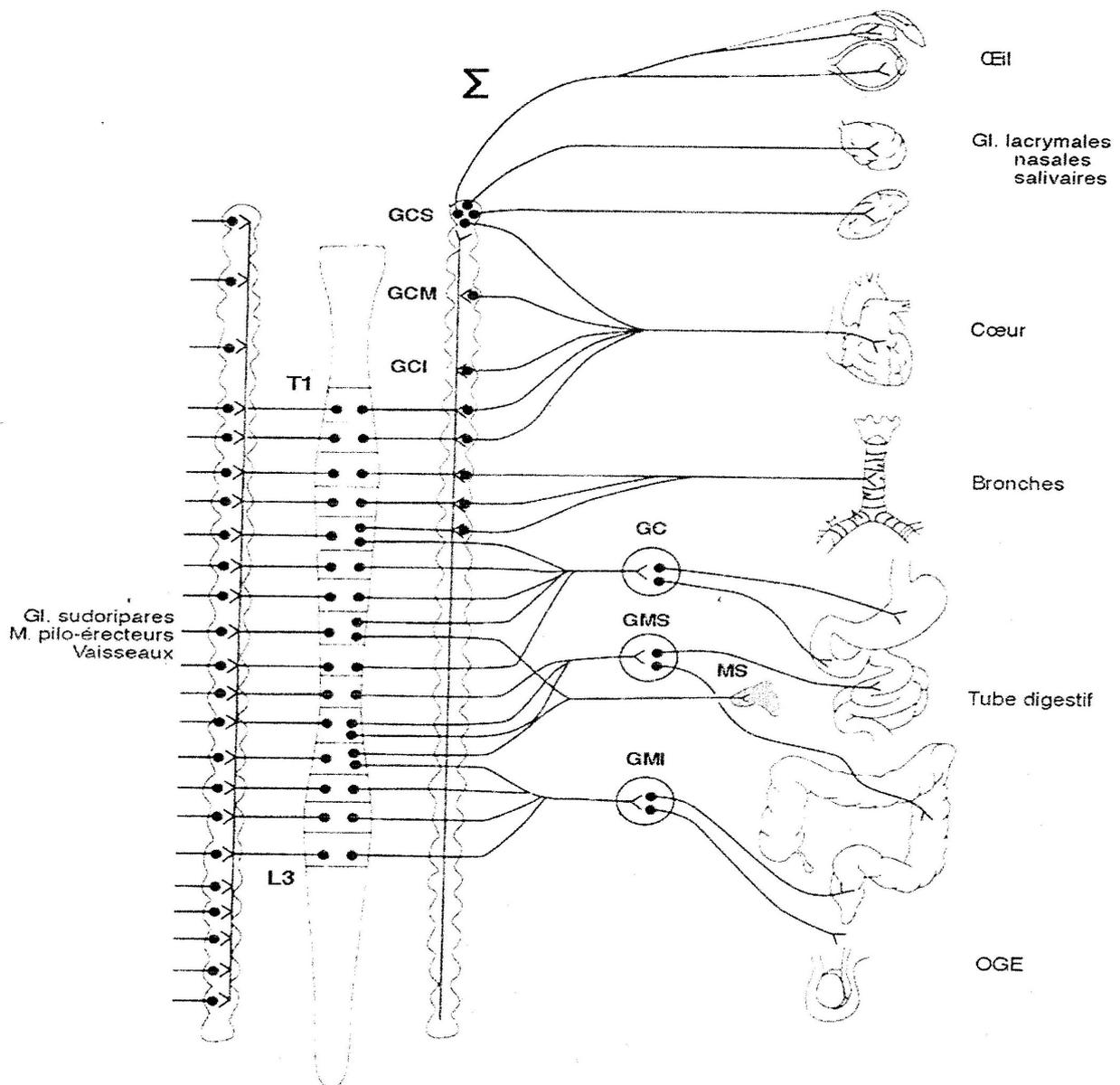


Figure I.2.2: Schéma du système sympathique efférent. GCS: ganglion cervical supérieur; GCM: ganglion cervical moyen; GCI: ganglion cervical inférieur; GC: ganglion coeliaque; GMS: ganglion mésentérique supérieur; GMI: ganglion mésentérique inférieur; MS: glande mésentérique supérieure; T1: segment thoracale 1; L3: segment lombaire 3.

II.2.3 – Les afférences du système nerveux autonome

Ces afférences sont d'origines viscérales et ne présentent pas de distinctions sympathique ou parasympathique, on parle alors d'afférences viscérosensibles. Ces voies transmettent des informations aux centres qui élaboreront une réponse et élaboreront une réponse réflexe si nécessaire.

- Les récepteurs de la sensibilité viscérale sont classés en intérocepteurs, transmettant les informations de l'organisme, et en extérocepteurs, pour le codage des informations provenant de l'environnement. Ils peuvent être périphériques, et donc situés dans les effecteurs, et/ou centraux, soit dans le système nerveux central. Ils sont sensibles à des stimulus mécaniques, par des variations de pression ou de volume, ou chimiques, mesurant par exemple la pression partielle en oxygène sanguin ou les concentrations en glucose et nutriments, ou des récepteurs thermiques. On ne distingue aucune différenciation histologique entre les récepteurs, ils présentent tous une terminaison libre et sont issus de la différenciation de plusieurs neurones. Le stimulus est codé suivant son intensité, sa durée et sa localisation.

- Les fibres afférentes viscérales entrent dans la constitution des nerfs des systèmes sympathique et parasympathique. Il existe deux nerfs viscéraux principaux, les nerfs vagues et splanchniques, se projetant sur les centres sensitifs viscéraux. Les corps cellulaires sont alors dans les ganglions spinaux ou les ganglions crâniens.

- Les extérocepteurs se projettent par les afférences vagales et les afférences splanchniques. Les centres de projection des afférences vagales se situent dans le tronc cérébral et les centres supérieurs du contrôle végétatif, dans lesquels interviennent l'hypothalamus, le système limbique, le cortex cérébral ainsi que le cervelet. Les afférences splanchniques se projettent vers la moelle ou le bulbe, le thalamus ainsi que, comme les fibres vagales, vers l'hypothalamus, le système limbique, le cortex cérébral et le cervelet.

II.2.4 – Les influences exercées sur le système nerveux autonome

On distingue deux grandes parties influençant le système nerveux autonome: le tronc cérébral et le cerveau.

- Dans le tronc cérébral, les influences proviennent essentiellement des centres bulbaires mais aussi de la formation réticulée, s'étendant de la moelle épinière au diencéphale, par les noyaux latéro-dorsaux s'organisant en réseaux susceptibles d'influencer les deux voies efférentes sympathique et parasympathique. Dans cette formation, quatre « centres » fortement interconnectés régulent les activités vaso-motrices et cardio-régulatrice par la tension artérielle, les automatismes de la respiration, la motricité digestive ainsi que la miction.

- Dans le cerveau, les influences proviennent de l'hypothalamus, du système limbique et du néocortex.

○ L'hypothalamus est un ensemble de noyaux situés sous les thalamus, entourant le 3^e ventricule et en relation avec le tronc cérébral, l'hypophyse et le système limbique. Il fait parti du cerveau végétatif, endocrinien et des comportements. Il sécrète des hormones régissant les comportements fondamentaux, tels qu'alimentaire, hydrique et sexuel, ainsi que les rythmes biologiques circadiens et régulant les centres végétatifs du tronc cérébral et de la moelle épinière. Il comporte des noyaux antérieurs et médians, stimulants du systèmes parasympathique, et des noyaux postérieurs et latéraux, stimulants du système sympathique. Les efférences descendantes se font essentiellement via des faisceaux vers les noyaux crâniens parasympathiques et la formation réticulée. L'hypothalamus est alors responsable des coordinations végétatives et endocriniennes, des modifications végétatives circadiennes et dues au stress, et enfin il régule les composantes végétatives comportementales.



Figure I.2.3: Image photographique de l'aspect sagittal médian de l'hémisphère droit. L'hypothalamus est ici localisé en sombre au centre de l'encart détaillant l'image de l'hémisphère.

○ Le système limbique est composé d'éléments inter-connectés entre eux à la base du cerveau et du cerveau dit « affectif ». La base du cerveau est composée d'aires corticales, telles que l'hippocampe, des circonvolutions para-hippocampique et cingulaire, et d'une voie efférente principale, le trigone ou fornix, ainsi que de noyaux sous-corticaux, par le septum, lié au tronc cérébral, l'amygdale, et le tempotal, en rapport avec l'hypothalamus. Le système limbique est responsable des composantes végétatives liées aux émotions.

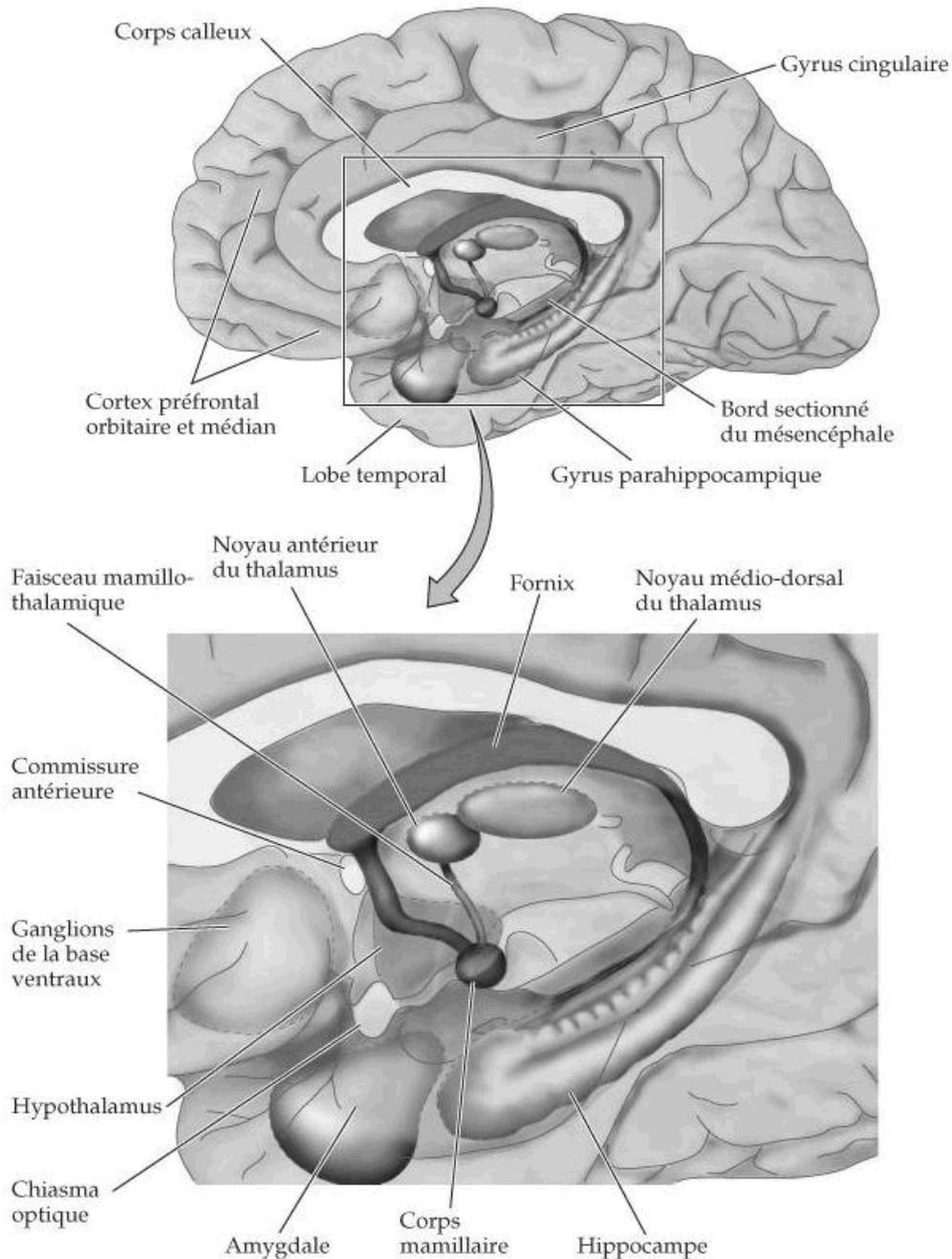


Figure I.2.4: Conception moderne du système limbique. L'amygdale ainsi que le cortex préfrontal orbitaire et médian sont deux composantes particulièrement importantes du système limbique sur lesquelles les conceptions anatomiques initiales ne mettaient pas l'accent. Ces deux régions du télencéphale, de même que les structures du thalamus, de l'hypothalamus et du striatum ventral avec lesquelles elles sont en relation, jouent un rôle particulièrement important dans l'expérience subjective des émotions et dans leur expression. D'autres parties du système limbique, dont l'hippocampe et les corps mamillaires, que l'on croyait fortement impliquées dans les traitements émotionnels sont considérées aujourd'hui comme des éléments essentiels des systèmes de stockage de la mémoire épisodique.

- Le néocortex est responsable du contrôle volontaire. Il agit sur la respiration ainsi que sur la miction et la défécation. Il s'agit de la seule composante pouvant influencer le système nerveux autonome de façon consciente.

Diverses études apportent des données nouvelles concernant les différents contrôles exercés par les composantes du SNA sur l'organisme. On peut citer par exemple les travaux de Critchley *et al.* [Critchley, 2003] qui ont montré, chez des individus soumis à des stimulations cognitives et motrices, une relation entre les activités du cortex cingulaire et la régulation cardiaque sympathique. Plus récemment, Shinar *et al.* [Shinar, 2006] se sont basés sur l'étude des variabilités du rythme cardiaque pour préciser que des modifications des activités sympathique et parasympathique étaient en lien avec les différents stades de sommeil.

III – Méthodes d'analyse du système nerveux autonome

Il apparaît nécessaire de rappeler ici les différentes techniques utilisées pour évaluer la réactivité et la variabilité du système nerveux autonome et de la fréquence cardiaque avant de proposer l'approche mise en place dans ce travail.

III.1 – Réactivité du système nerveux autonome

Différentes techniques, basées sur l'observation des variations de la pression artérielle, permettent d'explorer la fonctionnalité du SNA, telles que :

- Une première technique, appelée « Tilt test » consiste à la mesure de la chute de la pression artérielle systolique lors du passage en station debout. Ceci correspond à une situation d'hypotension orthostatique induite qui peut engendrer des situations dramatiques, comme la chute chez un sujet âgé, et dont l'issue dépend en partie de la capacité de réaction du système nerveux autonome, ce qui prend en considération la variabilité circadienne de la pression artérielle. L'évaluation de la courbe de la pression artérielle dans ce test permet d'accéder à un indice de réactivité du système nerveux autonome. A noter que, chez un sujet normal, la pression artérielle est plus élevée de jour que de nuit. Ce cycle circadien est perturbé chez des personnes atteintes de troubles autonomiques [Mathias, 2002 ; Mathias, 2003].

- La manœuvre de Valsalva consiste en l'enregistrement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au cours d'une expiration forcée de 15 secondes. Pendant l'expiration, on observe 2 phases : (i) augmentation de la pression artérielle avec bradycardie (ii) baisse de la pression artérielle avec hyperactivité sympathique cardiaque causant une tachycardie. Après l'expiration, on observe 2 autres phases : (iii) chute de la pression artérielle avec augmentation de la fréquence cardiaque (iv) rebond hypertensif avec bradycardie. Un dysfonctionnement du SNA modifie la pression artérielle et la fréquence cardiaque pendant les phases 2 et 4.

D'autres techniques d'exploration du SNA utilisent la mesure des intervalles de temps séparant deux battements cardiaques successifs pendant la manœuvre de Valsalva ou sont basées sur des stimuli du système sympathique comme la préhension soutenue ou le froid [Serratrice, 2005]. Le test de préhension soutenue consiste en une contraction isométrique soutenue d'un groupe musculaire. Cette contraction entraîne une augmentation de la tension artérielle et du pouls. Le test

au froid quant à lui est l'application de glace sur le cou ou le front, entraînant alors une hypertension avec tachycardie ainsi que des signes de vasoconstriction cutanée.

Le SNA ayant le contrôle de la fonction sudorale, des activités électrodermales, de la thermorégulation et de l'ouverture de la pupille [Sequeira, 2000], des mesures de leurs variations permettent d'estimer les modifications de l'activité sympathique. Le dosage du taux plasmatique de noradrénaline, neurotransmetteur majeur des terminaisons nerveuses sympathiques, montre également une augmentation de sa concentration lors du tilt test. Ce test est toutefois peu utilisé en raison de sa nature invasive et du temps nécessaire au dosage qui ne permet pas d'avoir un suivi comme avec d'autres techniques.

La régulation neurologique de la fonction cardiaque est principalement déterminée par les interactions des mécanismes sympathiques et parasympathiques. Dans la plupart des conditions physiologiques, l'activation d'un système, sympathique ou parasympathique, s'accompagne d'une inhibition réciproque [Malliani, 1991 ; Malliani, 1999 ; Malliani, 2000]. Les performances cardiaques dans des situations physiologiques ou pathologiques sont soumises au contrôle excitateur ou inhibiteur de ces 2 systèmes.

III.2 – Variabilité du rythme cardiaque

Depuis quelques années, l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque, basée sur l'analyse des variations des intervalles RR, est devenue l'outil de référence pour l'étude des interactions dynamiques entre les contrôles parasympathique et sympathique [Malliani, 1991]. Deux composantes majeures sont étudiées : les basses fréquences (LF, de 0.04 à 0.15 Hz) et les hautes fréquences (HF, de 0.15 à 0.4 Hz ; synchronisée avec le rythme respiratoire).

Alors que la bande des hautes fréquences est clairement attribuée à des mécanismes vagues [Akselrod, 1981 ; Malliani, 1991 ; Camm, 1996], plusieurs hypothèses ont été avancées concernant la bande des basses fréquences. L'interprétation de cette composante LF est considérée par certains comme un indice de modulation sympathique [Rimoldi, 1990 ; Malliani, 1991 ; Kamath, 1993 ; Montano, 1994] et par d'autres comme un paramètre incluant à la fois des influences sympathiques et parasympathiques [Akselrod, 1981 ; Appel, 1989].

Une autre interprétation, selon [Montano, 2001], serait que les modulations de cette bande de fréquence implique le mécanisme du baroréflexe. Ce mécanisme physiologique sert à réguler la pression sanguine par le contrôle du rythme cardiaque, la force des contractions du coeur et le diamètre des vaisseaux sanguins. L'interprétation de Montano *et al.* est une combinaison de 2 facteurs:

- une réponse du baroréflexe aux ondes de Mayer, ondes observées spontanément sur les courbes de la pression artérielle, à 0.1 Hz [Sleight, 1995]
- la conséquence de la préparation du baroréflexe des oscillations hautes fréquences de la pression artérielle, résultant en des oscillations basses fréquences dues au délai dans la boucle du contrôle sympathique des mécanismes baroréflexes [de Boer, 1987].

Il a également été proposé que l'oscillation à 0.1 Hz des intervalles RR et la variabilité de la pression sanguine doivent être en lien avec l'organisation rythmique neuronale centrale, bien que cela implique des mécanismes réflexes périphériques [Malliani, 1991].

Les paramètres obtenues par l'analyse spectrale (fréquence et amplitude) sont en relation avec la somme des éléments oscillatoires définissant le rythme cardiaque [Hyndman, 1971 ; Pagani, 1986 ; Akselrod, 1981]. L'analyse de la variabilité du tachogramme par la méthode spectrale est donc employée pour identifier des situations anormales indétectables et peut être utile pour

l'évaluation d'un pronostic clinique.

Cette méthode est habituellement réalisée hors ligne en employant des techniques décrites dans divers articles [Camm, 1996]. La méthode par analyse spectrale fournit des informations concernant la structure temporelle et la périodicité des données. On dispose de divers algorithmes pour obtenir ces informations. Majoritairement, la transformée rapide de Fourier (Fast Fourier Transform – FFT) est appliquée en raison de sa facilité d'implémentation et de sélection des bandes de fréquences d'intérêt. Il existe également une technique de modelage autorégressif fournissant les mêmes résultats de fréquences et de puissances associées sans nécessiter l'apport d'informations complémentaires concernant le signal [Camm, 1996]. L'avantage de cette dernière technique est qu'elle permet d'étudier de plus courts segments sans perte de précision. Toutefois, elle nécessite que l'on vérifie la concordance du modèle choisi et sa complexité avec les valeurs expérimentales et se révèle donc ainsi plus difficile à mettre en œuvre.

Il est également possible d'employer des méthodes non linéaires. Elles permettent de mettre en lumière les phénomènes non linéaires impliqués dans la variabilité cardiaque tels que les interactions entre des variables hémodynamiques et électrophysiologiques. Ces méthodes sont très diverses, comme le coefficient d'échelle, les sections de Poincaré, la distribution de Wigner, la décomposition en valeurs singulières, les coefficients de Lyapunov ou l'entropie de Kolmogorov [Kobayashi, 1982 ; Babloyantz, 1988 ; Yamamoto, 1991]. Leurs applications biomédicales ont été faites au travers de diverses études telle que [Bernadic, 2005 ; Sun, 2005] employant par exemple la distribution de Wigner et l'index de Hurst pour l'étude des arythmies.

La compréhension des effets modulateurs des mécanismes neuronaux a ainsi été améliorée par l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque.

Dans le cas d'enregistrements sur de longues périodes, les composantes LF et HF ne compte approximativement que pour 5% de la puissance totale. Les 95% restants proviennent des composantes de fréquences inférieures à 0.04 Hz, nommées Très Basses Fréquences (Very Low Frequency – VLF), entre 0.003 et 0.04 Hz, et Ultra Basses Fréquences (Ultra Low Frequency – ULF), entre 0.0001 et 0.003 Hz. Bien qu'elles comptent pour une très grande proportion du signal, leurs significations physiologiques sont encore partiellement inconnues. La composante VLF semble être modifiée par des mécanismes de régulation à long terme, comme des facteurs humoraux, la température, et d'autres mécanismes lents [Pomeranz, 1985 ; Pagani, 1986; Scholz, 1997].

Le système nerveux autonome contrôle la relation entre respiration et circulation. La fonction de régulation de la respiration est de maintenir l'homéostasie par une interface entre l'extérieur et le milieu intérieur constitué par les alvéoles. Le système circulatoire est formé de 2 boucles fermées : pulmonaires et circulatoire systémique.

Les fluctuations de la pression artérielle en synchronisation avec la respiration ne semblent pas être contrôlées par l'activité sympathique en raison du temps de réponse trop long du système vasomoteur aux signaux neuronaux oscillant à la fréquence de 3 à 4 cycles/minute (0.05 Hz) [Rosenbaum, 1968 ; Yasuma, 2004].

III.3 – Modulation respiratoire de la fréquence cardiaque

La RSA est modifiée sous l'influence de facteurs tels que la fonction cardio-pulmonaire, les formes de respiration, les cycles veille/sommeil, l'anesthésie, ...

Tout d'abord, l'arythmie respiratoire sinusale (RSA), en tant qu'interaction physiologique entre respiration et circulation, consiste en une modulation respiratoire de la variabilité cardiaque en synchronie avec la respiration (la durée des intervalles RR diminue pendant l'inspiration et

augmente pendant l'expiration). Cette synchronisation apparaît dans la bande haute fréquence (.15-0.4 Hz) obtenue à l'aide de l'analyse spectrale des intervalles RR, ou de façon plus appropriée, comme un pic à la fréquence respiratoire. Il est supposé que la RSA est uniquement contrôlée par le vague à cause de la différence dans les caractéristiques fréquentielles entre le sympathique et la modulation vagal du rythme cardiaque. Comme la magnitude de la RSA est atténuée avec la suppression progressive de l'activité cardiaque vagale et abolie par un blocage vagal à l'aide l'atropine, la RSA a été proposée comme un index quantitatif de la fonction cardiaque vagal [Akselrod, 1981; Pomeranz, 1985; Hayano, 2003].

Ensuite, la fréquence cardiaque est déterminée par le nœud sinusal, agissant comme un pacemaker, et par la balance entre les activités cardiaques sympathique et vagale sur le nœud sinusal. L'activité du nerf vague cardiaque est modulée par la respiration, et ainsi l'activité du nœud sinusal est secondairement modulée par le rythme respiratoire. Chez les mammifères, la RSA est générée par 2 mécanismes importants : la modulation directe des neurones préganglioniques cardiaques vagues par la commande respiratoire centrale ; et l'inhibition de l'activité cardiaque vagale efférente par l'augmentation volumique des poumons [Daly, 1986 ; Shykoff, 1991 ; Horner, 1995]. En ce qui concerne les fibres efférentes cardiaques vagues, elles sont principalement activées pendant l'expiration, et cette activité est maintenue même après section du nerf vague [Jewett, 1964 ; Kunze, 1972]. Les fibres vagues efférentes sont également plus excitées durant l'expiration par stimulation des chémo et barorécepteurs artériels [Katona, 1970 ; Davidson, 1976]. Ainsi, la modulation respiratoire pourrait être contrôlée par les réflexes excitateurs des neurones préganglioniques.

Durant l'inspiration, l'arrivée d'un potentiel postsynaptique inhibiteur diminue le seuil d'excitation des neurones en créant une hyperpolarisation de la membrane des neurones préganglionnaires cardiaques vagues [Gilbey, 1984]. L'augmentation volumique des poumons inhibe l'activité vagale cardiaque efférente et induit la tachycardie par stimulation des fibres C afférentes pulmonaires.

La RSA est observable par l'analyse de l'amplitude de la composante spectrale de 0.15 à 0.8 Hz du tachogramme et est plus marquée chez l'enfant que chez des personnes âgées [Hrushesky, 1984]. Également, elle est plus importante durant le sommeil calme [Huikuri, 1994 ; Vanoli, 1995]. Par ailleurs, la RSA est plus importante chez les athlètes [Dixon, 1992], réduite chez les individus souffrant d'une arythmie ou d'un problème cardiopulmonaire [Myers, 1986], d'un problème de coronaire artériel, elle sert alors d'index de prédiction.

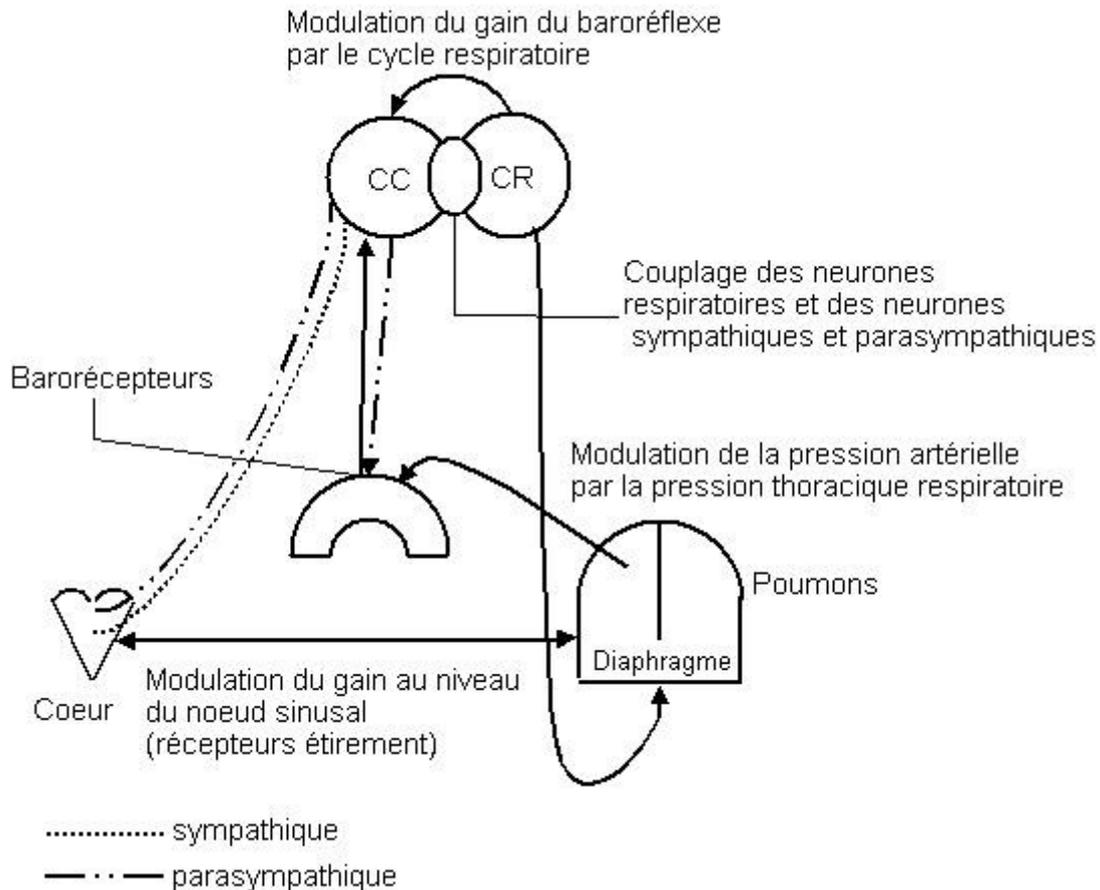


Figure I.3.1: Modèle de modification de la fréquence cardiaque par la respiration. CC : Centre Cardiaque ; CR : Centre Respiratoire. Classiquement la synchronisation cardiorespiratoire est décrite sous le nom d'Arythmie Sinusale Respiratoire. Les raisons de cette modulation de la fréquence cardiaque par la respiration peuvent dépendre de plusieurs mécanismes: une modulation de la pression artérielle par la pression thoracique respiratoire; une modulation du gain du baro-réflexe par le cycle respiratoire; un couplage des neurones respiratoires et des neurones sympathiques et parasympathiques; une modulation du gain au niveau du nœud sinusal.

IV – Activité cérébrale et système nerveux autonome

Notre étude ayant parmi ses objectifs l'analyse des interactions entre le système nerveux autonome et les crises convulsives, il s'agit ici de rappeler brièvement les substrats anatomofonctionnels potentiels de ces interactions. Dans cette même partie nous donnerons un bref rappel de qu'est l'épilepsie et de son expression clinique chez l'enfant nouveau-né et prématuré.

Il a été prouvé que les différentes phases de sommeil modifient l'activité du SNA, par l'accélération du rythme cardiaque, l'augmentation de la pression sanguine, et des accroissements des activités des muscles innervés par le système sympathique [Shimizu, 1992 ; Hornyak, 1993 ; Somers, 1993]. Des augmentations significatives de la puissance de la composante LF durant les phases de sommeil paradoxal (Rapid Eye Movement – REM) ont ainsi démontré une augmentation de l'activité sympathique [Bianchi, 1991 ; Berlad, 1993 ; Baharav, 1995].

De façon plus particulière, l'étude de Scholz *et al.* [Scholz, 1997] a montré des variations de la balance sympathovagale dépendantes des stades de sommeil. Plus précisément, l'étude de

Townsend *et al.* [Townsend, 1973] a montré, lors des périodes de sommeil paradoxal, des augmentations de la balance sympathovagale s'expliquant par l'accroissement de la demande métabolique, correspondant à une augmentation de l'activité sympathique sur le cœur.

Dans le contexte de l'épilepsie, des bradyarythmies ont fréquemment été rapportées [Mameli, 1993], impliquant le SNA. De plus, de multiples études ont démontré le risque élevé de mort subite chez des patients atteints d'épilepsie chronique [Lip, 1992 ; Nashef, 1995]. Certaines d'entre elles se sont focalisées sur la bradycardie [Fincham, 1992 ; Katz, 1993], ainsi que sur l'apnée centrale et l'œdème pulmonaire [Johnston, 1995 ; Nashef, 1996]. Travaillant sur le phénomène de la mort subite, l'équipe de Mameli [Mameli, 2001] a montré que l'activation de zones spécifiques (hypothalamique et mésencéphalique), chez l'animal, entraînaient l'augmentation spontanée de l'activité des fibres du nerf vague, accompagnée par l'apparition d'arythmie cardiaque et a induit la mort de l'animal lorsque les paramètres électrolytiques et des gaz du sang étaient modifiés.

Chez l'homme, les altérations autonomiques dues aux épilepsies ont été mises en évidence par la mesure des intervalles RR. Suivant que les décharges soient situées dans l'hémisphère gauche ou droit, différents effets ont été notés, démontrant la latéralisation de la réponse cardiaque par rapport à la source de la décharge interictale [Yamour, 1980 ; Zamrini, 1990 ; Lane, 1992 ; Oppenheimer, 1992 ; Zaatreh, 2003]. Mais, le débat continue concernant la localisation et la nature exacte de cet effet. Des études ont montré une réponse parasympathique chez des patients atteints de l'hémisphère gauche [Zamrini, 1990] alors que d'autres suggèrent qu'elles proviennent de l'hémisphère droit [Lane, 1992]. Dans le cas d'épilepsies temporales, une forte incidence de l'augmentation du rythme cardiaque a été remarquée. En particulier, si l'épilepsie provenait de la structure mésiotemporale, cette augmentation précédait le début de la crise [di Gennaro, 2004]. Cette différence entre les crises temporales et mésiotemporales refléterait l'implication de circuits neuronaux de structures mésiotemporales dans la régulation cardiovasculaire sympathique.

Ainsi, la mesure de la vitesse du flux sanguin cérébral par le Doppler transcrânien permet de distinguer des ondes spécifiques, nommées M, entre 3 et 9 cycles/minute, corrélées avec les décharges des neurones sympathiques [Molina, 1965]. Par l'emploi de cette méthode, Diehl *et al.* [Diehl, 1997] ont montré un accroissement de l'amplitude de ces ondes chez des patients épileptiques, par conséquent, liée à une augmentation de l'activité sympathique. Cette étude présente alors le dysfonctionnement autonome comme un possible mécanisme de la mort subite chez les patients épileptiques.

Il apparaît donc évident que l'analyse des paramètres cardiorespiratoires permet d'évaluer le retentissement d'une activation neuronal corticale sur la régulation du système nerveux autonome. Certains ont utilisé les perturbations de cette régulation pour tenter de prédire les crises convulsives à partir du traitement de l'ECG [Kerem, 2005]. Cette possibilité de prévoir les crises via l'enregistrement cardiaque est très prometteuse puisque des éléments significatifs apparaissent plusieurs minutes avant la crise en elle-même (entre 1 et 11 minutes) et pourraient permettre une prévention des risques de mort subite chez les patients [Hirsch, 2004 ; Rugg-Gunn, 2004].

Toutefois, la recherche en prédiction des crises doit être menée avec précautions. Des groupes de recherche ont travaillé dans cette voie en employant des techniques diverses appliquées à l'EEG [D'Alessandro, 2005 ; Esteller, 2005 ; Harrison, 2005 ; Iaesimidis, 2005 ; Jouny ; 2005 ; Le Van Quyen, 2005 ; Mormann, 2005 ; Aarabi, 2006].

De plus, bien que l'activité du SNA soit bien définie chez l'adulte, la fiabilité de sa mesure chez l'enfant n'est pas clairement établie. En travaillant sur des patients âgés de 1 mois à 24 ans, Finley avait montré la possibilité d'employer l'analyse spectrale en étendant la composante HF, habituellement étudiée chez l'adulte entre 0.15 et 0.4 Hz, de 0.15 à 0.6 Hz [Finley, 1995]. Mais, à l'opposé, les travaux de Winsley, chez des enfants de 11-12 ans, ont montré que cette technique

n'est pas applicable, qu'ils soient au repos ou non [Winsley, 2003]. De plus, l'étude de Lord [Lord, 2001] a ajouté que même sous des conditions bien contrôlées, l'étude spectrale de la variabilité n'est pas hautement reproductible, que ce soit pour des patients transplantés ou des sujets en bonne santé.

Il convient alors d'employer de nouvelles techniques, dont les résultats sont corrélés avec ceux de l'analyse spectrale, pouvant être appliqués chez l'enfant, ne nécessitant de paramètres particuliers, comme les fréquences des composantes obtenues à l'aide de l'analyse spectrale, et l'âge des sujets.

IV.1 – L'épilepsie, ses traitements, son observation chez l'enfant prématuré

IV.1.1 – Historique et définitions de l'épilepsie

Le terme épilepsie vient du grec « epilembanien » signifiant « prendre par surprise ». Il s'agit de la survenue, imprévue, de manifestations paroxystiques, modifiant le comportement du sujet, ne pouvant être contrôlées par celui-ci.

Observées depuis l'Antiquité, les crises étaient décrites comme provoquées par l'accumulation « d'humeurs » au niveau du cerveau. Hippocrate avait consacré une partie de ses écrits à l'observation de cette maladie et en avait déjà souligné son caractère organique et non spirituel. Ce n'est qu'au Moyen-Age et avec la diffusion des religions monothéistes qu'elle a été assimilée à une possession diabolique. La Renaissance et le siècle des Lumières ont instauré un changement sur la vision de cette maladie en la ramenant dans la classe des affections physiologiques. L'épilepsie a été séparée des maladies mentales par des médecins français au cours du XIX^e siècle. Au XX^e siècle, l'analyse de l'activité cérébrale chez l'homme par Hans Berger en 1920 a permis de développer une première méthode d'exploration de l'épilepsie encore très largement utilisée aujourd'hui. Plus tard, suite à la découverte des rayons X par Röntgen à la fin du XIX^e et de la résonance magnétique par Bloch et Purcell en 1946, le scanner ainsi que l'IRM ont permis quant à eux une approche efficace de la mise en évidence des lésions cérébrales. De plus, la connaissance des mécanismes biochimiques nerveux et électrophysiologiques ont permis de mieux comprendre le déroulement des crises, leurs modes de survenues et leurs développements [Genton, 2003].

Malgré les multiples études menées, et les traitements qui en résultent, de nombreuses idées reçues restent ancrées dans l'imaginaire de la population la présentant comme une maladie que l'on ne peut guérir, s'aggravant avec le temps et pouvant amener à la folie le malade en raison des dégâts que peuvent occasionner la crise dans les différentes parties du cerveau.

L'épilepsie est aujourd'hui définie comme une affection neurologique organique. Différents auteurs, ainsi que l'ILAE (International League Against Epilepsy), ont présenté une série de termes génériques décrivant les symptômes caractérisant l'épilepsie [Engel, 2001 ; Fisher, 2005; Guerini, 2006 ; Blume, 2007].

- L'épilepsie : il s'agit d'un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises épileptiques et, par les conséquences neurobiologiques, cognitives, physiologiques et sociales de cette condition. La définition de l'épilepsie nécessite l'apparition d'au moins une crise épileptique.
- La crise épileptique : c'est l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dues à l'activité neuronale anormale excessive ou synchronisée dans le cerveau.
- La crise de type épileptique : c'est un événement ictal semblant représenter un mécanisme pathophysiologique unique et un substrat anatomique. C'est un diagnostic ayant

des implications étiologiques, thérapeutiques et de pronostiques.

- Le syndrome de l'épilepsie : il s'agit d'un ensemble de signes et de symptômes définissant un unique état épileptique. Cela doit impliquer plus que le type de la crise: des crises du lobe frontal, par exemple, ne constitue pas un syndrome.

- La maladie épileptique : c'est un état pathologique avec une étiologie spécifique bien définie. Ainsi, l'épilepsie myoclonique progressive est un syndrome, mais l'Unverricht-Lundborg est une maladie.

- Encéphalopathie épileptique : c'est un état dans lequel les anomalies épileptiformes elles-mêmes semblent contribuer à un dérangement progressif de la fonction cérébrale.

- Syndrome bénin de l'épilepsie : c'est un syndrome caractérisé par des crises épileptiques facilement traitées, ou ne nécessitant aucun traitement, et disparaissant sans séquelles.

- Syndrome réflex de l'épilepsie : c'est un syndrome pour lequel toutes les crises épileptiques sont provoquées par des stimulations sensorielles. Les crises réflexes apparaissant dans des syndromes d'épilepsie focale et généralisée et qui sont également associées à des crises spontanées sont listées comme des types de crises. Les crises réflexes isolées peuvent également apparaître dans des situations qui ne nécessitent pas un diagnostic de l'épilepsie. Les crises provoquées par d'autres circonstances spéciales, comme la fièvre ou l'absorption d'alcool, ne sont pas des crises réflexes.

- Syndrome d'épilepsie idiopathique : c'est un syndrome qui est uniquement associé à l'épilepsie, sans lésions structurales du cerveau ou d'autres signes ou symptômes neurologiques. Ils sont présumés génétiques et sont habituellement dépendants de l'âge.

- Syndrome d'épilepsie symptomatique : c'est un syndrome pour lequel les crises épileptiques sont le résultat d'une ou plusieurs lésions structurales identifiables du cerveau, qu'elles soient acquises ou innées.

- Syndrome d'épilepsie probablement symptomatique : ce syndrome est synonyme du terme cryptogénique, utilisé pour définir les syndromes semblant être symptomatiques, mais pour lesquels aucune étiologie n'a été identifiée.

L'épilepsie touche les personnes sans distinction de classes d'âges, socio-culturelles ou géographiques. La prévalence, ou nombre total de cas d'une maladie à un moment donné dans une population donnée, de l'épilepsie, d'après les enquêtes épidémiologiques, est de l'ordre de 0,6 à 0,8% dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement, cette prévalence est double (de 1 à 1,5%) en raison des maladies infectieuses sévères de l'enfant, des maladies parasitaires, accidents d'accouchements, et des traumatismes divers [Engel, 1997].

L'incidence de l'épilepsie n'est pas la même à tous les âges de la vie. En effet, elle est plus importante chez l'enfant et chez la personne âgée. Une épilepsie se déclarant dans l'enfance ne continuera pas nécessairement toute la vie et tendra même à disparaître. La durée moyenne de l'évolution de la maladie étant de 11 à 15 ans. Toutefois, certains patients garderont un risque de faire des crises toute leur vie.

De nombreux cas de personnes célèbres souffrant d'épilepsies ont été rapportés. Des conquérants, comme Alexandre le Grand et Jules César, des écrivains, Gustave Flaubert et Dostoïevski, ou des artistes comme Vincent Van Gogh, ont souffert de la maladie [Engel, 1997].

IV.1.2 – Mécanismes et étiologie des crises d'épilepsies

Le mécanisme fondamental à la base de la décharge neuronale excessive est encore méconnu. Les conceptions modernes des causes (et des traitements possibles) de l'épilepsie se sont focalisées sur l'origine des crises et sur les mécanismes de l'hyperexcitabilité des régions affectées. La plupart des données laissent penser que les crises sont déclenchées par de petites zones du cortex cérébral, appelées foyers, et se propagent ensuite à toutes les régions auxquelles ces foyers sont synaptiquement reliés [Engel, 1997]. Par conséquent, les manifestations caractéristiques des crises sont déterminées par les régions particulières du cerveau qui se trouvent impliquées. Par exemple, une crise commençant dans le cortex moteur droit au niveau de l'aire du pouce, se manifestera d'abord par des mouvements incontrôlés du pouce gauche et s'étendra par la suite, dans le bras, aux groupes musculaires situés à proximité. Ces manifestations comportementales des crises fournissent des indices importants au neurologue pour la localisation précise de la zone anormale du cortex cérébral.

Les crises épileptiques peuvent être causées par des facteurs acquis, comme des lésions corticales dues à une lésion, à un accident vasculaire, à une tumeur, à un développement anormal du cerveau. D'autres formes d'épilepsie sont d'origine génétique [McNamara, 1999]. La plupart sont causées par l'héritage simultané de plusieurs gènes mutants.

Plusieurs maladies génétiques résultent d'altérations des gènes des canaux ioniques [Purves, 2005]. Les altérations des protéines des canaux provoquent soit une myotonie (raideur musculaire due à une excitabilité électrique excessive) soit une paralysie (due à une excitabilité musculaire insuffisante). D'autres troubles causés par des canaux ioniques défectueux affectent le cœur, le rein et l'oreille interne.

En complément des définitions proposées par l'ILAE et présentées précédemment, une classification clinique des crises épileptiques a été proposée par Lüders et Maton en 1998 [Lüders, 1998]. L'EEG et l'imagerie sont analysées après observation clinique afin de préciser le type d'épilepsie. Deux types principaux sont distingués dans cette classification: les crises partielles et les crises généralisées.

IV.1.3 – Les crises partielles ou focales

Ces crises ne sont situées que dans une partie du cerveau, appelé "foyer épileptique". Elles se traduisent soit par une excitation ou une inhibition de la zone cérébrale. Par une crise excitant la zone cérébrale régissant la vision, un patient percevra une modification de son champ visuel, comme par exemple un scintillement. A l'opposé, une crise inhibant l'activité de cette zone se traduira par une absence de visibilité, comme un trou noir. Une crise située dans une région motrice s'observera par une contraction musculaire, pour une crise continue, ou des secousses, pour une crise discontinue.

Il existe trois classes de crises partielles, elles mêmes décomposées en sous classes.

Crises partielles simples: ne s'accompagnent d'aucun trouble de la conscience, ne concernent qu'une région limitée du cerveau et présentent donc différentes sémiologies. De manière schématique : région centrale motrice (signes moteurs), région centrale sensitive (signes sensitifs), le lobe temporal ou les régions proches (signes végétatifs), région frontale ou temporale interne (signes psychiques).

Excepté pour les crises se produisant dans la région centrale motrice, celles-ci restent absolument invisible pour l'entourage du malade.

Crises partielles complexes: s'accompagnent soit dès le début, soit après un début partiel simple, d'un trouble de la conscience. Ce type de crise suggère une extension du foyer au delà de la structure impliquée dans la crise partielle simple et elles peuvent parfois s'accompagner d'automatismes, de comportements involontaires.

Crises partielles secondairement généralisées: il s'agit du cas d'une crise partielle s'étendant à l'ensemble du cortex. Elles peuvent être également classifiées en crises partielles simples secondairement généralisées, crises partielles complexes secondairement généralisées et crises partielles simples devenant complexes puis généralisées.

IV.1.4 – Les crises généralisées

Ces crises touchent dès le début l'ensemble du cortex. Elles occasionnent deux types de phénomènes: inhibiteur et moteur.

- **le phénomène inhibiteur** est appelé absence, c'est une rupture du contact avec l'entourage et un arrêt de l'activité en cours, avec un début et une fin brutaux. On observe dans les absences typiques, durant de 30 à 40 secondes, des pointes-ondes à 3 cycles/secondes à l'EEG. Les absences atypiques se traduisent par une observation EEG différente et sont plus sévères. Elles durent, de plus, plus longtemps, et ont un début et une fin plus progressives.

- **le phénomène moteur** peut être décrit de plusieurs façons:

- *la crise myoclonique*, caractérisée par une secousse brève, violente, touchant généralement les quatre membres
- *la crise clonique*, caractérisée par des secousses rythmiques répétées
- *la crise tonique*, caractérisée par un raidissement, ne durant que quelques secondes
- *la crise tonico-clonique*, caractérisée par un raidissement puis des secousses violentes qui se ralentissent, puis un coma de durée variable et un relâchement éventuel des sphincters
- *la crise atonique*, caractérisée par une perte brutale du tonus
- *la crise végétative*, pouvant être partielle ou généralisée, dont la caractéristique prédominante est l'apparition de phénomènes végétatifs. Ces phénomènes peuvent être, entre autres, à symptomatologie digestive, à symptomatologie circulatoire et vasomotrice, à symptomatologie respiratoire, énurésiques, etc.

Des crises généralisées peuvent comporter plusieurs composantes comme par exemple myoclonono-atonique ou absence myoclonique.

IV.2 – Les traitements des épilepsies

Il n'existe pas de traitement préventif de l'épilepsie, c'est-à-dire pouvant agir en prévention de la formation d'une zone épileptique. Il existe cependant plusieurs types de thérapies allant de la médication au traitement chirurgicale ainsi que d'autres techniques plus récentes. L'une des principales raisons poussant à contrôler l'activité épileptique est d'empêcher les changements plastiques permanents pouvant résulter d'une activité neuronale anormale et excessive [Purves, 2005].

IV.2.1 – Traitements médicamenteux

Les traitements pharmacologiques réussissant à stopper les crises se fondent sur deux stratégies générales. L'une des façons d'agir consiste à augmenter l'activité synaptique en utilisant le GABA, Acide Gamma-AminoButyrique, comme neurotransmetteur; l'autre est de limiter les décharges de potentiels d'action en agissant sur les canaux Na^+ , activés par le potentiel de transmission membranaire. Les antiépileptiques d'usages courant comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et l'acide valproïque. Ces médicaments à prendre de façon quotidienne parviennent à inhiber les crises chez 60 à 70% des patients.

- *La carbamazépine*, dont la synthèse a été réalisée en 1961, possède un large champ d'application antiépileptique, de la crise partielle à la crise secondairement généralisée, et est très efficace.
- *Le phénobarbital* est utilisé dans toutes les formes d'épilepsie, excepté les absences, et est principalement efficace dans les crises convulsives généralisées. Toutefois, il comporte de nombreux effets secondaires chez l'enfant comme chez l'adulte se caractérisant par des éruptions cutanées allergiques, sédation et excitation.
- *La phénytoïne*, comme le phénobarbital, possède également un large champ d'application, des crises partielles aux crises secondairement généralisées et est inefficace dans le traitement des absences. De même, ce traitement montre de nombreux effets secondaires, notamment cosmétologiques, comme une hypertrophie gingivale, un hirsutisme ou une acnée.
- *L'acide valproïque, ou valproate*, a été synthétisé dès 1882, comme solvant organique, mais son activité antiépileptique n'a été découverte qu'en 1963. Actif sur tous les types de crises, son efficacité a été particulièrement démontrée dans les traitements des épilepsies partielles et généralisées et est probablement comparable à celle des produits de référence (carbamazépine, phénytoïne). Contrairement aux autres molécules, peu d'effets secondaires ont été observés lors de son administration. Il a été remarqué une prise de poids, un tremblement et une alopécie partielle.

D'autres molécules ont été récemment proposées pour prendre en charge les épilepsies. En France, on peut citer le vigabatrin, l'oxcarbazépin et la gabapentin, indiqués dans le cas des crises partielles. D'autres, comme le topiramate, la lamotrigine et le lévétiracétam, ont des spectres d'actions plus larges et servent à traiter également les épilepsies généralisées, les myoclonies ou les absences. [Adam, 2004]

IV.2.2 – Traitements chirurgicaux

Applicable chez une faible proportion de patients, et principalement chez l'adulte, les traitements chirurgicaux ont pour but d'exciser la zone épileptogène. Dans les cas extrêmes, il s'agit de sectionner le corps calleux, volumineux faisceau de fibres traversant la ligne médiane et reliant les deux hémisphères, pour éviter la diffusion des crises. Cette technique a comme inconvénient d'altérer la reconnaissance et les capacités langagières des patients [Sperry, 1974].

IV.2.3 – Traitement par stimulation vagale

La stimulation vagale est un traitement désormais bien établi des épilepsies pharmaco-résistantes. Utilisée en Europe depuis 1994, son effet anti-épileptique a été initialement observé par des modèles animaux [Woodbury, 1990 ; Zabara, 1992], et par la suite chez les humains [Murphy, 1999 ; Malow-1, 2000 ; Labar, 2004].

La stimulation vagale chronique intermittente consiste en la stimulation électrique du nerf vague gauche au moyen d'une électrode implantée connectée à un stimulateur sous-cutané de type pace-maker. La stimulation peut être programmée à intervalles réguliers ou déclenchée sur demande par l'intermédiaire d'un aimant que le patient applique sur sa poitrine. Le choix du nerf vague gauche a été fait car, comparé au nerf vague droit, il est formé de moins de fibres cardiaques afférentes [Saper, 1990]. Par conséquent, la stimulation du nerf vague gauche devrait avoir moins d'impact sur le nœud cardiaque sinusal. Le nerf vague est un nerf sensitivomoteur dont le territoire, très étendu, comprend les viscères du cou, du thorax et de l'abdomen. Il est constitué de fibres motrices et de fibres sensibles. Les fibres motrices viennent du noyau ambigu ; du ganglion dorsal ou cardio-pneumo-gastro-entérique au niveau du bulbe. Les fibres sensibles naissent de deux ganglions : ganglion jugulaire et ganglion plexiforme. Les cellules de ces ganglions ont un prolongement unique qui se divise en deux branches: l'une périphérique, s'étend jusqu'au territoire sensitif du nerf ; l'autre, centrale, se termine au niveau du Noyau du Tractus Solitaire (NTS) et à la partie externe du noyau dorsal. Le nerf vague émerge par six à huit filets radiculaires principaux, du sillon collatéral postérieur du bulbe. Ces filets se réunissent en un cordon nerveux qui sort de la cavité crânienne par le trou déchiré postérieur. Le nerf vague descend ensuite à peu près verticalement, traverse le cou, le thorax et pénètre dans l'abdomen, où il se termine.

Les premières études, faites dans le cadre du traitement des épilepsies pharmaco-résistantes, rapportent une efficacité de ce traitement sur la durée et la fréquence des crises. Ces études, traitant de son effet anti-épileptique, ont d'abord été menées sur des modèles animaux [Woodbury, 1990; Zabara, 1992] puis par la suite chez l'homme [Murphy, 1999; Malow-1, 2000; Labar, 2004]. Toutefois, son mode d'action réel est encore mal connu. Elle est utilisée en Europe depuis 1994 et est toujours en cours d'évaluation.

Une étude menée sur 125 enfants souffrant d'une variété de types de crises [Helmers, 2001] a rapporté une réduction moyenne de près de 50% du nombre de crises. Cette observation a été confirmée par d'autres études [Buoni, 2004 ; Hallböök, 2005], chez l'enfant et chez l'adulte, en présentant de plus une amélioration de la qualité de la vie. Toutefois, quelques effets secondaires ont été rapportés. Il a été montré que la stimulation des fibres afférentes affecte la respiration chez l'homme [Arbor, 2000 ; Malow-1, 2000 ; Héberlé, 2002 ; Marzec, 2003, Zaaimi, 2005]. La stimulation vagale augmente la fréquence respiratoire d'environ 15%, alors que l'amplitude respiratoire est réduite [Héberlé, 2002 ; Zaaimi, 2005]. Ces effets ne sont que temporaires et s'arrêtent dès la fin de la stimulation. De plus, quelques études [Kamath, 1992 ; Frei, 2001 ; Galli, 2003] ont montré un effet de la stimulation vagale sur le rythme cardiaque ou sa variabilité et d'autres ont démontré des interactions entre la structure du sommeil et la stimulation vagale [Puizillout, 1984 ; Malow-2, 2000; Becker, 2004 ; Rizzo, 2004].

V – Aspects de l'EEG néonatal

Il est impératif de prendre en compte l'aspect de l'EEG du nouveau-né en fonction de l'âge corrigé de ces enfants. D'une part pour déterminer la normalité ou non de l'activité de fond mais aussi pour identifier les crises, définir les stades de sommeil sur la base des corrélations des activités cérébrales avec les activités électromyographiques, oculographiques et cardio-respiratoires. Ceci est indispensable pour définir et caractériser des périodes stables de références.

Chez le nouveau né, on reconnaît différentes définitions de l'âge suivant qu'il soit né à terme ou non. On utilise l'âge gestationnel pour exprimer la durée de la gestation exprimée en semaines d'aménorrhée. L'âge conceptionnel, ou âge corrigé, est l'âge gestationnel à la naissance auquel on ajoute le nombre de semaines postnatales. On considère qu'un enfant est né à terme lorsqu'il est né entre 37 et 40 semaines d'aménorrhée. A l'opposé, on considère qu'un enfant est prématuré lorsqu'il est né avant 37 semaines d'âge gestationnel.

Ce n'est qu'en 1938 que l'activité électrique cérébrale est reconnue chez le nouveau né à terme [Smith-1, 1938; Smith-2, 1938; Smith-3, 1938]. Il a été montré qu'elle comporte des fréquences de 4 à 7 Hz, et est entrecoupée d'ondes à 2 ou 7 et 12-14 Hz. Entre 1948 et 1953, différents auteurs [Hugues, 1948; Gibbs, 1950; Mai, 1953] distinguent des différences entre les activités de veille et de sommeil.

L'interprétation de l'EEG chez le petit enfant doit tenir compte du terme à la naissance, son âge, des antécédents médicaux, des données cliniques et l'observation des stades de vigilance (veille, sommeil calme et sommeil agité). Ces stades de vigilance sont reconnaissables en fonction des variables physiologiques et comportementales qui se répètent et restent stables avec le temps [Prechtl, 1974; Lamblin, 1999].

Chez l'enfant à terme, la veille active se caractérise par une agitation alors que la veille calme se caractérise par les yeux ouverts et un regard vif. La reconnaissance des stades de sommeil se fait suivant la concordance de critères propres à l'EEG et à la présence ou l'absence de mouvements oculaires rapides (MOR). Par opposition à l'adulte chez qui l'on distingue 5 stades de sommeil [Agnew, 1967; Bes, 1991; Dijk, 1997], deux stades sont principalement observés chez l'enfant: le sommeil agité, avec mouvements oculaires rapides (MOR), et le sommeil calme, sans MOR. Dans ces deux types de sommeil, l'aspect de l'EEG dépend de l'âge gestationnel, la période entre deux stades bien définis est appelé "transitionnelle" [Anders, 1971; Monod, 1973; Dreyfus-Brisac, 1979; Curzi-Dascalova, 1993; Lamblin, 1999] (Figure I.5.1).

L'identification des divers stades de veille et de sommeil est primordiale lors de l'évaluation clinique et neurophysiologique du nouveau-né. La différenciation de ces stades au cours des premiers jours de vie entre en compte dans l'appréciation du pronostic neurologique surtout chez le nouveau-né à terme. Les anomalies de l'EEG étant plus visibles lors des périodes de sommeil calme, il est important d'enregistrer ces périodes.

Chez le nouveau né normal, l'âge gestationnel, en semaines, peut être déterminé en fonction de certains critères observés à l'EEG. Tout d'abord, l'organisation temporelle varie selon l'âge gestationnel et avec les états de vigilance. Avant 28 semaines, on ne peut distinguer que des activités de repos et de veille, alors qu'à 40-41 semaines, la distinction en trois stades est acquise et stable. Chez le prématurissime, c'est-à-dire un enfant âgé de moins de 28 semaines, le tracé EEG est discontinu et les différents stades de sommeil sont indiscernables. Avec la maturation, la proportion de périodes de tracé discontinu diminue au profit de périodes de tracé continu. D'autre part, à chaque âge correspondent des grapho-éléments spécifiques par leurs natures et leurs localisations (Figure I.3.1). Enfin, la diminution progressive des amplitudes de ces grapho-éléments, comme le degré de synchronisation inter-hémisphérique, sont des paramètres qui sont également pris en compte dans cette détermination.

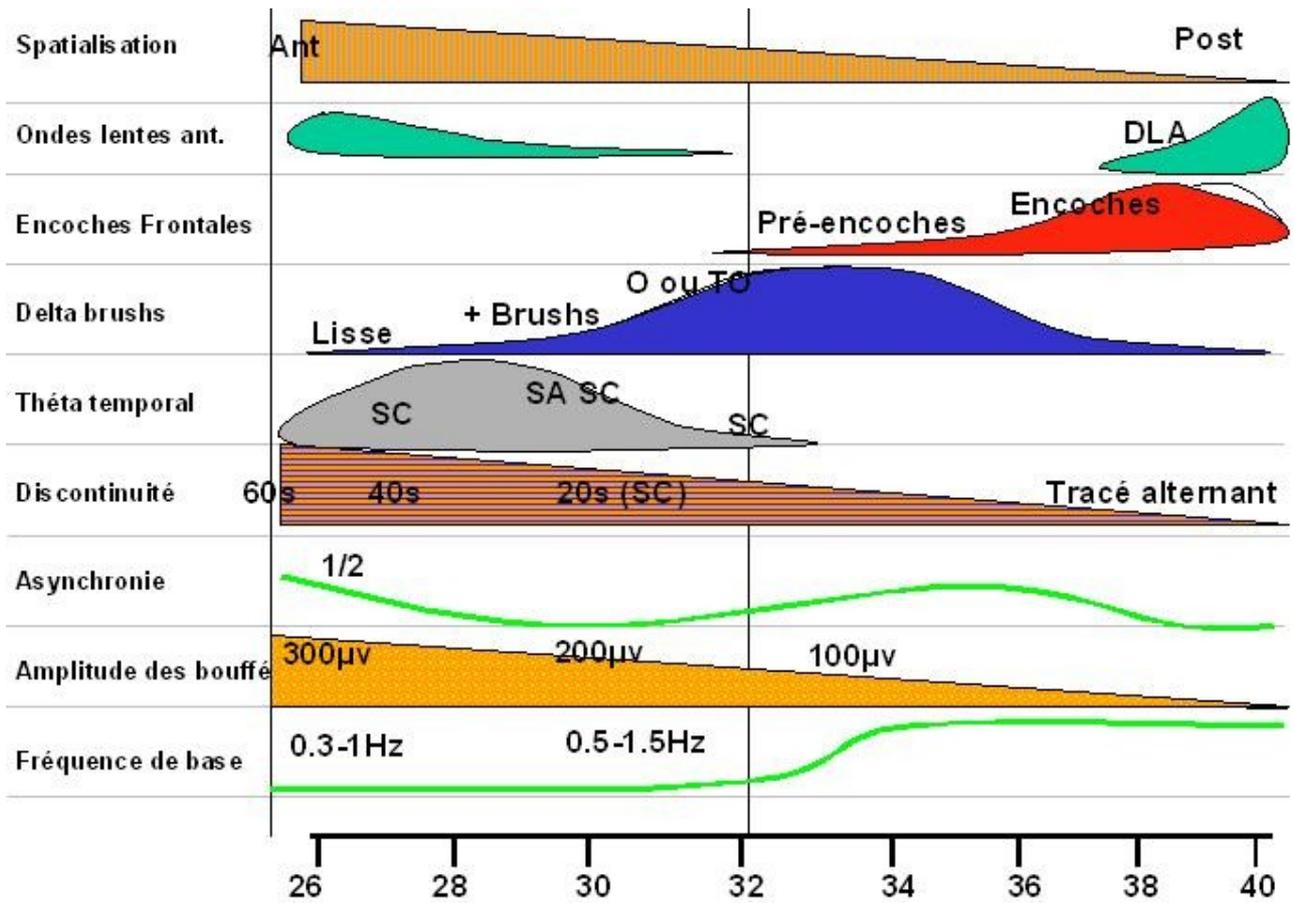


Figure I.5.1: Evolution de la nature et de la localisation des différents graphoéléments observés sur l'EEG lors de la maturation du système nerveux chez le nouveau-né. Sur l'axe des abscisses figure l'âge du nouveau né en semaines d'aménorrhées. Ant: Antérieur; Post: Postérieur; DLA: Disrythmie Lente Antérieure; O: Occipital; TO: Temporo-Occipital; SC: Sommeil Calme; SA: Sommeil Agité. [Wallois, 2007]

V.1 – Observation des crises néonatales à l'EEG

La caractéristique essentielle des crises néonatales est qu'elles sont souvent frustrées et essentiellement caractérisées par une perturbation des interactions cardio-respiratoires qui constituent alors la seule signature objective, clinique de ces crises. C'est dire tout l'impact sur le système végétatif que peut engendrer une crise convulsive. Ce type d'étude ouvre de plus des débouchées sur l'interprétation et l'analyse des interactions entre système nerveux autonome et cortex au cours du développement.

Les crises sont plus fréquentes pendant la période néonatale que pour toute autre période de la vie [Lanska, 1995 ; Mizrahi, 1997 ; Patrizi, 2003]. La reconnaissance des crises est nécessaire car elles sont associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité [Holden, 1982 ; Bergman, 1983 ; Scher, 1989 ; Patrizi, 2003]. L'EEG reste un test standard pour distinguer les convulsions des comportements épileptiques ou pour détecter l'activité épileptique infraclinique [Mizrahi, 1997].

Les rythmes apparaissant à l'EEG relatifs aux crises, leurs corrélations avec les symptômes cliniques et les pathologies sont différentes selon que l'on considère des nouveaux nés ou des patients plus âgés. Par exemple, durant la période néonatale, les décharges épileptiques sont plus fréquemment focales dans le cas de désordres métaboliques ou de lésions structurales [Lombroso,

1993]. Les crises peuvent avoir une évolution, se déplacer d'une zone du cerveau à une autre sans aucun lien avec le fait que le processus pathologique soit diffus ou plus localisé. Les rythmes néonataux ictaux peuvent varier en fréquence, morphologie, durée, ou propagation à différents moments d'un même événement ou d'une crise à l'autre [Dreyfus-Brisac, 1964 ; Dreyfus-Brisac, 1972 ; Stockard-Pope, 1992].

Chez le nouveau né à terme, l'activité neurologique est classée en trois catégories selon les critères précédemment décrits par Holmes et Lombroso [Holmes, 1993] :

1. Normal
2. Anormalités modérées consistant en l'une ou plus des particularités suivantes :
 - a. discontinuité excessive pour l'âge gestationnel,
 - b. asymétrie inter hémisphérique de l'amplitude,
 - c. atténuation focalisée de l'amplitude,
 - d. ralentissement focalisé.
3. Anormalités sévères consistant en l'une ou plus des particularités suivantes :
 - a. inactivité électrique,
 - b. activité invariable de faible voltage,
 - c. tracé plat (*suppression burst*),
 - d. activité discontinue permanente.

Le début des événements épileptiques sont ensuite classés suivant quatre catégories :

1. focal (lorsque le début de la crise est restreinte à une seule électrode),
2. régional (lorsque le début de la crise implique plus d'une électrode) dans une région (frontale, pariétale, occipitale ou temporale),
3. unilatéral (lorsque le début implique plus d'une région dans le même hémisphère),
4. bilatéral (lorsque la crise commence simultanément dans les deux hémisphères).

Suivant les critères définis dans les travaux de Lombroso [Lombroso, 1982], la morphologie au début de la crise et durant sa propagation a été faite en trois catégories :

- (a) décharges rythmiques dans des ordres de fréquences bêta, alpha, thêta, et delta (pseudo-bêta, alpha, thêta et delta),
- (b) décharges basse fréquence,
- (c) les pointes : ondes de brèves durées, caractérisées par une grande amplitude et comportant une, deux ou trois phases. Elles peuvent être classées suivant plusieurs catégories :
 - *pointe* : onde dont la durée est entre 10 et 70 ms ;
 - *pointe lente ou onde pointue* : onde dont la durée est entre 70 et 200 ms ;
 - *pointe-onde* : pointe immédiatement suivie d'une onde lente. Lorsque la fréquence du complexe pointe-onde est inférieure à 2,5 Hz, il prend le nom de pointe-onde lente, que la pointe constitutive de ce complexe ait une durée supérieure ou inférieure à 70 ms ;
 - *polypointe* : succession de plusieurs pointes ;
 - *polypointe-onde* : succession d'une polypointe et d'une ou plusieurs ondes lentes.

Ici, la problématique est d'ajouter aux critères EEG des critères de dysfonctionnements ou de perturbations du système nerveux autonome concomitants des crises afin de prévenir les complications éventuelles. Aussi, ce qui nous intéresse, c'est de définir plus précisément le début des crises sur des critères objectifs liés aux interactions entre l'activité neuronale pathologique et le

fonctionnement du système nerveux autonome. Nous avons vu qu'il existait des zones privilégiées au niveau du cortex cérébral susceptible d'interagir avec le fonctionnement autonome. Ces zones, et notamment les zones temporales gauches, ont une susceptibilité plus grande aux crises chez le nouveau né.

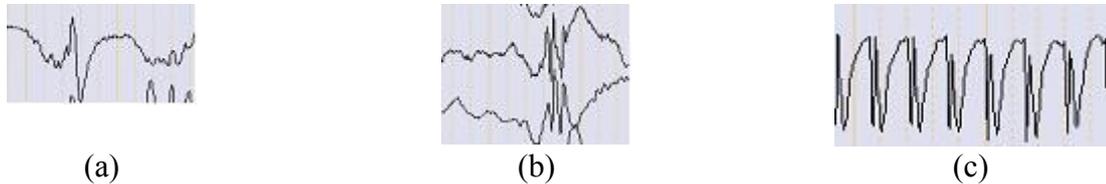


Figure I.5.2 : exemples d'éléments particuliers aux crises chez l'enfant. (a) : pointe lente de type Lennox ; (b) : polypointe de type Lennox ; (c) : succession de pointes-ondes représentative d'une crise de type absence, apparaissant chez des enfants plus âgés.

La propagation de ces décharges est ensuite faite selon quatre catégories :

1. *ipsilatérale* (c'est à dire restant dans le même hémisphère) ;
2. *controlatérale* (c'est à dire se diffusant dans l'hémisphère opposé et s'arrêtant dans l'hémisphère d'origine) ;
3. *ipsilatérale au début de la crise puis controlatérale* ;
4. *bilatérale* (c'est à dire se diffusant dans l'hémisphère opposé tout en continuant dans l'hémisphère d'origine) ;

VI – Traitements des signaux biomédicaux

VI.1 – Caractéristiques et classification des signaux

Un signal est un phénomène portant de l'information. Les signaux biomédicaux suivent une classification complexe suivant la source, l'application biomédicale qui doit en être faite, et les caractéristiques du signal. Le traitement du signal peut être simple comme l'estimation du rythme cardiaque par le toucher du pouls, ou très complexe comme l'analyse de la structure interne d'un tissu à l'aide d'une machine complexe comme un scanner ou un IRM. L'acquisition du signal en elle-même n'est pas suffisante. Il est nécessaire, pour certaines applications biomédicales, de traiter le signal pour en extraire les informations utiles [Bronzino, 2000].

Les signaux biologiques peuvent être classés de différentes façons. Tout d'abord, ils peuvent être classés suivant leur source ou leur nature physique. Cette classification doit être utilisée lorsque l'intérêt de l'enregistrement repose sur les caractéristiques physiques du procédé. Ensuite, le signal est acquis et transformé dans un but de diagnostic ou de suivi, c'est l'application biomédicale. Par exemple, les signaux biomédicaux sont employés en cardiologie ou en neurologie. Enfin, il existe une classification selon les caractéristiques du signal.

- *Les signaux bioélectriques* sont générés par l'activité des cellules nerveuses et musculaires. La source est le potentiel de membrane, qui, par excitation, crée un potentiel d'action. Le champ électrique généré par un groupe de cellules constitue le signal bioélectrique qui se propage alors dans le milieu biologique.
- *L'impédance du tissu* contient aussi des informations importantes concernant sa composition, le volume sanguin, la distribution sanguine, les activités endocrine et du système nerveux autonome. La bio-impédance est calculée par la différence de tension obtenue entre 2 points d'un tissu où l'on injecte un courant de faible intensité.

- *Les signaux bioacoustiques* typiques sont générés par le flux sanguin dans le cœur, à travers les valves entre les oreillettes et les ventricules, ou à travers les vaisseaux sanguins. De la même façon, le flux d'air au travers des voies aériennes et dans les poumons crée aussi un bruit particulier. Des sons sont également produits par les voies digestives et les articulations. Il a également été observé que les muscles produisent du bruit. L'énergie acoustique se propageant à travers le milieu biologique, le signal bioacoustique peut être aisément enregistré sur la surface, en utilisant des capteurs acoustiques comme des microphones ou des accéléromètres.

- Divers organes, comme le cerveau, le cœur, ou les poumons, produisent *des champs magnétiques* très faibles. La mesure de ces champs fournit des informations n'apparaissant pas dans d'autres signaux. En raison de la faible intensité des champs magnétiques mesurés, les signaux bio-magnétiques ont habituellement un faible rapport signal sur bruit. Le système d'acquisition doit alors être réalisé avec beaucoup de précautions.

- Le terme *signaux biomécaniques* regroupe tous les signaux utilisés dans les champs biomédicaux originaires d'une quelconque fonction mécanique du système biologique. Ces signaux incluent le mouvement et les signaux de pression, tension et flux. La mesure de ce type de signaux nécessite une grande variété de capteurs, quelque fois complexes et onéreux. Les phénomènes mécaniques ne se propagent pas de la même façon que les signaux électriques, magnétiques ou acoustiques. La mesure doit donc être faite au lieu exact où se produit le mouvement. Cela implique une méthode complexe et invasive.

- *Les signaux biochimiques* sont le résultat d'une mesure des éléments chimiques présents dans les tissus vivants ou dans des échantillons analysés en laboratoire. Mesurer la concentration de divers ions à l'intérieur d'une cellule et dans son entourage constitue un exemple d'un tel signal. La pression partielle en oxygène (pO_2) et en dioxyde de carbone (pCO_2) dans le sang ou dans le système respiratoire sont d'autres exemples. Les signaux biochimiques sont très souvent des signaux à très basses fréquences.

- *Les signaux biooptiques* sont le résultat des fonctions optiques du système biologique, se produisant naturellement ou induites par la mesure. L'oxygénation du sang peut être estimée en mesurant la transmission d'une lumière au travers d'un tissu (in vivo et in vitro) dans différentes longueurs d'ondes. Des informations concernant le fœtus peuvent être obtenues à partir de la fluorescence du fluide amniotique. Le développement des fibres optiques a ouvert un vaste champ d'applications des signaux biooptiques. Au laboratoire, la technologie NIRS employée pour l'étude de l'activité métabolique, par le suivi des variations des concentrations tissulaires en hémoglobine oxydée ou réduite en réponse à une activation grâce à la modification du spectre d'absorption de l'hémoglobine dans le proche infrarouge, rend un signal biooptique.

D'autre part, les signaux peuvent être organisés en deux grandes classes : les signaux continus et les signaux discrets. Les signaux continus sont décrits comme une fonction $s(t)$ fournissant des informations sur le signal pour tout temps t . À l'inverse, les signaux discrets sont décrits comme une séquence $s(m)$ fournissant des informations à des points précis de l'axe des temps. La plupart des signaux biomédicaux sont continus mais du fait que les outils de traitement de signaux les plus performants sont basés sur le traitement des signaux discrets, le signal continu est très souvent transformé en discrétisé par un procédé d'échantillonnage. Le signal $s(t)$ est transformé en une séquence $s(m)$ par $s(m) = s(t)|_{t=mT_s}$ avec $m = \dots, -1, 0, 1, \dots$ où T_s est la période d'échantillonnage et $f_s = (2\pi / T_s)$ est la fréquence d'échantillonnage en radian par seconde. Ces signaux se distinguent également en deux catégories principales : déterministe ou stochastique.

Les signaux déterministes peuvent être exactement décrit mathématiquement ou graphiquement. Si un signal est déterministe, et que sa description mathématique est donnée, il n'apporte aucune information. Les signaux réels ne sont jamais déterministes. Il existe toujours un bruit de type inconnu et impossible à prévoir, des variations dans les paramètres, et les caractéristiques même du signal qui le rend non déterministe. Mais, il est toutefois pratique de modéliser le signal par un ensemble de fonctions déterminées. La famille des signaux périodiques appartient à la classe des signaux déterministes et s'exprime par $s(t) = s(t+nT)$ où n est un entier, et T est la période. Le signal périodique consiste en une onde basique durant T secondes. Cette onde se répète un nombre infini de fois dans le temps. Le plus simple signal périodique est la fonction sinusoïdale. Les signaux périodiques complexes sont plus élaborés. Sous certaines conditions, la pression sanguine peut être modélisée par un signal périodique complexe avec le rythme cardiaque comme période et l'amplitude de la pression sanguine comme forme basique de l'onde. La plupart des signaux déterministes sont non périodiques mais peuvent être considérés comme « presque périodique » dans certains cas.

A l'opposé, les signaux stochastiques correspondent à une classe importante des signaux. Un signal stochastique est une fonction d'un procédé stochastique. Le procédé crée différentes fonctions, dont la collection est appelée ensemble. Chacune de ces fonctions diffère des autres en des détails précis ; bien qu'elles partagent toutes les mêmes probabilités de distribution. Les signaux ne pouvant pas être exprimés exactement, ils peuvent être décrits uniquement en termes de probabilités pouvant être calculé sur un ensemble. Soit un signal $s(t)$, la fonction des probabilités jointes au Nième ordre $P[s(t) \leq s_1, s(t) \leq s_2, \dots, s(t) \leq s_N] = P(s_1, s_2, \dots, s_N)$ est la probabilité jointe que le signal au temps t_i sera inférieur ou égal à s_i et au temps t_j il sera inférieur ou égal à s_j . La probabilité jointe décrit le comportement statistique et les interdépendances dans le procédé. Il est parfois utile de travailler avec la dérivée de la fonction des probabilités jointes ; cette dérivée est nommée fonction de densité des probabilités jointes : $p(s_1, s_2, \dots, s_N) = \frac{\partial^N}{(\partial_{s_1} \partial_{s_2} \dots \partial_{s_N})}$. Les signaux stochastiques sont eux-mêmes classés en stationnaires et non stationnaires. Les signaux stochastiques stationnaires sont issus de procédés pour lesquels les statistiques ne sont pas modifiées dans le temps. La moyenne pondérée et l'écart type (comme pour tout autre moyenne statistique) d'un procédé stationnaire sera indépendant du temps. La fonction d'auto corrélation, par exemple, d'un processus stationnaire sera donc une fonction dépendante d'une différence de temps $\tau = t_2 - t_1$ (fonction à unidimensionnel) plutôt qu'une fonction de t_2 et de t_1 (fonction à 2 dimensions).

VI.2 – Filtrage des signaux

Avant tout traitement de signaux d'origines biologiques, il est essentiel d'effectuer un filtrage afin de supprimer les différents bruits d'origine électrique ou des artéfacts liés à divers événements, comme des mouvements. Le bruit le plus répandu est celui lié au réseau électrique. En France, il s'agit d'un courant alternatif de tension 220V et de fréquence 50 Hz. Cette fréquence est la cause principale du bruit affectant les signaux bruts. Elle se retrouve dans tout type d'appareil électrique et est donc constamment détectée. Ce bruit peut occasionner des erreurs dans la recherche de fréquences spécifiques et donc provoquer de mauvaises compréhensions d'un système et de résolutions de problèmes. Il est donc absolument nécessaire de filtrer ce bruit.

Pour le filtrage de ces informations non désirées, on dispose de quatre catégories de filtres pouvant être obtenues à l'aide de deux types de filtre numérique.

Les filtres sont tout d'abord classés en quatre catégories suivant ce que l'on souhaite filtrer du signal [Saliyahanan, 2000]. On distingue alors :

- les filtres passe-bas, pour lesquels on supprime les fréquences supérieures à une limite donnée,

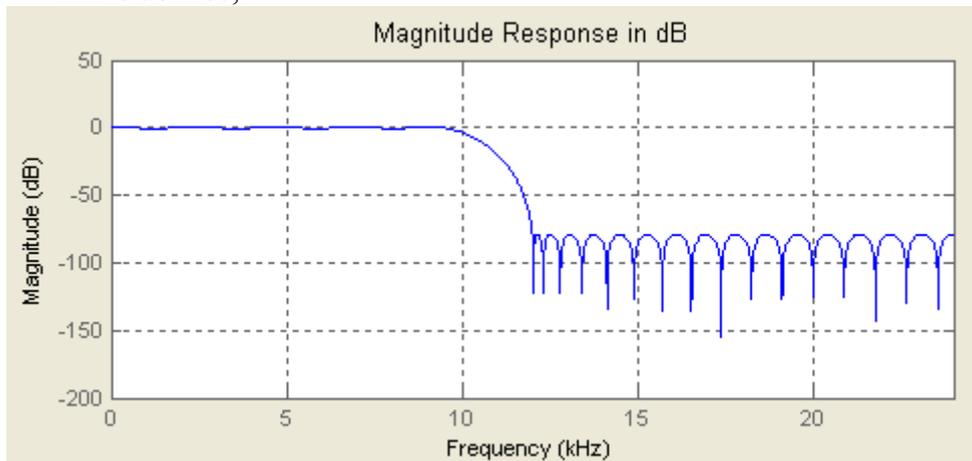


Figure I.6.1 : Réponse d'un filtre passe-bas à 10kHz

- les filtres passe-haut, pour lesquels, à l'inverse, on supprime les fréquences inférieures à une limite donnée,

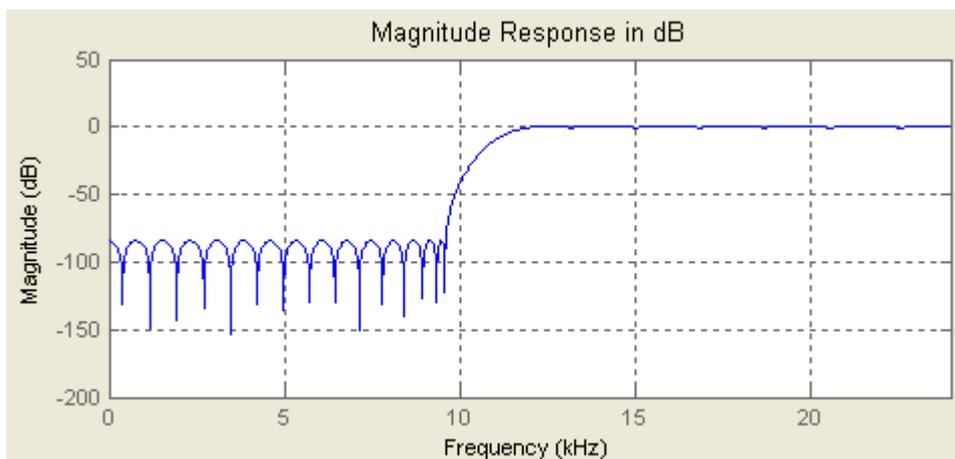


Figure I.6.2 : Réponse d'un filtre passe-haut à 10 kHz

- les filtres passe-bande, pour lesquels on ne garde que les fréquences situées entre 2 limites données,

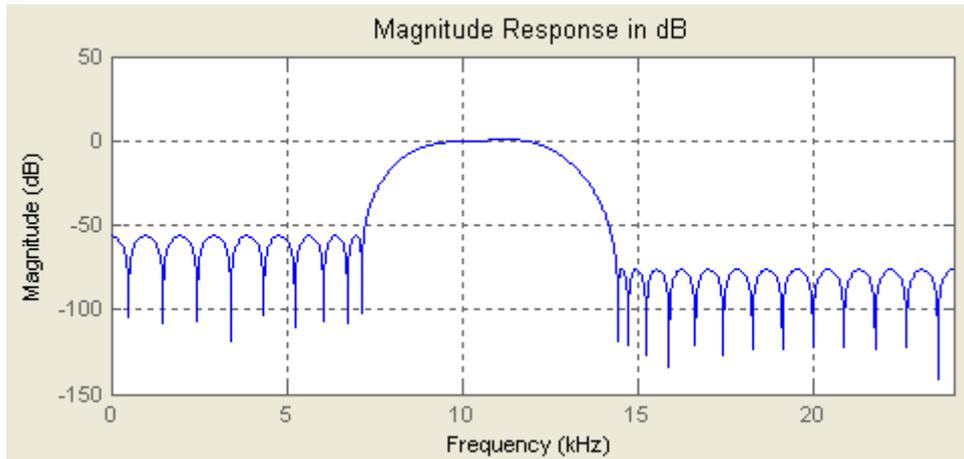


Figure I.6.3 : Réponse d'un filtre passe-bande entre 10 et 12 kHz

- les filtres stop-bande, pour lesquels on supprime les fréquences situées entre 2 limites données.

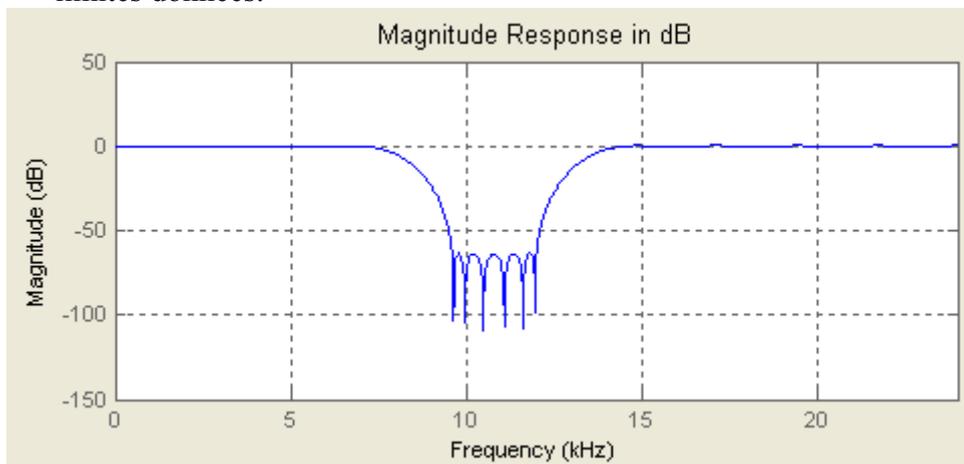


Figure I.6.4 : Réponse d'un filtre stop-bande entre 10 et 12 kHz

Il existe plusieurs méthodes de filtrage associées à différents algorithmes : les filtres à réponse impulsionnelle finie et infinie. Ils dépendent de la forme de la réponse de pulse unitaire du système.

- Dans un système à Réponse Impulsionnelle Finie (Finite Impulse Response – FIR), la séquence de réponse impulsionnelle est de durée finie, par exemple elle a un nombre fini de termes non-nuls. On parle de réponse finie quand le mode de calcul du flot de sortie ne dépend que des valeurs du flot d'entrée. De ce fait, quel que soit le filtre, sa réponse à une impulsion aura une valeur finale, stable, dépendant du nombre de coefficients du filtre.
- Le système à Réponse Impulsionnelle Infinie (Infinite Impulse Response – IIR) a un nombre infini de termes non-nuls. On parle de réponse infinie quand le mode de calcul du flux de sortie dépend à la fois des valeurs du flot d'entrée et des valeurs du flot de sortie calculées précédemment. Si l'on applique une impulsion en entrée de ce filtre, la sortie peut ne jamais se stabiliser, d'où cette idée de réponse infinie à une impulsion.

Le système ayant une réponse impulsionnelle $h(n) = \begin{cases} 2, & |n| \leq 4 \\ 0, & \text{ailleurs} \end{cases}$ a un nombre fini de termes non nuls et représente donc un système FIR. Par contre, le système ayant une réponse

impulsionnelle $h(n)=a^n u(n)$ est non-nul pour $n \geq 0$. Il a donc une infinité de termes non-nuls et est un système IIR. Les filtres IIR sont habituellement implantés en utilisant des structures ayant un feedback (structures récursives) tandis que les filtres FIR sont habituellement implantés en utilisant des structures n'ayant pas de feedback (structures non-récursives).

Supposons un système ayant pour équation différentielle représentative $\sum_{k=0}^N a_k y(n-k) = \sum_{k=0}^M b_k x(n-k)$ avec en entrée la fonction $x(n)$ et en sortie la fonction $y(n)$. Un filtre FIR de longueur M est décrit par l'équation différentielle :

$$y(n) = b_0 x(n) + b_1 x(n-1) + b_2 x(n-2) + b_3 x(n-3) + \dots + b_{M-1} x(n-M+1)$$

soit $y(n) = \sum_{k=0}^{M-1} b_k x(n-k)$ où $\{b_k\}$ est le jeu de coefficients du filtre. Comme on le voit dans

cette équation, la réponse du filtre FIR dépend uniquement des échantillons présents et précédents en entrées, alors que pour le filtre IIR, la réponse présente est une fonction de la présente et des N précédentes valeurs de l'excitation, comme les précédentes valeurs de la réponse.

L'avantage des filtres IIR est qu'ils sont utiles pour des calculs à grande vitesse. En effet, ces filtres requièrent un nombre plus faible de multiplicateurs que le FIR. Cependant, ce type de filtre comporte des désavantages. Il ne dispose pas de phase linéaire, est parfois instable s'il n'est pas préparé correctement, sensible aux erreurs de quantifications qui peuvent toutefois être évitées en utilisant une suite de filtres en cascade d'ordres plus faibles.

A l'opposé, bien que les filtres FIR requièrent un ordre plus élevé et donc plus de temps de calcul, ils disposent de certains avantages. Ils sont relativement simples à créer, stables, ont une phase linéaire et une faible sensibilité aux erreurs de quantification des coefficients [Litwin, 2000].

Les filtres FIR sont employés dans des problèmes de filtrage où la caractéristique de phase linéaire dans la bande passante du filtre est requise. Si elle n'est pas requise, les filtres IIR ou FIR peuvent être employés indistinctement. Un filtre IIR a un nombre plus faible de lobes, c'est à dire d'ondes symbolisant la réponse du filtre en décibels suivant la fréquence, pour le stop-bande par rapport à un filtre FIR ayant le même nombre de paramètres. Pour cette raison, si une distorsion de phase est tolérable, un filtre IIR est préférable. De plus, l'implémentation d'un filtre IIR implique moins de paramètres, moins de mémoire et une plus faible complexité de calcul.

Avec la rapidité des ordinateurs actuels, l'application d'ordres élevés nécessite peu de temps de calcul. On utilisera donc des filtres FIR en raison de leurs stabilités.

Par exemple, pour le filtrage d'un signal de fréquence d'échantillonnage à 48 000 Hz à l'aide d'un passe bande entre 9 600 et 12 000 Hz, il nécessite un ordre 18 pour un IIR et un ordre de 50 pour un FIR. Sur l'ordinateur utilisé pour le traitement des signaux (3 GHz, 2 Go de RAM), on n'observe aucune différence dans le temps de traitement d'un même fichier.

VI.3 – Les algorithmes principaux

VI.3.1 – La transformée de Fourier

Un signal répétitif est une fonction périodique du temps. Toute fonction périodique dépendante du temps $f(t)$ peut être représentée par une infinité de séries appelées **séries de Fourier**. Une fonction du temps $f(t)$ est dite périodique de période T si $f(t) = f(t+T)$ pour tout t . Des exemples de processus périodiques sont les vibrations d'un diapason, les oscillations d'un pendule, ou le courant alternatif à travers d'un circuit électrique. Les séries de Fourier peuvent être utilisées pour

représenter des fonctions du temps ou des fonctions en coordonnées spatiales. D'une façon similaire, les fonctions de 2 ou 3 variables peuvent être représentées par des séries de Fourier respectivement double ou triple. Les fonctions périodiques peuvent être exprimées sous forme de séries de Fourier alors que les fonctions non périodiques doivent être exprimées par la transformée de Fourier.

Une fonction périodique $f(t)$ peut être exprimée sous la forme de séries trigonométriques comme

$$f(t) = \frac{1}{2}a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(n\omega_0 t) + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(n\omega_0 t)$$

où $\omega_0 = 2\pi f = 2\pi/T$ avec f la fréquence et a_n et b_n sont des coefficients. Les séries de Fourier existent uniquement quand la fonction $f(t)$ satisfait aux 3 conditions de Dirichlet :

- (i) $f(t)$ est bien définie et n'a qu'une unique solution, excepté à un nombre fini de points,
- (ii) $f(t)$ doit posséder un nombre fini de discontinuités sur la période T ,
- (iii) $f(t)$ doit posséder un nombre fini de maxima positifs et négatifs sur la période T .

L'intégration de la fonction $f(t)$ de l'équation (1) sur une période T donne:

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t) dt = \frac{1}{2}a_0 \int_{-T/2}^{T/2} dt + \int_{-T/2}^{T/2} \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos(n\omega_0 t) + b_n \sin(n\omega_0 t)) dt \quad (\text{eq. 1})$$

or, l'intégration des fonctions sinus et cosinus sur une période complète est nulle. Par conséquent,

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t) dt = \frac{1}{2}a_0 T$$

et donc

$$a_0 = \frac{2}{T} \int_{-T/2}^{T/2} f(t) dt$$

En multipliant chaque côté de l'équation (1) par $\cos(m\omega_0 t)$ et en intégrant, on obtient :

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t) \cos(m\omega_0 t) dt = \frac{1}{2} \int_{-T/2}^{T/2} a_0 \cos(m\omega_0 t) dt + \int_{-T/2}^{T/2} \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(n\omega_0 t) \cos(m\omega_0 t) dt + \int_{-T/2}^{T/2} \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(n\omega_0 t) \cos(m\omega_0 t) dt$$

Ici, on a

$$\frac{1}{2} \int_{-T/2}^{T/2} a_0 \cos(m\omega_0 t) dt = 0.$$

Pour les éléments en a_n et b_n :

$$\int_{-T/2}^{T/2} a_n \cos(n\omega_0 t) \cos(m\omega_0 t) dt = \frac{a_n}{2} \int_{-T/2}^{T/2} [\cos((m+n)\omega_0 t) + \cos((m-n)\omega_0 t)] dt = \begin{cases} 0, \text{ pour } m \neq n \\ \frac{T}{2} a_n, \text{ pour } m = n \end{cases}$$

$$\int_{-T/2}^{T/2} b_n \sin(n\omega_0 t) \cos(m\omega_0 t) dt = \frac{b_n}{2} \int_{-T/2}^{T/2} [\sin((m+n)\omega_0 t) - \sin((m-n)\omega_0 t)] dt = 0$$

Ainsi, on a

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t) \cos(m\omega_0 t) dt = \frac{T a_n}{2} \text{ pour } m = n.$$

Et par conséquent,

$$a_n = \frac{2}{T} \int_{-T/2}^{T/2} f(t) \cos(n\omega_0 t) dt$$

En multipliant chaque côté de l'équation (1) par $\sin(m\omega_0 t)$ et en intégrant, on obtient :

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t)\sin(m\omega_0 t)dt = \frac{1}{2} \int_{-T/2}^{T/2} a_0 \sin(m\omega_0 t)dt + \int_{-T/2}^{T/2} \sum_{n=1}^{\infty} a_n \cos(n\omega_0 t)\sin(m\omega_0 t)dt + \int_{-T/2}^{T/2} \sum_{n=1}^{\infty} b_n \sin(n\omega_0 t)\sin(m\omega_0 t)dt$$

De la même façon que précédemment, on trouve

$$\frac{1}{2} \int_{-T/2}^{T/2} a_0 \sin(m\omega_0 t)dt = 0$$

avec

$$\int_{-T/2}^{T/2} a_n \sin(n\omega_0 t)\sin(m\omega_0 t)dt = 0$$

et

$$\int_{-T/2}^{T/2} b_n \cos(n\omega_0 t)\sin(m\omega_0 t)dt = \begin{cases} 0, & \text{pour } m \neq n \\ \frac{T}{2} b_n, & \text{pour } m = n \end{cases}$$

Ainsi,

$$\int_{-T/2}^{T/2} f(t)\sin(m\omega_0 t)dt = \frac{T b_n}{2}, \text{ pour } m = n.$$

Et par conséquent,

$$b_n = \frac{2}{T} \int_{-T/2}^{T/2} f(t)\sin(n\omega_0 t)dt.$$

Le nombre n , entier positif, correspond aux valeurs des fréquences harmoniques.

L'analyse de Fourier est très utile pour l'analyse de données, par le fait qu'elle convertisse un signal en des constituants sinusoïdaux de différentes fréquences. Pour un vecteur de données, comme dans le cas d'un signal échantillonné, l'analyse de Fourier est réalisée en utilisant la transformée discrète de Fourier (discrete Fourier transform – DFT). La transformée rapide de Fourier (Fast Fourier transform – FFT) est un algorithme de calcul efficace pour obtenir la DFT d'une séquence. Elle est particulièrement utile pour le traitement de signaux ou d'images, dans le cadre du filtrage, la convolution, ou l'estimation de la puissance spectrale. Le calcul direct de la DFT nécessite N^2 multiplications complexes, qui peuvent être réduites en utilisant les propriétés de symétries des fonctions trigonométriques. En 1965, Cooley et Tuckey [Cooley, 1965] ont établi une méthode permettant de calculer la DFT par un nombre d'opérations proportionnel à $N \log_2 N$, qui se rapproche de la transformée rapide de Fourier (FFT). La FFT est un algorithme de complexité $N \log(N)$. Par conséquent, la vitesse de calcul est de l'ordre de $(\log_2 N)/N$ où N est la longueur de la série temporelle.

La transformée discrète temporelle de Fourier (DTFT), ou plus simplement, la transformée de Fourier d'une séquence temporelle discrète $x(n)$ est représentée par la séquence exponentielle complexe $[e^{-j\omega n}]$ où ω est la fréquence réelle variable. Cette transformée est utile pour représenter à l'aide d'une fonction continue une série temporelle de fréquence variable.

La transformée discrète temporelle de Fourier $X(e^{j\omega})$ d'une séquence $x(n)$ est définie par

$$X(e^{j\omega}) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n)e^{-j\omega n}$$

Cette équation correspond à la représentation en séries de Fourier de la fonction périodique $X(e^{j\omega})$. Les coefficients de Fourier $x(n)$ sont déterminés à partir de $X(e^{j\omega})$ en utilisant l'intégrale de Fourier

$$x(n) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} X(e^{j\omega}) e^{j\omega n} d\omega$$

appelé transformée discrète temporelle inverse de Fourier.

Soit $x(n)$ une séquence de durée finie. La DFT sur N points de la séquence est exprimée par

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) e^{-j2\pi nk/N}$$

avec $k = 0, 1, \dots, N-1$ et par son inverse

$$x(n) = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} X(k) e^{j2\pi nk/N}$$

avec $n = 0, 1, \dots, N-1$.

VI.3.2 – L'algorithme de Welch

Diverses méthodes sont disponibles pour l'estimation du spectre fréquentiel d'un signal. Les méthodes non paramétriques donnent directement l'estimation de la densité de puissance spectrale du signal. La méthode la plus simple est le périodogramme. Une version améliorée de celle-ci est la méthode de Welch [Welch, 1967]. Une autre plus moderne utilise la combinaison de multiples fenêtres orthogonales.

Les méthodes paramétriques sont celles pour lesquelles le signal que l'on souhaite analyser est supposé être la sortie d'un système linéaire comportant un bruit blanc. Les méthodes autoregressive de Yule-Walker et de Burg font partie de ces méthodes. Ces méthodes estiment la densité de puissance spectrale par une première estimation des paramètres du système linéaire générant hypothétiquement le signal. Ces méthodes donnent de meilleurs résultats que les méthodes classiques non paramétriques lorsque la longueur des données du signal est relativement courte.

Les méthodes de sous espaces, aussi connues sous le nom de méthodes à haute résolution, génèrent des estimations des composantes fréquentielles pour un signal basé sur une analyse ou une décomposition de la matrice des corrélations. Ces méthodes sont bien adaptées pour l'étude spectrale des signaux sinusoïdaux et sont efficaces pour la détection de fréquence particulière dans des signaux particulièrement bruités, comme par exemple dans le cas où le rapport signal/bruit est faible.

Une façon d'estimer la puissance spectrale d'un procédé est de calculer la transformée discrète de Fourier et de prendre l'intensité carrée du résultat. Cette estimation est appelée périodogramme.

Le périodogramme estimé de la densité de puissance spectrale d'un signal $x_L[n]$ de longueur L est:

$$\hat{P}_{xx}(f) = \frac{|X_L(f)|^2}{f_s L}$$

où

$$X_L(f) = \sum_{n=0}^{L-1} x_L[n] \exp(-2\pi jfn/f_s)$$

Le calcul de $X_L(f)$ peut être réalisé sur un nombre fini de points, N, et emploie habituellement la FFT. En pratique, la plupart des implémentations de méthode de périodogramme calculent les N points de densité de puissance spectrale estimés

$$\widehat{P}_{xx}[f_k] = \frac{|X_L[f_k]|^2}{f_s} L, f_k = \frac{kf_s}{N}$$

où

$$X_L[f_k] = \sum_{n=0}^{N-1} x_L[n] \exp(-2\pi jkn/N)$$

Il est habile de choisir $N > L$ de façon que N soit la prochaine puissance de 2 plus grande que L . Pour évaluer $X_L[f_k]$, on complète $x_L[n]$ avec des zéros jusqu'à la longueur N . Si $L > N$, on réalise $x_L[n]$ en modulo de N avant d'effectuer le calcul de $X_L[f_k]$.

Une méthode améliorée pour l'estimation de la densité de puissance spectrale est celle proposée par Welch [Welch, 1967]. La méthode consiste en la division des données temporelles en segments (avec la possibilité de recouvrement), un calcul d'un périodogramme modifié sur chaque segment, et enfin le moyennage des densités de puissances spectrales estimées. Le résultat est l'estimation de la densité de puissance spectrale de Welch.

Le calcul de la moyenne du périodogramme modifié tend à diminuer la variance de l'estimation relative par rapport à un unique périodogramme sur la totalité de l'enregistrement. Bien que le recouvrement entre segments apporte des informations redondantes, cet effet est diminué par l'utilisation d'une fenêtre non-rectangulaire, comme la fenêtre de Hamming, ce qui réduit l'importance, ou le poids, donnée aux derniers échantillons des segments comportant le recouvrement.

Toutefois, l'utilisation combinée de courts enregistrements et de fenêtres non-rectangulaires résulte en une réduction de la résolution de l'estimation. En résumé, il y a un choix à faire entre la réduction de la variance et la résolution. On peut manipuler les paramètres de la méthode de Welch de façon à améliorer l'estimation du périodogramme, spécialement si le ratio signal/bruit est faible.

La méthode de Welch donne une estimation biaisée de la densité de puissance spectrale. La valeur attendue peut s'exprimer selon la formule suivante :

$$E\left\{\widehat{P}_{Welch}\right\} = \frac{1}{f_s L_s U} \int_{-f_s/2}^{f_s/2} P_{xx}(\rho) |W(f - \rho)|^2 d\rho$$

où L_s est la longueur du segment de données et U est la même constante de normalisation présente dans la définition du périodogramme modifié. Comme c'est le cas pour tous les périodogrammes, en considérant de grandes valeurs de L , la méthode de Welch donne une estimation de la densité de puissance spectrale sans aucun biais. A l'opposé, pour une longueur donnée d'un enregistrement, le biais de l'estimation de Welch est plus élevé que pour le périodogramme car $L_s < L$.

La variance de l'estimateur de Welch est difficile à calculer car elle dépend à la fois de la fenêtre utilisée et de la taille du recouvrement entre les segments. Mathématiquement, la variance est inversement proportionnelle au nombre de segments sur lesquels les périodogrammes modifiés sont moyennés.

VI.3.3 – La transformée d'Hilbert

Le but de la transformée d'Hilbert est de faciliter la formation d'un signal analytique. Celui-ci est utile dans le domaine des communications. Le signal analytique est employé pour le calcul des attributs instantanés d'une série temporelle pour tout point du temps. L'amplitude instantanée de la séquence d'entrée est l'amplitude du signal analytique. La phase instantanée de la séquence

d'entrée est l'angle du signal analytique ; la fréquence instantanée correspond à la dynamique de variation de la phase instantanée.

La transformée d'Hilbert correspond à la relation entre la composante réelle et imaginaire de la transformée de Fourier. Une représentation analytique d'un signal est définie ainsi à l'aide de la transformée de Hilbert:

$$s_a(t) = s(t) + i \cdot \hat{s}(t)$$

En prenant pour exemple un signal modélisé par le produit d'un signal harmonique à support borné, la représentation analytique est:

$$s_a(t) = s_m(t) \cdot \cos(\omega t + \varphi) + i \cdot s_m(t) \cdot \sin(\omega t + \varphi)$$

$$s_a(t) = s_m(t) \cdot [\cos(\omega t + \varphi) + i \cdot \sin(\omega t + \varphi)]$$

$$s_a(t) = s_m(t) \cdot e^{i(\omega t + \varphi)} \text{ par la formule d'Euler.}$$

Cette opération complexe enlève les composantes de fréquence négative de $s_m(t)$. Dans ce cas, la partie imaginaire du résultat est la transformée de Hilbert de la partie réelle. C'est donc une méthode indirecte de former une transformée de Hilbert.

VI.4 – Techniques d'analyse de la rythmique cardiaque

VI.4.1 – Principe de détection du pic de dépolarisation du cœur

Comme pour tous les muscles du corps, la contraction du myocarde est provoquée par la propagation d'une impulsion électrique le long des fibres musculaires cardiaques induite par la dépolarisation des cellules musculaires. Dans le cœur, la dépolarisation prend naissance dans le haut de l'oreillette droite (le sinus), et se propage ensuite dans les oreillettes, induisant la systole auriculaire qui est suivie d'une diastole (décontraction du muscle). L'impulsion électrique arrive alors au nœud auriculo-ventriculaire, seul point de passage possible pour le courant électrique entre les oreillettes et les ventricules. Là, l'impulsion électrique subit une courte pause permettant au sang de pénétrer dans les ventricules. L'impulsion électrique emprunte alors le faisceau de His, qui est composée de deux branches principales allant chacune dans un ventricule. Les fibres constituant ce faisceau, complétées par les fibres de Purkinje, grâce à leur conduction rapide, propagent l'impulsion électrique en plusieurs points des ventricules, et permettent ainsi une dépolarisation quasi instantanée de l'ensemble du muscle ventriculaire, malgré sa taille importante, ce qui assure une efficacité optimale dans la propulsion du sang; cette contraction constitue la phase de systole ventriculaire. Puis suit la diastole ventriculaire; les fibres musculaires se repolarisent et reviennent ainsi dans leur état initial. Cette activité électrique peut être mesurée via des électrodes placées sur la peau. Les différentes ondes représentent la suite de dépolarisations et de repolarisations des oreillettes et des ventricules (Figure I.6.5)

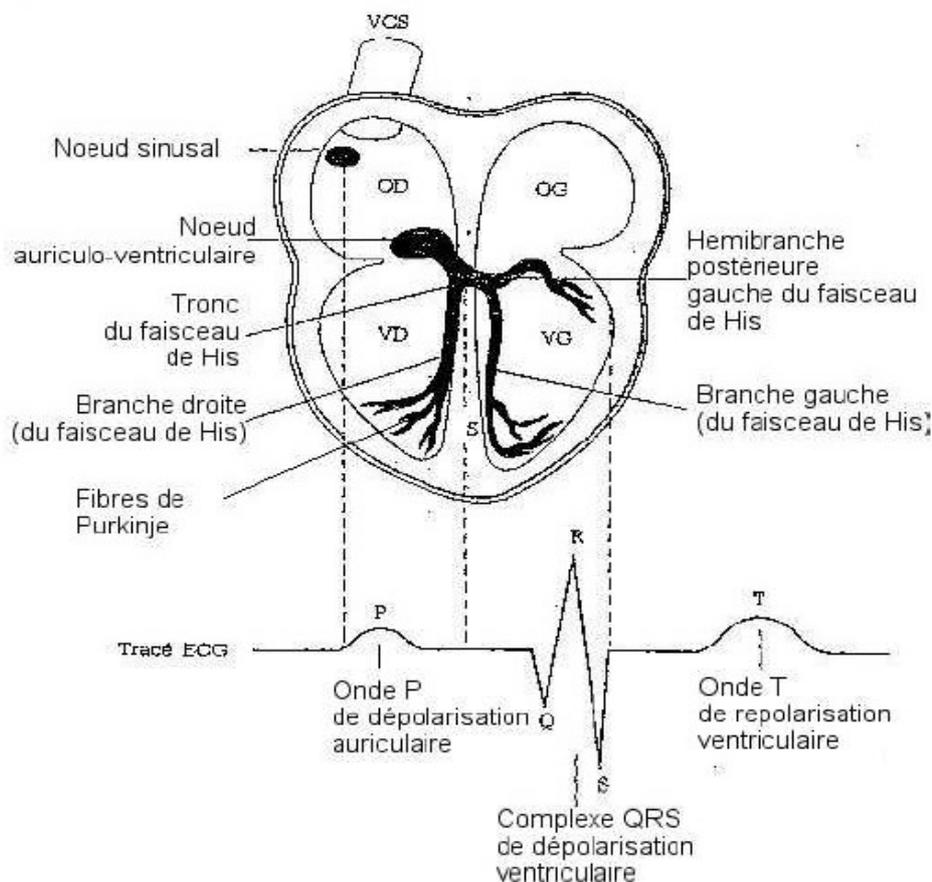


Figure I.6.5: Tracé de l'ECG suivant l'activation par le nœud sinusal et les dépolarisation et repolarisation des oreillettes et ventricules. OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. Le faisceau de His conduit l'onde de dépolarisation depuis le nœud auriculo-ventriculaire vers les ventricules.

Le battement de cœur se décompose en 5 points désignés par les lettres P, Q, R, S et T. Le rythme cardiaque est commandé par plusieurs groupes de neurones : les nœuds sinusal et sinoatrial, indiquant le déclenchement du rythme, et les 2 branches du système nerveux, sympathique et parasympathique, régissant, entre autres, l'accélération ou le ralentissement du rythme.

Le P représente la dépolarisation des oreillettes provenant du nœud sinoatrial. Cette dépolarisation dure généralement entre 80 et 100 ms. Le complexe QRS indique la dépolarisation ventriculaire, durant entre 60 et 100 ms. Enfin, le T représente la repolarisation ventriculaire, plus lente que la dépolarisation. On définit également diverses périodes comme PR, entre 180 et 200 ms, le temps entre les dépolarisations atrial et ventriculaire, QT, entre 200 et 400 ms, est la durée moyenne du potentiel d'action ventriculaire, et enfin ST, la période isoélectrique.

L'élément le plus facile à reconnaître dans ce complexe est le pic R dont l'amplitude est très supérieure aux autres éléments. La méthode est de repérer la grande différence entre les 2 éléments Q et R. Pour cela, on a croisé 2 techniques. La première est basée sur la mesure de la moyenne et de l'écart type du signal. Les pics R ne représentant qu'une très faible proportion du signal, leurs amplitudes se trouvent donc au-delà de l'écart type. La seconde est basée sur l'utilisation de la première dérivée du signal. En effet, la pointe du pic R se traduit par une valeur nulle pour la dérivée et par un passage de valeurs positives à négatives. La première méthode permet de déterminer approximativement la position du pic R. La seconde permet de la préciser exactement.

Cette position temporelle est alors stockée dans une mémoire et la représentation de la différentielle de cet enregistrement constitue le tachogramme.

VI.4.2 – Méthodes dans le domaine temporel

En plus des méthodes d'analyse fréquentielles, il en existe d'autres, plus simples, dans le domaine temporel. La plus évidente est la détermination du rythme cardiaque instantané par la mesure de l'intervalle de temps séparant 2 pics R successifs. De cette mesure, de nombreuses variables peuvent être calculées : le rythme cardiaque moyen, la différence entre le plus long et le plus court intervalle, la différence entre les rythmes cardiaque du jour et de la nuit, etc. D'autres mesures dans le domaine temporel pouvant être utilisées sont le suivi des variations du rythme cardiaque suivant la respiration, la manœuvre de Valsalva, ou sous influence de phényléphrine. Ces différences peuvent être décrites par des modifications du rythme cardiaque ou la longueur du cycle [Camm, 1996].

A partir de séries de rythmes cardiaque instantanés, particulièrement ceux enregistrés sur de longues périodes de temps, traditionnellement 24h, des mesures statistiques peuvent être calculées. On distingue deux classes : celles dérivées des mesures directes du rythme cardiaque instantané, et celles dérivées des différences entre intervalles RR. Ces variables peuvent être le résultat de l'analyse de la totalité de l'enregistrement ou de courts segments de la période. En sélectionnant des segments particuliers, on peut comparer la variabilité du rythme cardiaque suivant des activités diverses comme au repos ou pendant le sommeil.

La méthode la plus simple est le calcul de l'écart type sur la durée des intervalles RR pour une période de temps donnée. L'écart type reflète l'ensemble des composantes cycliques responsables des variabilités observées pendant l'enregistrement. Au plus la durée d'observation est réduite, au plus l'écart type sur les intervalles de temps entre deux complexes QRS est un estimateur de cycles courts. Par conséquent, cet estimateur n'est pas fiable en raison de sa dépendance avec la durée de la période analysée. De plus, en pratique, il n'est pas possible de comparer des résultats provenant de différents patients [Camm, 1996].

Il existe également d'autres techniques de mesures comme la racine carrée des écarts moyens sur les intervalles successifs, NN50 le nombre de différences entre intervalles successifs d'une durée plus longue que 50 ms, et pNN50 la proportion de ces intervalles par rapport au nombre total d'intervalles.

VI.4.3 – Méthodes géométriques

Il existe également des méthodes dites géométriques qui consistent à étudier les distributions des durées, ou les différences des durées, des intervalles RR successifs, le graphique de Poincaré, également présenté par Lorenz [Lorenz, 1963] dans le cadre d'applications météorologiques. Trois approches sont généralement employées par les méthodes géométriques : (a) la mesure basique des caractéristique géométrique, comme par exemple la largeur de l'histogramme de distribution à un niveau spécifié, (b) l'interpolation géométrique par une figure mathématique, comme l'approximation de la distribution par un triangle, ou une courbe exponentielle pour l'histogramme différentielle, les paramètres de cette figure mathématique sont ensuite employés pour l'étude de la variabilité du rythme cardiaque, (c) la forme géométrique est classifiée en plusieurs schéma représentant différentes classes de variabilités du rythme cardiaque.

En employant la représentation de Lorenz-Poincaré, Brennan *et al.* [Brennan, 2001] ont mis

en relation les variables décrivant la distribution des intervalles RR avec l'écart type et l'écart type de la différence des intervalles RR, décrivant la variabilité cardiaque à long et à court terme. Par l'utilisation conjointe de variables issues du domaine temporel et de la représentation de Lorenz-Poincaré, Galland *et al.* [Galland, 2006] ont étudié l'influence du retard de développement pendant la grossesse intra utérine et pendant la période postnatale sur la variabilité du rythme cardiaque et les réflexes cardiaques. Cette étude a montré une réduction de l'activité autonome et des réflexes cardiaques chez les enfants ayant un retard de développement.

Une autre technique géométrique, la mesure de l'index triangulaire de la variabilité du rythme cardiaque, est basée sur l'intégrale de la densité de distribution divisée par le maximum de la densité de distribution. En utilisant une mesure des intervalles sur une échelle particulière, la mesure est approximée par (le nombre total d'intervalles)/(le nombre d'intervalles dans l'espace modal) qui est dépendant de la longueur du mode considéré.

L'avantage principal des méthodes géométriques réside dans leur relative insensibilité aux qualités analytiques des séries d'intervalles [Malik, 1993 ; Camm, 1996]. L'inconvénient majeur est qu'elles ont besoin d'un nombre suffisant d'intervalles. En pratique, on considère que les résultats issus de ces méthodes sont corrects pour des segments d'enregistrement d'au moins 20 minutes.

VI.4.4 – Méthodes non linéaires et non stationnaires

Toutefois, les méthodes spectrales et temporelles sont limitées par l'irrégularité des séries d'intervalles. En employant ces techniques, différents profils d'intervalles peuvent aboutir à des résultats identiques. Les tendances croissantes et décroissantes ne sont en réalité pas symétriques [Katona, 1975 ; Eckberg, 1983 ; Camm, 1996] car les accélérations cardiaques sont suivies de rapides décroissances. Par la méthode spectrale, on observe alors une réduction de la puissance du pic fondamental avec un élargissement de sa base.

Dans la variabilité du rythme cardiaque, de nombreux phénomènes biologiques non linéaires sont impliqués. Ils sont créés par les interactions complexes entre les variables hémodynamiques, électrophysiologiques et humorales ainsi que par les régulations nerveuses centrales et autonomes. Ces variabilités sont appelées non linéarité et non stationnarité. La non linéarité d'un système est définie mathématiquement comme l'impossibilité de pouvoir le décrire suivant la somme d'expressions précises. Les systèmes non stationnaires sont répandus en biologie. Un système est défini comme étant non stationnaire lorsqu'il est perturbé par un événement créé par un processus externe à ce système. Les paramètres qui ont été employés pour mesurer les propriétés non linéaires de la variabilité cardiaque incluent le spectre de Fourier selon l'échelle $1/f$ [Kobayashi, 1982 ; Saul, 1988], l'exposant fractal H , et l'analyse spectrale de type « coarse graining » [Yamamoto, 1991]. Également, d'autres méthodes de descriptions quantitatives, comme le calcul de corrélation de dimension [Thayer, 1997 ; Curione, 1998 ; Carvajal, 2005], les exposants de Lyapunov et l'entropie de Kolmogorov [Babloyantz, 1988], ont été employées. Différentes techniques ont été testées dans l'étude de Popivanov *et al.* [Popivanov, 1998] sur des électroencéphalogrammes. Ils suggèrent qu'aucune des techniques d'approche ne peut s'employer seul dans le cadre de leur étude et donc que plusieurs méthodes devraient être appliquées conjointement. D'autre part, l'utilisation de données de remplacement (« surrogate data ») permettent de détecter des non linéarités et des stationnarités dans les signaux cardiaques [Kaplan, 1995]. L'ensemble de ces techniques ont été décrites dans [Huikuri, 2003] avec également l'analyse des fluctuations détendancées.

Cette dernière technique est basée sur des considérations mathématiques complexes. D'abord proposée dans [Peng, 1994] puis appliquée dans [Peng-1, 1995; Peng-2, 1995], l'analyse des fluctuations détendancées permet de traduire une robustesse du système par rapport à son environnement [Absil, 1999]. Cette méthode a montré qu'il est possible, en plus d'apporter des

indications sur l'implication du système nerveux autonome sur la variabilité cardiaque chez l'adulte, d'obtenir des informations concernant les mécanismes contrôlant la variabilité cardiaque chez le fœtus [Echeverria, 2004]. Dans une autre étude, cette méthode a permis la séparation entre des sujets sains et d'autres souffrant de problèmes cardiaques [Bartsch, 2005].

Récemment, une étude, basée sur des modèles animaux, a présenté une nouvelle méthode de mesure de l'entropie normalisée. Cette mesure, développée pour quantifier la variabilité cardiaque, a été démontrée comme valide dans les domaines temporels et fréquentiels pour des données théoriques et expérimentales [Willard, 2006].

VI.4.5 – Représentation symbolique

De multiples travaux ont porté sur la représentation des rythmes cardiaques selon une transformation symbolique des intervalles RR. Différentes approches ont été rapportées [Daw, 2003]. Le principe est de coder les différences entre intervalles RR, constituant une série de données, en divisant la dynamique des variations en un nombre fixé de valeurs (le degré de quantification). Cette procédure de quantification transforme le signal en une suite de symboles. A partir de cette série de symboles, on construit des schémas constitués d'un nombre N de symboles correspondant à la valeur pour laquelle une dynamique périodique est établie. Les travaux de Porta [Porta, 1998 ; Porta, 2000 ; Porta, 2001] ont proposé une technique de détermination de cette valeur. Ils se basent sur l'idée que les interactions entre oscillateurs biologiques peuvent résulter des dynamiques caractérisées par différents degrés de régularité, comme la récurrence de rythmes spécifiques [Porta, 1998]. Cette technique permet d'établir la valeur N pour laquelle on observe la régularité la plus élevée.

Par ailleurs, dans [Porta, 2000], les auteurs ont remarqué une baisse de la complexité durant l'activation sympathique produite par une manœuvre orthostatique et le blocage de l'activité du système parasympathique sous atropine. L'interprétation des schémas ainsi observés est étudiés suivant différentes statistiques. Vikman *et al.* [Vikman, 1999] ont directement appliqué la mesure de l'entropie pour la détection de fibrillations cardiaques et ont remarqué une baisse de la complexité précédant le début de la fibrillation. Dans une étude similaire, Zebrowski *et al.* [Zebrowski, 2000] ont employé l'entropie et la complexité algorithmique afin de quantifier la régularité des séquences dans des données temporelles. Les résultats ont permis d'établir que les valeurs obtenues reflètent différents aspects de la neurorégulation du rythme cardiaque. Bettermann *et al.* [Bettermann, 1999] ont appliqué une notation musicale au rythme cardiaque. Cette méthode a permis de construire des séquences rythmiques en coordination avec la respiration durant les différentes phases de sommeil [Bettermann, 2002].

Les techniques actuelles d'analyse du système nerveux, comme l'analyse spectrale, ont essentiellement des paramètres d'application établis pour l'étude de sujets adultes. Le problème est que l'objectif de ce travail était de pouvoir employer des méthodes donnant des résultats fiables chez l'enfant. C'est pourquoi, nous avons adapté une technique géométrique et développé une méthode basée sur une représentation symbolique du rythme cardiaque. Ces techniques ne nécessitant pas de paramètres complémentaires servant à la détermination des résultats, comme les bornes définissant les limites des composantes spectrales, elles peuvent donc être appliquées sur des cas différents des adultes.

Ces méthodes ont été appliquées sur différents groupes de sujets. Tout d'abord, nous avons établi des relations entre elles sur des sujets adultes, de classes d'âges distinctes. Puis, nous les avons employées pour l'étude du suivi des modifications du système nerveux chez l'enfant épileptique traité par la stimulation vagale. Et enfin, nous les avons utilisées pour la détection d'événements transitoires caractéristiques à l'apparition d'une crise chez le nouveau-né.

Chapitre 2 – Méthodes d'analyse

I – Méthodes d'acquisition et prétraitement des signaux

I.1 – Sujets et méthodes d'acquisition des signaux

Afin de tester nos différentes méthodes et nous permettre de comparer les résultats, nous avons étudié différents groupes de sujets appartenant à différentes classes d'âges :

- deux groupes d'adultes, dont un constitué uniquement de sujets sains et l'autre de sujets épileptiques ;
- un groupe d'adolescents et d'enfants, âgés entre 7 et 18 ans, implantés d'un stimulateur vagal dans le cadre d'un traitement des épilepsies rebelles ;
- un groupe de nouveaux nés présentant des crises convulsives.

Le premier groupe de sujets, les adultes sains, a servi de base de comparaison des méthodes géométrique et symbolique avec la méthode spectrale. Le groupe d'adolescents, traités par stimulation vagale, a permis d'analyser les constantes cardiorespiratoires en réponse à une stimulation directe du système parasympathique. Puis, le groupe d'adultes épileptiques a permis de déterminer l'apport de ces mêmes techniques pour l'évaluation des modifications des paramètres cardiorespiratoires, et donc du système nerveux autonome, lors d'une activation du système nerveux central telle que observée dans le cadre de l'impact des convulsions sur le système nerveux autonome. Enfin, le groupe de nouveaux nés a été utilisé pour démontrer la possibilité d'utiliser ces techniques pour une classe d'âge pour laquelle la méthode spectrale ne permet pas, a priori, d'obtenir des résultats satisfaisants [Mehta, 2002; Fortrat, 2002].

I.1.1 - Bases de données *Physionet*

Nous avons utilisé cette base de données afin de comparer les méthodes d'analyse de l'activité cardiaque. Dans ce but, les données des électrocardiogrammes de sujets adultes ont été extraites de cette base Physionet (*physionet.org*). Il s'agit d'un site de ressources pour la recherche sur les signaux physiologiques complexes [Goldberger, 2000]. La base de données Fantasia de Physionet est composée de 20 sujets jeunes (de 21 à 34 ans) et de 20 sujets âgés (de 68 à 85), tous rigoureusement sains. Les ECG de ces sujets ont été enregistrés pendant 120 minutes au repos en position de supination. Chacun des sous-groupes inclut autant d'hommes que de femmes.

Tous ces sujets sont restés au repos pendant qu'ils regardaient le film Fantasia (Disney, 1940) afin de maintenir leur état d'éveil. Les signaux ECG ont été échantillonnés à 250 Hz. Chaque battement de cœur a été annoté à l'aide d'un algorithme de détection automatique [Moody, 1997] et vérifié par inspection visuelle. Les signaux ont ensuite été importés dans Matlab R13 (©The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts, USA) afin d'être analysés.

I.1.2 – Sujets traités par la stimulation vagale

Suite à cette première partie, nous permettant de comparer les résultats des différentes méthodes, nous avons appliqué les méthodes spectrale, géométrique et symbolique sur des sujets dont certaines variables du système nerveux autonome étaient modifiées de façon cyclique par la stimulation du nerf vague, dans le cadre d'un traitement antiépileptique.

Cette étude clinique, portant sur la modification du système nerveux autonome par la stimulation vagale, a été conduite à l'Hôpital Nord d'Amiens à l'aide des données provenant de 10 patients implantés. Ces patients, six filles et quatre garçons, âgés de 12 ± 3 ans souffraient de divers types d'épilepsies réfractaires (Tableaux II.1.1 et II.1.2). La stimulation vagale était appliquée via des électrodes implantées de façon permanente autour du nerf vague gauche.

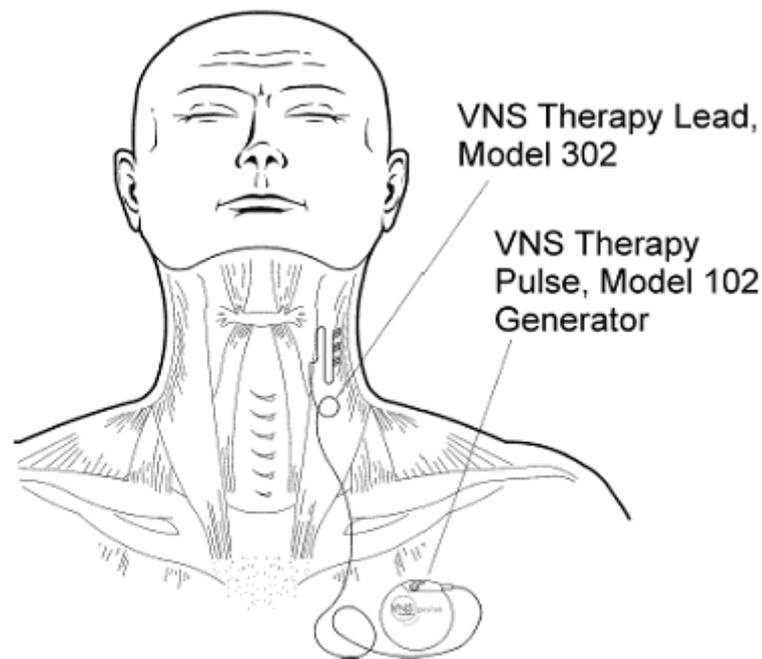


Figure II.1.1: Schéma de l'implantation du générateur de stimulations et des électrodes autour du nerf vague. (Tiré de [Ben-Menachem, 1994])

Les paramètres de stimulation ont été programmés par un générateur de stimulation implanté sous la clavicule gauche (Cyberonics®, Houston, Texas, USA, Cyberonics model NCP 100). Cinq paramètres peuvent être modifiés afin d'ajuster la stimulation vagale aux besoins individuels : intensité, durée d'une stimulation, durée entre deux stimulations successives, largeur du pulse et fréquence de stimulation. Les paramètres de stimulation et les traitements étaient différents pour chaque enfant (Tableaux II.1.1 et II.1.2). L'intensité du courant de sortie était réglée entre 1.5 et 3 mA, et la largeur du pulse était de $500\mu\text{s}$ pour tous les enfants. La fréquence de stimulation était de 20 ou 30 Hz, le temps de stimulation de 30 ou 60 secondes, et la durée entre deux stimulations était de 1 à 3 minutes. Comme le nerf vague est constitué à la fois de fibres afférentes et efférentes, afin de prévenir de toute stimulation de la partie périphérique des fibres efférentes, un bloc anodique est constitué pour assurer la propagation unidirectionnelle des potentiels d'actions au travers des afférences vagales. L'artéfact de la stimulation vagale a été recueilli par des électrodes électromyographiques de surface placées sur la peau à proximité des électrodes de stimulation implantées [Héberlé, 2002].

Les signaux des capteurs piézoélectrique thoraciques et abdominaux (de 1 cm de diamètre, placés sur la ligne médiane et fixés par des ceintures sur le thorax et l'abdomen), l'électrocardiogramme, et le signal de la stimulation vagale ont été enregistrés sur les 10 sujets lors d'enregistrements polysomnographiques en routine clinique à l'aide du système Deltamed Coherence 3NT (©Deltamed, Paris, France) à 256 Hz de fréquence d'échantillonnage, puis convertis au format ASCII et importés dans Matlab R13 et Dataplore 2.1 (©ixellence GmbH, Wildau, Allemagne) pour être analysés.

Du fait de la déstructuration des activités cérébrales, il n'a pas été possible d'identifier avec certitude les stades de vigilance et/ou de sommeil relatifs aux périodes de stimulation chez tous les enfants. Nous avons donc étudié les enregistrements sans tenir compte de ces informations.

Tableau II.1.1 : Paramètres de la stimulation vagale appliqués pour chaque cas d'enfants épileptiques étudiés.

Patient	Paramètres de la stimulation vagale			
	Durée des stimulations (s)	Temps entre stimulations (s)	Intensité (mA)	Fréquence (Hz)
1	35	175	2	30
2	35	175	3	30
3	35	175	2	30
4	60	105	1.75	30
5a	65	170	2.5	20
5b	65	170	2.5	30
6	65	170	2	30
7	65	65	2	30
8	65	65	2	30
9	65	65	2	30
10	65	65	2	30

Différentes combinaisons de paramètres de stimulation sont appliqués selon les besoins cliniques.

Tableau II.1.2 : Résumé des informations sur les différents sujets enregistrés dans le cadre de l'étude sur la stimulation vagale.

Patient	Sexe	Age ¹	Mois ²	Type d'épilepsie	Traitement
1	Masculin	12	20	Lennox-Gastaut, absences atypiques	LAM
2	Féminin	18	7	Encéphalopathie, paralysie cérébrale	LEV, CLO, TOP
3	Masculin	13	33	Épilepsie généralisée, Lennox-Gastaut	VAL, CLO, TOP
4	Féminin	9	33	Épilepsie partielle	FLB
5	Féminin	16	15	Épilepsie partielle	LAM, CLZ
6	Féminin	7	8	Épilepsie partielle	VAL, TOP
7	Féminin	11	10	Épilepsie généralisée, Lennox-Gastaut	CBZ, PHY, TOP
8	Masculin	8	19	Épilepsie généralisée, Lennox-Gastaut	VAL, CLZ, LAM
9	Masculin	10	18	Épilepsie partielle	VAL, TOP, PHB
10	Féminin	13	34	Épilepsie partielle	VAL, TOP, CLO

¹ : Age à l'enregistrement; ² : Mois entre implantation et enregistrement. CBZ : carbamazépine ; CLO : clobazam ; CLZ: clonazépan; FLB : felbamate ; LAM : lamotrigine ; LEV : levitiracétam ; PHB : phénobarbital ; PHY : phénytoïne ; TOP : topiramate; VAL : acide valproïque.

I.1.3 – Application des méthodes géométrique et symbolique chez des nouveaux nés présentant des crises convulsives

Base de données Physionet – Post Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy (PIHROPE)

Une première étude de cas épileptiques a été menée sur 7 sujets, âgés de 31 à 48 ans, issus de la base de données Physionet, enregistrés à 200 Hz, selon un protocole approuvé par Beth Israel Deaconess Medical Center's Committee on Clinical Investigations. Ces sujets ont présenté 10 crises partielles (tableau II.1.3), focalisées dans les zones frontales ou temporales avec ou sans généralisations secondaires. Ces sujets ont démontré, à partir de l'analyse spectrale de la variabilité du rythme cardiaque, des oscillations post-ictales [Al-Aweel, 1999]. Des variations temporaires de fréquences comprises entre 0.01 et 0.1 Hz sont apparues immédiatement après 5 de ces 10 crises. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'il s'agissait là d'un marqueur de l'instabilité neuroautonomique, et par conséquent, pourrait permettre de comprendre les perturbations du contrôle cardiaque associées aux crises partielles.

Tableau II.1.3 : Index temporels de début et fin des crises partielles pour les sujets épileptiques étudiés pour notre étude

Sujets	Durée des crises		Intervalles de temps entre les crises (s)
	Première crise (s)	Seconde crise (s)	
1	96	Ø	Ø
2	60	25	6728
3	108	110	4085
4	105	Ø	Ø
5	83	Ø	Ø
6	54	85	4346
7	89	Ø	Ø

Les différentes crises observées chez ces sujets ont duré entre 25 s et 110 s.

Applicabilité des méthodes géométrique et symbolique sur des enfants nouveaux nés épileptiques

Nous avons appliqué nos méthodes pour analyser le retentissement cardiaque des convulsions chez les nouveaux nés. Ces enfants, nés à termes, ont présenté différentes pathologies du système nerveux à la naissance (Tableau II.1.4). Ces 6 enfants, 1 fille et 5 garçons, âgés de quelques jours et enregistrés à l'Hôpital Nord d'Amiens, ont été choisis en raison de la répétitivité de leurs crises. Nous avons sélectionné 124 crises. Elles ont présenté 2 types de morphologies : des rythmes rapides (RR) en T7 et T8 (28 et 16 crises respectivement), et des ondes thêta en O1 et FP1 (50 et 30 crises respectivement) (Figure II.1.2).

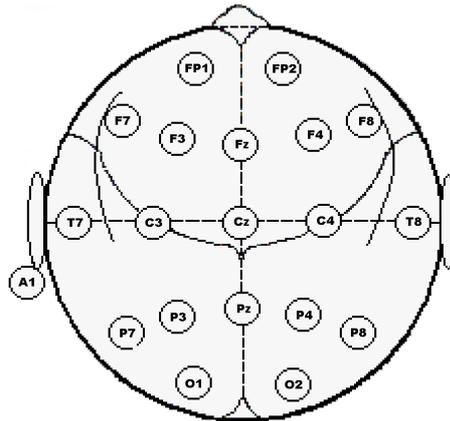


Figure II.1.2 : Graphique de position des électrodes. Les positions des électrodes nous permettent d'établir dans quelles zones du cerveau les crises sont localisées.

Pour chacune des crises, nous avons analysé de l'électrocardiogramme des extraits de 6 minutes précédant la crise et suivant la crise, ainsi que durant la crise elle-même. Les extraits de 6 minutes ont ensuite été divisés en segments de 15 secondes afin d'observer l'évolution des résultats de nos algorithmes. Ces enfants présentant un rythme cardiaque moyen de 145 ± 17 battements par minute, des extraits de 15 secondes comportent alors 36 ± 4 variations des intervalles RR. Les électroencéphalogrammes ainsi que les signaux cardiaques et respiratoires ont été enregistrés en routine clinique (Deltamed Coherence 3NT) à 256 Hz de fréquence d'échantillonnage, puis convertis au format ASCII et importés dans Matlab R13.

Suite à ces premiers résultats, nous nous sommes intéressés aux avantages que pouvait apporter une fréquence d'échantillonnage plus élevée. L'acquisition d'un ECG a été faite à 512 Hz afin d'obtenir une résolution temporelle plus précise des pics R, très déterminante pour nos méthodes, et ainsi d'en déduire si celles-ci sont, selon les pourcentages d'invariabilités observés, applicables chez les enfants et sous quelles conditions. L'enfant concernée par cet enregistrement était une fille âgée de 29 semaines et née après 25 semaines d'aménorrhées. Cet enfant ne présentait aucune pathologie et ne recevait aucun traitement qui auraient pu influencer la rythmicité cardiaque.

L'ensemble des calculs ont principalement été menés sur un ordinateur de bureau équipé d'un processeur Intel® Pentium® 4 à 3 GHz et de 2 Go de RAM ainsi que sur un ordinateur portable équipé d'un processeur Intel® Celeron® M à 1,6 GHz et de 512 Mo de RAM.

Tableau II.1.4 : Résumé des informations concernant les enfants étudiés.

Patient	Sexe	Age ¹	Heure ²	N. crises ³	Observation EEG	Traitement
1	Fille	38	19h30 (5h)	T7-RR (6 crises)	Discontinué pathologique, « suppression burst »	HDC, PHB, VBT
2	Garçon	47	21h30 (3h)	T8-RR (1 crise) ; O1-thêta (2 crises) ; FP1-thêta (1 crise)	Discontinué, crises partielles bitemporales	CLZ, PHB, VBT
3	Garçon	39	17h (5h)	T7-RR (19 crises) ; T8-RR (14 crises)	Discontinué pathologique, « suppression burst »	DZP, PHB, PHY
4	Garçon	38	19h30 (1h)	T7-RR (1 crise)	Tracé paroxystique, crises temporales	DZP, PHB
5	Garçon	38	21h (2h)	T7-RR (1 crise) ; O1-thêta (5 crises)	Etat de mal, « suppression burst »	CLO, PHY
6	Garçon	42	19h (7h)	T7-RR (1 crise) ; T8-RR (1 crise) ; O1-thêta (43 crises) ; FP1-thêta (29 crises)	Discontinué, tracé plat, microvolté	CLZ, OCZ, PHB, PHY, TOP, VBT

¹: Age corrigé (en semaines) ; ²: Heure à l'enregistrement (durée de l'enregistrement) ; ³: Types et nombres de crises observées ; CLO : clobazam ; CLZ : clonazépam ; DZP : diazépam ; HDC : hydrocortisone ; OCZ : oxcarbazépine ; PHB : phénobarbital ; PHY : phénytoïne ; TOP : topiramate ; VBT : vigabatrin ; RR : Rythmes Rapides.

I.2 – Méthode de détection de l'artéfact de la stimulation du nerf vague

Dans l'étude concernant les effets de la stimulation du nerf vague sur le système nerveux autonome, nous avons séparé les périodes enregistrées durant les stimulations de celles qui ont servi de contrôles. Pour cela, nous avons utilisé une technique de séparation adaptative basée sur la fonction de distribution cumulée des amplitudes du signal afin de calculer une valeur de seuil correspondant à la différence entre les deux états stimulé et non stimulé [Lachaux, 2000].

Par rapport aux travaux de Lachaux, nous avons une discontinuité marquée des résultats : en/hors stimulation. Le but est de trouver une valeur d'amplitude du signal de la stimulation vagale pour laquelle les deux cas sont distincts.

Soit $P(E)$, la fonction représentant les pourcentages d'amplitudes du signal de stimulation vagale correspondant à des classes d'amplitudes, et $L(E)$, la fonction de décroissance linéaire de $P(E)$ à 0 sur un intervalle de classes considérées.

On pose :

- $S_1 = \int_{C_0}^{C_{max}} |P(E) - L(E)| dE$, la surface située entre la droite $L(E)$ et la courbe $P(E)$, entre les classes C_0 et C_{max} ,
- $S_2 = \int_{C_0}^{C_{max}} |L(E)| dE$, la surface totale du triangle formé par la droite $L(E)$, entre les classes C_0 et C_{max} .

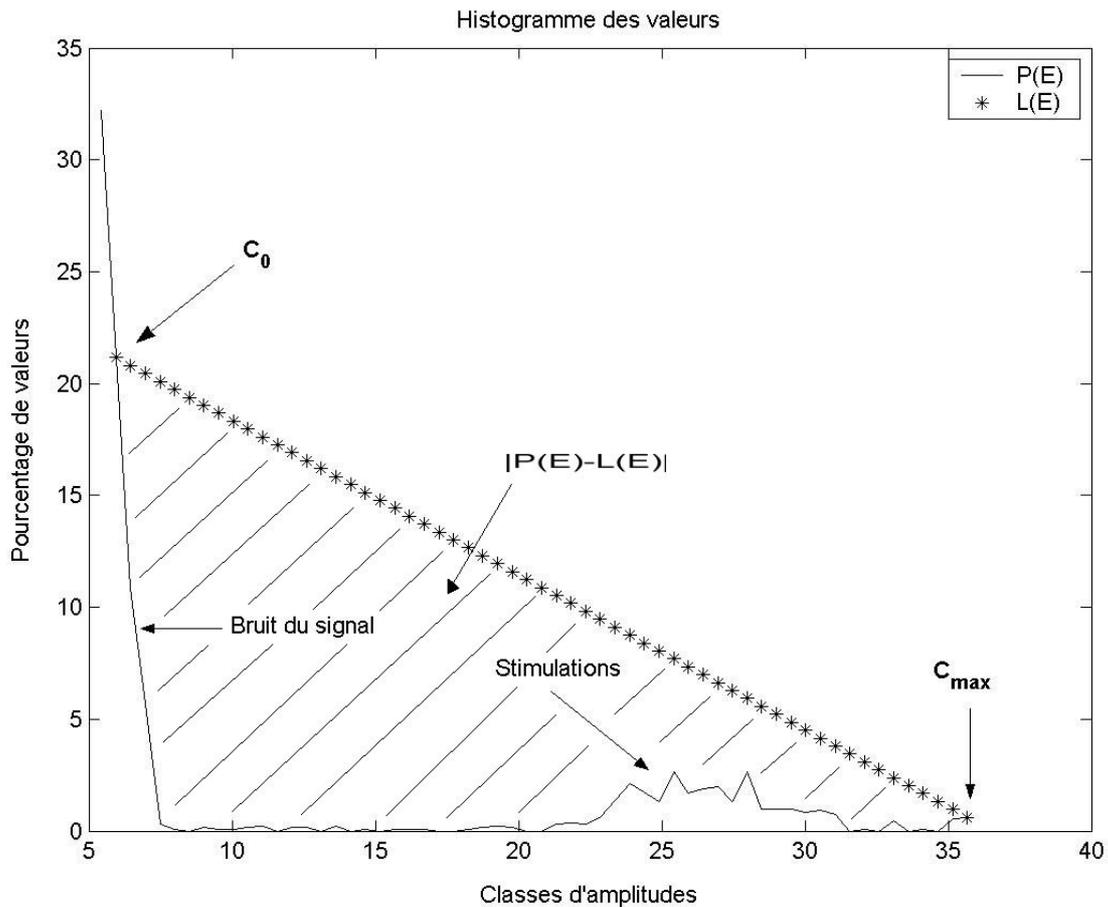


Figure II.1.3 : Principe de calcul de seuil adaptatif par la méthode de Lachaux pour la détection des stimulations. Avec la courbe de P(E), la proportion d'amplitudes du signal de la stimulation vagale dans la classe d'amplitude considérée, les périodes de stimulations apparaissent distinctes des périodes hors des stimulations, relatives au bruit du signal. La fonction L(E) est représentée ici entre les classes d'amplitudes C₀ = 6 et C_{max} = 36.

Les classes correspondantes aux périodes de stimulations sont visibles sur la figure II.1.3. Pour une valeur de C₀ comprise entre les périodes de fonctionnements et d'arrêts du stimulateur, la pente de la droite L(E) est proche de zéro. La surface située entre celle-ci et l'axe des abscisses tend donc également vers 0.

Le rapport R de la différence relative entre P(E) et L(E) est défini par :

$$R = \int_{C_0}^{C_{max}} |P(E) - L(E)| dE / \int_{C_0}^{C_{max}} |L(E)| dE \quad (eq. I.2.1)$$

Lorsque C₀ atteint une valeur comprise entre les éléments constituant le bruit du signal et ceux correspondant à la mise en route de la stimulation, la droite L(E) devient alors horizontale et son intégrale S₂ tend vers zéro. L'intégrale de la différence entre P(E) et L(E) entre les valeurs C₀ et C_{max}, correspondant à la surface S₁, restant toujours positive et non nulle, le numérateur de ce rapport a donc une faible influence sur sa valeur finale. Ce rapport permet alors de définir un seuil de séparation entre les états de stimulations et de repos lorsque son dénominateur tend à devenir nul.

Pour cela, on utilise la définition mathématique des limites en zéro : $\lim_{L(E) \rightarrow 0} R = +\infty$.

On recherche donc la classe de valeurs correspondant à un maximum du rapport R.

Avant d'entamer tout traitement sur le signal comportant l'artéfact de stimulation, nous l'avons traité à l'aide d'un filtre passe-bas FIR ayant une fréquence de coupure de 40 Hz afin de supprimer le bruit provenant du réseau électrique. Cette fréquence de coupure a été choisie en raison de la fréquence de stimulation de 30 Hz généralement appliquée pour nos sujets.

La méthode que nous avons appliquée (Figure II.1.4) nécessite tout d'abord de prétraiter le signal afin de ne conserver que les valeurs absolues. Puis, nous avons intégré ce signal de façon à supprimer du bruit qui pourrait influencer sur la constitution de l'histogramme des valeurs du signal (Figure II.1.4 (b)). La technique employée par l'équipe de Lachaux est alors appliquée sur l'histogramme résultant.

Pour chaque classe d'amplitude, nous avons calculé les valeurs des intégrales relatives à L(E) et à la différence entre P(E) et L(E). L'observation d'une valeur maximale pour les rapports de ces deux intégrales nous permet de définir une valeur seuil pour la séparation des périodes pendant et en dehors des stimulations (Figure II.1.4 (c)). Enfin, les débuts des stimulations sont repérées lorsque l'amplitude du signal de l'artéfact prétraité de la VNS devient supérieure à la valeur seuil calculée à l'aide de la méthode de Lachaux, et les fins de stimulation lorsqu'elle retourne à une valeur inférieure. Les durées des stimulations sont calculées et comparées aux paramètres de stimulation qui ont été choisis pour les enregistrements (Figure II.1.4 (d)).

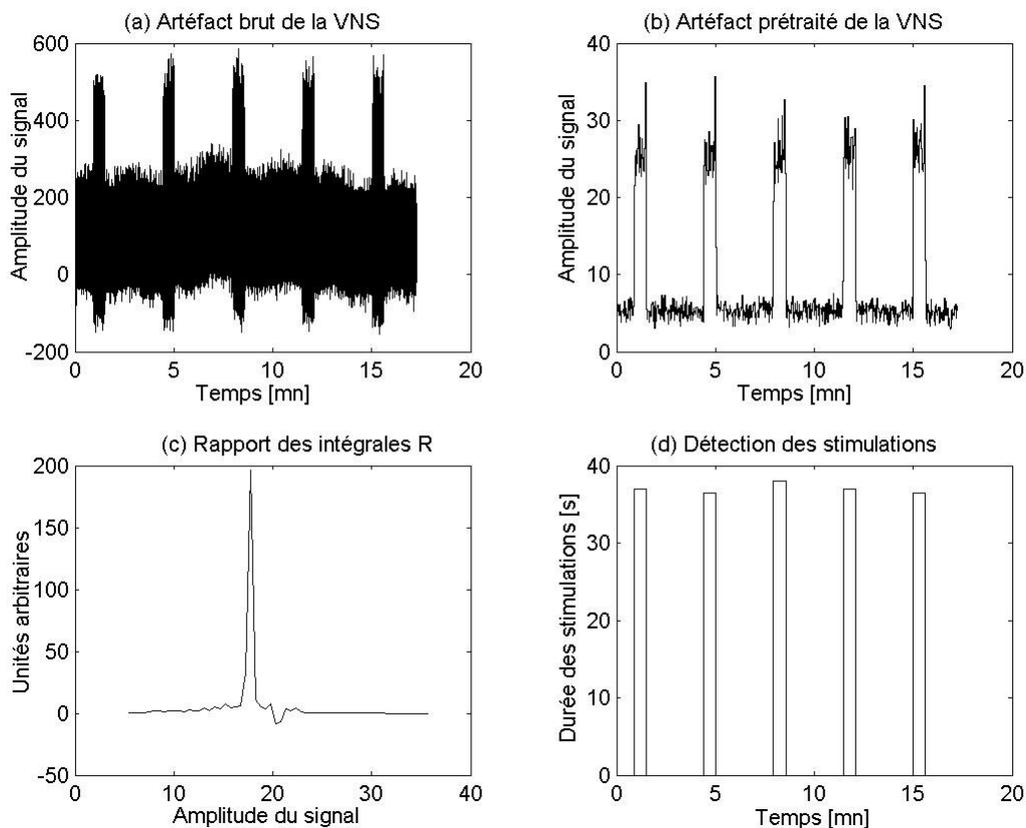


Figure II.1.4 : Principe de détermination du seuil adaptatif par la méthode de Lachaux. (a) La figure représente le signal brut tel qu'il est enregistré à l'aide des électrodes électromyographiques de surface placées au-dessus des électrodes de stimulation implantées [Héberlé, 2002]. (b) Le signal est d'abord filtré puis intégré de façon à constituer l'histogramme des classes d'amplitude. (c) Le rapport des intégrales R présente une valeur maximale pour laquelle l'amplitude du signal correspondante est choisie comme seuil pour la distinction des périodes avec et sans stimulations. (d) Après repérage des débuts et fins de stimulations, leurs durées sont calculées et comparées avec les informations concernant les paramètres de stimulation pendant les enregistrements. Pour cet exemple, les durées de stimulation étaient en moyenne de 35 secondes, et les intervalles de temps entre deux stimulations de 180 secondes.

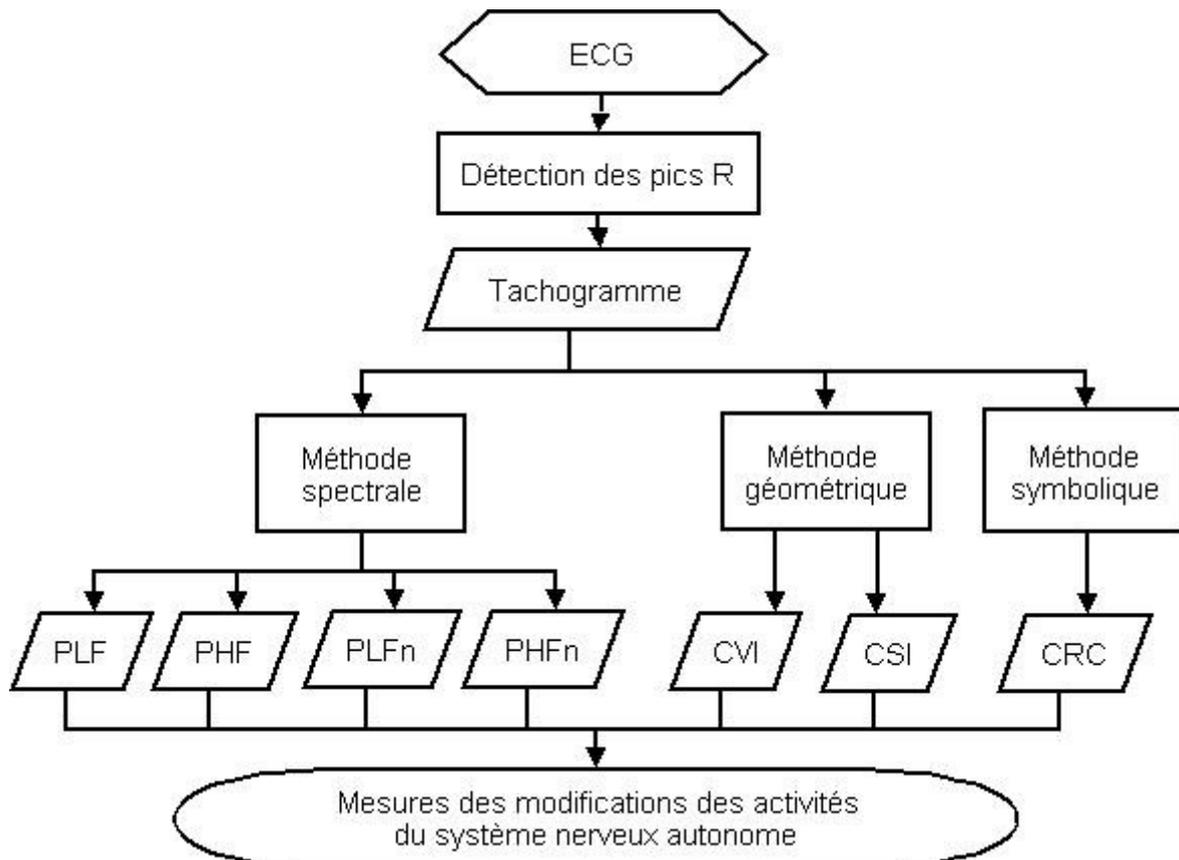


Figure II.1.5 : Diagramme de flux présentant les différentes méthodes appliquées sur le signal de l'électrocardiogramme. PLF : Puissance spectrale de la bande Basses Fréquences (Low Frequency); PHF : Puissance spectrale de la bande Hautes Fréquences (High Frequency); PLFn : Puissance spectrale Normalisée de la bande Basses Fréquences; PHFn : Puissance spectrale Normalisée de la bande Hautes Fréquences; CVI : Index Cardiaque Vagal; CSI : Index Cardiaque Sympathique; CRC: Coefficient de Coordination Cardiorespiratoire.

II – Les méthodes de référence utilisées pour l'analyse des variations du système nerveux autonome

II.1 – Méthode spectrale

II.1.1 – Cadre de la méthode

L'analyse des densités de puissance spectrale fournit une information de base sur la distribution de la variabilité en fonction de la fréquence. Les méthodes de calcul de la densité de puissance spectrale sont généralement classées en méthodes paramétriques et non paramétriques et donnent des résultats comparables. Toutefois, ces deux classes de méthodes présentent des avantages et des inconvénients bien distincts [Camm, 1996] :

- Les méthodes non paramétriques présentent l'avantage d'être basées sur des algorithmes simples, comme la transformée rapide de Fourier, ainsi qu'une rapidité d'exécution;
- Les méthodes paramétriques permettent d'obtenir des résolutions de composantes spectrales plus élevées sur des bandes de fréquences pré-sélectionnées, même sur un faible nombre d'échantillons tant que le signal est supposé être stationnaire. De plus, les spectres obtenus à l'aide

de ces méthodes sont plus facilement exploitables. Par contre, les méthodes paramétriques nécessitent de vérifier l'aptitude du modèle choisi à correspondre au signal observé ainsi que sa complexité.

En ce qui concerne les méthodes paramétriques, il faut inclure le type de modèle utilisé ainsi que son ordre (le nombre de paramètres), le nombre d'échantillons considérés, et les fréquences définissant chaque composante LF et HF. De plus, des statistiques doivent être calculées pour tester la fiabilité du modèle. Dans ce but, le test de prédiction d'erreur blanche (Prediction Error Whiteness Test – PEWT) fournit une information concernant la fiabilité du modèle approprié [Box, 1976] alors que le test d'ordre optimal (Optimal Order Test – OOT) vérifie l'ordre du modèle utilisé [Akaike, 1974].

La technique décrite dans cette partie a été présentée pour la première fois par Akselrod *et al.* en 1981 [Akselrod, 1981]. Il s'agit d'employer la transformée rapide de Fourier afin de distinguer dans le spectre des composantes relatives aux modulations autonomiques. Trois principales composantes spectrales peuvent être observées : les très basses fréquences, les basses fréquences et les hautes fréquences. Les distributions des puissances et les fréquences centrales des composantes basses et hautes fréquences ne sont pas fixées et dépendent beaucoup des variations du système nerveux autonome.

La bande des très basses fréquences (Very Low Frequency – VLF), entre 0 et 0.04 Hz, proviendrait d'une modulation liée à la mise en jeu des systèmes vasomoteur périphérique et reninangiotensine ainsi que des mécanismes liés à la chémosensitivité hypoxique [Ponikowski, 1996 ; Murray, 2003]. La bande des basses fréquences (Low Frequency – LF), entre 0.04 et 0.15 Hz, serait principalement en relation avec l'activité du système nerveux sympathique, alors que la bande des hautes fréquences (High Frequency – HF), entre 0.15 et 0.4 Hz, serait en relation avec l'activité du système nerveux parasympathique [Camm, 1996]. Toutefois, l'interprétation de la composante LF est encore controversée car elle est considérée comme un marqueur de la modulation sympathique par certains auteurs et comme un paramètre incluant à la fois des influences sympathique et parasympathique par d'autres.

Les modulations autonomiques peuvent être étudiées par l'évaluation des variations de la balance sympathovagale, qui est décrite comme étant le rapport des composantes des puissances spectrales LF/HF sur une période de temps donnée [Kamath, 1992 ; Camm, 1996 ; Frei, 2001]. Ce rapport montre l'importance d'un système par rapport à l'autre. Au repos, ce rapport est proche de 1 en raison de l'égalité des puissances spectrales des composantes LF et HF, liées aux activités des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Il est généralement accepté que la composante HF, liée à l'activité parasympathique, soit aussi modulée par la fréquence respiratoire [Camm, 1996 ; Pumpřla, 2002]. Parallèlement aux études que nous menons sur l'impact de la stimulation vagale sur l'activité respiratoire [Héberlé, 2002 ; Zaaïmi, 2005 ; Zaaïmi, 2007], nous avons évalué le retentissement de la stimulation vagale sur cette composante parasympathique que constitue la bande haute fréquence.

II.1.2 – Conditions de traitement

Afin de minimiser les erreurs d'interprétation des résultats et de permettre une comparaison avec d'autres études, l'analyse spectrale de l'électrocardiogramme doit être bien décrite. La technique employée doit pouvoir donner une estimation fiable du spectre. Un manque d'information concernant les conditions d'enregistrement et des méthodes de calcul mènerait à des résultats non reproductibles et difficiles à interpréter. [Lord, 2001]

De façon à pouvoir attribuer les composantes spectrales aux mécanismes physiologiques,

l'état dans lequel le patient a été enregistré ne doit pas être modifié sur la période de temps considérée. Pour vérifier cette condition de stabilité du rythme cardiaque, des tests statistiques traditionnels peuvent être employés [Bendat, 1966].

La fréquence d'échantillonnage de l'électrocardiogramme doit être choisie suffisamment élevée pour éviter des imprécisions temporelles lors de la détection des pics R ce qui résulterait en un spectre approximatif. La gamme optimale se situe entre 250 et 500 Hz ou même au-delà. Toutefois, un taux plus faible, mais supérieur à 100 Hz, peut être utilisé conjointement à un algorithme d'interpolation parabolique pour obtenir une détection plus précise du pic R [Daskalov, 1997]. Néanmoins, cette interpolation peut introduire des valeurs inexactes lors de la détermination du tachogramme. Il est alors préférable d'utiliser une résolution plus élevée pour l'acquisition de l'électrocardiogramme.

La soustraction de la ligne de base et des courtes fluctuations temporelles peut affecter les composantes basses fréquences du spectre. Il est ainsi conseillé de vérifier la fréquence de réponse du filtre afin que celui-ci n'altère pas de manière importante les variations de l'ECG. De plus, les composantes spectrales que l'on souhaite étudier ne doivent pas être significativement affectées.

La détermination de la position temporelle de chaque complexe QRS est très importante car elle permet d'établir précisément le tachogramme et donc d'obtenir un spectre dont les valeurs sont fiables. Il est nécessaire d'appliquer un algorithme reconnu (dérivée et seuil, modèle, méthode de corrélation, etc.) pour localiser un point de référence stable et indépendant du bruit [Friesen, 1990]. D'autre part, les battements ectopiques (contractions cardiaques anormales survenant de manière prématurée au cours du cycle cardiaque), les événements arythmiques, les données manquantes ainsi que le bruit peuvent altérer l'estimation de la densité de puissance spectrale de la variabilité cardiaque. L'interpolation sur les battements successifs du rythme cardiaque peut réduire cette erreur.

II.1.3 – Standards algorithmiques

Les séries de données sur lesquelles on applique l'analyse spectrale peuvent être obtenues de différentes façons. Une représentation utile des données consiste en un graphique de la durée entre deux pics R, ou intervalle RR, en fonction du temps. Cette représentation est un signal échantillonné de façon irrégulière. Le spectre de la variabilité cardiaque peut être calculé soit à partir du tachogramme (durées des intervalles RR en fonction du nombre de battements), soit par interpolation de la série de données permettant alors d'obtenir un signal continu en fonction du temps. De façon à standardiser l'analyse spectrale, il est suggéré d'utiliser une méthode paramétrique pour l'étude du tachogramme, et une méthode non paramétrique avec la série de données interpolée.

Les détails concernant l'application des méthodes non paramétriques, basées sur l'algorithme de la transformée rapide de Fourier, doivent inclure la formule et la fréquence d'échantillonnage de l'algorithme d'interpolation, le nombre d'échantillons utilisés pour le calcul du spectre, et le type de fenêtre spectrale employée (les plus courantes sont les fenêtres de Hann et de Hamming). La méthode de calcul de la puissance spectrale doit également être donnée [Camm, 1996].

Afin d'obtenir des valeurs fiables par l'analyse spectrale, nous avons respecté les recommandations faites par [Camm, 1996]. Nous avons donc tout d'abord employé une méthode d'interpolation cubique par les splines sur les segments de tachogramme [de Boor, 1978]. Ensuite, nous avons calculé la transformée rapide de Fourier à l'aide de l'algorithme de Welch [Welch, 1967 ; Chapitre I, IV.3.2].

Selon la méthode de Welch, la puissance spectrale est estimée par la relation:

$$E\left\{\hat{P}_{Welch}\right\} = \frac{1}{f_s L_s U} \int_{-f_s/2}^{f_s/2} P_{xx}(\rho) |W(f-\rho)|^2 d\rho \quad (eq. II.1.1)$$

Dans cette équation, L_s est la longueur du segment de données et U est une constante de normalisation.

Cet algorithme (Annexe 1 – Script de la méthode spectrale) a été appliqué en considérant une fenêtre de Hamming avec un recouvrement de 50%. Les sujets étudiés dans la partie concernant les comparaisons entre nos méthodes étant des adultes au repos, nous avons donc conservé les limites standards pour chaque bande de fréquence : basse fréquence (Low Frequency – LF), de 0.04 à 0.15 Hz, et haute fréquence (High Frequency – HF), de 0.15 à 0.4 Hz. Pour la suite de l'analyse, nous avons utilisé, selon la méthode avec laquelle nous avons mis les résultats en relation, les densités de puissance spectrale brutes ou normalisées pour chaque bande de fréquence. Les densités normalisées se calculent par la méthode suivante : la puissance spectrale de chaque composante est divisée par la puissance spectrale totale, calculée entre 0 et la fréquence maximale possible, correspondant à la moitié de la fréquence de l'échantillonnage, à laquelle on soustrait la somme des puissances spectrales obtenues pour des fréquences inférieures à 0.04 Hz. En notant PLFn et PHFn les puissances normalisées des composantes LF et HF, et F, la fréquence d'échantillonnage du signal, on a ainsi :

$$P_{LFn} = \frac{\int_{f=0.04}^{0.15} P_f}{F/2} \quad (eq. II.1.2)$$

$$P_{HFn} = \frac{\int_{f=0.15}^{0.4} P_f}{F/2} \quad (eq. II.1.3)$$

Pour l'étude de la balance sympathovagale, dans le cas de l'application de la stimulation vagale chez l'enfant, nous avons concaténé les périodes en dehors de la stimulation et pendant la stimulation pour augmenter la taille des fichiers à analyser jusqu'à obtenir un signal minimal de vingt minutes. Pour créer des signaux plus longs, nous devons poser l'hypothèse que toutes les périodes considérées sont stationnaires. Dans le but de prouver que cette méthode permet d'améliorer les résultats sans apporter de fausses informations, nous avons utilisé une période « contrôle » du tachogramme, en dehors de toute stimulation. Nous avons concaténé cet extrait de signal avec lui-même de une à six fois et comparé chacune des densités de puissances spectrales normalisées avec celle correspondant à six concaténations. Dans cette optique, nous avons tout d'abord interpolé chacun des spectres sur les fréquences afin de les faire correspondre à la longueur du spectre calculé selon le signal à six concaténations, celui ci étant plus précis que les autres. Ensuite, nous avons calculé les moyennes et les écarts types des rapports entre eux, dans la bande de fréquence employée pour l'évaluation de la balance sympathovagale.

De plus, comme la fréquence respiratoire est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte (0.36 Hz dans notre étude) et comme la stimulation vagale augmente la fréquence respiratoire chez les enfants épileptiques [Héberlé, 2002 ; Zaaimi, 2005], nous avons étendu la bande des hautes fréquences communément utilisée de 0.15 – 0.4 Hz à 0.15 – 0.6 Hz. Cette extension a déjà fournit de bons résultats dans l'étude de la variabilité cardiaque chez l'enfant [Finley, 1995]. Nous avons également défini la fréquence principale de la bande HF comme étant la fréquence ayant la plus

forte densité de puissance spectrale.

Nous avons déterminé les relations entre la fréquence principale de la bande HF et la fréquence respiratoire en calculant les rapports des fréquences moyennes pour chaque patient et chaque période évaluée. Nous avons étudié les dynamiques de la synchronisation entre respiration et rythme cardiaque pendant les périodes de « contrôles » et de stimulation vagale en évaluant les différences entre les phases instantanées déterminées par la transformée d'Hilbert (Chapitre I, IV.3.3) des signaux respiratoire et du tachogramme sous échantillonnés à 128 Hz selon l'équation:

$$s_a(t) = s_m(t) \cdot e^{i(\omega t + \theta)} \quad (eq. II.1.4)$$

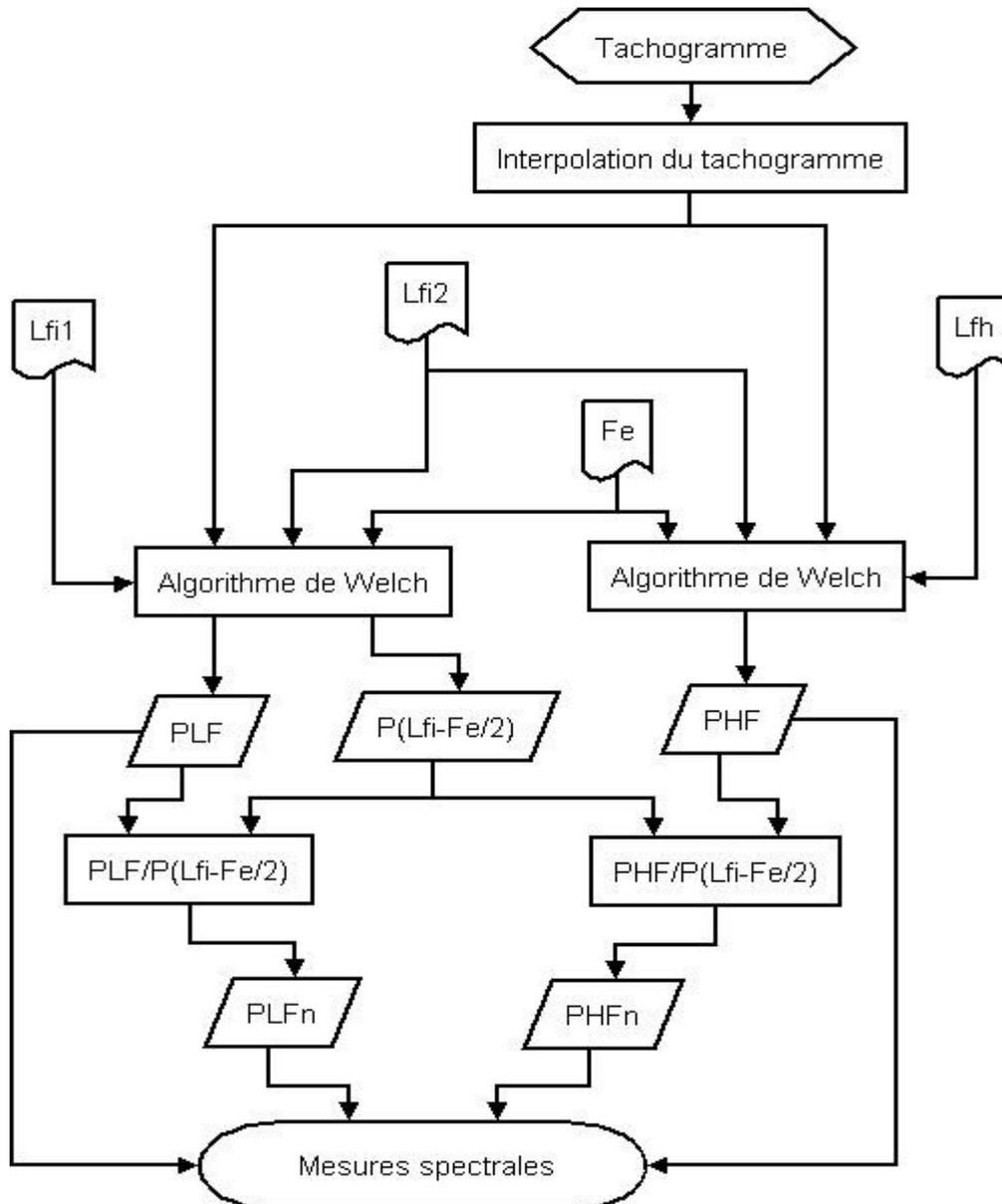


Figure II.2.1: Diagramme de flux présentant l'algorithme de la méthode spectrale appliquée au tachogramme. Lfi1 : Limite Fréquentielle Inférieure ; Lfi2 : Limite Fréquentielle Intermédiaire ; Lfh : Limite Fréquentielle Haute ; Fe : Fréquence d'échantillonnage ; PLF : somme des puissances spectrales de la bande LF ; PHF : somme des puissances spectrales de la bande HF ; P(Lfi-Fe/2) : somme des puissances spectrales entre la limite fréquentielle inférieure et la fréquence de Nyquist (Fe/2) ; PLFn : somme des puissances spectrales normalisées de la bande LF ; PHFn : somme des puissances spectrales normalisées de la bande HF.

II.2 – Méthode géométrique

II.2.1 – Cadre de la méthode

Pour cette méthode, les intervalles RR ont été évalués à l'aide du graphique de Lorenz-Poincaré, qui se construit en représentant les intervalles I_k par rapport aux intervalles I_{k+1} ($k = 1, 2, \dots, n-1$, pour un segment de n intervalles). Nous avons obtenu une distribution de points ayant une configuration ellipsoïdale. Nous avons calculé les longueurs des deux axes principaux de l'ellipsoïde de cette distribution : la longueur de l'axe transverse (T) perpendiculaire à la droite (Δ), décrivant l'égalité des intervalles RR successifs ($I_{k+1} = I_k$), et l'axe longitudinal (L), parallèle à (Δ), (Figure II.2.2). Ces deux composantes reflètent les fluctuations des intervalles RR. Ensuite, comme dans le travail de Toichi [Toichi, 1997], nous avons calculé l'Index Cardiaque Vagal (Cardiac Vagal Index – CVI) par $\log_{10}(L*T)$ et l'Index Cardiaque Sympathique (Cardiac Sympathetic Index – CSI) par L/T . Comme la méthode décrite dans l'article de Toichi a été appliquée sur des sujets en bonne santé, nous avons pu comparer nos valeurs obtenues sur la base de données Fantasia avec celles présentées dans son étude. Nous avons considéré, pour cette comparaison, les sujets en position de supination pendant la phase de contrôle de l'expérience ($L = 117.0 \pm 59.1$; $T = 81.5 \pm 52.5$).

II.2.2 – Principe de détermination des index CVI et CSI

La méthode de calcul des variables L et de T se base sur des principes géométriques simples (Figure II.2.2). On suppose P, une population de n points de coordonnées $(I_k ; I_{k+1})$, où I_k et I_{k+1} sont deux intervalles RR successifs, avec k compris entre 1 et $n - 1$, et n est le nombre d'intervalles RR du tachogramme considéré. La droite (Δ) représente la droite telle que les intervalles RR successifs sont égaux, soit $I_k = I_{k+1}$.

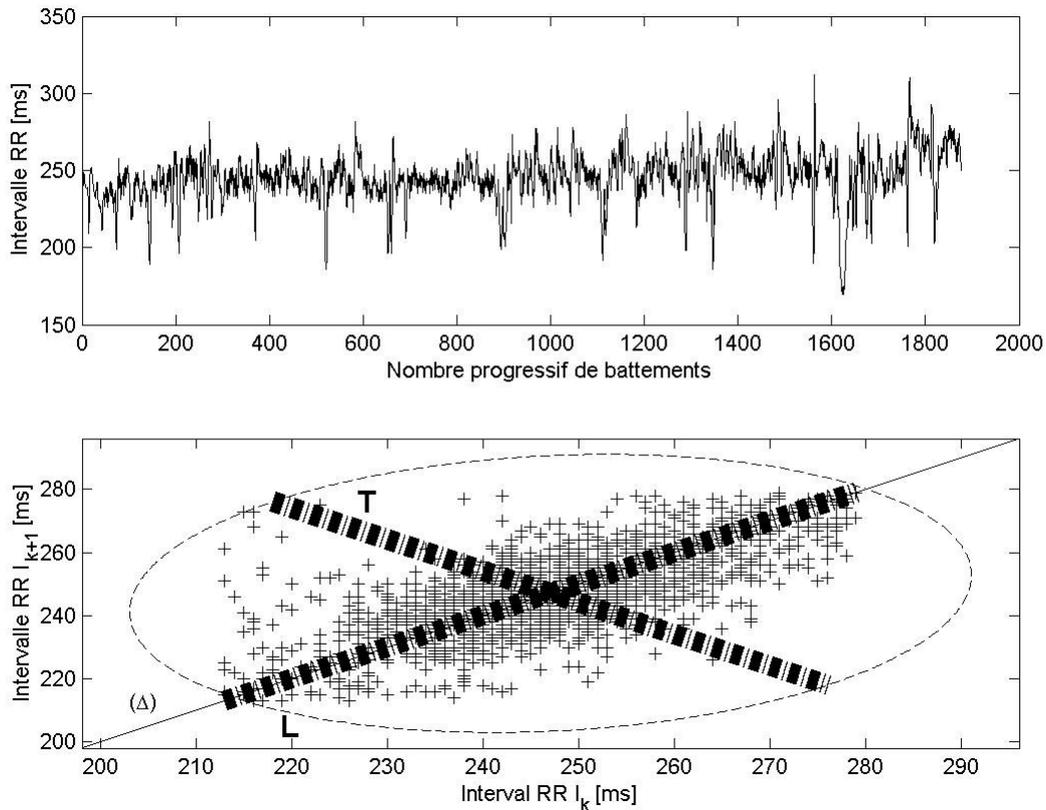


Figure II.2.2 : Extrait de 30 minutes du tachogramme d'un sujet adulte (graphique supérieur) et sa représentation de Lorenz-Poincaré (graphique inférieur) modélisée par une ellipse. Dans la représentation de Lorenz-Poincaré, la fluctuation des intervalles RR chez un sujet sain est habituellement représentée sous la forme d'une ellipsoïde. La longueur du petit axe de l'ellipse, T, est relative aux variations successives dans le tachogramme, alors que celle du grand axe, L, est relative à l'amplitude globale des fluctuations dans le tachogramme. La droite (Δ) représente la droite telle que les intervalles RR sont égaux, soit $I_k = I_{k+1}$.

L'estimation des valeurs des index vagal et parasympathique selon la méthode de Toichi a nécessité diverses étapes : la transformation des coordonnées des n points de la population P, relatifs aux durées des intervalles RR I_k , avec $k = 1, 2, \dots, n$; la détermination longueurs des paramètres caractérisant l'ellipse et leurs corrections; calcul des index cardiaque vagal et sympathique de Toichi (Annexe 2 – Script de la méthode géométrique).

1 – Transformation des coordonnées des points de la population

Cette étape a été nécessaire car la détermination des longueurs des petit et grand axes de l'ellipse est influencée par l'angle entre la droite (Δ), symbolisant l'égalité entre les intervalles RR successifs, et l'axe des abscisses du repère. Il a donc fallu créer une population P' de points (x' ; y'), issue de la rotation de la population P, de points de coordonnées (x ; y) par un angle de $-\pi/2$ rad. Le calcul des coordonnées des points de P' est alors définie par:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad (\text{eq. II.2.1})$$

$$\alpha = \arccos(x/r) \quad (\text{eq. II.2.2})$$

$$x' = r \times \cos(\alpha - \pi) \quad (\text{eq. II.2.3})$$

$$y' = r \times \sin(\alpha - \pi)$$

Suite à cette première transformation, nous avons effectué une translation suivant l'axe (Ox) de la population P' afin de la centrer sur l'origine du repère. La longueur de déplacement à considérer pour cette translation correspond à la distance séparant l'abscisse du centre de la population P', déterminé par :

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x'_i \quad (\text{eq. II.2.4})$$

où n est le nombre d'éléments de la population P'. Les coordonnées des points de P'' s'écrivent alors:

$$\begin{cases} x'' = x' - M \\ y'' = y' \end{cases} \quad (\text{eq. II.2.5})$$

Ces différentes transformations géométriques sont représentées dans la figure II.2.3.

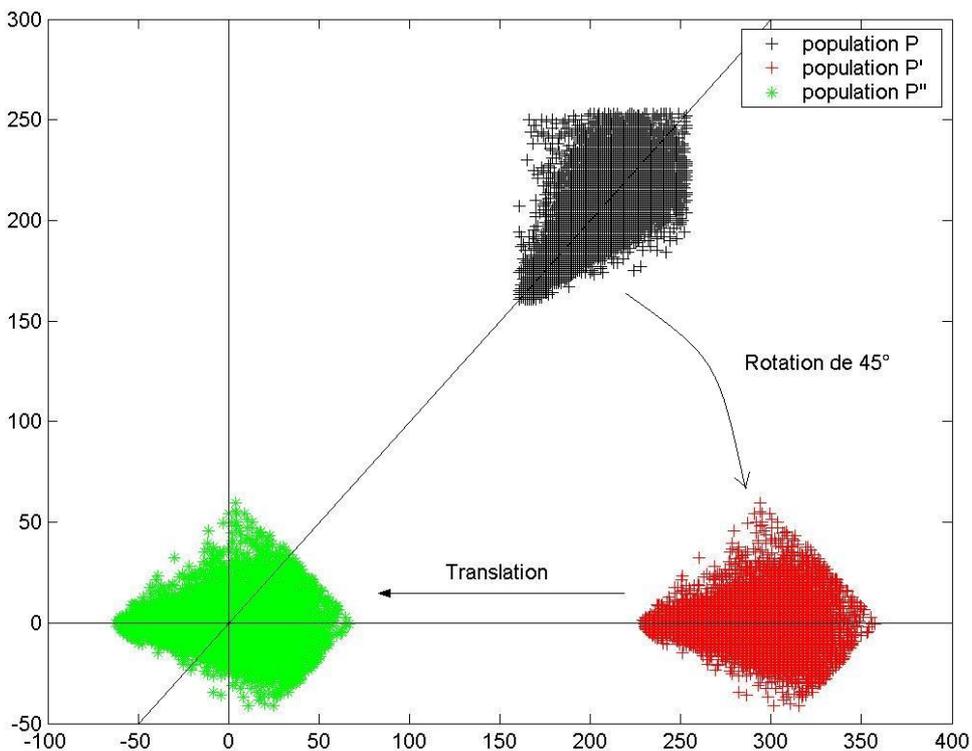


Figure II.2.3: Opérations de rotation et de translation des points de la population P, résultant en une population P''. La population P'' est centrée en zéro et le demi-grand axe de l'ellipse décrivant cette population de points est parallèle à l'axe (Ox).

2 – Détermination des longueurs des petit et grand axes de l'ellipse.

Les longueurs des petit et grand axes de l'ellipse sont tout d'abord déterminées et seront, si nécessaire, recalculées par la suite selon les points qui se trouveraient en dehors de l'ellipse. La longueur du petit axe de l'ellipse correspond à la valeur absolue de l'ordonnée du point le plus

éloigné de l'axe des abscisses multipliée par 2. De la même façon, la longueur du grand axe de l'ellipse correspond à la valeur de l'abscisse du point le plus éloigné de l'axe des ordonnées multipliée par 2. Les paramètres de l'ellipse sont alors déterminés par les équations:

$$L = 2 \times \max_{i=1}^n(x_i) \quad (\text{eq. II.2.6})$$

$$T = 2 \times \max_{i=1}^n(y_i) \quad (\text{eq. II.2.7})$$

3 – Correction des paramètres de l'ellipse

Les longueurs des paramètres de l'ellipse peuvent toutefois être inexactes car cela nécessite que les points utilisés pour la détermination de ces longueurs devraient se situer, au mieux, sur les axes du repère employé. Par exemple, la détermination de la longueur du grand axe nécessite que le point de la population P'' ayant la valeur absolue de son abscisse la plus importante ait une ordonnée nulle. Si l'un de ces deux points ne se trouve pas sur un axe, alors, bien qu'il permette de construire l'ellipse dans laquelle la population de points doit être inscrite, lui-même pourrait ne pas se trouver dans le périmètre défini par l'ellipse. Il a donc fallu vérifier que chaque point de la population P'' appartenait à la surface définie par l'équation de l'ellipse et, si nécessaire, affiner les paramètres la définissant.

Suivant l'équation de l'ellipse,

$$\frac{x^2}{(L_1/2)^2} + \frac{y^2}{(T_1/2)^2} = 1 \quad (\text{eq. II.2.8})$$

les points de la population P'' d'abscisses comprises dans l'intervalle $[-L_1/2; L_1/2]$ et appartenant à la surface définie par l'ellipse ont une ordonnée comprise dans l'intervalle

$$\left[-\frac{T_1}{2} \sqrt{1 - \frac{4x^2}{L_1^2}} ; \frac{T_1}{2} \sqrt{1 - \frac{4x^2}{L_1^2}} \right].$$

D'autre part, on calcule l'excentricité de l'ellipse suivant

$$e = \sqrt{L_1^2 - T_1^2} / L_1 \quad (\text{eq. II.2.9})$$

L'ordonnée d'un point de P'', situé en dehors des intervalles définis par l'équation de l'ellipse et la plus éloignée de celle prévue par l'équation de l'ellipse, pour une abscisse et une longueur du grand axe fixées, sert à recalculer la longueur du petit axe, notée alors T*. Ensuite, en considérant l'excentricité de l'ellipse comme fixe, on en déduit alors une nouvelle valeur de la longueur du grand axe, notée L*, par la formule

$$L^* = T^* / (1 - e^2) \quad (\text{eq. II.2.10})$$

4 – Détermination des index de Toichi

Les index CVI et CSI présentés dans l'étude de Toichi *et al* [Toichi, 1997] sont alors respectivement calculés par le logarithme décimal du produit des variables L* et T* et par le rapport entre ces mêmes variables. La détermination de chacun de ces index est algorithmiquement simple et permet de suivre les activités des systèmes nerveux sympathique et parasymphatique, telles qu'elles sont définies par cette méthode :

$$CVI = \log_{10}(L^* \times T^*) \quad (\text{eq. II.2.11})$$

$$CSI = L^* / T^* \quad (\text{eq. II.2.12})$$

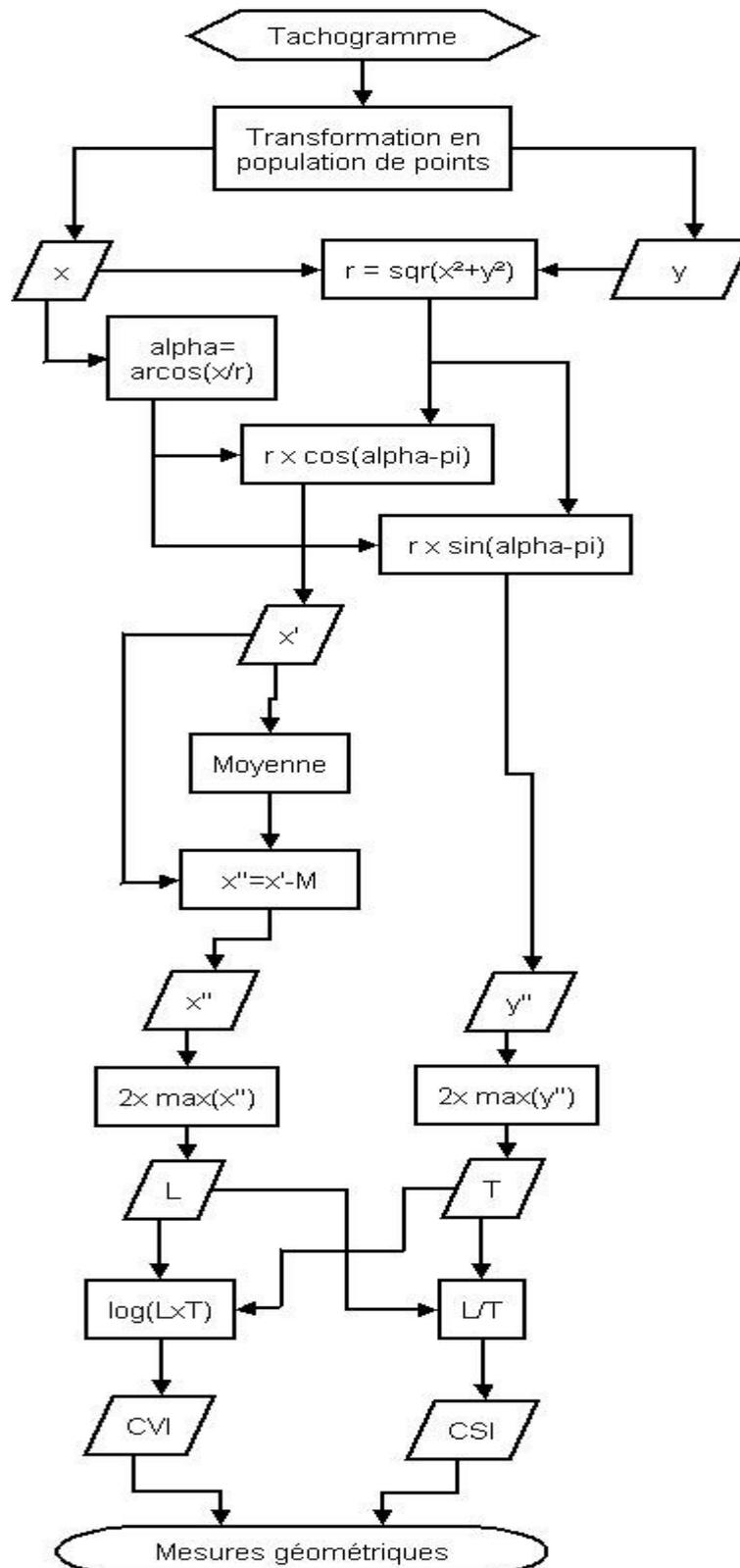


Figure II.2.4 : Diagramme de flux présentant l'algorithme de la méthode géométrique appliquée au tachogramme. r: distance entre le point de coordonnées (x; y); CVI: Index Cardiaque Vagal; CSI: Index Cardiaque Sympathique.

III – La méthode symbolique développée

III.1 – Cadre de la méthode

La troisième méthode que nous avons appliquée dans cette étude est basée sur celle présentée par Bettermann [Bettermann, 1999 ; Bettermann, 2002]. Dans ses travaux, les variations négatives des intervalles RR ont été codées par un 1, et les variations positives par un 0. Ces variations ont été regroupées en séquences de 3 à 8 symboles et les fréquences de chacune des classes ainsi composées ont été calculées. Des prédominances de classes de couplages entre la respiration et le rythme cardiaque ont été observées à l'aide de cette technique.

Dans notre version, nous avons pris en compte la possibilité que les variations de durées d'intervalles RR successifs peuvent être inférieures à 4 ms en les codant par un 1. Ce choix a été fait en raison de la fréquence d'échantillonnage des enregistrements car, à 250 Hz, le temps entre deux enregistrements d'échantillons est de 4 ms. Ensuite, nous avons codé les diminutions de durées des intervalles RR par un 0, et finalement, les augmentations de durées par un 2 (Figure II.3.1). Ces codes ont ensuite été assemblés afin de former des modèles (par exemple, pour une longueur de modèle de 7 : 0122002, 2012202, ...).

Dans le but de choisir la longueur la plus appropriée du modèle, Porta *et al.* [Porta, 2001] ont proposé une approche intégrée de la complexité de la variabilité du rythme cardiaque. Les index de l'entropie et du taux d'entropie, utilisés conjointement avec une classification des modèles, sont comparés afin de vérifier s'ils fournissent des informations non redondantes sur de courtes séries de données.

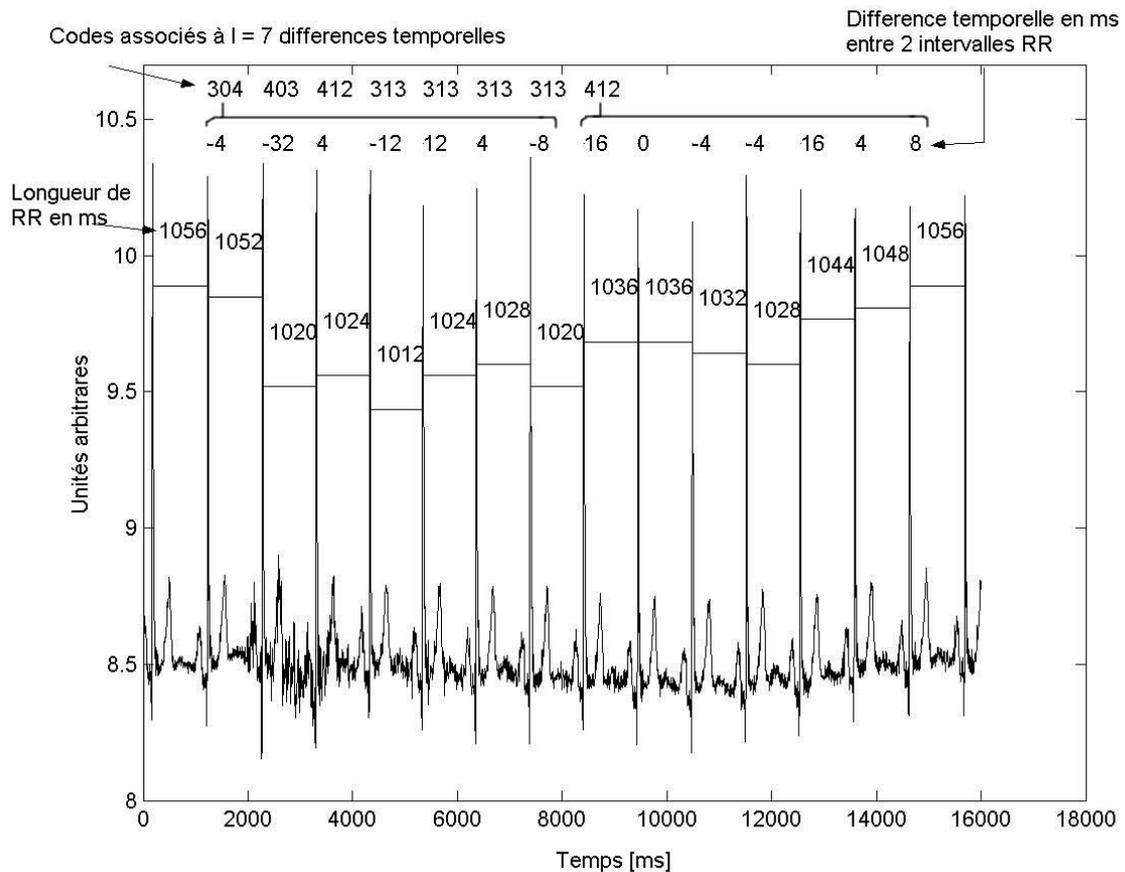


Figure II.3.1 : Résumé de notre algorithme, basé sur le travail de Bettermann *et al.* Une période de 16 secondes a été employée pour cet exemple. Chaque pic R est localisé et chaque durée d'intervalle RR calculée. Ensuite, nous avons déterminé les différences entre les durées de deux intervalles RR successifs.

III.2 – Considération sur la longueur du modèle appropriée

La technique de détermination de cette valeur est décrite dans [Porta, 1998 ; Porta, 2000 ; Porta, 2001] et se base sur le fait que les interactions entre oscillateurs biologiques peuvent résulter des dynamiques caractérisées par différents degrés de régularité, comme la récurrence de rythmes spécifiques [Porta, 1998]. Le taux d'entropie, comme l'entropie conditionnelle (CE), est utilisée car elle permet de faire la distinction entre les répétitions périodiques d'un même rythme (l'entropie est nulle), et les dynamiques aperiodiques (l'entropie est de valeur élevée).

En 1991, Pincus [Pincus, 1991] a démontré que, du point de vue théorique, l'entropie approximée (Approximate Entropy – ApEn) permet de mesurer un taux d'information générée et ainsi distinguer une grande variété de systèmes à partir d'un nombre de points relativement faible, comparé aux différents travaux de Kolmogorov [Kolmogorov, 1958], Oseledets [Oseledets, 1968] et Sinai [Sinai, 1959]. Cette méthode de détermination de la complexité a par la suite été appliquée à la mesure du contrôle du rythme cardiaque chez des enfants normaux et d'autres ayant eu un épisode du syndrome de mort subite du nourrisson (Sudden Infant Death Syndrome – SIDS) [Pincus, 1993].

III.3 – Mesure de la régularité du rythme cardiaque par l'entropie

L'étude entropique de la variabilité cardiaque a pour objectif d'analyser les variabilités des périodes cardiaques. L'emploi de l'entropie de Shannon et du taux d'entropie servent à établir l'apparition ou non d'informations redondantes dans les séries de données et d'en déduire des variations cardiaques typiques de la synchronisation avec la respiration. Cette étude aiderait à déterminer différents mécanismes responsables de la régulation du système cardiovasculaire.

Le principe de cette approche peut être décrit comme ceci :

Les valeurs de la série $X = \{X_i, i=1, \dots, N\}$ représentent la dynamique du rythme cardiaque, qui est la différence de durées entre les intervalles RR successifs. Cette série de données est tout d'abord normalisée en lui soustrayant sa moyenne \bar{X} et en la divisant par son écart type σ_X . On obtient alors une série de données $x = \{x_i, i=1, \dots, N\}$, telle que $x = (X - \bar{X})/\sigma_X$, s'exprimant en unités adimensionnées. Ensuite, la dynamique des valeurs ($x_{\max}-x_{\min}$) est divisée en un nombre fixe ξ de valeurs (les niveaux de quantification) dénommée par des valeurs comprises entre zéro et $\xi - 1$. Suite à cette procédure de quantification, nous obtenons une séquence de symboles $x^\xi = \{x_i^\xi, i = 1, \dots, N\}$. A partir des séries symboliques x^ξ , des schémas de l échantillons sont construit suivant $x_{i,i}^\xi = (x_i^\xi, x_{i-1}^\xi, \dots, x_{i-l+1}^\xi)$. A partir de ces séries symboliques, l'entropie de Shannon (SE) est définie par

$$SE(l, \xi) = - \sum p(x_i^\xi) \cdot \log p(x_i^\xi) \quad (eq. III.3.1)$$

où $p(x_i^\xi)$ représente la probabilité du modèle x_i^ξ . SE est l'index décrivant la forme de la distribution des modèles x_i^ξ . Puis le taux d'entropie (CE) est défini par

$$CE(l, \xi) = - \sum p(x_{i-1}^\xi) \cdot \sum p(x_i^\xi / x_{i-1}^\xi) \cdot \log p(x_i^\xi / x_{i-1}^\xi) \quad (eq. III.3.2)$$

où $p(x_i^\xi)$ représente la probabilité du schéma x_i^ξ (par exemple x_i^ξ) lorsque les $l-1$ schémas précédents ($x_{i-1}^\xi = (x_{i-1}^\xi, \dots, x_{i-l+1}^\xi)$) sont connus. La somme interne peut être interprétée comme le SE calculé sur la distribution des x_i^ξ conditionnés par le schéma x_{i-1}^ξ et réalisé sur tous les différents symboles x_i^ξ , la somme externe est réalisée sur tous les symboles x_{i-1}^ξ . CE n'est pas une mesure de l'incidence des modèles x_i^ξ comme SE mais une mesure de la régularité par laquelle les modèles x_i^ξ se suivent les uns les autres. $CE(l, \xi)$ peut également être calculé par :

$$CE(l, \xi) = SE(l, \xi) - SE(l-1, \xi) \quad (eq. III.3.3)$$

où $SE(l, \xi)$ et $SE(l-1, \xi)$ représentent le SE en considérant des schémas de longueur l et $l-1$ respectivement. Si de courts segments de données sont utilisés, $p(x_i^\xi / x_{i-1}^\xi) = 1$ peut être le résultat d'un unique x_i^ξ connaissant le schéma x_{i-1}^ξ , alors on a $CE(l) = 0$. Dans un article précédent, Porta *et al.* [Porta, 1998] ont proposé une fonction alternative, nommé CE corrigé, prenant en compte ce biais, et définie par :

$$CCE(l, \xi) = CE(l, \xi) + SE(1, \xi) \cdot \text{perc}(l, \xi) \quad (eq. III.3.4)$$

où $SE(1, \xi)$ est le SE de la distribution des séries quantifiées x^ξ et $\text{perc}(l, \xi)$ est le pourcentage des schémas x_i^ξ trouvés une unique fois dans le jeu de données. L'équation du CE corrigé substitue l'erreur sur la certitude associée à x_i^ξ à cause de son unique apparition avec le

maximum d'incertitude détectable dans les séries mesurées par $SE(1, \xi)$. Comme expliqué dans l'article de Porta *et al.*, le CCE possède trois caractéristiques. Tout d'abord, il reste constant en cas de bruit blanc, puis il décroît jusqu'à zéro dans le cas d'un signal périodique, et enfin il possède un minimum si des modèles répétitifs sont inclus dans le bruit. Par normalisation en utilisant $SE(1, \xi)$, la valeur de CCE est comprise entre zéro et un et est appelée CCE normalisé (NCCE). Enfin, comme présenté dans l'étude [Porta, 2000], on calcule un index de régularité par

$$\rho = 1 - \min(\text{NCCE}(l, \xi)) \text{ (eq. III.3.5)}$$

Au plus ρ est proche de un, plus on observe de régularité dans les variations du rythme cardiaque.

Pour chaque groupe de sujets, adultes, adolescents sous traitement par stimulation vagale et enfants nouveau-nés épileptiques, nous avons estimé la longueur du modèle la plus appropriée afin d'étudier au mieux la coordination cardiorespiratoire.

III.4 – Retraitement des données

De façon à réduire la quantité de données à traiter, nous avons remplacé chaque modèle de longueur l par un code à 3 chiffres a.b.c, pour lequel a, b et c représentent respectivement les nombres d'occurrences des augmentations, d'invariabilités ou de diminutions des intervalles RR (par exemple, pour $l=6$, les modèles 022012 et 120220 sont codés par 3.1.2 alors que les modèles 200220 et 022002 sont codés par 3.0.3). Nous avons alors obtenu des classes de modèles qui ont été ordonnés de façon décroissantes par rapport au nombre représenté par le code a.b.c (de $l0.0$, codant uniquement l augmentations, puis $l-1.1.0$, $l-1.0.1$, ..., $l-n.n1.n2$, ... à 0.0 . l codant uniquement l diminutions, où $n, n1, n2$ sont des entiers tels que $0 \leq n \leq l$ et $n = n1 + n2$). En raison de la RSA, on observe autant d'augmentations que de diminutions des intervalles RR par cycle respiratoire chez un sujet en bonne santé. De même, le rapport du temps d'expiration sur l'inspiration est proche de 1,2 [Serratrice, 2005] et en conséquence, comme le rythme cardiaque s'accélère durant l'inspiration en comparaison à l'expiration, il y a alors plus de battements pendant les inspirations. Pour conserver cette information, nous avons calculé la fréquence de chaque classe dans le segment étudié extrait du tachogramme. Nous avons alors établi le pourcentage total des classes présentant jusqu'à 2 invariabilités et pour lequel les différences entre les nombres d'augmentations et de diminutions étaient inférieurs ou égales à $l/2$. Le pourcentage total de ces classes a été utilisé pour obtenir une valeur permettant de caractériser le contrôle autonome du rythme cardiaque. Nous avons appelé cette valeur le pourcentage de Coordination CardioRespiratoire (CardioRespiratory Coordination – CRC).

L'ensemble de notre technique présentée dans cette partie est résumé dans le diagramme de flux de la figure II.3.2.

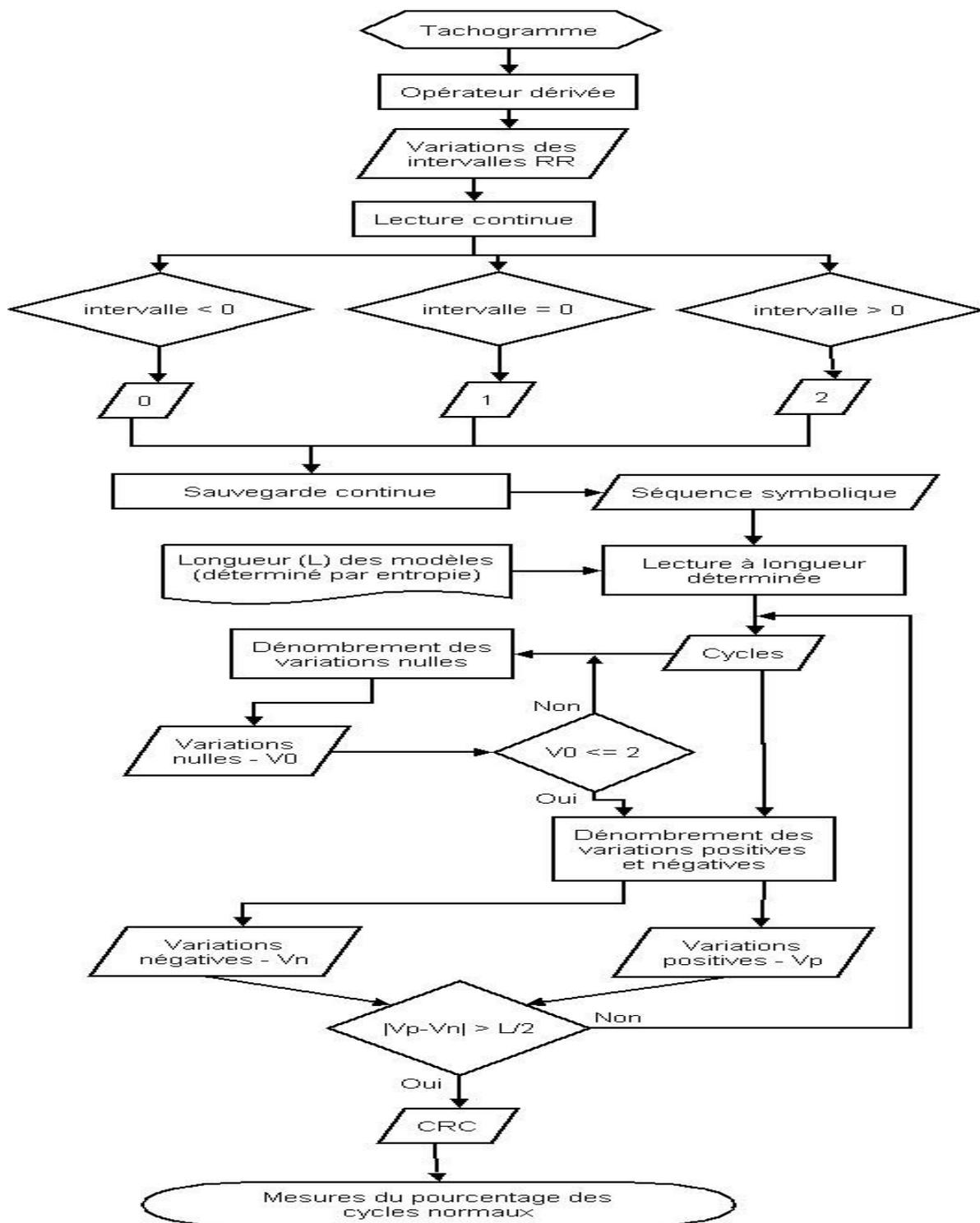


Figure II.3.2 : Diagramme de flux résumant notre méthode basée sur le codage symbolique des intervalles RR. L'ensemble des étapes relatives à l'observation de l'évolution des cycles normaux ainsi que du pourcentage de cycles normaux avec les temps calculés à partir de notre algorithme.

IV – Applications des méthodes

IV.P – Résultats préliminaires

La recherche du taux d'entropie normalisé et corrigé le plus approprié pour notre étude nécessitant d'important calculs, nous avons étudié en préliminaire, les temps de calcul nécessaire pour l'estimation de ce taux pour différentes longueurs de séries considérées sur un segment de tachogramme de 10 minutes de durée. Ces calculs ont été effectués à l'aide de Matlab R13 sur un PC équipé d'un processeur Intel® Pentium IV® à 3GHz et de 2Go de RAM.

IV.1 – Paramètres utilisés pour la mise en relation de la méthode spectrale avec les méthodes géométrique et symbolique

Pour cette étude, les périodes de tachogramme considérées étaient de 20 minutes pour toutes les méthodes. Ce choix de durée a permis d'obtenir des valeurs fiables par l'analyse spectrale et de pouvoir les comparer avec celles des autres techniques d'analyse. Il a également permis d'avoir de nombreux points d'analyse pour la recherche de relation entre méthodes. En effet, grâce à cette division temporelle des enregistrements, nous avons pu obtenir 240 segments de tachogramme et calculer des valeurs fiables concernant les coefficients de corrélations linéaires entre les méthodes.

Les densités de puissances spectrales des composantes hautes et basses fréquences ont ensuite été comparées par régression linéaire avec chacun des résultats CVI, CSI et CRC calculés à partir des méthodes géométrique et symbolique. Ces densités ont été normalisées, selon les équations *I.1.2* et *I.1.3*, pour l'étude de la relation entre les méthodes spectrales et géométriques.

IV.2 – Paramètres utilisés pour l'étude concernant les enfants traités par stimulation vagale

Comme les méthodes géométrique et du calcul de la coordination cardiorespiratoire ont démontré qu'elles bénéficiaient d'une résolution temporelle supérieure à la méthode spectrale (Chapitre 3 – paragraphe I.2.3), nous avons découpé les périodes précédant les stimulations (jusqu'à une minute précédant la stimulation), les stimulations en elles-mêmes, et les périodes suivant les stimulations, en section de quinze secondes. Sur chacune de ces sections, les méthodes d'extraction des paramètres décrivant la distribution géométrique des intervalles RR et de calcul du pourcentage de la coordination cardiorespiratoire ont été appliquées. Ce choix a été fait afin d'observer les possibles modifications transitoires du rythme cardiaque au début de la stimulation et est justifié par l'observation, dans notre laboratoire, d'une augmentation de la fréquence respiratoire et d'une diminution de son amplitude pendant les premières secondes des stimulations [Zaaimi, 2005]. Dans cette même étude, nous avons également observé une augmentation soudaine de l'amplitude coïncidant avec l'arrêt de la stimulation. Nous avons alors également analysé les périodes après les stimulations par des sections de quinze secondes afin d'observer un possible équivalent de cet effet respiratoire sur l'enregistrement de l'électrocardiogramme.

Avant d'étudier en détail les modifications des composantes spectrales par la stimulation vagale, nous avons observé les variations induites par les stimulations sur les distributions des intervalles RR. Ces comparaisons ont d'abord été faites entre des périodes d'enregistrement ne comportant pas de stimulations, afin de démontrer que les variations qui pourraient être observées pendant les stimulations ne sont pas dues à des variations physiologiques, non liées aux

stimulations. Suite à ces premières observations, nous avons comparé des périodes d'enregistrement en dehors de toute stimulation avec d'autres pendant lesquelles la stimulation vagale était en fonctionnement. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé afin d'estimer les significativités de ces comparaisons. Pour les premiers tests, nous avons considéré un risque de 5%. Pour les seconds, nous avons choisi un risque de 10% car les variations des intervalles RR au début des stimulations pouvaient influencer fortement les distributions.

En ce qui concerne la méthode spectrale, de la même façon que pour les adultes étudiés précédemment, la FFT a été calculé en utilisant l'algorithme de Welch mais en employant une fenêtre de Hamming de 30 secondes qui, selon une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz, représente 7680 points, avec un recouvrement de 50%. Comme, contrairement à l'étude de mise en relation, la taille de la fenêtre était relativement courte pour une analyse fréquentielle correcte, la densité de puissance spectrale était très bruitée. Par conséquent, nous avons utilisé une approche statistique pour obtenir des données exploitables par l'analyse spectrale. Nous avons employé une méthode statistique basée sur la concaténation successive de courts segments jusqu'à l'obtention d'un spectre permettant une évaluation correcte des activités sympathique et parasympathique. Ces nouveaux segments ont alors servi à étudier la variabilité de chacune des composantes spectrales pendant les périodes de stimulation. Toutefois, bien que nous ayons appliqué la technique spectrale sur des segments suffisamment longs, la stimulation vagale étant appliquée sur de courtes périodes de temps (de 30 à 60 secondes), la composante LF n'a pu être déterminée de façon suffisamment précise par la FFT, car la bande de fréquence de 0.04 à 0.15 Hz ne représente seulement qu'entre un et neuf cycles pour chaque période de stimulation. Par contre, nous avons pu évaluer de façon précise la puissance spectrale de la composante HF car, selon la durée de la période, elle représente entre quatre et vingt cycles pour chaque période de stimulation.

Dans la section concernant les résultats de la comparaison des méthodes spectrales et géométriques (Chapitre 3 – paragraphe I.2.1), nous avons calculé, à partir des paramètres L et T définissant la distribution ellipsoïdale des intervalles RR, les index cardiaques vagal et sympathique tels qu'ils sont décrits dans l'étude de Toichi [Toichi, 1997].

$$CVI = \log_{10}(L^* \times T^*) \text{ (eq II.2.11)}$$

$$CSI = L^* / T^* \text{ (eq. II.2.12)}$$

Nous avons pu mettre en relation le CVI avec chacune des composantes spectrales, hautes et basses fréquences, issus de l'analyse de Fourier du tachogramme. Mais, à l'opposé de ce résultat, nous n'avons pu mettre le CSI en relation avec l'une des composantes spectrales. Dans leur étude, Toichi *et al.* ont remarqué que cet index n'était pas modifié lorsque le sujet était en position de supination, qu'il soit sous atropine ou propranolol, alors qu'il était significativement différent entre ces deux conditions, en position assise ou debout. Nous en avons alors conclu que l'absence de corrélation entre cet index et les composantes spectrales pouvait être liée à la position de supination du sujet pendant l'enregistrement. Par conséquent, en raison du manque de fiabilité possible de cet index et du fait que, dans le cadre de cette étude sur la stimulation vagale, les enfants ont été enregistrés en position de supination, nous n'avons pu employer cet index pour estimer les modifications de l'activité de la branche sympathique du système nerveux autonome. De plus, nous avons dû extraire de l'étude les sujets 8, 9 et 10 car ils présentaient de trop nombreux artéfacts sur l'ECG pour donner des valeurs fiables des différents index.

Pour la troisième méthode, basée sur un codage symbolique des variations des intervalles RR, nous nous sommes intéressés, avant d'étudier l'évolution des cycles cardiorespiratoires selon l'état de la stimulation, aux effets que pouvaient impliquer la stimulation vagale sur la longueur des modèles à considérer. Nous avons alors étudié les longueurs idéales de l selon 4 cas :

- en considérant la globalité des tachogrammes, puis en séparant les périodes sans stimulation
- d'une part en les étudiant ensemble,
- et d'autre part, une seule période,
- et enfin uniquement les périodes de stimulations.

Suite à ces observations, nous avons alors observé l'évolution du pourcentage des classes les plus représentatives selon la longueur de modèle la plus significative pour ces 4 cas.

Afin d'observer les modifications des variables L, T, CVI et CRC suivant les paramètres de la stimulation vagale, nous avons réparti les sujets en quatre groupes suivant le temps de stimulation et le temps de pause entre deux stimulations. Ceci a permis d'apprécier les effets secondaires de celles-ci sur la variabilité cardiaque en fonction des grandeurs choisies pour les stimulations. Nous avons ainsi obtenu quatre groupes de sujets classés selon la durée de la stimulation (en secondes) et l'intervalle de temps entre deux stimulations (en secondes), soit (35 ; 175) pour le groupe 1 comportant 3 sujets et 60 stimulations ; (60 ; 105) pour le groupe 2 comportant 1 sujet et 6 stimulations ; (65 ; 170) pour le groupe 3 comportant 2 sujets et 6 stimulations ; et (65 ; 65) pour le groupe 4 comportant 1 sujet et 42 stimulations. Enfin, le cas de l'enfant dont la fréquence de stimulation était de 20 Hz a été écarté de cette étude en raison de son unicité dans le jeu de données et est plus souvent utilisée dans le traitement de la dépression [Fregni, 2005; Rush, 2005; Labiner, 2007].

IV.3 – Paramètres utilisés pour l'étude concernant des sujets épileptiques

Dans cette dernière étude, compte tenu du fait que, chez les enfants, les composantes spectrales correspondantes aux systèmes sympathique et parasympathique ne peuvent avoir les mêmes limites fréquentielles que pour les cas adultes, nous n'avons donc pas employé la méthode spectrale. Nous nous sommes donc restreints à l'étude des variables L et T ainsi que des index CVI et CSI et de la coordination cardiorespiratoire pour les deux groupes de sujets adultes et nouveaux nés.

Sur les sujets adultes

En premier lieu, nous avons appliqué les méthodes géométrique et symbolique sur la base de données *PIHROPE*. Pour cela, nous avons tout d'abord étudié les pourcentages de chaque type de variations, positives, négatives et nulles dans leurs tachogrammes selon les périodes ictales et interictales. Puis, nous avons calculé les différents indices géométriques et le pourcentage du CRC chez ces sujets selon les mêmes périodes.

Sur les nouveaux nés

En second lieu, nous avons appliqué ces méthodes sur les enfants nouveaux nés enregistrés à l'Hôpital Nord d'Amiens. De la même façon que pour les sujets adultes, nous avons calculé les différentes valeurs des index géométrique et du pourcentage de coordination cardiorespiratoire, issu de la méthode symbolique que nous avons développée, selon les périodes de crises et en dehors des crises. Puis suite à cette investigation, nous nous sommes intéressés à l'importance des intervalles RR ne présentant pas de variabilités, selon la fréquence d'enregistrement, suivant des fenêtres d'observation de 2 minutes. Le rythme cardiaque moyen d'un enfant nouveau né étant de 150 battements par minute, les pourcentages que nous avons observé étaient donc statistiquement fiables car ils étaient alors calculés sur 300 battements. La détermination de la proportion des intervalles RR dont la durée est invariable est importante pour la méthode géométrique, pour la fiabilité des

valeurs des index L et T, et donc des index CVI et CSI, et également pour la méthode symbolique. En effet, dans le cas de la méthode symbolique, après avoir déterminé la longueur du modèle à considérer, cette valeur conditionne les classes à sélectionner. Dans ce but, nous avons calculé les pourcentages des variations des intervalles RR supérieurs, inférieurs et égaux à zéro d'un enregistrement ECG à 512 Hz d'une durée de dix minutes provenant d'une enfant ne présentant pas de crises. Ce signal a ensuite été sous échantillonné à 256 Hz afin de constater l'effet de la baisse de résolution temporelle sur la répartition des pourcentages de variations et d'en déduire ainsi l'applicabilité de notre méthode en fonction de la résolution du signal ECG et du rythme cardiaque moyen du sujet. La raison de cette étude est que, suivant nos considérations pour la sélection des classes, relatives aux différents cycles observés, pour le calcul du pourcentage de coordination cardiorespiratoire (Chapitre 2 – paragraphe III.4), cette sélection est dépendante du pourcentage d'intervalles RR successifs égaux. Suite à ce travail, les différents index L, T, CVI, CSI et CRC ont ensuite été estimés, pour chacune des deux fréquences d'échantillonnage. Leurs analyses nous permettra d'en déduire une valeur de fréquence d'enregistrement idéale du signal cardiaque chez l'enfant nouveau-né pour leur détermination et de discuter de son impact sur les différents résultats.

Chapitre 3 – Applications des méthodes

Dans cette partie, nous présentons et discutons les différents résultats que nous avons obtenus lors de l'application des différentes méthodes d'analyse des variations du système nerveux autonome selon les groupes de sujets que nous avons considéré. Nous commençons donc par l'étude de la correspondance entre notre méthode, concernant le calcul du pourcentage de coordination cardiorespiratoire, et l'influence possible des troubles cardiaque sur celle-ci. Ensuite, nous avons comparé les résultats issus des méthodes spectrale, géométrique et symbolique en étudiant les sujets adultes issus de *Physionet*. Puis, nous présentons et analysons les résultats provenant de l'application de la méthode spectrale sur les adolescents, souffrant d'épilepsies réfractaires et traités par stimulation vagale. Suite à cette étude, nous avons exposé les résultats obtenus à l'aide des méthodes géométrique et symbolique sur ces mêmes sujets et en comparons les résultats avec ceux obtenus à l'aide de la méthode spectrale. Enfin, ces deux dernières méthodes ont été appliquées à des cas d'adultes présentant des crises d'épilepsie et testons l'applicabilité de ces méthodes à l'étude d'enfants nouveaux nés souffrants d'épilepsies en présentant nos conclusions sur les effets de modifications de la résolution des enregistrements.

Préliminaires – Détermination de la longueur des séries à considérer pour le calcul du pourcentage de Coordination CardioRespiratoire chez l'adulte

L'intérêt de cette détermination est double. D'une part, la valeur du taux d'entropie normalisé et corrigé (NCCE – voir le Chapitre 2, III.3) peut être considérée, dans le cas de l'étude des interactions entre respiration et rythme cardiaque, comme une mesure du couplage entre eux. Cette valeur nous informe donc sur la longueur des séries à considérer afin de réaliser au mieux notre étude sur la coordination cardiorespiratoire. D'autre part, cette détermination permet d'optimiser les temps de calcul et de recherche des cycles. En effet, plus les séries à considérer sont longues, plus le nombre de combinaisons possibles des cycles cardiaque augmente, accroissant ainsi le temps d'identification de chaque combinaison. Pour illustrer cela, nous avons, pour un segment de tachogramme de longueur fixé, étudié les durées nécessaires pour calculer les NCCE relatifs à différentes longueurs de séries (Figure III.P.1).

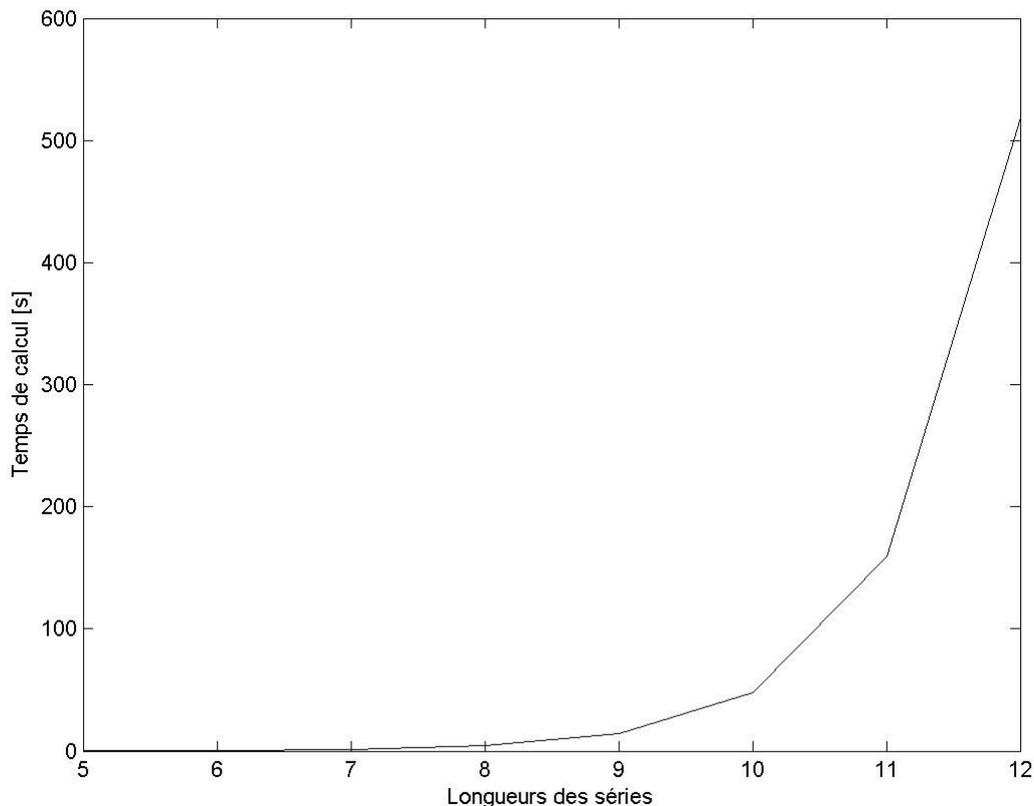


Figure III.P.1 : Temps nécessaires pour le calculs des taux d'entropies normalisés et corrigés selon différentes longueurs de séries. Nous pouvons constater un accroissement exponentielle du temps nécessaire pour obtenir le taux d'entropie avec l'augmentation des longueurs de séries utilisés pour l'étude d'un même segment.

Suite à cette première observation, afin de déterminer le paramètre l pour lequel ρ présente un maximum, où le NCCE présente un minimum, nous avons utilisé des périodes de 10 minutes d'enregistrement provenant des adultes en bonne santé, en posant $\xi = 3$ puisque cette valeur correspond au degré de quantification des variabilités cardiaques selon notre méthode. L'utilisation d'un enregistrement d'une durée de 10 minutes est suffisant pour l'estimation de l car dans l'étude [Porta, 1998], les auteurs exposent qu'au delà de 500 battements, pour un même ξ , le minimum de NCCE tend vers une valeur limite. Pour nos sujets adultes, en posant un rythme cardiaque moyen de 80 battements par minute, un segment d'une durée de 7 minutes, comportant ainsi 560 battements, est alors suffisant pour estimer la valeur de l .

Le minimum de NCCE a été observé pour une longueur de modèle $l = 7$ à la valeur de $NCCE(7,3) = 0.8$ (Figure III.P.2), résultant en un index de régularité $\rho_8 = 0.2$. Dans l'étude de Bettermann *et al.* [Bettermann, 1999], un rapport de couplage prédominant de 4:1 (4 battements cardiaque pour 1 cycle respiratoire) a été observé avec une fréquence relative de 35%, suivi par les rapport de couplage 7:2 et 3:1 avec des fréquences relatives de 19% et 17% respectivement. Dans notre étude, nous avons calculé $NCCE(7,3) = 0.8$ ($\rho_7 = 0.2$) et $NCCE(3,3) = 0.86$ ($\rho_3 = 0.14$). Afin de pouvoir prendre en compte à la fois les résultats provenant de la mesure de la complexité ainsi que les observations faites par Bettermann *et al.*, nous avons alors considéré pour la première partie de notre étude des modèles comportant 7 variations.

En tenant compte de nos résultats concernant la longueur la plus appropriée pour nos modèles ($\ell = 7$ et un degré de quantification de $\xi = 3$), nous avons distingué 36 classes (de 7.0.0 à 0.0.7). De ces 36 classes possibles, nous avons considéré que 7 classes correspondaient le plus à une réalité physiologique car elles convenaient à nos restrictions concernant le nombre d'invariabilités et les différences entre les nombres d'augmentations et de diminutions des intervalles RR (voir Chapitre 2, III.4) : 5.0.2, 4.1.2, 4.0.3, 3.1.3, 3.0.4, 2.1.4 et 2.0.5. Ces classes, pour toute la base de données des adultes sains fournie par *physionet.org*, représentaient un total de 72.2 ± 15.1 % sur les 36 qui peuvent être formés en considérant $\ell = 7$ et $\xi = 3$ (Figure III.P.3).

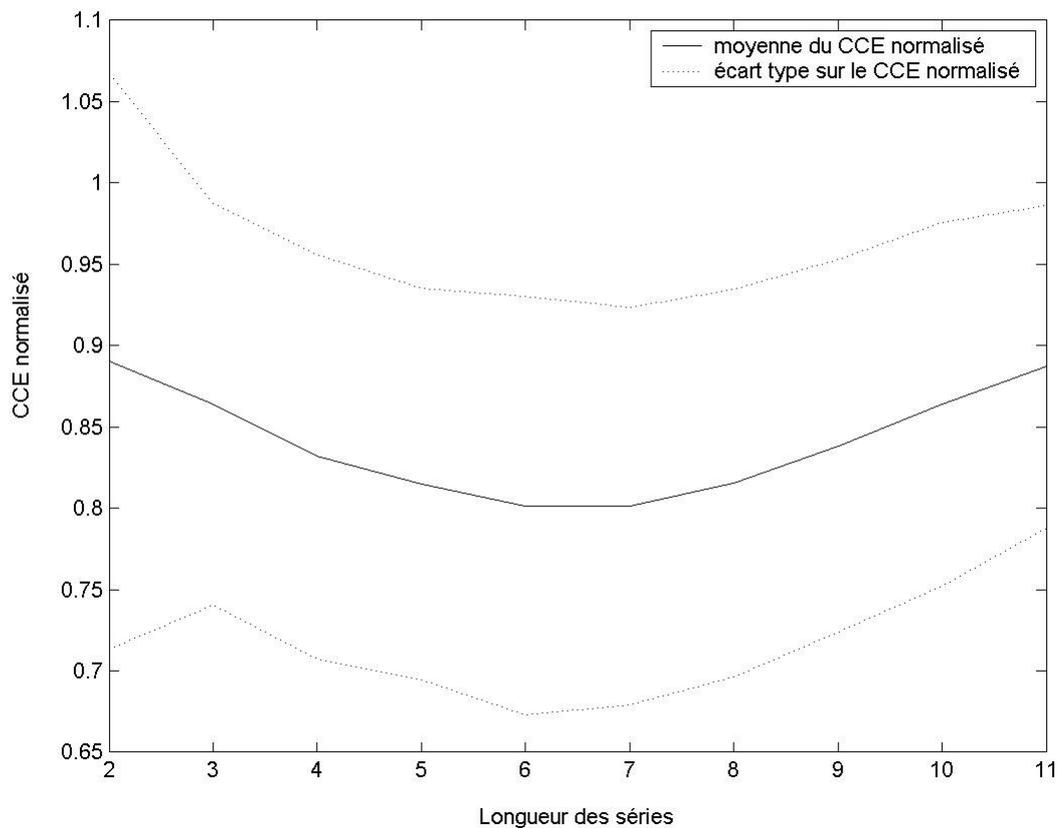


Figure III.P.2 : Taux d'entropie normalisé et corrigé (CCE normalisé – NCCE) pour différentes longueurs de modèles (ℓ). Le minimum de NCCE a été observé à 0.8 pour $\ell = 7$, résultant un index de régularité $\rho_8 = 0.2$.

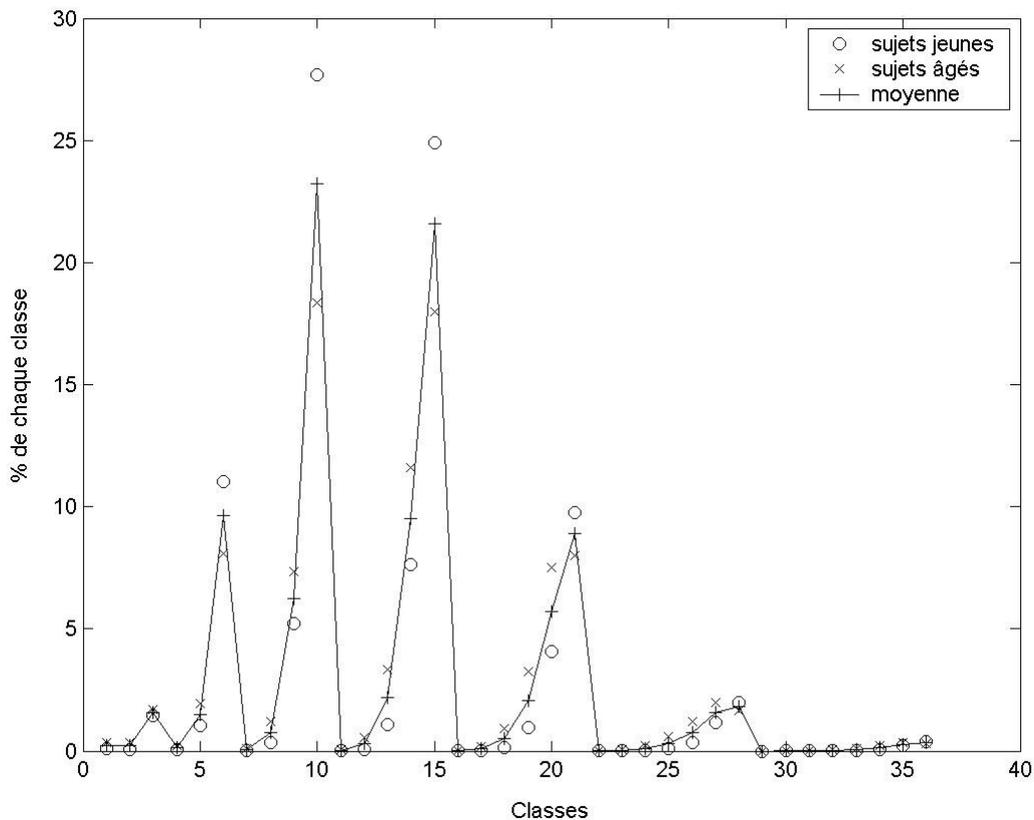


Figure III.P.3 : Graphique des fréquences de chaque classe pour les sujets de la base de données Fantasia pour $l = 7$ et $\xi = 3$. Nous avons observé que 7 classes suivaient ces considérations : moins de deux invariabilités par classe, et les différences entre les nombres d’augmentations et de diminutions de la différence des intervalles RR étaient inférieures à $l/2$. Ces classes sont les sixième, neuvième, dixième, quatorzième, quinzième, vingtième et vingt-et-unième, représentant un total de 72.2 ± 15.1 %.

I – Comparatif entre les méthodes

I.1 – Résultats préliminaires et dépendance avec l’âge

Tout d’abord, sur l’ensemble des sujets étudiés, nous avons calculé les pourcentages correspondant aux augmentations, diminutions et invariabilités des intervalles RR et étudié l’influence de l’âge sur les résultats.

Sur la totalité des intervalles RR, les augmentations de durées des intervalles RR, codées par un 2, représentaient 47.1 ± 2.7 % alors que les diminutions, codées par un 0, étaient de 46.9 ± 3.4 %. Nous pouvons remarquer que les pourcentages des augmentations et diminutions ne sont pas statistiquement différents, traduisant la variabilité du rythme cardiaque. Les invariabilités, codées par un 1 représentaient 5.9 ± 4.0 % des intervalles RR.

Avant d’étudier nos résultats concernant chacune des méthodes, nous avons comparé ceux de la méthode de Lorenz-Poincaré obtenus avec les sujets de base de données Fantasia avec ceux de Toichi *et al.* [Toichi, 1997].

Nous avons calculé les valeurs moyennes des paramètres L et T afin de les comparer à ceux

présentés dans l'article de Toichi qui avait obtenu pour $L = 117.0 \pm 59.1$ et pour $T = 81.5 \pm 52.5$. Notre étude sur des cas adultes nous permettant de bien séparer deux groupes de population selon l'âge des sujets, nous avons pu démontrer une dépendance significative des paramètres L et T avec l'âge (Tableau III.1.1).

Tableau III.1.1: Paramètres L et T pour notre étude ainsi que pour celle de Toichi.

	Etude de Toichi	Notre étude			ANOVA
	Total	Total	Sujets âgés	Sujets jeunes	
L	117.0 ± 59.1	117.5 ± 57.7	82.5 ± 33.5	152.5 ± 55.6	$p < 0.01$
T	81.5 ± 52.5	79.7 ± 53.3	49.2 ± 29.2	110.2 ± 54.7	$p < 0.01$

Nos résultats, sur l'ensemble des sujets, étaient équivalents à ceux de l'étude de Toichi. De plus, nous avons pu remarquer des valeurs de L et T plus faibles pour les sujets plus âgés. En comparant, à l'aide de l'ANOVA, les résultats suivant leurs âges, ceux-ci étaient significativement différents ($p < 0.01$). Pour les sujets âgés, les index L et T étaient inférieurs à ceux des sujets jeunes.

En utilisant les autres méthodes, spectrale et symbolique, nous avons également remarqué des différences significatives entre nos deux groupes de sujets pour tous les paramètres (Tableau III.1.2). Dans le cas du CRC, l'Anova a confirmé cette différence au seuil de $p < 0.01$. Une réduction de près de 10% a été observé pour les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes (Figure III.1.1 & tableau III.1.2). Également, la méthode spectrale a donné des résultats significativement différents entre les deux composantes.

Tableau III.1.2: Résultats entre les sujets ages et les sujets jeunes.

Variables	Sujets jeunes	Sujets âgés
CVI	4.13 ± 0.41	3.50 ± 0.40
CSI	1.61 ± 0.64	2.02 ± 0.97
HF normalisé	0.37 ± 0.14	0.27 ± 0.11
LF normalisé	0.60 ± 0.15	0.68 ± 0.11
CRC	90.7 ± 6.2	79.6 ± 14.3

Chaque variable étudiée, à l'aide de l'Anova, était significativement différente entre les 2 groupes de sujets ($p < 0.01$). De plus, nous avons pu observer que, pour les sujets âgés, la puissance normalisée de la composante LF et l'index CSI étaient plus élevés que pour les sujets jeunes. De la même façon, la puissance normalisée de la composante HF et l'index CVI étaient plus faibles chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.

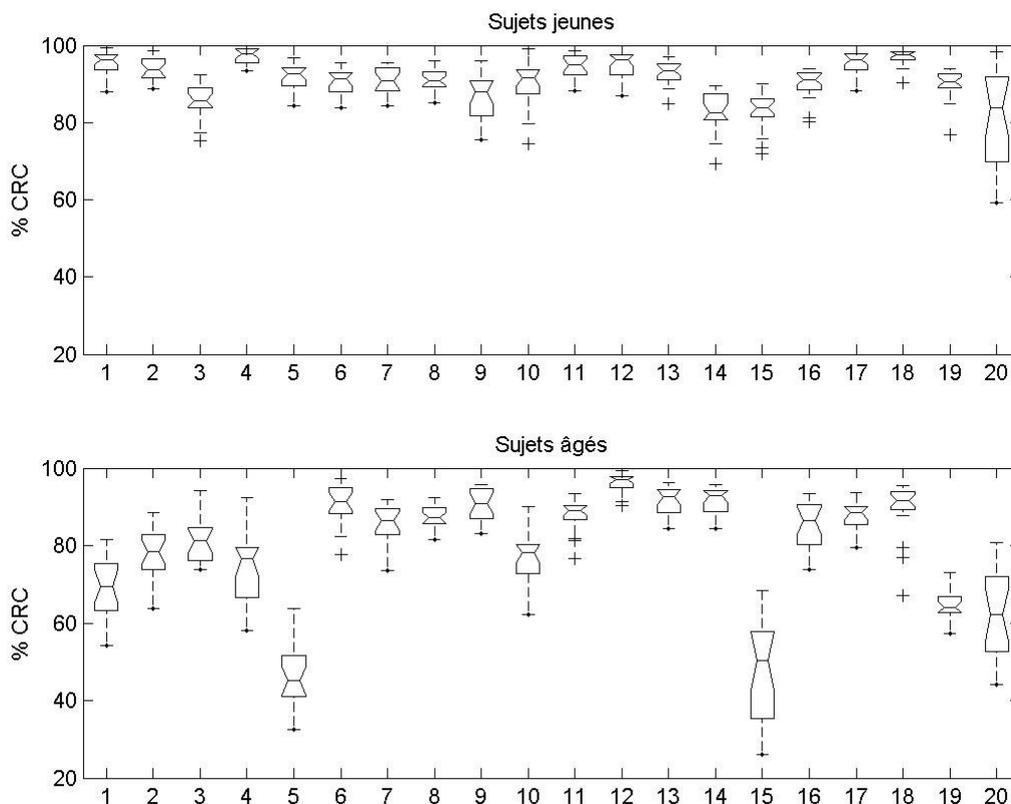


Figure III.1.1: Graphique boîte à moustaches du pourcentage de CRC selon les groupes d'âge des sujets pour des périodes d'enregistrements de 20 minutes. Les moyennes étaient de 90% pour les sujets jeunes et 80% pour les plus âgés. Quelques individus plus âgés montrent des valeurs beaucoup plus faibles que celles des sujets jeunes, en relation avec le vieillissement du contrôle cardiorespiratoire.

I.2 – Résultats des comparaisons des méthodes

I.2.1 – Comparaison entre les méthodes spectrale et géométrique

Dans cette partie, les valeurs brutes issues de la méthode spectrale ont été comparé aux index CVI et CSI pour les deux groupes de sujets.

Tout d'abord, en considérant l'ensemble des sujets, la relation entre la densité de puissance spectrale de la composante hautes fréquences (P_{HF}) et l'index CVI a été déterminé par $\log_{10}(P_{HF}) = 0.96 \times CVI + 0.35$ selon une régression linéaire, avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0.80$. En séparant les groupes de sujets, la relation pour les sujets jeunes était décrite par $\log_{10}(P_{HF}) = 0.95 \times CVI + 0.43$ ($R^2 = 0.75$), alors que pour les sujets plus âgés la relation était $\log_{10}(P_{HF}) = 0.71 \times CVI + 1.19$ ($R^2 = 0.57$) (Figure III.1.2).

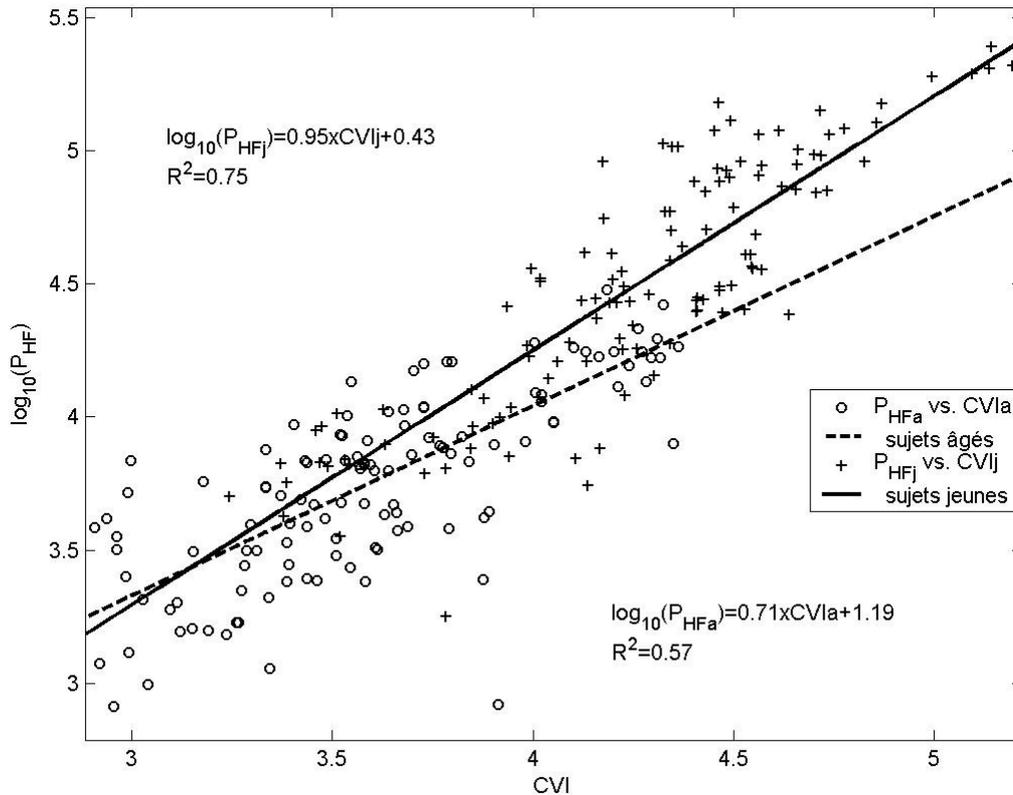


Figure III.1.2 : Relation entre l'index cardiaque vagal (CVI) et le logarithme de densité de puissance spectrale de la composante HF pour les sujets jeunes et âgés. Nous avons observé un lien entre les deux variables, suivant la relation $\log_{10}(P_{HFj}) = 0.95 \times CVIj + 0.43$, où P_{HFj} est la densité de puissance spectrale de la bande HF et $CVIj$ est l'index cardiaque vagal pour les sujets jeunes ($R_j^2 = 0.75$). Pour les sujets âgés, la relation était $\log_{10}(P_{HFa}) = 0.71 \times CVIa + 1.19$ avec $R_a^2 = 0.57$.

De la même façon, nous avons établi la relation entre la densité de puissance spectrale de la composante LF (P_{LF}) et l'index CVI. Pour l'ensemble des sujets, nous avons établi la relation linéaire $\log_{10}(P_{LF}) = 0.76 \times CVI + 1.47$, ($R^2 = 0.86$). En se restreignant aux sujets les plus jeunes, la relation linéaire était $\log_{10}(P_{LF}) = 0.76 \times CVI + 1.47$, ($R^2 = 0.79$) et, pour les sujets âgés, $\log_{10}(P_{LF}) = 0.68 \times CVI + 1.72$ ($R^2 = 0.91$) (Figure III.1.3).

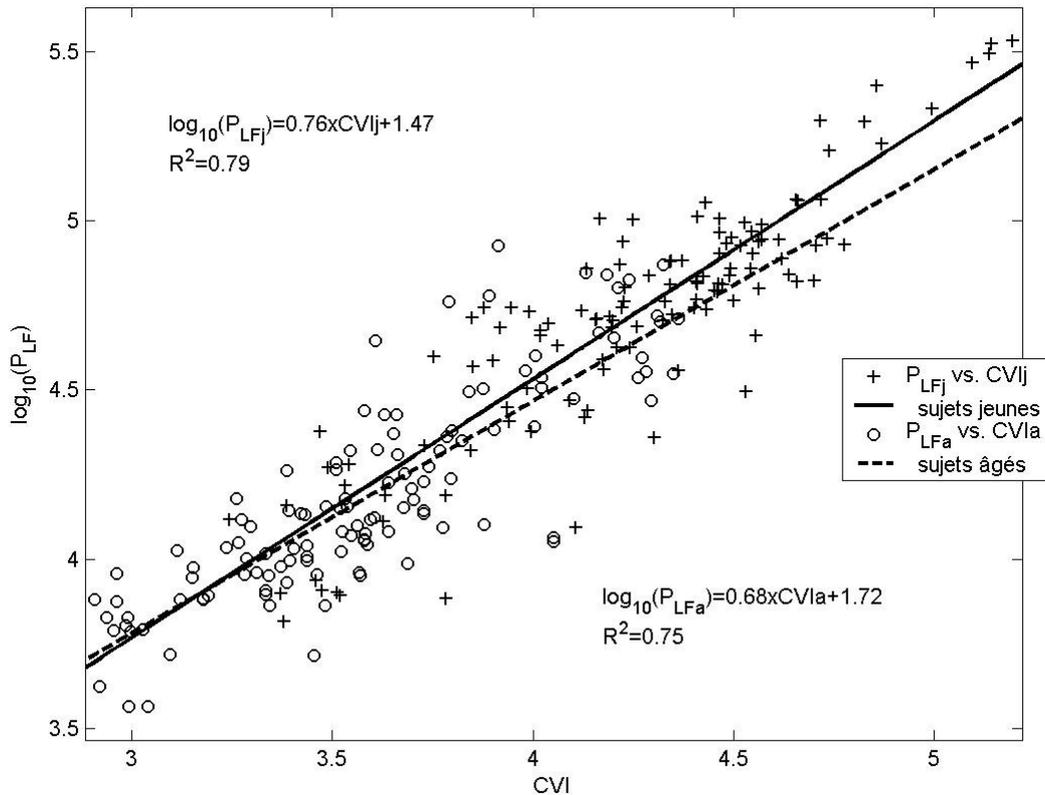


Figure III.1.3 : Relation entre l’index cardiaque vagal (CVI) et le logarithme de densité de puissance spectrale de la composante LF pour les sujets jeunes et âgés. Nous avons observé un lien entre les deux variables, suivant la relation $\log_{10}(P_{LFj}) = 0.76 \times CVIj + 1.47$, où P_{LFj} est la densité de puissance spectrale de la bande LF et $CVIj$ est l’index cardiaque vagal pour les sujets jeunes ($R_j^2 = 0.79$). Pour les sujets âgés, la relation était $\log_{10}(P_{LFa}) = 0.68 \times CVIa + 1.72$ avec $R_a^2 = 0.75$.

Nous n’avons pu établir de relation linéaire entre les composantes spectrales et l’index cardiaque sympathique (CSI). Pour la composante relative aux hautes fréquences, la relation linéaire entre $\log_{10}(P_{HF})$, le logarithme de la densité de puissance spectrale, et CSI avait pour coefficient de corrélation 0.34. Pour la composante relative aux basses fréquences, la relation entre $\log_{10}(P_{LF})$, le logarithme de la densité de puissance spectrale, et CSI avait pour coefficient de corrélation 0.13.

I.2.2 – Comparaison entre les méthodes spectrale et symbolique

En considérant tous les sujets, une relation a été établie entre la densité de puissance spectrale normalisée de la composante haute fréquence (P_{HF}) et le pourcentage de coordination cardiorespiratoire (CRC). Nous avons déterminé pour l’ensemble des sujets que $CRC = 41.5 \times P_{HFn} + 74.4$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.79$ (Figure III.1.4). Pour les sujets jeunes, cette relation était de $CRC = 22.7 \times P_{HFj} + 83$ ($R^2 = 0.71$), et $CRC = 74.7 \times P_{HFj} + 62.1$ ($R^2 = 0.73$) pour les sujets âgés.

En considérant la densité de puissance spectrale normalisée de la composante basse fréquence (P_{LFn}), nous avons également observé une relation importante avec le CRC. Pour l'ensemble des sujets, la régression linéaire était $CRC = -34.1 \times P_{LFn} + 109.9$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.79$ (Figure III.1.5). En séparant les sujets suivant leurs âges, cette relation était de $CRC = -19.9 \times P_{LFn} + 13.4$ ($R^2 = 0.70$) pour les sujets jeunes, et $CRC = -59.75 \times P_{LFn} + 123.3$ ($R^2 = 0.69$) pour les sujets âgés.

Toutefois, nous avons pu constater que pour de faibles valeurs de P_{HFn} et de P_{LFn} , la relation avec le CRC n'était plus respectée. Cette observation a particulièrement été faite chez les individus âgés.

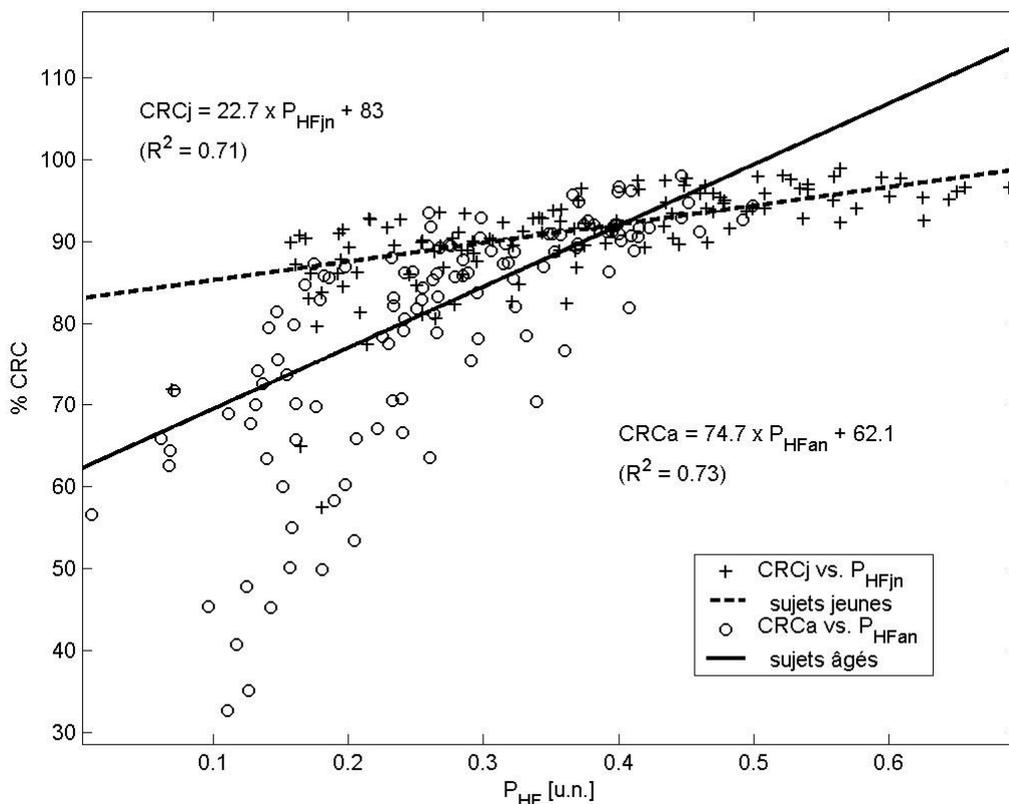


Figure III.1.4 : Graphique du pourcentage de coordination cardiorespiratoire en fonction de la densité de puissance spectrale de la composante haute fréquence, en unité normalisées [u.n]. Nous avons observé un lien entre les deux variables, pour les sujets jeunes, suivant la relation linéaire $CRC = 22.7 \times P_{HFjn} + 83$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.71$, où P_{HFjn} est la densité de puissance spectrale normalisée de la bande haute fréquence, et CRC, le pourcentage de coordination cardiorespiratoire. Pour les sujets âgés, la relation était $CRC = 74.7 \times P_{HFan} + 62.1$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.73$.

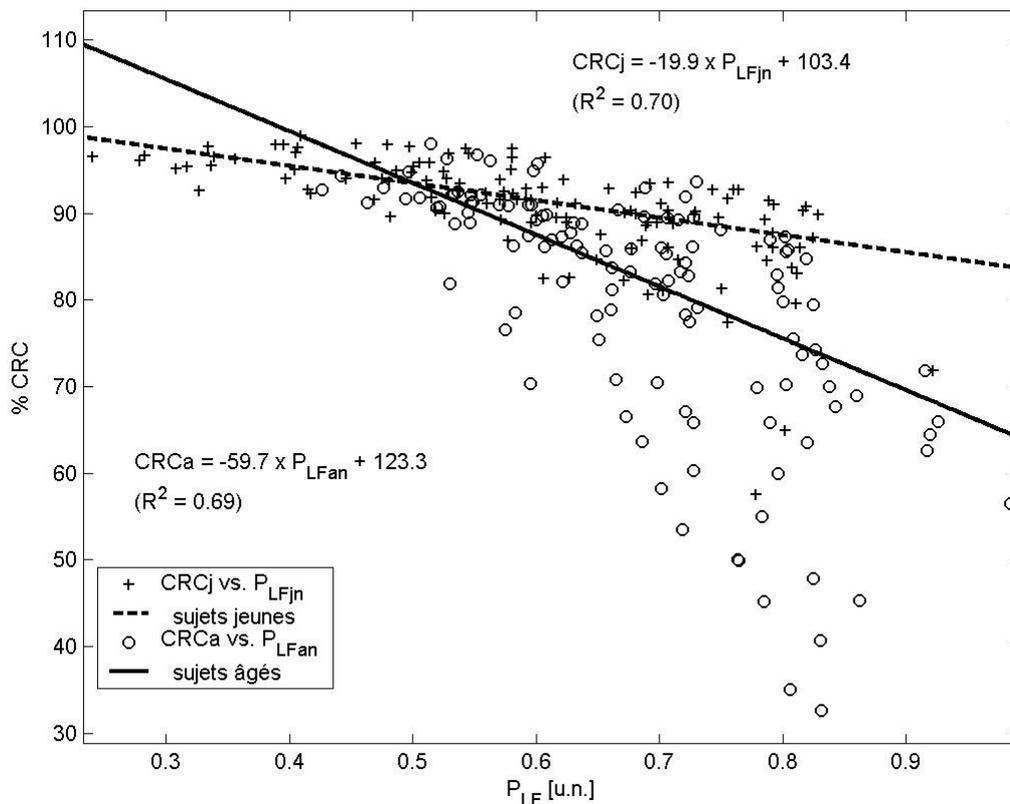


Figure III.1.5 : Graphique du pourcentage de coordination cardiorespiratoire en fonction de la densité de puissance spectrale de la composante basse fréquence, en unité normalisées [u.n]. Nous avons observé un lien entre les deux variables, pour les sujets jeunes, suivant la relation linéaire $CRC = -19.9 \times P_{LFjn} + 103.4$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.70$, où P_{LFjn} est la densité de puissance spectrale normalisée de la bande basse fréquence, et CRC, le pourcentage de coordination cardiorespiratoire. Pour les sujets âgés, la relation était $CRC = -59.75 \times P_{LFan} + 123.3$, avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0.69$.

I.2.3 - Comparaison entre les méthodes géométrique et symbolique

Aucune relation linéaire n'a pu être trouvée entre les index CVI et CSI, issus de la représentation géométrique du tachogramme, et le CRC. La relation entre le CVI, l'index cardiaque vagal, et le CRC a donné un coefficient de corrélation de 0.19. La relation entre le CSI, l'index cardiaque sympathique, et le CRC a donné un coefficient de corrélation de 0.45

I.2.4 – Résolution temporelle des différentes méthodes

Chaque méthode a été appliquée sur des segments de 1 à 20 minutes. Les résultats ont été comparés afin de déterminer, pour chacune des méthodes, la résolution temporelle donnant un résultat acceptable. Dans le cas de l'application de la méthode spectrale, nous avons employé les puissances spectrales normalisées. En effet, les résultats bruts sont dépendants du nombre d'échantillons considérés, et par conséquent des longueurs de fenêtres utilisées, et n'auraient pas

permis une comparaison des résultats.

Pour l'analyse spectrale, en considérant des longueurs de fenêtres supérieures à 5 minutes, les résultats étaient fiables (Tableau III.1.3 et Figure III.1.6). Pour des segments de durées plus courtes, l'algorithme de la transformée de Fourier n'a pas permis d'obtenir de résultats fiables. L'index CVI, extrait de la représentation de Lorenz-Poincaré, a montré une légère augmentation des valeurs de 3.5 à 4.3 avec l'augmentation de la durée de la fenêtre. Mais, cette augmentation ne pouvait pas être considérée comme significative en considérant les écarts types. Pour le CRC, les résultats pouvaient être considérés comme équivalents pour toutes les longueurs de fenêtre en comparant les moyennes et les écarts types obtenus par cette méthode.

Tableau III.1.3: Différences observées en utilisant différentes longueur de fenêtre d'analyse.

Fenêtre	Méthode géométrique		Méthode spectrale		Méthode symbolique (CRC)
	CVI	CSI	HF normalisé	LF normalisé	
2 min.					
Jeunes	3.78 ± 0.44	1.80 ± 0.68	0 ± 0	1.0 ± 0	90.9 ± 7.8
Agés	3.08 ± 0.42	2.24 ± 0.98	0 ± 0	1.0 ± 0	79.3 ± 16.8
20 min.					
Jeunes	4.25 ± 0.41	1.45 ± 0.41	0.37 ± 0.14	0.60 ± 0.15	90.7 ± 6.2
Agés	3.59 ± 0.37	1.84 ± 0.66	0.27 ± 0.11	0.68 ± 0.12	79.6 ± 14.3

Les index extraits de la représentation de Lorenz-Poincaré et le CRC sont équivalents que l'on considère une fenêtre d'analyse de 2 ou de 20 minutes. A l'opposé, les puissances spectrales normalisées des bandes de fréquence HF et LF étaient différentes. Pour une fenêtre d'observation de 2 minutes, les résultats des composantes spectrales n'étaient pas fiables. Cette longueur était trop courte pour déterminer efficacement les modulations des activités du système nerveux autonome en utilisant la méthode spectrale.

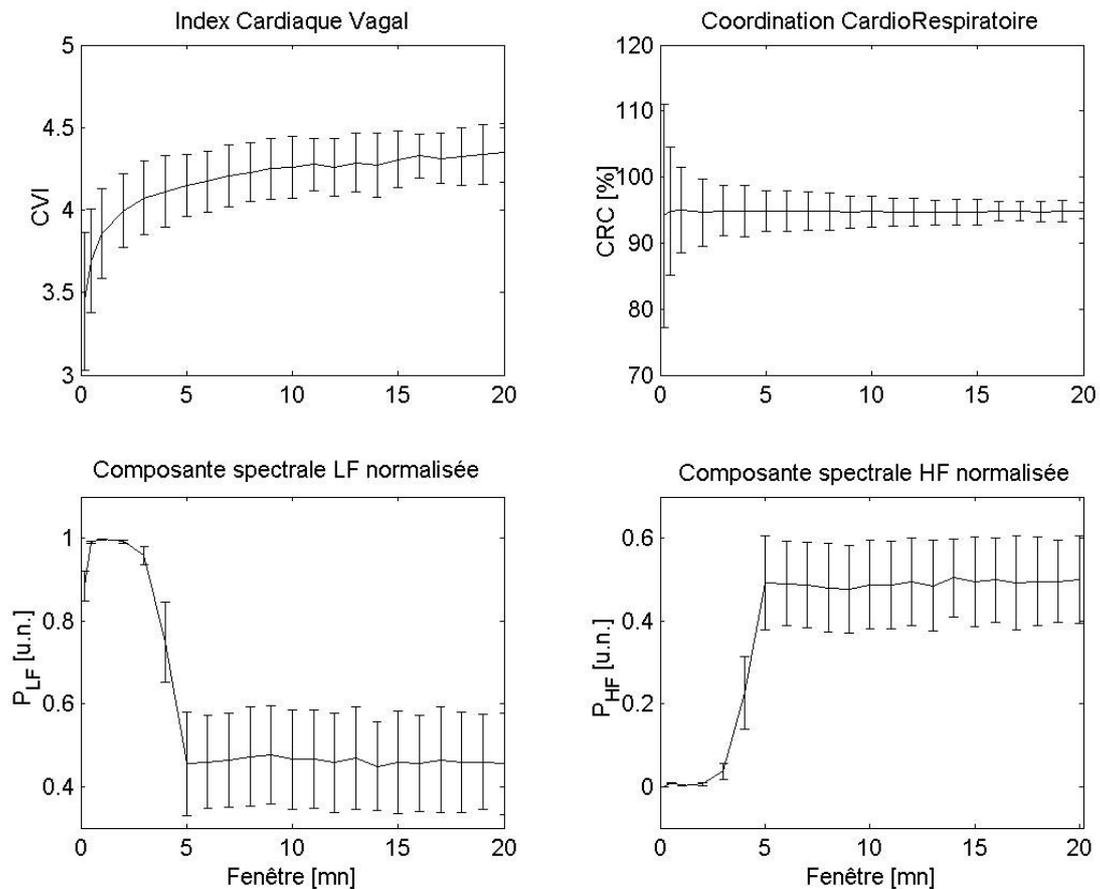


Figure III.1.6: Évolutions des variables CVI, CRC et des densités de puissances spectrales normalisées des composantes HF et LF pour différentes durées d'observation. [u.n.] : unités normalisées. L'index CVI a montré une légère augmentation avec l'allongement de la durée de la fenêtre mais, en considérant l'écart type, les résultats sont restés équivalents pour toutes les durées étudiées. La moyenne du CRC était constante pour toutes les longueurs de fenêtres d'observation alors que l'écart type diminuait de 15 à 1% de la valeur observée. Avec une fenêtre de durée inférieure à 5 minutes, les composantes normalisées LF et HF obtenues par la méthode spectrale ont données des valeurs significativement différentes par rapport à des fenêtres de durées plus longues.

I.3 – Discussion

Les méthodes spectrales sont habituellement employées pour l'évaluation de l'activité autonome à partir de la variabilité du rythme cardiaque. Mais, elles sont restreintes au niveau de la résolution temporelle et de la rigidité du domaine fréquentiel considéré [Camm 1996]. Le but de cette partie a été d'étudier des méthodes sélectionnées car elles n'ont pas les limitations précédemment citées sans perte ni de sensibilité ni de spécificité pour la discrimination des activités du système nerveux autonome. Par conséquent, nous avons appliqué sur des sujets sains la méthode spectrale de l'observation du système nerveux autonome, désormais bien établie, et comparé ses résultats avec ceux issus de deux autres algorithmes : l'un basé sur l'évaluation du graphique de phase des intervalles RR, et le second sur une représentation symbolique de la variabilité du rythme cardiaque selon son couplage avec la respiration.

Nous avons réussi à établir des relations entre la méthode spectrale et les deux autres. Pour la représentation de Lorenz-Poincaré, l'index cardiaque vagal (CVI) était fortement en relation avec les composantes spectrales haute fréquence ($R^2=0.80$) et basse fréquence ($R^2=0.86$). Mais, par contre, avec l'index cardiaque sympathique (CSI) les coefficients de corrélation étaient de 0.34 pour la composante haute fréquence et de 0.13 pour la composante basse fréquence. En ce qui concerne notre algorithme, nous avons observé une diminution du CRC lorsque la densité de puissance spectrale normalisée de la composante haute fréquence diminuait ($R^2=0.79$). Ainsi, nous pouvons dire que l'information obtenue par l'évaluation de la composante haute fréquence, relative à l'activité parasympathique du système nerveux autonome, peut également être obtenue en utilisant le CVI et le CRC.

De plus, nous avons étudié la résolution temporelle de façon à déterminer la plus courte fenêtre pour laquelle les méthodes appliquées donnaient des résultats fiables. Comparés à la densité de puissance calculée à partir de la méthode spectrale, les index extraits de la représentation de Lorenz-Poincaré et le CRC n'étaient pas significativement modifiés lorsque chacune des techniques était appliquée sur des segments de durées inférieures à 5 minutes. Cela montre une stabilité des résultats calculés à l'aide de la représentation de Lorenz-Poincaré et du CRC. Donc, ces deux méthodes seraient plus appropriées pour l'observation de modifications de courtes durées du système nerveux autonome par rapport à la méthode spectrale.

Comme la base de données Fantasia est composée de deux groupes distincts de sujets selon leurs âges, nous avons étudié les différences de résultats pour chaque méthode. Nous avons observé des différences significatives selon l'âge des sujets pour chacune d'elle. Ces différences dans la variabilité cardiaque avaient déjà été démontré lors de précédentes études à partir de la méthode spectrale [Parati, 1997 ; Akatsu, 1999]. En conséquence, notre travail a montré qu'il était possible d'utiliser d'autres méthodes à la place de la spectrale pour étudier les modifications du système nerveux autonome avec l'âge.

La relation entre la densité de puissance spectrale et l'index cardiaque vagal provenant de la représentation de Lorenz-Poincaré peut être expliquée par les deux composantes du système nerveux autonome. En considérant l'activité vagale uniquement, comme elle est représentée par le CVI dans la représentation de Lorenz-Poincaré [Toichi, 1997] et par la densité de puissance spectrale de la composante haute fréquence [Akselrod, 1981 ; Camm, 1996], la relation entre ces deux variables paraît évidente. Par contre, la relation entre le CVI et la densité de puissance spectrale de la composante basse fréquence n'est pas claire. Selon plusieurs auteurs, cette bande spectrale est uniquement relative à la modulation sympathique [Malliani, 1991 ; Kamath, 1993] ou inclut également des influences vagales [Akselrod, 1981 ; Appel, 1989]. Comme nous avons trouvé une relation linéaire entre le CVI et la composante spectrale des basses fréquences, avec un coefficient de corrélation $R^2=0.86$, nous pouvons en conclure que nos résultats sont en faveur d'une coexistence d'influences vagales et sympathiques dans cette composante.

D'autre part, des études supplémentaires doivent être menées à propos de l'index cardiaque sympathique car aucune relation simple avec l'une des composantes spectrales n'a pu être démontrée. D'ailleurs, dans leur étude, Toichi *et al.* [Toichi, 1997] ont noté que cet index n'était pas significativement modifié que ce soit sous atropine ou propanolol, inhibiteur et activateur de l'activité vagale, dans la position de supination. Mais, ils ont toutefois observé une différence significative entre ces deux conditions de modifications physiologiques en station debout. Or, dans la base de données étudiées dans cette partie, les sujets ont été enregistrés en position de supination. Par conséquent, en considérant cette position d'enregistrement, l'index cardiaque sympathique pourrait ne pas être un index fiable pour l'évaluation de l'activité sympathique du système nerveux autonome.

Pour comprendre la relation entre les résultats obtenus avec la méthode spectrale et notre

algorithme, nous avons pris en compte que ce dernier est basé sur l'arythmie respiratoire sinusale (Respiratory Sinus Arrhythmia – RSA) [Yasuma, 2004]. Les sept codes que nous avons sélectionné ont des valeurs similaires pour les premiers et troisièmes chiffres, ce qui a pour but de refléter l'équilibre entre augmentations et diminutions des intervalles RR. Cet équilibre est relatif à la RSA, car le rythme cardiaque augmente durant l'inspiration et diminue durant l'expiration. Il est également en relation avec le rapport des temps expiration/inspiration qui est d'environ de 1.2 pour un sujet au repos et en bonne santé [Serratrice, 2005]. D'autre part, il est bien établi que la modulation des neurones cardiovagueux préganglioniques et l'inhibition des activités efférentes cardiovagueuses sont les mécanismes les plus importants pour la modification de la RSA [Daly, 1986 ; Shykoff, 1991 ; Horner, 1995 ; Yasuma, 2004]. En conséquence, nous pouvons supposer que lorsque la densité de puissance spectrale de la composante des basses fréquences devient plus importante que celle de la composante haute fréquence, les mécanismes vagues sont inhibés et ne permettent donc pas de maintenir la variabilité des intervalles RR à un fort couplage avec la respiration. Cette perte de couplage, en considérant un rythme cardiaque constant, a deux effets sur la variabilité des intervalles RR : le rapport entre les nombres d'augmentations et de diminutions des intervalles RR devient différent de 1 et l'on constate également une augmentation du nombre d'intervalles RR successifs dont les durées ne varient pas. Comme les cycles générés par ces intervalles RR modifiés ne sont pas inclus dans les classes que nous avons sélectionnés en fonction de nos restrictions, cela se traduit par une diminution de la valeur du CRC. D'ailleurs, nous avons observé des valeurs plus faibles d'environ 25% chez les sujets âgés par rapport aux sujets les plus jeunes. Cette observation est en accord avec l'étude de la diminution de la cinétique du système cardiorespiratoire et sa réponse dynamique chez des sujets âgés [Chilibeck, 1996]. En ce sens, nous avons constaté une dégradation de la relation entre les densités de puissance spectrale et le CRC chez les sujets les plus âgés de notre étude, confortant ainsi les résultats de Chilibeck *et al.*

Pourtant, la méthode spectrale est reconnue comme étant un outil fiable pour l'étude du système nerveux autonome. Mais, de récents résultats traitant de sa fiabilité sont hétérogènes et ont montré qu'elle dépend de multiples facteurs [Sandercock, 2005]. L'étude bibliographique de Sandercock a permis de noter que, comme conseillé dans l'étude du Task Force of Cardiology [Camm, 1996], la méthode spectrale doit être utilisée comme un indice de prédiction après un infarctus du myocarde ou comme un avertissement d'une neuropathologie diabétique. De plus, l'étude de Lord *et al.* [Lord, 2001] a ajouté que même sous des conditions d'enregistrement contrôlées, l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque n'est pas hautement reproductible, pas uniquement pour des personnes transplantées mais également pour des sujets sains. Donc, beaucoup de contraintes doivent être prises en compte avant de pouvoir appliquer la méthode spectrale de façon à rejeter les résultats qui pourraient être douteux vis à vis des méthodes d'acquisition et de traitement. Dans d'autres études, la méthode développée par Akselrod *et al.* [Akselrod, 1981] a donné des résultats significatifs lorsqu'elle était appliquée à des patients souffrant de problèmes cardiaques, de neuropathologie diabétique et de lésions de la colonne vertébrale [Camm, 1996]. Par conséquent, de futures études devraient être menées sur des sujets souffrant des mêmes pathologies en utilisant les méthodes présentées dans notre travail. Ceci doit être réalisé de façon à pouvoir comparer leurs fiabilités pour leur application en biomédecine. Dans ce sens, Brennan *et al.* [Brennan, 2001] ont employé la représentation de Lorenz-Poincaré pour détecter des pathologies cardiaques, comme les contractions ventriculaires intermittentes.

D'autre part, en considérant des cas normaux, la bande des basses fréquences est centrée autour de 0.1 Hz, ce qui correspond à de nombreux mécanismes [de Boer, 1987 ; Malliani, 1991 ; Sleight, 1995]. En étudiant des enfants, cette bande de fréquence devrait être déplacée. Tout d'abord, des études ont montré la possibilité d'utiliser la méthode spectrale [Finley, 1995]. Mais, cela a plus tard été rejeté dans une étude plus complète de l'analyse de la variabilité cardiaque chez

l'enfant en bonne santé, au repos et pendant des exercices physiques [Winsley, 2003]. Ces auteurs en ont conclu que la fiabilité des mesures de la variabilité du rythme cardiaque chez l'enfant à l'aide de la méthode spectrale n'est pas convaincante. D'autres méthodes d'étude du système nerveux autonome concernant l'enfant sont donc à développer. Comme le calcul de l'index cardiaque vagal à partir de la représentation de Lorenz-Poincaré et notre algorithme sur la coordination cardiorespiratoire ne dépendent d'aucuns paramètres fixes, comme les limites de bandes de fréquence pour la méthode spectrale, ils peuvent être plus appropriés pour l'étude du système nerveux autonome dans de tels cas. En utilisant la représentation de Lorenz-Poincaré, une étude récente [Galland, 2006] a d'ailleurs suggéré une réduction de l'activité autonome et des réflexes cardiaques avec une composante sympathique plus élevée chez des enfants petits pour leur âge gestationnel. L'index cardiaque vagal serait utile, et facilement calculé, pour l'évaluation de l'activité parasympathique pour ces patients.

En conclusion, plusieurs observations sont en faveur de l'utilisation d'autres techniques plutôt que celle de la méthode spectrale pour l'étude du système nerveux autonome à partir des dynamiques cardiaques. Comme nous avons démontré une stabilité des résultats obtenus à partir de l'index cardiaque vagal et de notre algorithme en employant de plus courtes fenêtres d'observation, ces méthodes devraient être utiles pour la détection de modifications transitoires de l'activité du système nerveux autonome. Ces algorithmes pourraient également être appliqués pour la détection de variabilités cardiaques spécifiques durant, ou précédant, des crises épileptiques, ou d'autres pathologies autonomiques. Appliqués dans le cadre des morts subites inexplicées en épilepsie (Sudden Unexplained Death in Epilepsy – SUDEP), ils pourraient apporter des informations sur la possible implication d'évènements cardiorespiratoires [Nashef, 1995 ; Nashef, 1996]. Enfin, comme les calculs de l'index cardiaque vagal et du pourcentage de coordination cardiorespiratoire ne requièrent aucun paramètres supplémentaires dépendants de l'âge, ils pourraient être appliqués sans traitement particulier pour l'étude, par exemple, d'adolescents ou d'enfants.

II – Modèle de modification du système nerveux autonome par la stimulation vagale

II.1 – Observation par la méthode spectrale

II.1.1 – Validation de la méthode de concaténation

Comme exposé au chapitre 2, paragraphe IV.2, la durée d'une stimulation est insuffisante pour estimer correctement la puissance spectrale du tachogramme durant cette période. Avant d'employer la méthode que nous avons présenté dans ce paragraphe pour l'étude de nos données, nous présentons ici les preuves de son applicabilité.

Tableau III.2.1: Moyennes et écart-types des rapports de densité de puissance spectrale des signaux concaténés.

Comparaison	Moyenne	Écart-type
6/1 concaténation	11,62	12,03
6/2 concaténation	0,47	0,32
6/3 concaténation	0,53	0,29
6/4 concaténation	1,07	0,77
6/5 concaténation	1,10	0,7

Une convergence vers 1 peut être observée à partir de la quatrième concaténation, ce qui représente un signal de 12 minutes.

Au-delà de trois concaténations, les rapports de densités de puissances spectrales étaient proches de 1 (Tableau III.2.1). Cela montre une convergence de la densité de puissance spectrale vers des valeurs équivalentes pour chaque fréquence (Figure III.2.1). Si la concaténation n'avait pas été correcte, nous n'aurions pas pu observer cette convergence des valeurs de puissance spectrale.

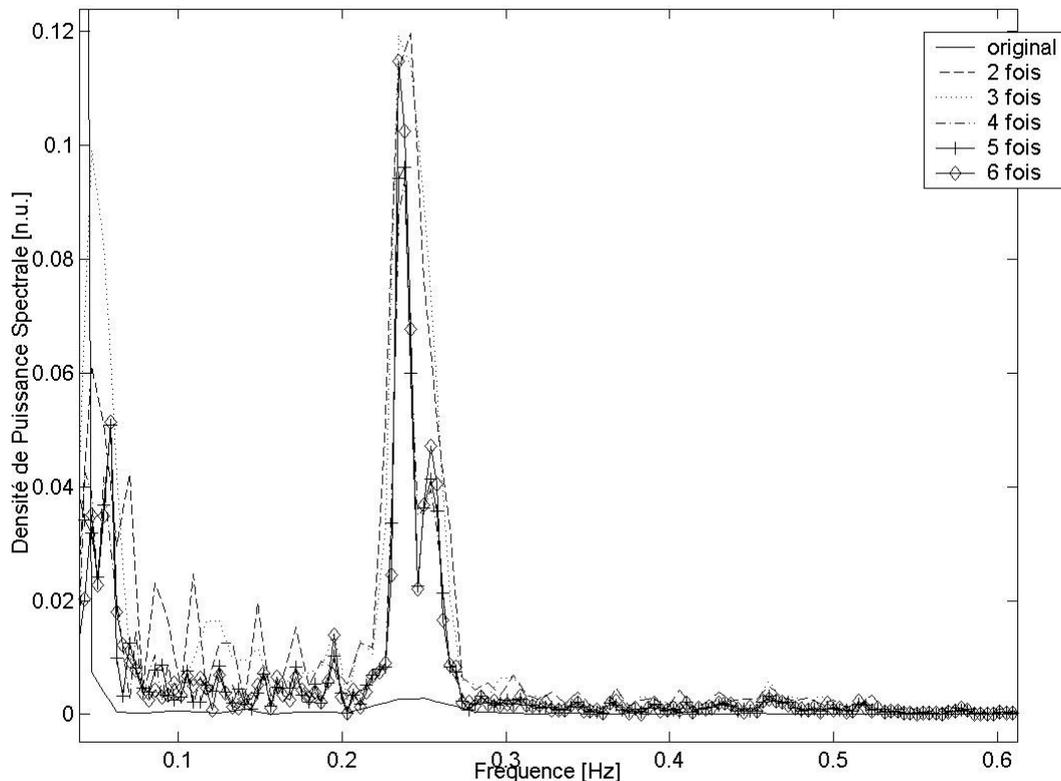


Figure III.2.1 : Densité de puissance spectrale des signaux concaténés. Le signal original, d'une longueur de 3 minutes, montre une faible puissance dans la bande haute fréquence comparée aux autres. De plus, la densité de puissance spectrale pour les signaux résultants de 4, 5 et 6 concaténations sont équivalents, prouvant la convergence vers une estimation correcte de la puissance spectrale.

II.1.2 – Étude de la distribution des intervalles RR

Avant d'effectuer les calculs spécifiques à la méthode spectrale, nous avons tout d'abord étudié les distributions des intervalles RR pendant et en dehors des périodes de stimulations (Chapitre II, IV.2).

Nous n'avons pas observé de différences statistiques entre les distributions des intervalles RR issues des périodes sans stimulations. Donc, ces périodes ont été considérées comme stables et ont pu être utilisées comme références. A l'opposé, pour huit patients sur dix, la stimulation vagale a induit une différence statistiquement significative de la distributions des intervalles RR par rapport aux périodes de références. Un exemple de distributions pour les périodes de références, dites aussi de contrôles, et durant la stimulation vagale est présenté à la Figure III.2.2.

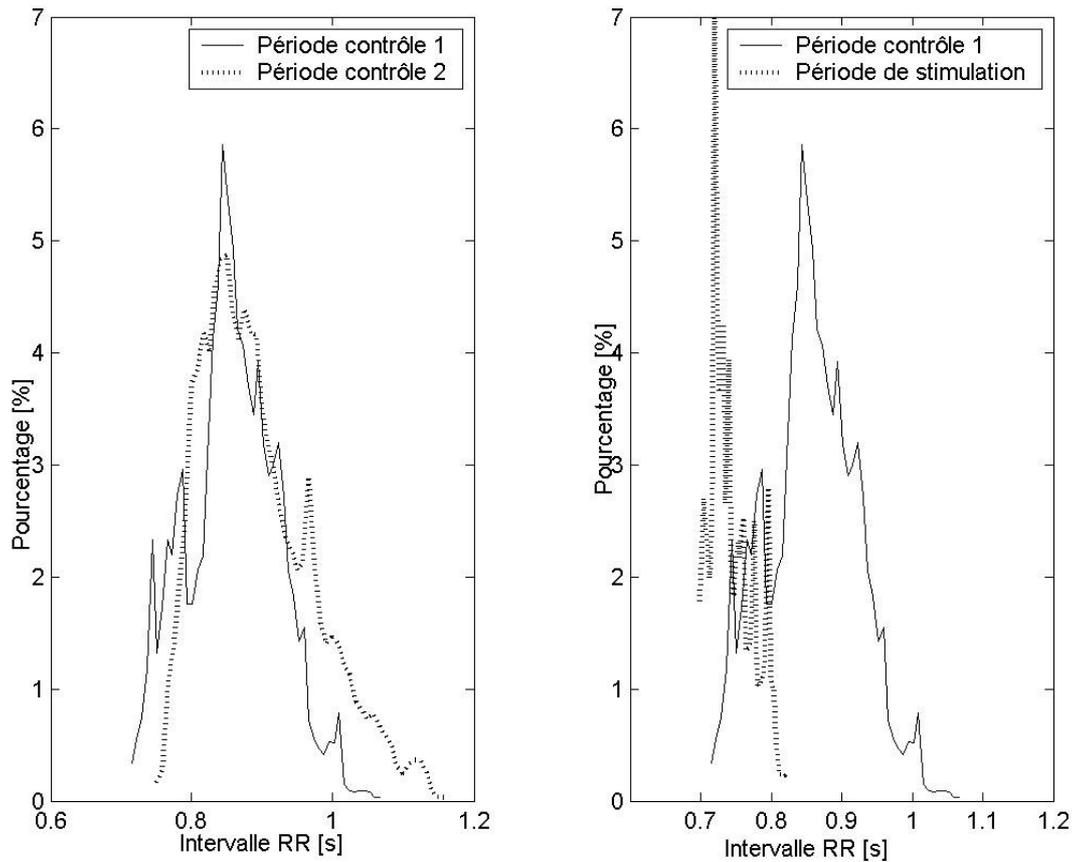


Figure III.2.2 : Comparaison des distributions des intervalles RR durant des périodes typiques de contrôles et stimulées. Pendant les périodes contrôles, les distributions avaient la même valeur d'intervalle RR correspondant au pourcentage maximum, et les distributions étaient identiques. Pendant les périodes de stimulations, le pourcentage maximum de distribution correspondait à un intervalle RR plus court que pendant les périodes contrôles. Egalement, la distribution de la totalité des intervalles RR pendant la stimulation était plus étroite que pendant la période contrôle.

II.1.3 – Puissance spectrale de la bande haute fréquence pendant la stimulation du nerf vague

Une période typique consistant en cinq stimulations de soixante secondes chacune est présente à la figure III.2.3. Pour le cinquième patient, nous avons séparé les résultats en deux segments distincts en fonction des deux différentes fréquences de stimulations utilisées.

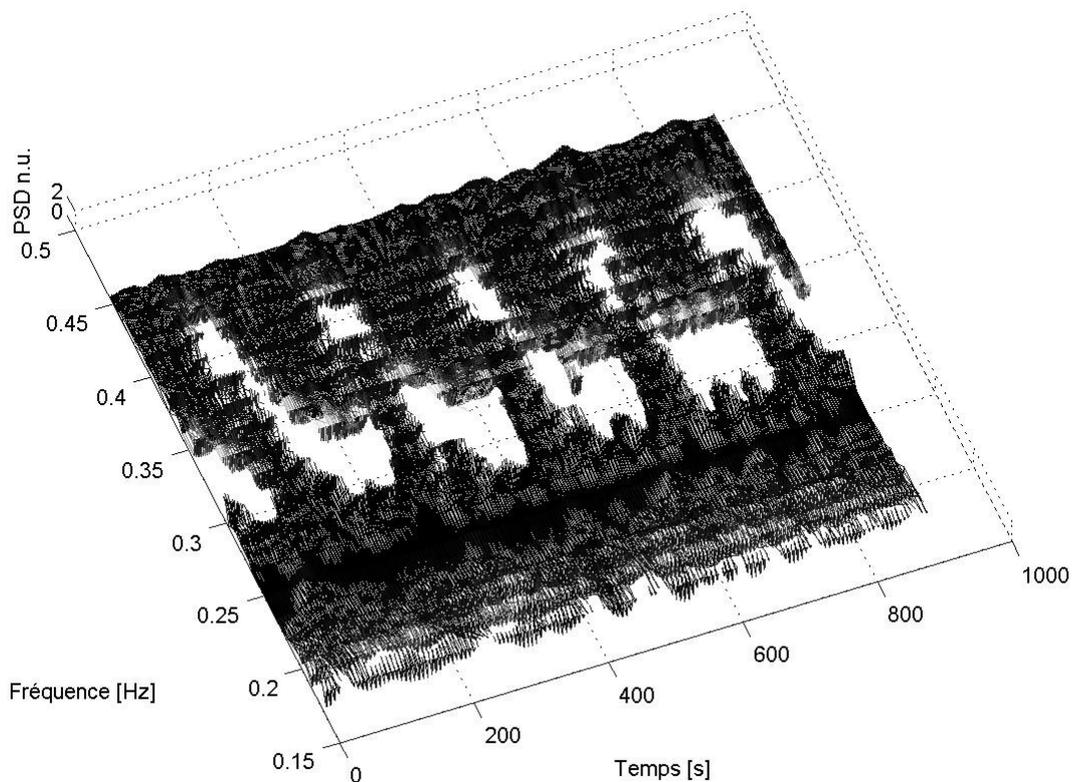


Figure III.2.3 : Distribution en temps et en fréquence de la densité de puissance spectrale des intervalles RR pendant une période d'observation typique. Les cinq périodes de stimulation sont : (80-140)s ; (250-310)s ; (430-490)s ; (600-660)s ; (780-840)s. L'axe z a été coupé à la valeur de 2, en unités normalisées, pour améliorer la visibilité des régions de la distribution pour lesquelles de fortes valeurs de densité de puissance spectrale apparaissent. Dans cette figure, les fortes valeurs de densité de puissance spectrale sont en blanc. Pendant les stimulations, ces fortes valeurs de densité se déplacent vers les hautes fréquences.

L'index de la balance sympathovagale a augmenté dans tous les cas, excepté pour 5a et 8. Cela indique une relative augmentation de l'activité sympathique comparée à la modification relative de l'activité parasympathique (Tableau III.2.2). Cela a été confirmé en comparant la densité de puissance spectrale des composantes basses et hautes fréquences pendant les périodes « contrôles » et de stimulation. A l'exception des cas 5a et 8, la densité de puissance spectrale de la composante basse fréquence était augmentée alors que celle de la composante haute fréquence était diminuée.

Tableau III.2.2: Valeurs de la balance sympathovagale et rapports de puissances spectrales des bandes basses et hautes fréquences pendant les périodes contrôles et de stimulations.

Patient	Balance sympathovagale		Stimulation/Contrôle	
	Contrôle	Stimulation	LF	HF
1	0,46	0,85	1,43	0,77
2	0,29	0,44	1,31	0,9
3	0,32	0,5	1,39	0,88
4	0,29	0,52	1,54	0,86
5a	0,64	0,52	0,84	1,03
5b	0,94	1,63	1,23	0,71
6	0,43	0,64	1,30	0,86
7	0,46	0,53	1,11	0,95
8	1,15	0,72	0,87	1,14
9	0,16	0,42	2,17	0,85
10	0,99	1,93	1,33	0,67

La valeur de référence pour chacun des rapports LF/HF et contrôle/stimulation est de 1. Pour tous les patients, excepté le numéro 8, les valeurs de la balance sympathovagale et de la densité de puissance spectrale de la bande des basses fréquences étaient augmentées pendant les stimulations alors que les densités de puissance spectrale dans la bande haute fréquence étaient diminuées.

II.1.4 – Analyse de la fréquence principale de la bande haute fréquence

Nous avons remarqué, dans tous les cas, une augmentation de la fréquence principale de la bande haute fréquence de la fonctions des intervalles RR pendant la stimulation (Tableau III.2.3).

Tableau III.2.3: Rapports entre fréquence respiratoire et fréquence principale de la bande haute fréquence pour les périodes de contrôles et de stimulation.

Patient	Stimulation/Contrôle		Respiration/Bande HF	
	Respiration (%)	Bande HF (%)	Contrôle (%)	Stimulation (%)
1	120	131	104	95
2	129	130	101	99
3	109	109	100	100
4	119	119	100	100
5	125	124	100	100
6	138	139	103	102
7	109	107	101	103
8	117	115	104	106
9	112	112	100	100
10	108	108	108	108

Dans tous les cas, les rapports de la fréquence respiratoire sur la fréquence principale étaient autour de 100, n'indiquant aucune différence de fréquence entre les périodes contrôles et de stimulations. D'autre part, la fréquence respiratoire et la fréquence principale de la bande haute fréquence étaient augmentées pendant la stimulation de 8 à 40%.

Nous avons créé un graphique de la puissance spectrale en fonction de la fréquence principale de la bande haute fréquence, consistant en un extrait de sept minutes d'enregistrement du second patient présentant deux stimulations (Figure III.2.4).

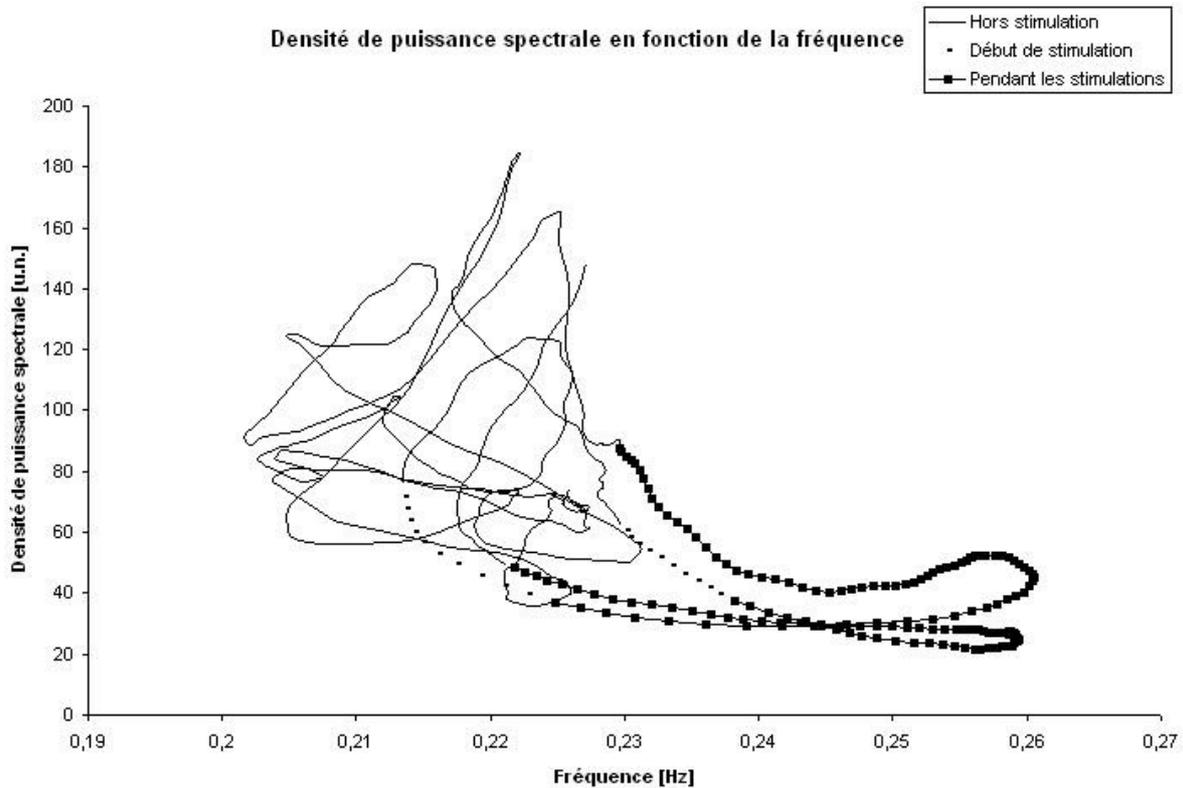


Figure III.2.4 : Variations de la densité de puissance spectrale comme une fonction de la fréquence principale de la bande haute fréquence d'un enregistrement de 7 minutes ayant deux stimulations extrait du patient 2. Les périodes de contrôles et de stimulations sont séparées par un retour rapide à un état normal lorsque la stimulation s'arrête.

Les rapports entre fréquence respiratoire et fréquence principale de la bande haute fréquence pendant les périodes « contrôles » et pendant les stimulations sont présentés dans le Tableau III.2.3.

L'évaluation statistique par le test de Wilcoxon a montré que les rapports des fréquences respiratoire et de la bande haute fréquence n'étaient pas significativement différents pendant la stimulation comparé à l'état de référence ($P \leq 0.77$). Durant l'état de référence, les rapports étaient proches de 1, signifiant l'égalité effective entre la fréquence respiratoire et la fréquence principale de la bande haute fréquence. Pendant la stimulation, nous n'avons pas observé de variations significatives, la fréquence respiratoire et la fréquence principale de la bande haute fréquence n'étaient pas significativement différents.

II.1.5 – Différence de phases instantanées entre la bande haute fréquence et la respiration

Nous avons calculé les phases instantanées à partir de l'angle de la fonction d'Hilbert pour la respiration ainsi que pour le signal des intervalles RR afin de suivre la synchronisation cardiorespiratoire pendant la stimulation. La différence entre les deux fonctions nous donne le découplage instantané. La stimulation crée un découplage modéré entre la respiration et la variabilité cardiaque. Cela devient évident à partir de deux observations (Figure III.2.5) :

- La différence de phases instantanées entre les deux fréquences apparaît pendant la stimulation vagale.
- Le rapport des amplitudes normalisées de chaque signal est modifié par rapport aux périodes « contrôles ».

Nous avons observé un découplage (Tableau III.2.4), apparaissant uniquement pendant la stimulation et dépendant des paramètres de stimulations appliqués (Tableau II.1.1). Pour certains cas, le degré de découplage n'était pas constant et semble être en lien avec les heures d'enregistrement, et est donc probablement du aux stades de sommeil.

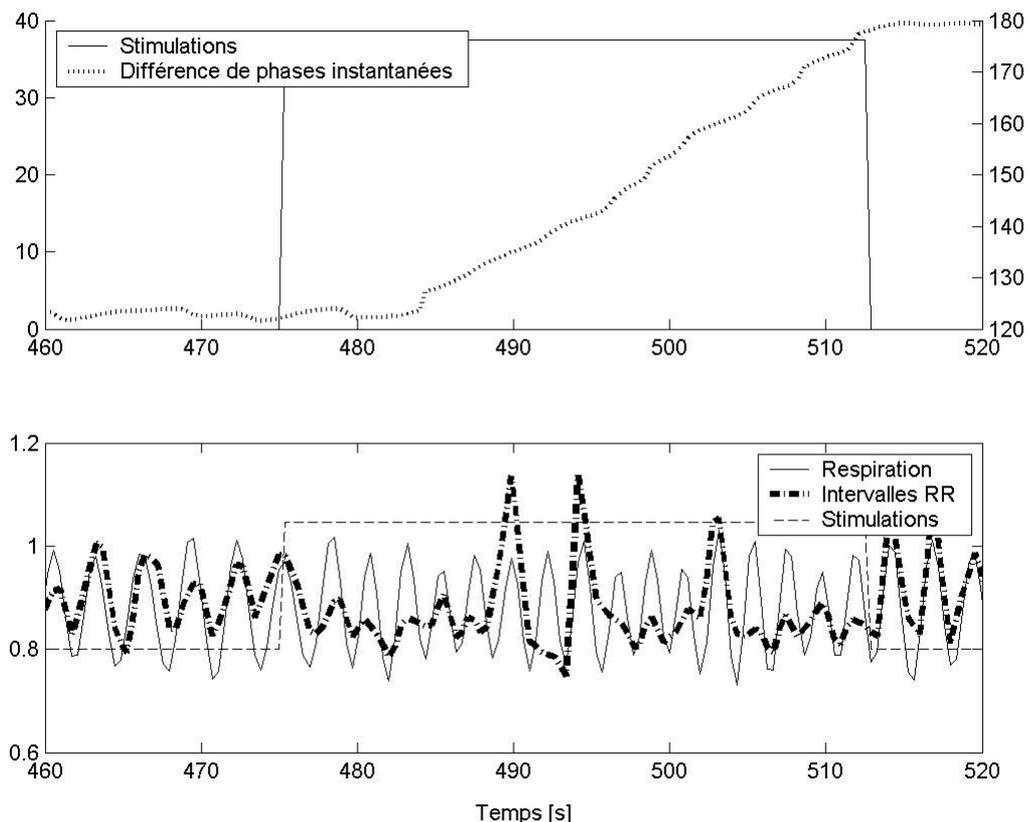


Figure III.2.5 : Évolution de la différence des phases instantanées et amplitude respiratoire et des intervalles RR pendant une stimulation. La différence de phases instantanées augmentaient pendant la stimulation vagale. Le graphique du dessous montre une différence de variations entre le rythme cardiaque et l'amplitude respiratoire pendant les périodes de stimulation et de non stimulation.

Tableau III.2.4: Moyennes et écart-types de l'augmentation de la différence de phases instantanées entre les signaux de respiration et des intervalles RR pendant les périodes contrôles et pendant les stimulations.

Patient	Contrôle		Stimulation		Variation (%)
	Moyenne (rad)	Écart type (rad)	Moyenne (rad)	Écart type (rad)	
1	0,01	0	0,02	0,03	100
2	0,06	0,03	0,28	0,1	366,6*
3	0,07	0,03	0,12	0,12	71,4*
4	0,2	0,06	0,33	0,02	65*
5a	0,03	0,01	0,06	0,03	100*
5b	0,11	0,07	0,36	0,03	227,3*
6	0,08	0,02	0,37	0,06	362,5*
7	0,03	0,04	0,06	0,05	100
8	0,19	0,06	0,23	0,09	21
9	0	0,03	0	0,01	0
10	0	0,08	0	0,1	0

Pour tous les cas, excepté les cas 4, 5b et 8, les moyennes de différence de phases instantanées étaient autour de zéro pendant les périodes contrôles. * indique que, pendant les périodes de stimulations, une augmentation significative des phases instantanées a pu être constatée par rapport aux valeurs observées pendant les périodes de références. Pour les cas 1, 7, 8, 9 et 10 ces augmentations n'étaient pas significatives, au seuil de $p < 0.05$.

II.1.6 – Discussion sur les résultats de la méthode spectrale

Nos résultats démontrent que l'utilisation de la stimulation vagale, dans le cadre du traitement des épilepsies pharmaco-résistantes chez l'homme a des effets secondaires sur la variabilité du rythme cardiaque. La stimulation modifie la distribution des intervalles RR, augmente la fréquence principale et diminue la densité de puissance spectrale de la bande haute fréquence, qui, en conséquence, modifie la balance sympathovagale. Elle crée également un découplage des interactions cardiorespiratoires se terminant avec l'arrêt de la stimulation.

Pour huit patients sur les dix étudiés, nous avons remarqué une différence significative dans les distributions des intervalles RR entre les périodes « contrôles » et de stimulations. Pour les six premiers enfants, la durée d'une stimulation était deux fois plus courte que le temps entre deux stimulations. Cette durée de stimulation n'était peut être pas assez longue pour obtenir un nombre de valeurs suffisant pour obtenir une distribution fréquentielle significative. D'autre part, nous avons pu observer une modification du rythme des intervalles RR pendant la stimulation. Frei et Osorio [Frei, 2001] ont décrit des résultats similaires en se basant sur l'analyse du rythme instantané. Par conséquent, nous suggérons que la stimulation du nerf vague, suivant ses paramètres, modifie les intervalles RR. Pour le dixième patient, les résultats n'étaient pas significativement différents entre les périodes « contrôles » et de stimulation. Cela peut tout d'abord être expliqué par les paramètres de stimulation car les durées de stimulations et de pauses entre stimulations étaient équivalentes. Ensuite, ce patient était traité par clobazam, qui est également

utilisé dans le traitement de l'anxiété. Ce traitement peut avoir influencé le système nerveux autonome de façon à ce qu'il devienne moins sensible aux effets de la stimulation vagale et, par conséquent, supprimé partiellement la différence de distribution des intervalles RR entre les deux états. De plus, la balance sympathovagale était plus élevée que pour les autres patients.

Dans tous les cas, nous avons observé une augmentation significative de la fréquence principale de la bande haute fréquence. La restriction à la bande haute fréquence classiquement étudiée, entre 0.15 et 0.4 Hz, peut expliquer pourquoi l'effet de la stimulation vagale sur la densité de puissance spectrale n'avait été décrit que chez l'adulte [Kamath, 1992 ; Galli, 2003]. Ces études ont utilisé une approche d'intégration globale sur de longues périodes d'observations contenant de nombreuses stimulations et périodes de pauses, conduisant alors à des résultats différents des nôtres. En conclusion, un effet général à long terme de la stimulation vagale a été observé alors que nous avons différencié les périodes sans et avec stimulation afin de déterminer les modifications immédiates créées par la stimulation. Les auteurs de ces études ont remarqué que la puissance spectrale de la composante haute fréquence diminuait pendant la nuit, ce qui peut être expliqué, après nos travaux, par les modifications engendrées par la stimulation vagale. La densité de puissance spectrale était diminuée pendant la stimulation alors qu'elle restait inchangée lors des périodes sans stimulations. De plus, nous avons à prendre en compte que leurs patients étaient plus âgés que les nôtres et que nos paramètres de stimulation étaient différents des leurs. De multiples études, basées sur les mêmes paramètres de stimulation que ceux de notre étude, n'ont démontré aucun effet de la stimulation sur la variabilité cardiaque. Banzett *et al.* [Banzett, 1999] n'ont rapporté aucun effet de la stimulation vagale sur le rythme cardiaque moyen, l'intervalle P-R, ou sur les pressions systolique et diastolique. Tatum *et al.* [Tatum, 1999] n'ont quant à eux rapporté aucune arythmie, ni même de bradycardie ou d'asystolie. Binks *et al.* [Binks, 2001] n'ont également rapporté aucun effet sur la pression artérielle ou l'électrocardiogramme et ont remarqué que les intervalles P-R et S-T n'avaient pas été modifiés par la stimulation vagale. Toutes ces études ont comparé des données moyennées de l'état de référence ainsi que de la stimulation, au lieu d'évaluer des variations de courtes durées par comparaison directe de l'état de référence avec des périodes de stimulation. Cette observation devrait expliquer pourquoi ces études n'ont pas réussi à démontrer un effet de la stimulation vagale sur le cœur. Comme la stimulation vagale est normalement appliquée pour, au mieux, une durée équivalente à un tiers de la durée de la période sans stimulation, la mise en commun des données issues des périodes de référence et des périodes de stimulations peut aisément masquer les effets transitoires de la stimulation vagale, et menant alors à des résultats faux négatifs.

Nos résultats ont clairement montré une augmentation de la fréquence principale de la bande haute fréquence pendant la stimulation, avec une diminution de la densité de puissance spectrale, résultant en une modification de l'index de la balance sympathovagale. Ces résultats sont similaires à ceux de Galli *et al.* [Galli, 2003] qui ont observé une réduction significative de la densité de puissance spectrale de la composante haute fréquence pendant la nuit après une longue période de stimulations. Si l'on suppose que la stimulation vagale peut également agir comme un facteur de stress dépendant des paramètres de stimulation choisis, la réponse devrait alors être un accroissement de l'activité du système nerveux sympathique en réaction à une stimulation du nerf vague ressemblant à une menace, correspondant à une baisse de la puissance spectrale de composante haute fréquence. D'autre part, nous avons observé que ce n'était pas le cas pour le cinquième patient. La densité de puissance spectrale de la bande haute fréquence a augmenté pendant les stimulations, conduisant à une diminution de l'index de la balance sympathovagale, correspondant à une baisse d'activation des afférences sympathique [Camm, 1996]. Cela est peut être en relation avec la fréquence de stimulation à 20 Hz utilisée par rapport à la fréquence à 30 Hz employée dans le cas des autres enfants. D'autre part, nous avons démontré, en utilisant

l'expression de la protéine c-fos comme un marqueur de l'activation neuronale, que les variations de fréquence de stimulations étaient à l'origine de l'expression bilatérale de ce marqueur dans le tronc cérébral [Osharina, 2006]. Cela donne une base structurale pour les différents effets cardiaques observés dépendant de la fréquence de stimulation. De prochaines études, incluant un modèle animal, devraient fournir des informations complémentaires concernant les effets de paramètres de stimulation spécifiques sur le système cardio-vasculaire.

L'étude des phases instantanées ainsi que de l'amplitude normalisée a montré un découplage temporaire pendant la stimulation vagale, avec une forte augmentation de la différence des phases instantanées. Ces résultats sont également en lien avec les paramètres de stimulation utilisés car nous n'avons pas observé de différences significatives entre l'état normal et pendant la stimulation pour les premier, sixième, septième, huitième, neuvième et dixième patients, pour lesquels des paramètres légèrement différents étaient appliqués. Lotric et Stefanovska [Lotric, 2000] ont également remarqué des modifications dans la synchronisation cardiorespiratoire causées par la stimulation vagale. Cette étude a été menée avec des patients au repos et donc probablement éveillé, ce qui pourrait conduire à des résultats différents pour des patients endormis.

Nos résultats suggèrent que durant le sommeil il existe un fort couplage cardiorespiratoire altéré par la stimulation vagale. Pour les cinquième et septième patients, par exemple, la stimulation vagale a induit de multiples effets dépendants des paramètres appliqués. Par conséquent, nous pouvons affirmer qu'il existe différents effets de la stimulation du nerf vague, comme les effets sur la respiration et sur le rythme cardiaque, et qu'il y a des liens entre les deux. Cela est à rapprocher du concept actuel du système commun du tronc cérébral (Common Brainstem System : CBS) dans la formation réticulaire (Reticular Formation : RF) dans la partie inférieure du tronc cérébral et son organisation fonctionnelle. Vandenhouten *et al.* [Vandenhouten, 2000] ont utilisé un modèle animal pour montrer que le changement d'état du CBS, dû à une interaction transitoire avec les structures cérébrales supérieures, crée un affaiblissement de l'interaction entre les systèmes cardiovasculaires et respiratoires. Cela est en rapport avec nos résultats démontrant un découplage similaire entre ces sous-systèmes à cause de la stimulation vagale.

De plus, la présence du bloc anodique est à prendre en compte car il empêche, de façon temporaire, toute stimulation de la partie périphérique des fibres nerveuses efférentes. Ainsi, l'effet de la stimulation vagale sur le rythme cardiaque peut s'expliquer par la dispersion du signal dans le tronc cérébral et le long des fibres vagales afférentes. Mais, nous avons également à prendre en compte que ce bloc transitoire doit intervenir avec les fonctions biologiques. La présence du bloc anodique, pendant la stimulation, peut être vue comme une vagotomie gauche transitoire. Il n'existe à ce sujet aucune information concernant l'impact d'un blocage unilatéral transitoire du nerf vague, lors de la stimulation, sur les fonctions des différents organes cibles innervées par ce nerf. Les informations afférentes des fonctions respiratoires, cardiaques et digestives sont probablement également modifiées pendant la stimulation vagale. L'évaluation des conséquences physiologiques transitoires dû au bloc anodique et au manque d'informations physiologiques afférentes est un procédé complexe et devrait être présenté dans une prochaine étude.

Notre étude montre enfin que la limite supérieure de la bande haute fréquence communément employée devrait être augmentée à 0.6 Hz, au moins pour les études concernant des enfants. La distribution temporelle des fréquences présentée dans la figure III.2.3 montre clairement qu'une limite à 0.4 Hz n'aurait pu permettre d'observer les modifications de la densité de puissance spectrale. Les modifications observées dans cette bande de fréquence sont clairement en relation avec la respiration et sont généralement considérées comme un indicateur de l'activité parasympathique. Par conséquent, nous suggérons une extension de la bande haute fréquence basée sur la fréquence respiratoire. Cela permettrait de suivre la dynamique de la densité de puissance spectrale comme une mesure de l'activité parasympathique.

Nous proposons qu'une étude complète de la variabilité du rythme cardiaque doive inclure l'observation des phases instantanées en même temps que le rapport des densités de puissance spectrale LF/HF. En mesurant cela en parallèle à l'index de la balance sympathovagale, des données sur l'évolution du couplage cardiorespiratoire pourront être obtenues. Cette information additionnelle pourra être utilisée comme une alerte pour les risques respiratoires. Kollai et Mizsei [Kollai, 1990] avaient d'ailleurs proposé d'utiliser les fluctuations respiratoires des intervalles RR comme un index de l'activité parasympathique efférent.

En conclusion, nous avons démontré que la stimulation vagale affecte la variabilité du rythme cardiaque en augmentant la fréquence principale de la bande haute fréquence, de la même façon qu'elle augmente la fréquence respiratoire, ainsi qu'en diminuant l'activité du système nerveux parasympathique lorsque le patient est stimulé à 30 Hz, et enfin en créant un découplage cardiorespiratoire disparaissant à l'arrêt de la stimulation.

II.2 – Observation par les méthodes géométrique et symbolique

Dans cette partie, nous présentons nos résultats concernant la méthode géométrique de Lorenz-Poincaré ainsi que notre méthode, utilisant une transformation symbolique des variations du rythme cardiaque pour la reconnaissance de cycles particuliers, appliquées sur les enfants implantés d'un stimulateur vagal. En parallèle au CRC, nous avons observé l'évolution du pourcentage des cycles représentés par la 10^e classe (4.0.3). En effet, suite à nos résultats sur les sujets de la base de données *Fantasia*, celle-ci pouvait être considérée comme étant la plus représentative de l'ensemble des cycles observés, avec un pourcentage moyen de 23% (Figure III.P.3).

II.2.1 – Résultat de l'étude de la longueur du modèle

Avant d'étudier en détail nos résultats suivant les paramètres de stimulations, nous avons évalué la longueur du modèle à considérer de façon à pouvoir appliquer correctement notre méthode. D'un point de vue global, c'est à dire en considérant un extrait, comprenant à la fois des périodes de stimulations et des périodes sans stimulation, la gamme de valeurs du taux d'entropie corrigé et normalisé est réduite ($NCCE_{\max} - NCCE_{\min} = 0.2$) pour des valeurs de l comprise entre 4 et 10 (Figure III.2.6 – a). Sur l'ensemble des sujets étudiés, la longueur $l = 7$ est apparu comme la plus représentative des cycles et a donc été considéré pour le reste de l'étude des enfants implantés d'un stimulateur.

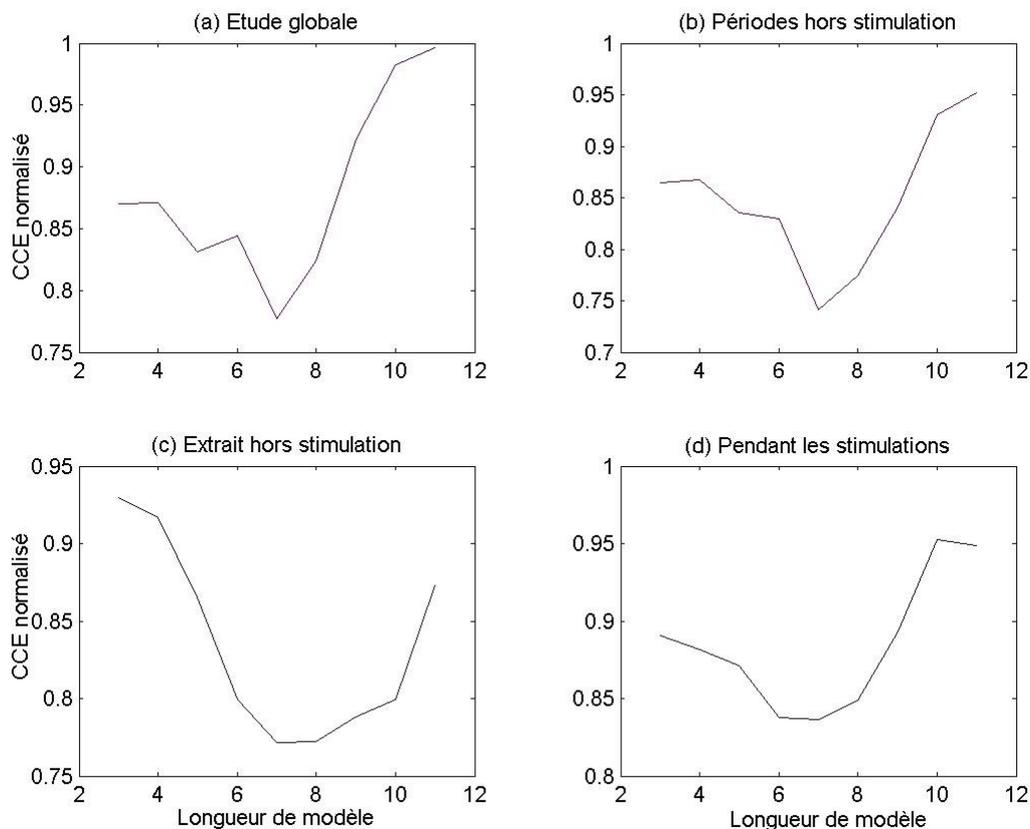


Figure III.2.6 : Etude du taux d'entropie normalisé et corrigé selon les périodes étudiées. Nous pouvons constater sur ces figures que la stimulation vagale n'implique pas de changement important de la longueur à considérer suivant les périodes étudiées. Mais, nous avons pu remarquer, comme ici sur la figure (d), correspondant au calcul du taux d'entropie pendant les stimulations, l'importance de la longueur $l = 6$. Sur les autres périodes étudiées, la longueur $l = 7$ apparaissait comme la plus représentative des valeurs observées. Par conséquent, nous avons considéré, pour le calcul du pourcentage du CRC, une longueur de modèle de $l = 6$ pour l'étude des périodes de fonctionnement du stimulateur vagal, et de $l = 7$ pour l'étude des périodes d'arrêt du stimulateur.

II.2.2 – Index géométriques et CRC

De la même façon que pour les cas adultes pour la comparaison des résultats issus des différentes méthodes, nous avons évalué les pourcentages d'invariabilités dans les enregistrements de ces enfants. Sur l'ensemble des enfants étudiés, nous avons obtenu 1.5 ± 2.2 % d'intervalles RR successifs inchangés. Comparé aux résultats obtenus chez les adultes de la base de données Fantasia, 5.9 ± 4.0 %, la valeur moyenne issue des enfants stimulés n'était pas différente. Toutefois, la valeur maximale du pourcentage d'invariabilités observée chez un enfant était de 8%, qui peut être en lien avec les paramètres de stimulation qui lui était appliqués (65 secondes de stimulation; 65 secondes d'arrêt). Le faible pourcentage d'invariabilités ainsi calculé, nous a permis d'appliquer nos méthodes et d'en obtenir des résultats fiables. Ceux-ci sont présentés dans les tableaux III.2.5 et III.2.6. Nous avons pu observer, entre les états d'arrêt et de marche du stimulateur vagal, une baisse des index L et T, qui a eu pour conséquence une diminution de l'index lié à l'activité vagale. Mais pour ces trois index, aucune des variations n'était statistiquement significative. En ce qui concerne

les résultats issus du pourcentage du CRC, seuls les groupes 1 et 4, correspondant à des paramètres de stimulation (35; 175) et (65; 65), ont montré des moyennes significativement réduites. Les sujets du groupe 2 ont montré une baisse de la valeur moyenne et mais l'écart type ne permettait pas de démontrer une modification par la stimulation vagale. Les sujets du groupe 3 ont, contrairement aux autres, montré une augmentation du pourcentage du CRC, mais non significative.

Tableau III.2.5: Valeurs des index L, T, CVI et du pourcentage du CRC selon les groupes de stimulations considérés pendant les périodes d'arrêt du stimulateur.

Groupes	L	T	CVI	% CRC
1 (35; 175)	141.3 ± 183.2	124.5 ± 190.2	4.0 ± 0.5	97.9 ± 2.3
2 (60; 105)	35.1 ± 16.1	26.3 ± 17.7	2.8 ± 0.5	96.3 ± 2.6
3 (65; 170)	63.2 ± 30.6	44.3 ± 18.3	3.4 ± 0.4	92.4 ± 6.2
4 (65; 65)	155.4 ± 299.6	112.8 ± 227.5	3.9 ± 0.6	92.9 ± 4.2

Tableau III.2.6: Valeurs des index L, T, CVI et du pourcentage du CRC selon les groupes de stimulations considérés pendant les périodes de fonctionnement du stimulateur.

Groupes	L	T	CVI	% CRC
1 (35; 175)	114.4 ± 71.9	97.6 ± 54.2	3.9 ± 0.5	92.2 ± 3.9*
2 (60; 105)	29.7 ± 8.2	18.3 ± 8.7	2.7 ± 0.3	92.5 ± 4.8
3 (65; 170)	48.1 ± 11.3	40.0 ± 15.6	3.2 ± 0.3	95.5 ± 2.6
4 (65; 65)	106.8 ± 59.1	77.8 ± 48.5	3.8 ± 0.5	90.2 ± 4.2*

*: significativement différent, selon le test anova à $p < 0.01$, entre les états d'arrêt et de marche du stimulateur.

II.2.3 – Discussion

Tout d'abord, à l'aide de l'étude du taux d'entropie normalisé et corrigé, nous avons relevé que la longueur l du modèle à considérer était différente selon l'état de marche ou d'arrêt de la stimulation. En dehors des stimulations, la longueur du modèle était équivalente à celle estimée pour les cas adultes, c'est à dire $l = 7$. Lors des stimulations, on a observé une modification de cette longueur à $l = 6$. Ensuite, cette étude a montré que, suivant les paramètres de stimulation vagale appliqués, les index L, T, CVI et CRC étaient différemment modifiés. Ainsi, pour tous les couples de paramètres des stimulations, les moyennes des index L et T étaient réduites, quelques soient les durées de stimulation ou des pauses entre stimulations, mais ces variations n'étaient pas significatives. Par conséquent, nous avons pu observer une diminution des moyennes des CVI, mais qui n'étaient pas significatives non plus. En ce qui concerne le pourcentage du CRC, celui-ci était diminué pour tous les groupes, excepté le troisième. Seuls les premier et quatrième groupes, correspondant respectivement aux couples de paramètres (35; 175) et (65; 65), ont montré une diminution significative du pourcentage au seuil de $p < 0.01$ selon l'Anova.

Tout d'abord, la modification de la longueur du modèle pendant la stimulation peut être attribuée à l'augmentation de la fréquence respiratoire. En effet, nous avons observé dans notre laboratoire une augmentation de cette fréquence pendant la stimulation vagale [Héberlé, 2002].

Cette constatation a été complétée plus tard par notre analyse spectrale du rythme cardiaque démontrant le déplacement de la bande des hautes fréquences, relative à l'arythmie respiratoire sinusale (Chapitre 3, II.1.d). En complément de ces observations, nous avons remarqué qu'en relation avec cette augmentation de la fréquence respiratoire, la pause respiratoire, entre expiration et inspiration, disparaissait pendant la stimulation vagale [Zaaimi, 2005]. La disparition de la pause respiratoire implique que le cycle respiratoire se traduit par un signal plus sinusoïdal. Nous pouvons alors observer une plus grande symétrie entre les phases d'accélération et de ralentissements du rythme cardiaque et donc des pourcentages équivalents entre les variations négatives et positives du rythme. Cette symétrie se traduit donc par une augmentation du taux d'entropie associé à l'égalité entre les augmentations et ralentissement du rythme cardiaque et par conséquent à une plus grande importance des longueurs paires, et donc à la valeur de $l = 6$.

Développée dans le cadre d'applications météorologiques pour obtenir des représentations dynamiques, la représentation de Lorenz [Lorenz, 1963], appelée aussi représentation de Poincaré, est appliquée en électrocardiographie depuis plusieurs années [Woo, 1992; Brouwer 1996; Kamen, 1996; Toichi, 1997; Brennan, 2001; Carrasco, 2001; Ronkainen, 2006]. Diverses études ont rapporté des modifications des index extraits de cette représentation sous l'influence de neuromédiateurs du système nerveux (atropine, propranolol, scopolamine) [Kamen, 1996; Toichi, 1997]. Également, cette technique a déjà démontré son efficacité pour la détection d'événements épileptiques [Ansakorpi, 2003]. Cependant, peu de travaux ont été réalisés avec cette technique sur la recherche de modifications de la variabilité cardiaque par la stimulation vagale. Sur ce sujet, Ronkainen *et al.* [Ronkainen, 2006] rapportent les résultats d'une étude d'un an de patients épileptiques implantés d'un stimulateur vagal. Leur étude a employé à la fois les index L et T de la représentation géométrique et les composantes VLF, LF et HF obtenues à l'aide de la méthode spectrale appliquée sur les intervalles RR. Cette étude a démontré des variabilités plus faibles du rythme cardiaque chez des patients épileptiques que chez des individus sains servant de références. Par rapport aux valeurs de références obtenues sur les sujets sains, les index L et T étaient significativement réduits que ce soit avant ou un an après l'implantation du stimulateur. Les auteurs en ont alors conclu que l'épilepsie réfractaire réduit la variabilité cardiaque et que la stimulation vagale à long terme n'a pas d'effets remarquables sur le contrôle autonome du cœur. D'autre part, comme la stimulation vagale a réduit la fréquence des crises d'environ 50% chez la majorité des sujets de leur étude, ils suggèrent donc que la réduction de la variabilité cardiaque est associée avec l'épilepsie en elle-même plutôt qu'avec la récurrence des crises. Toutefois, cette observation ne peut être comparée à nos résultats puisque les méthodes utilisées pour cette étude ont été appliquées selon une approche globale, ne tenant pas compte de la différence d'état de marche ou d'arrêt du stimulateur.

En parallèle à nos précédentes observations faites sur la variabilité cardiaque sous l'influence de la stimulation vagale à l'aide de l'analyse spectrale (Chapitre 3 – II.1), nous pouvons donc confirmer que celle-ci modifie l'activité cardiaque. L'effet principalement observé, bien que non significatif, est une réduction des index L et T, impliquant une baisse de l'activité vagale, mesurée par le CVI. La diminution des valeurs de L et T traduit une variabilité plus réduite de la durée des intervalles RR. Ces variations étant en lien, par la RSA, à la synchronisation entre le rythme cardiaque et la respiration, la diminution de la variabilité de la durée des intervalles RR est alors en lien avec les travaux, réalisés dans notre laboratoire, démontrant une augmentation de la fréquence respiratoire chez des enfants traités par la VNS [Héberlé, 2002; Zaaimi, 2005].

A l'aide de l'algorithme développée dans notre laboratoire, nous avons observé une baisse du pourcentage de la coordination cardiorespiratoire. Selon les différents paramètres de stimulation appliqués sur nos sujets, le pourcentage du CRC était différemment modifié. Deux groupes n'ont pas montré de résultats significativement différents entre les états de marche et d'arrêt du

stimulateur vagal. Les groupes 2 et 3, correspondant respectivement aux couples de paramètres (60; 105) et (65; 170), n'ont pas permis de démontrer de variations significatives de notre index avec la stimulation. Cette observation peut-être liée aux faibles nombres de stimulations pour ces deux groupes, présentant chacun 6 stimulations, ne permettant alors pas d'estimer de façon fiable les modifications que peuvent entraîner les stimulations suivant ces paramètres. A l'opposé, les groupes 1 et 4 ont été étudiés sur de très grands nombres de stimulations et ont montré des diminutions significatives de la valeur moyenne du pourcentage du CRC pendant les stimulations. Ainsi, nous pouvons affirmer, en rapport avec la modification de la longueur des modèles à considérer, que la stimulation vagale a un effet sur le lien unissant les variations du rythme cardiaque et la respiration. Notre hypothèse apparaît d'ailleurs en lien avec les différents effets secondaires apparaissant lors des stimulations qui ont été rapportés par de nombreuses études. Bien que la stimulation vagale soit un traitement efficace de l'épilepsie, les patients décrivent un enrouement, de la toux, ainsi que des douleurs pendant les stimulations [Kamath, 1992 ; Handforth, 1998 ; Malow-1 & 2, 2000 ; Heberlé, 2002 ; Galli, 2003 ; Tecoma, 2006 ; Schachter, 2006]. Également, il a été rapporté, dans certains cas, des sensations d'insuffisance respiratoire ainsi que des baisses de pressions partielles en gaz carbonique dans le sang artériel (hypocapnies) [Héberlé, 2002 ; Holmes, 2003]. Ces hypocapnies entraînent une baisse de la ventilation alvéolaire par l'absence des stimuli sur les systèmes de régulation. Ces modifications respiratoires peuvent être interprétées comme la manifestation de la baisse du pourcentage du CRC. Une recherche approfondie des cycles, apparaissant ou disparaissant lors des stimulations, permettrait d'identifier ceux liés à ces troubles respiratoires. La baisse du CRC pourrait donc s'expliquer par des modifications dans l'histogramme des cycles, relatif à une longueur de modèle fixée. A l'opposé, l'accroissement du pourcentage inverse du CRC, $100 - \text{CRC}$, serait dû à de faibles augmentations des occurrences des cycles non considérées pour le calcul du CRC.

Toutes ces remarques doivent toutefois être interprétées selon les différents traitements pharmacologiques des enfants étudiés. En effet, certaines molécules peuvent avoir des effets sur la respiration. Parmi ceux composant les traitements des enfants implantés par un stimulateur vagal, seuls le clobazam et le clonazépam peuvent avoir des effets sur la respiration. Ces traitements ont été appliqués à 2 enfants, traités avec les paramètres de stimulation (35; 175), pour le clobazam et un enfant, traité avec les paramètres de stimulation (65; 170), pour le clonazépam. Les enfants, dont le couple de paramètres de stimulation était (35; 175), étant dans un groupe dont des modifications du pourcentage du CRC étaient observables, nous pouvons donc en déduire que le traitement par le clobazam n'affectait pas nos résultats. En ce qui concerne le clonazépam, nos résultats et le faible nombre de périodes de stimulations qui ont pu être analysées ne permettaient pas de conclure sur l'incidence de ce traitement sur le contrôle cardiorespiratoire.

Nous avons donc apporté, en complément à nos observations des modifications cardiorespiratoires à l'aide de la méthode spectrale, des détails concernant le rythme cardiaque pendant la stimulation vagale. Les résolutions temporelles de la méthode géométrique, permettant de calculer les index de Toichi, et de la méthode que nous avons développée, basée sur un codage du rythme cardiaque, se sont montrées suffisantes pour étudier les variations cardiorespiratoires par le système nerveux sur des périodes durant entre 30 et 60 secondes sans prétraitement du signal. Ces méthodes peuvent donc être appliquées pour l'étude de variations rapides des activités du système nerveux central, telles que celles pouvant apparaître pendant les crises d'épilepsies.

III – Applications des méthodes géométrique et symbolique à la détection d'événements épileptiques

Après nos premières recherches concernant l'applicabilité d'autres méthodes que spectrales pour l'observation de variabilités cardiaques lors d'évènements transitoires, nous avons utilisé la méthode géométrique, dite de Lorenz-Poincaré (Chapitre 2, II.2), et la méthode symbolique que nous avons développée (Chapitre 2, III) sur des adultes épileptiques. Cette étude a eu pour but de démontrer la possibilité d'employer ces méthodes pour la détection d'événements cardiaques transitoires liés à des périodes de crises. Suite à ces premiers résultats, nous nous sommes intéressés à leur emploi dans le cadre de l'épilepsie en pédiatrie.

III.1 – Applicabilité chez l'adulte

Avant d'étudier les variations cardiorespiratoires chez les enfants épileptiques, nous nous sommes intéressés à l'applicabilité de nos méthodes géométrique et symbolique chez des cas d'adultes. Nous avons pour cela employé la base de données *Post Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy (PIHROPE)* de *Physionet.org*.

Avant d'appliquer nos méthodes sur ces sujets, nous avons étudié les pourcentages des variations des intervalles RR pendant les périodes ictales et non ictales (Tableau III.3.1). La connaissance de ce pourcentage nous permet de statuer sur l'applicabilité de nos méthodes dépendantes des variabilités du rythme cardiaque. En effet, celles ci sont très dépendantes de ce résultat. D'une part, les index issus de la représentation géométrique se révéleront inexacts du fait de la modélisation imparfaite du nuage des valeurs des intervalles RR par l'ellipse. D'autre part, pour notre méthode symbolique, le pourcentage d'invariabilités influencera fortement la reconnaissance des cycles normaux et affectera ainsi la valeur du pourcentage du CRC. Il nous faut donc définir une limite en dessous de laquelle ces deux méthodes, de la même façon que la méthode spectrale appliquée sur une courte période de tachogramme, ne pourront être considérées comme fiables.

Tableau III.3.1 : Pourcentage des variations d'intervalles RR des sujets de la base de données PIHROPE selon les états ictales ou non ictales

	Variations hors périodes ictales			Variations pendant les périodes ictales		
	Positives	Nulles	Négatives	Positives	Nulles	Négatives
Moyenne	46.2	10.7	43.0	37.6	20.7	39.8
Écart type	4.8	5.9	2.4	7.4	8.4	4.6

Nous avons pu observer une augmentation significative ($p < 0.01$) du pourcentage de variations des intervalles RR nulles pendant les périodes ictales

Concernant la base *PIHROPE*, en ne considérant que les périodes ne présentant pas de crises épileptiques, nous avons observé une moyenne de 10.7 ± 5.9 % d'invariabilités des intervalles RR. Les individus de la base de données *Fantasia* ont été enregistrés à 250 Hz et ont présenté un pourcentage d'invariabilités de 5.9 ± 4.0 %. En tenant compte du fait que les enregistrements de la base *PIRHOPE* ont été réalisés à la fréquence d'échantillonnage de 200 Hz et en supposant que ce pourcentage varie linéairement avec la fréquence, en comparant les résultats issus de chaque base recalculés par rapport à une fréquence donnée, nous obtenons, pour une fréquence de 200 Hz, 10.7 ± 5.9 % pour la base *PIRHOPE* et 7.4 ± 5.0 % pour la base *Fantasia*. Ces deux résultats démontrent

que, puisque nous avons obtenu des relations entre les différentes méthodes sur la base de données *Fantasia* pour une fréquence de 250 Hz, nous avons donc pu en conclure que ces méthodes, en raison des valeurs de pourcentage d'invariabilités sur la base de données *PIRHOPE* similaires à ceux de la base *Fantasia*, étaient applicables.

III.1.1 – Variabilité du tachogramme suivant les périodes ictales/interictales

A l'aide de l'Anova, nous avons comparé les pourcentages de variations positives, négatives et nulles observés pendant les périodes ictales et interictales. Les pourcentages étaient significativement différents entre les périodes ictales et interictales, en considérant $p < 0.01$, pour les variations positives et nulles. Nous avons d'ailleurs pu remarquer une forte augmentation du pourcentage des invariabilités, passant de 10.7 ± 5.9 % pendant les périodes interictales à 20.7 ± 8.4 % pendant les crises. A l'opposé, les pourcentages des variations négatives entre ces deux périodes n'ont pas varié significativement. Toutefois, le p calculé pour ces variations était faible ($p = 0.06$) (Figure III.3.1).

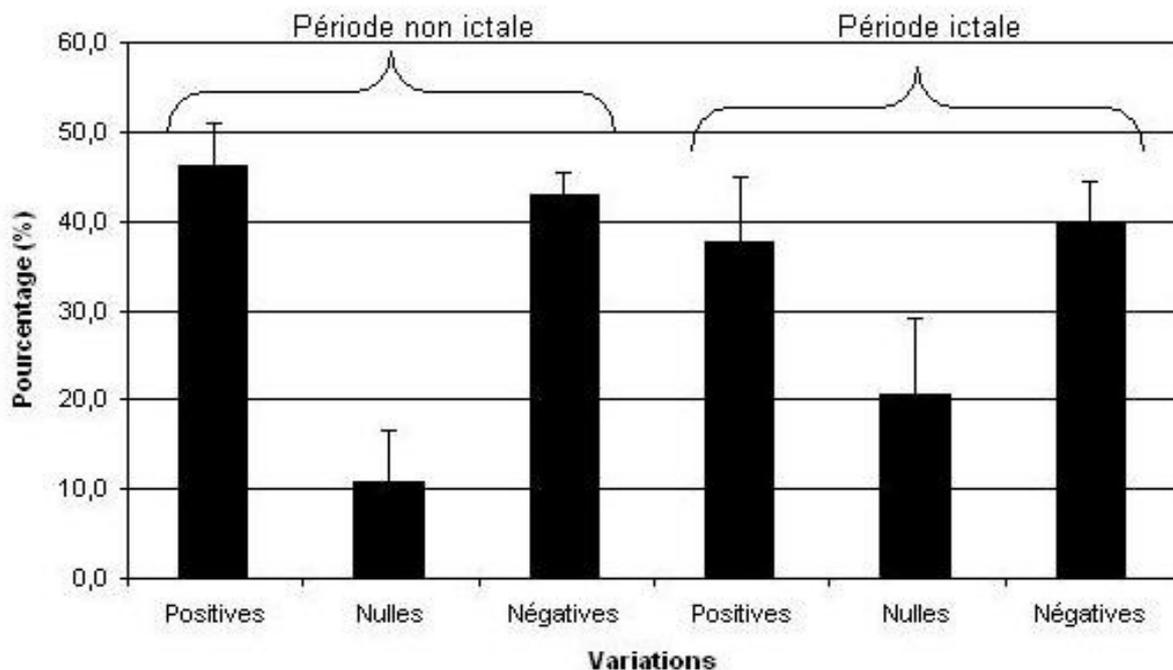


Figure III.3.1 : Variations positives, négatives et nulles selon les périodes ictales et non ictales. Nous avons pu constater une augmentation significative du pourcentage d'invariabilités durant les périodes ictales ainsi qu'une diminution significative du pourcentage de variations positives.

III.1.2 – Variations des index géométrique suivant les périodes ictales/interictales

En étudiant les index L, T et CVI, suivant que les périodes analysées soient ictales ou non, nous n'avons observé aucune différence significative au seuil de $p < 0.05$. Toutefois, en ce qui concerne l'index CSI, l'Anova a permis de montrer une augmentation significative de cet index pendant les périodes de crises, au seuil de $p < 0.05$, de 1.7 ± 0.6 pendant les périodes interictales à 3.4 ± 1.9 pendant les crises. (Figure III.3.2 et III.3.3)

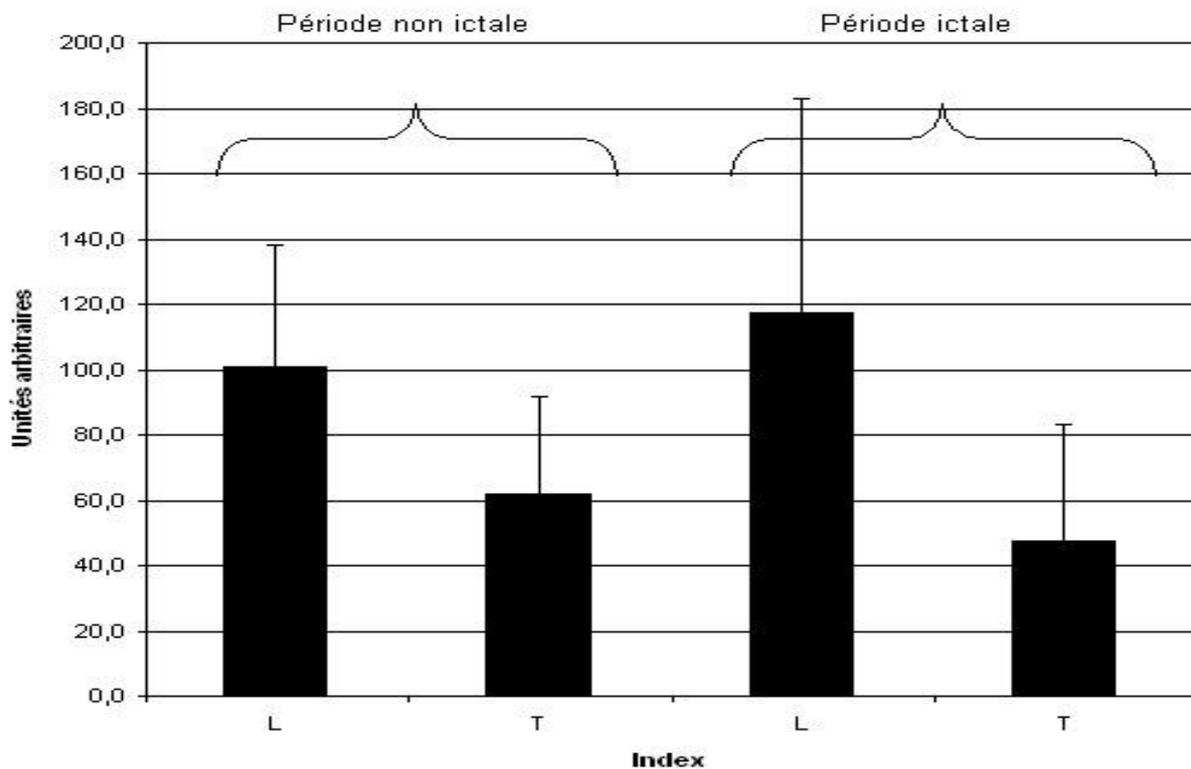


Figure III.3.2 : Index L et T selon les périodes ictales et non ictales. Aucune différence significative n'a été observée pour ces indices suivant les périodes analysées.

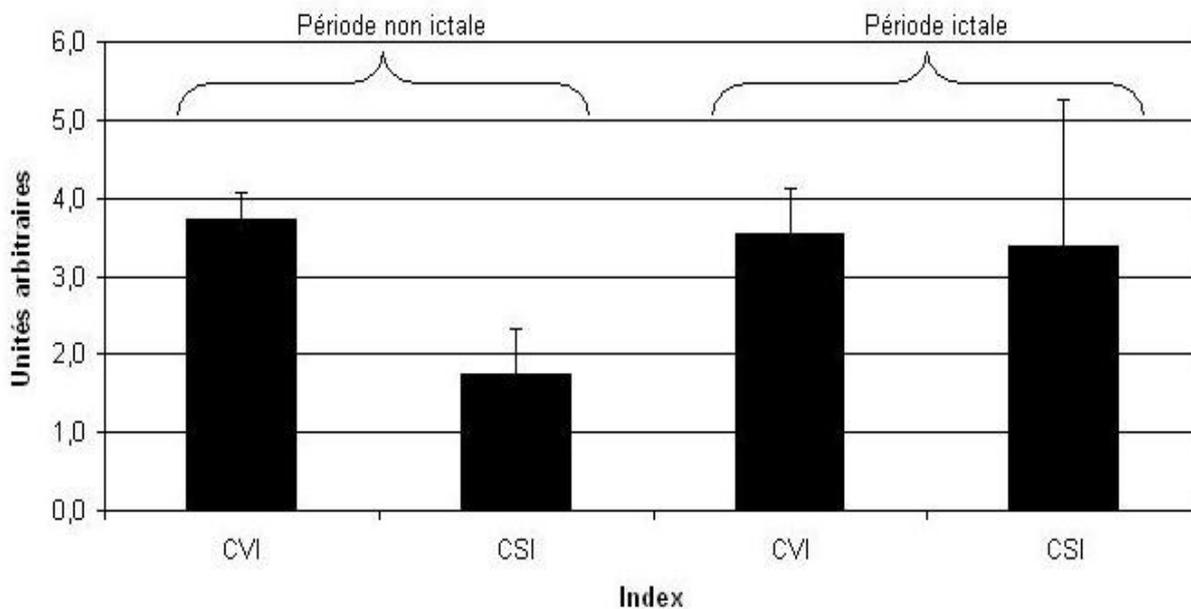


Figure III.3.3 : Index CVI et CSI selon les périodes ictales et non ictales. Pour l'index CVI, aucune différence significative n'a été observée, mais une augmentation significative du CSI a été constatée pendant les crises.

III.1.3 – Variation du CRC suivant les périodes ictales/interictales

Le pourcentage du CRC était significativement diminué pendant les crises d'épilepsie pour $p < 0.01$ passant de $86.9 \pm 9.1 \%$ à $59.4 \pm 18.4 \%$. (Figure III.3.4)

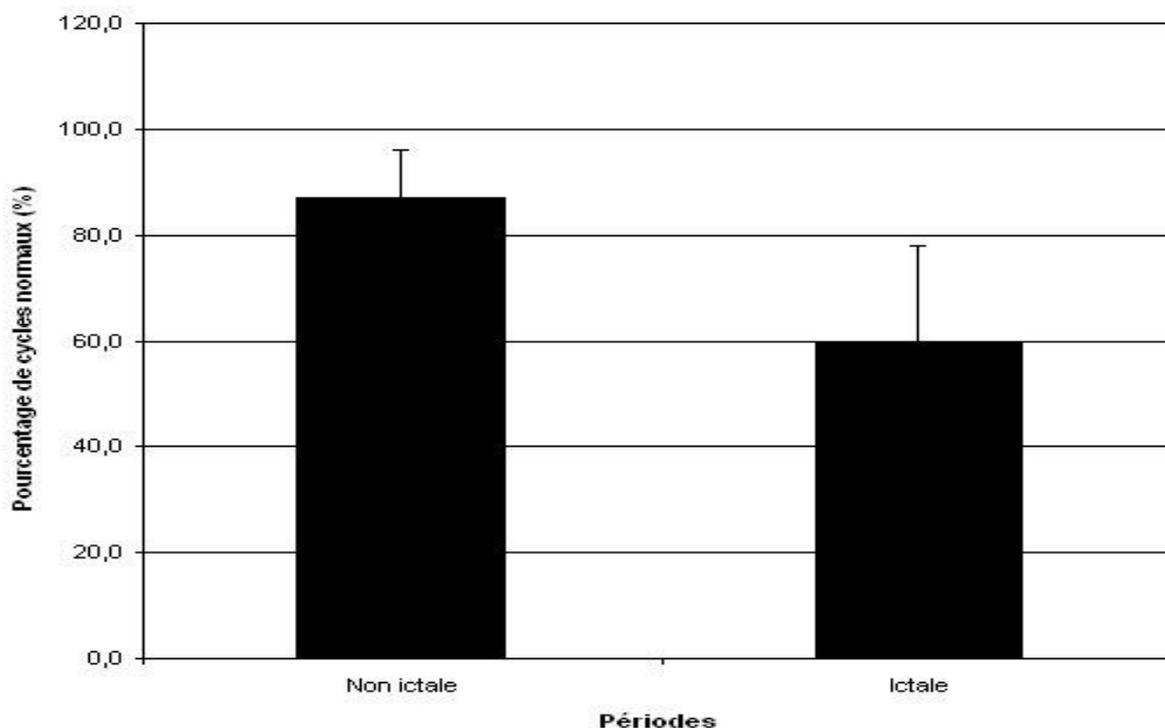


Figure III.3.4 : Pourcentages des cycles normaux selon les périodes ictales et non ictales. Une diminution significative au seuil de $p < 0.01$ du pourcentage de cycles normaux a été observée pendant les crises d'épilepsies.

III.2 – Applicabilité chez l'enfant

III.2.1 – Étude des variabilités dans les enregistrements

Nous avons ensuite étudié les pourcentages d'invariabilités chez 6 enfants nouveaux nés épileptiques enregistrés à 256 Hz selon des périodes de 2 minutes. Les résultats sont résumés dans le tableau III.3.2.

Les enregistrements des électrocardiogrammes de ces enfants présentent des pourcentages élevés d'invariabilités. Les applications des méthodes géométrique et symbolique sur ces enfants, en considérant une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz, ne nous permettraient pas d'obtenir des résultats fiables pour chacun des index.

Tableau III.3.2: Pourcentages des variations positives, négatives et nulles chez des enfants nouveaux nés présentant des crises convulsivantes.

	Variations		
	positives	nulles	négatives
Moyenne (%)	31.1	38.0	30.9
Écart type (%)	7.6	14.1	6.8

III.2.2 – Étude des variabilités pour une fréquence d'enregistrement élevée

Suite à ces résultats sur les enregistrements des enfants nouveau-nés, nous avons étudié l'évolution des pourcentages des variations des intervalles RR avec la fréquence d'échantillonnage. Les résultats pour l'étude d'une enfant, née à 25 semaines et enregistrée à 29, sont présentés dans le tableau III.3.3.

Tableau III.3.3 : Pourcentages des variations des intervalles RR selon la résolution d'un enregistrement de dix minutes, calculés sur des sections de 2 minutes.

Variations	256 Hz	512 Hz
$\Delta RR < 0$	$42.6 \pm 1.5 \%$	$45.9 \pm 2.5 \%$
$\Delta RR = 0$	$14.0 \pm 3.3 \%$	$7.0 \pm 1.4 \%$
$\Delta RR > 0$	$43.6 \pm 1.9 \%$	$47.4 \pm 1.5 \%$

Nous pouvons constater l'augmentation du pourcentage du nombre d'invariabilités ($\Delta RR = 0$) avec la baisse de résolution du signal. Par contre, on peut remarquer, quelque soit la fréquence considérée, l'égalité entre les variations positives et négatives des intervalles RR du tachogramme.

Pour une fréquence d'enregistrement de 512 Hz, le pourcentage des invariabilités représentaient $7.0 \pm 1.4 \%$ des différences entre intervalles RR observés sur des périodes de 2 minutes. Ce pourcentage était doublé, passant ainsi à $14.0 \pm 3.3 \%$, lorsque l'on a appliqué au signal un sous échantillonnage, amenant sa résolution à celle d'un même signal enregistré à 256 Hz. Les variations positives et négatives des intervalles RR n'étaient pas significativement modifiées.

Bien qu'elle soit plus importante que pour les cas adultes, la valeur du pourcentage des invariabilités, pour une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz, nous permet d'appliquer les méthodes géométrique et symbolique sur le cas de cet enfant, en employant à nouveau des fenêtres de 2 minutes d'observation. Nous avons comparé ces résultats à ceux calculés sur le même signal mais en le ré-échantillonnant à 256 Hz afin d'observer l'évolution des variables avec cette fréquence (Tableau III.3.4).

Tableau III.3.4: Index géométriques et symbolique calculés sur un signal enregistré à 512 Hz suivant des périodes de 2 minutes.

	Fréquence d'échantillonnage	
	512 Hz	256 Hz
L	24.9 ± 7.3	17.8 ± 3.0
T	24.0 ± 2.3	19.0 ± 2.6
CVI	2.8 ± 0.12	2.5 ± 0.1
CSI	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.0
CRC (%)	97.5 ± 1.9	91.8 ± 1.4

La diminution de la fréquence d'échantillonnage entraîne une diminution des index géométrique et symbolique.

Nous avons constaté, pour une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz, un pourcentage de coordination cardiorespiratoire équivalent aux valeurs que nous avons observées chez l'adulte. Par contre, les index géométriques restaient inférieurs aux valeurs observées chez les sujets sains.

III.3 – Discussion

Lors de la première partie de l'application de méthodes géométrique et symbolique dans le cadre de l'étude de l'épilepsie chez des adultes, nous avons constaté des variations significatives de quelques index. En effet, nous avons tout d'abord observé une augmentation du pourcentage du nombre d'invariabilités pendant les crises épileptiques. En parallèle à cette observation, les pourcentages des variations positives et négatives des intervalles RR restaient équivalents pendant les périodes ictales. Toutefois, une diminution significative du pourcentage de variations positives a également été constatée pendant les crises, traduisant alors un bradycardie. Les résultats de la méthode géométrique, les index L et T ainsi que l'index CVI issu des travaux de Toichi [Toichi, 1997], n'ont pas permis de démontrer des modifications significatives du rythme cardiaque pendant les périodes de crises épileptiques. Mais, le CSI, traduisant l'activité sympathique, a montré une augmentation significative de sa valeur pendant les crises. Enfin, pour le pourcentage du CRC, issu de notre méthode symbolique, nous avons pu constater une baisse significative de sa valeur lors des crises.

Nous avons également étudié un groupe d'enfants nouveaux nés souffrant des crises convulsivantes. Enregistrés à la fréquence de 256 Hz, ceux-ci ont présenté un pourcentage élevé de variations nulles du tachogramme. Du fait que les méthodes géométrique et symbolique traduisent la variabilité du rythme cardiaque en différents index, le pourcentage des invariabilités est donc apparu comme un index d'applicabilité de celles-ci. Par conséquent, elles n'ont donc pu être appliquées sur les enregistrements de ces enfants. Suite à ces premières remarques sur les cas d'enfants épileptiques, nous avons alors étudié une enfant, enregistré en pédiatrie à une fréquence de 512 Hz. Cet enregistrement a permis de montrer que nos méthodes sont applicables sur les enfants et que le pourcentage de coordination cardiorespiratoire est équivalent à celui déterminé chez les adultes. Les différents index issus de la méthode étaient quant à eux inférieurs à ceux observés chez des sujets plus âgés. De plus, nous avons pu constater, d'une part, l'augmentation du pourcentage d'invariabilités avec la baisse de résolution du signal et, d'autre part, la conservation de l'égalité entre les pourcentages des variations positives et négatives des intervalles RR. Cette égalité n'étant pas modifiée avec la baisse de résolution. L'augmentation du pourcentage des invariabilités des intervalles RR s'explique alors par la perte de précision de la détection temporelle des pics R de l'électrocardiogramme. La distance entre pics R est moins bien définie et occasionnent donc l'apparition d'un plus grand nombre de durées d'intervalles RR invariables.

La méthode basée sur la représentation de Lorenz-Poincaré a été de nombreuses fois appliquée pour l'étude de modifications des variabilités du rythme cardiaque, notamment sur des sujets âgés [Matsuoka, 2005] ou dans le cas de sujets drogués [Newlin, 2000]. Dans notre étude, nous avons noté une baisse de l'activité vagale, suivie par l'index CVI, ainsi qu'une augmentation de l'activité sympathique, suivie par l'index CSI. Bien que non significative, la baisse de l'activité vagale est en lien avec les travaux de Lathers et Schraeder [Lathers, 1987] présentant des altérations du contrôle cardiaque autonome associées à des activités interictales épileptogéniques et des arythmies. Contrairement à l'étude des fréquences spectrales, cette technique géométrique permet d'étudier séparément chaque composante du système nerveux autonome à l'aide des index CVI et CSI. L'étude de l'index vagal apporterait, à l'aide de quelques calculs complémentaires, les résultats de l'index sympathique. L'analyse spectrale du rythme cardiaque donne, à l'opposé, une valeur du rapport des puissances spectrales de chaque bandes de fréquence, représentant la prévalence de l'activité d'une branche du système nerveux autonome par rapport à l'autre. La méthode spectrale apparaît donc comme plus complexe que la méthode géométrique. D'autre part, le système cardiorespiratoire étant contrôlé par le système nerveux autonome [Yasuma, 2004], l'épilepsie conduirait à une impossibilité d'une arythmie respiratoire sinusale correcte. Cette dysfonction du

système nerveux amènerait à des morts subites inexplicées en épilepsie (SUDEP – Sudden Unexplained Death in Epilepsy) par des arythmies cardiaques, des apnées centrales ou des oedèmes pulmonaire, qui sont les causes principalement proposées [Nashef, 1996; Hirsch, 2004]. Notre méthode symbolique serait alors une mesure du contrôle cardiaque par le système nerveux autonome et la diminution de sa valeur pourrait s'interpréter comme une perte de ce contrôle, lié à un événement épileptique.

Pour l'étude des variations du rythme cardiaque chez des enfants épileptiques, des méthodes d'interpolation permettraient tout d'abord d'améliorer la résolution temporelle d'un enregistrement de faible qualité par réduction de l'erreur d'échantillonnage [Daskalov, 1997]. D'ailleurs, en étudiant un patient sain et un autre souffrant d'un risque cardio-vasculaire élevé, Hejjel *et al.* [Hejjel, 2004] ont estimé qu'une fréquence d'enregistrement de 1000 Hz est recommandée pour l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque dans le cas d'un signal non interpolé. Les auteurs ont également noté que cette fréquence pouvait être réduite si les variabilités des intervalles RR étaient plus grandes que l'intervalle de temps entre 2 échantillons. Dans une gamme de fréquences d'échantillonnage plus élevée que celle que nous avons employés pour nos sujets, deux études ont été menées sur des enfants nouveaux nés [de Beer, 2004] et prématurés [Rassi, 2005]. La première a employé une fréquence d'enregistrement de 512 Hz pour l'étude spectrale des intervalles RR, en considérant la gamme des hautes fréquences entre 0.4 et 1.5 Hz pour l'étude du système nerveux parasympathique, ainsi qu'en utilisant une technique de filtrage adapté. Bien que les fluctuations du rythme cardiaque soient plus rapides chez l'enfant que chez l'adulte, ces considérations ont permis d'observer des modifications significatives des activités autonomes suite à l'injection d'atropine. La seconde étude a utilisé des signaux enregistrés à la fréquence de 500 Hz, analysés également à l'aide de méthodes spectrales. Les auteurs ont établi une forte corrélation entre la respiration et la rythmique cardiaque chez des enfants nouveaux nés, prématurés ou non. Nos résultats, issus de notre méthode symbolique sur un enregistrement effectué à une fréquence équivalente, ont d'ailleurs apporté une conclusion similaire par une valeur élevée du pourcentage de coordination cardiorespiratoire. Par contre, en ne considérant que les enfants épileptiques enregistrés à 256 Hz, cette hypothèse n'aurait pu être soutenue.

Le fait de pouvoir analyser de façon précise les variations du rythme cardiaque avec la respiration chez l'enfant nouveau né nous informerait des possibles implications des crises d'épilepsies sur le contrôle cardiaque. En effet, divers travaux chez l'adulte ont déjà présenté des corrélations entre des modifications de la variabilité cardiaque et des activités épileptiques. Une étude complète de Rugg-Gunn *et al.* [Rugg-Gunn, 2004] portant sur 20 patients épileptiques, tous contrôlés pour d'éventuels problèmes cardiaques, a démontré une incidence importante des cas de tachycardies. Sur l'ensemble des sujets étudiés, 16 d'entre eux ont montré une accélération du rythme cardiaque pendant les crises. Ces observations n'ont toutefois pas permis d'identifier un éventuel effet dû à une latéralisation des crises. A l'opposé, des bradycardies n'ont été observées que pour 0.2% des 3377 événements épileptiques enregistrés et uniquement chez sept patients. Toutefois, cette importante investigation recèle deux désavantages. Le premier est qu'elle ne se base que sur les périodes ictales, alors que l'utilisation conjointe des périodes pré et post crises auraient pu apporter quelques informations complémentaires. Le second est qu'elle n'emploie que la mesure directe de la variation des intervalles RR. Mais, la méthode d'enregistrement des ECG qui a été employé pour ces patients dans le cadre de cette étude ne permettait que cela. L'utilisation d'une technique plus complexe, spectrale ou géométrique, aurait apporté des indications concernant les activités autonomes mais aurait nécessité l'enregistrement de plus longues périodes. L'ensemble de leur travail a autorisé d'émettre l'hypothèse, en accord avec deux précédentes études [Oppenheimer, 1992 ; Opherck, 2002], que les morts subites en épilepsie pouvaient être liées à des arythmies cardiaques fatales. Dans ce sens, les études de cas de Carvalho et Almansori [Carvalho,

2004 ; Almansori, 2006] rapportent des bradycardies et des asystolies chez deux patients atteints de scléroses méso-temporales gauches. Bien que les zones du cerveau affectées par l'épilepsie chez ces sujets soit les mêmes, leurs observations sont différentes. Ceci implique donc que la façon dont la zone agit sur le contrôle cardiaque dépend de paramètres précis mais que ceux-ci ne sont pas apparents dans ces deux articles. Toutefois, ces deux études de cas cliniques ont rapporté des bradycardies pour les deux patients pour la moitié des crises observées. Deux hypothèses peuvent émerger de ces observations : soit ces types de crises bloquent l'enclenchement des battements cardiaques par le noeud sinusal, soit elles augmentent l'activité du système parasympathique, allongeant alors la durée des intervalles de temps entre deux battements cardiaques. En comparaison avec l'étude de Rugg-Gunn *et al.*, ces deux études apparaissent toutefois comme des cas particuliers des effets des crises épileptiques sur le contrôle cardiaque par le système nerveux autonome. En effet, selon l'article de Rugg-Gunn, la probabilité de l'apparition de bradycardies pendant les crises est très faible.

En comparaison avec les multiples observations qui ont été présentées précédemment, il apparaît évident que nos résultats chez les adultes sont proches de ces différentes études. L'augmentation de la résolution des signaux, comme dans les études de de Beer et Rassi [de Beer, 2004; Rassi, 2005], a un but triple : d'une part, cela nous permettrait d'observer un pourcentage d'invariabilités plus faible, en conséquence et en second, de confirmer l'arythmie respiratoire sinusale chez l'enfant et enfin, de constater des possibles modifications du rythme cardiaque liées aux crises néonatales.

Conclusions et perspectives

Le travail que nous avons effectué concernait l'étude des modifications des activités du système nerveux autonome lors d'événements brusques et intenses ayant lieu dans le système nerveux central. Appliqué au cadre des pathologies du système nerveux, la finalité était la détection de manifestations cardiorespiratoires liées aux événements épileptiques. L'hypothèse que des dysfonctionnements autonomiques temporaires seraient en lien avec les événements épileptiques n'est pas nouvelle. Dans leurs travaux, Lathers et Schraeder [Lathers, 1987; Schraeder, 1989] ont associé les dysfonctionnements du système nerveux autonome avec les activités épileptogènes. Plus récemment, dans une étude réalisée sur 3 patients, Frederico *et al.* [Frederico, 2005] ont remarqué en utilisant l'IRM fonctionnel une augmentation du niveau d'oxygène sanguin pendant une période de une à cinq minutes précédant les crises dans la zone focale. Il serait intéressant d'observer les variations du rythme cardiaque lors des crises. Cette demande en oxygène dans la zone épileptique pourrait induire une modulation particulière de l'activité du système nerveux autonome et par conséquent une variabilité du rythme cardiaque ne correspondant pas à ce qui est habituellement observé. Ainsi, une méthode qui permettrait d'analyser les modulations rapides des activités du système nerveux autonome faciliterait l'utilisation d'un index d'alerte, basée sur ces modulations, en prévision d'événements épileptiques.

Les modulations des activités du système nerveux autonome sont habituellement suivies par la transformée spectrale du rythme cardiaque, résultant en des composantes fréquentielles traduisant les activités des branches du système. Cette méthode spectrale, comme tout autre méthode d'analyse, doit être employée dans des cas précis afin d'assurer sa reproductibilité. Mais, de nombreuses études l'ont employée sans contraintes alors qu'elle nécessite des définitions précises des bandes de fréquences selon les âges des sujets étudiés. Ainsi, les travaux portant sur des enfants requièrent des valeurs particulières de définitions de ces bandes de fréquences mais aucune étude, à notre connaissance, ne s'est posée en référence pour fixer ces limites fréquentielles. D'autre part, dans le cadre de l'étude des variabilités cardiaques, cette méthode ne peut être appliquée sur des durées d'enregistrement inférieures à 5 minutes, sans prétraitement.

Du fait du manque de résolution temporelle de la méthode spectrale habituellement employé pour l'étude des variations du rythme cardiaque, nous avons employé deux techniques particulières. La première technique qui nous a servi, la méthode de Lorenz-Poincaré, de type géométrique, était initialement développée pour la météorologie. Celle-ci permet de déterminer, en l'appliquant sur de courtes périodes d'enregistrement, les activités des composantes du système nerveux autonome. La seconde technique que nous avons employé a été développée dans le cadre de ce travail. Basée sur de précédentes études sur le codage symbolique des variations cardiaques et des considérations entropiques sur la détermination des cycles, celle-ci exprime, en pourcentage, la relation de synchronisation entre la respiration et la rythmique cardiaque. Ces méthodes ont été appliquées sur quatre groupes de sujets différents : des sujets sains adultes, des enfants soignés par stimulation vagale dans le cadre du traitement de l'épilepsie, des sujets adultes souffrants d'épilepsies et des nouveaux nés présentant des crises convulsivantes.

Le premier groupe de sujets a permis de montrer des corrélations entre les résultats obtenus à l'aide des trois méthodes. Seule la valeur de la composante sympathique obtenue à l'aide de la

Conclusions et perspectives

seconde méthode n'a pu être mise en relation avec les valeurs issues des autres techniques. Cette observation a pu être expliquée par les conditions d'enregistrements des sujets et doit donc être considérée pour de futures études utilisant cette technique. Le second groupe a permis de démontrer que les trois techniques que nous avons employées pour l'ensemble du travail étaient efficaces pour observer des modifications cardiorespiratoires induites par la stimulation vagale. Mais, la méthode spectrale a nécessité des étapes de traitements supplémentaires en raison de la courte durée des stimulations. Concernant le troisième groupe de sujets, les méthodes géométrique et symbolique ont fait apparaître des modifications du contrôle autonome pendant les crises. Ces résultats confortent alors l'utilisation de ces méthodes pour la détection d'événements transitoires dans la variabilité du rythme cardiaque. Enfin, concernant le groupe d'enfants nouveaux nés présentant des crises, la résolution des enregistrements était trop faible pour pouvoir appliquer ces techniques et par conséquent observer des variations significatives. Toutefois, un enregistrement réalisé à une fréquence plus élevée a apporté la preuve de la possibilité d'appliquer ces techniques chez ces jeunes sujets.

A propos de la méthode spectrale

L'analyse spectrale de la variabilité cardiaque est une technique maintenant utilisée en référence dans de nombreuses études. Mais, elle nécessite l'emploi de paramètres particuliers à chaque cas étudié et, suivant quelques travaux [Lord, 2001], les résultats de celles-ci sont peu reproductibles. Les méthodes géométrique et symbolique que nous avons présenté et appliqué lors de ce travail remplaceraient avantageusement la méthode spectrale habituellement utilisée pour l'étude de la variabilité cardiaque, autant par leurs résolutions temporelles que par leurs simplicités de calcul. Mais les résultats issus de notre méthode symbolique seraient à interpréter suivant des observations faites lors d'études cliniques. De futurs travaux portant sur différents groupes de sujets sont donc à mener afin de définir des valeurs usuellement observées chez des sujets sains ou des patients atteints de diverses pathologies cardiaques ou neurologiques. Également, des tests menés sur des ECG modélisés mathématiquement sous diverses influences [de Boer, 1987; Amaral, 1999; Chiu, 2003; Recordati, 2003; Nirmalan, 2006] expliqueraient les variations observées de la Coordination CardioRespiratoire (CRC) et apporteraient des possibilités d'établir des normes précises. De plus, contrairement à la méthode spectrale, ces méthodes géométrique et symbolique, ne nécessitant pas de paramètres relatifs aux âges des patients et pouvant être appliquées sur de courtes périodes de temps, se montreraient mieux adaptées à la recherche de variations transitoires du rythme cardiaque. Toutefois, avant de pouvoir les inclure dans le projet du laboratoire sur l'analyse des interactions électrométaboliques et hémodynamiques chez l'enfant, le nouveau-né et le prématuré dans des situations physiologiques et pathologiques, des normes selon les âges de ces sujets doivent être définies. Le pourcentage de coordination cardiorespiratoire calculé dans le cas de l'enfant enregistré à une fréquence d'échantillonnage supérieure nous permet déjà d'estimer que les valeurs devraient être équivalentes à celles constatées pour des cas adultes. Pour la méthode géométrique, en raison des différences entre les valeurs déterminées chez les adultes et chez les enfants, les index relatifs à la géométrie elliptique de la distribution des intervalles, une normalisation par la fréquence d'échantillonnage du signal de l'électrocardiogramme faciliterait la possibilité de comparaison entre les classes d'âges. De façon identique, l'index cardiaque vagal, calculé à l'aide de la méthode géométrique, devrait être corrigé de la même manière.

Nécessités techniques et solutions

L'augmentation de la fréquence d'échantillonnage de l'électrocardiogramme chez l'enfant afin de pouvoir appliquer les différentes techniques, qu'elles soient spectrales, géométrique ou symbolique, nécessiterait toutefois, pour la réalisation d'enregistrements polysomnographiques, simultanément à l'électroencéphalogramme, d'importants moyens techniques. En estimant une durée d'enregistrement de 8 heures, à la fréquence de 1000 Hz, chaque échantillon occupant 16 bits, on obtiendrait un fichier de plus de 50 MégaOctets. Ce choix de fréquence d'enregistrement du signal cardiaque nécessiterait donc un système de sauvegarde particulier. Le fait que l'acquisition de l'électroencéphalogramme ne nécessite pas une fréquence d'échantillonnage aussi élevée impliquerait une méthode d'enregistrement des signaux plus complexe. On pourrait envisager deux systèmes distincts, dédiés chacun à un type de signal, EEG et ECG. Après quelques expériences réalisées à l'aide de la méthode symbolique, il pourrait être envisagé de ne stocker que des sections de signal de l'électrocardiogramme présentant des variabilités anormales, ainsi que des périodes de durées fixes situées de part et d'autre de cette section anormale de façon à pouvoir observer la modulation. Les autres sections seraient alors codées de façon à ne conserver qu'une information réduite. Par exemple, un mot code, comme 'RAS – Rien à Signaler', ou une valeur, pourraient être choisis. Une autre méthode serait, en fin d'enregistrement, d'effacer toutes les périodes inutiles. Mais, cette dernière méthode ne pourrait être scientifiquement acceptable puisque les informations portés par ces sections seraient susceptibles d'apporter des éléments utiles à l'explication des causes et du développement des crises. Celle-ci nécessiterait toutefois de nombreuses recherches afin d'établir les gammes de valeurs normalement observées chez des sujets adultes ou d'autres atteints de diverses pathologies. Un algorithme dédié à la sélection des périodes caractéristiques des cas recherchés serait donc à développer et à implanter dans le système d'acquisition.

Applications futures

Tout d'abord, afin de pouvoir appliquer nos techniques, que ce soit dans un environnement de recherche clinique ou dans le cadre d'une application logiciel d'un instrument de mesure, les valeurs de références ainsi que les cycles particuliers, traduisant des états normaux ou de désynchronisation cardiorespiratoire, seront à déterminer pour la réalisation des interprétations. Comme nous l'avons montré dans cette étude, les résultats issus de nos méthodes diffèrent suivant les âges des sujets sur lesquels elles ont été appliquées.

Dans le cadre de la recherche clinique, des études portant sur de jeunes sujets, par exemple des prématurés, dont le système nerveux est en cours de maturation ou est altéré, permettraient de mieux comprendre l'impact du contrôle de la coordination entre le cœur et le système respiratoire et apporteraient des éléments de compréhension sur la signification du résultat de notre méthode. Dans le même but, l'étude de sujets atteints de pathologies cardiaques, tels que des bradycardies ou des tachycardies, et des arythmies. Ce dernier exemple pourrait montrer de fortes variations autant pour les index issus de la méthode géométrique que pour le résultat de notre méthode de classification des variations du rythme cardiaque.

Ensuite, dans un but plus applicatif, nos méthodes pourraient être applicables dans des

Conclusions et perspectives

domaines sportifs. En étudiant les valeurs observées suivant des efforts de durées et d'intensités différentes, elles amélioreraient les connaissances sur les capacités respiratoires lors de l'effort et lors de la récupération et ainsi, à l'avenir, l'adaptation de techniques destinées à les augmenter, ou pour détecter des cas de dopages. D'autre part, la connaissance de ces valeurs permettrait également de détecter d'éventuels problèmes neurologiques ou cardiaques lors de dépistages systématiques chez des populations à risques. Ces risques pourraient par exemple être liés à des maladies cardiovasculaires, ou suite à un accident vasculaire cérébrale, influençant le contrôle autonome du cœur.

L'emploi du taux d'entropie pour la détermination des modèles à considérer pour la méthode symbolique qui a été développée dans le cadre de ce travail est une étape importante pour l'estimation du pourcentage de coordination cardiorespiratoire. Comme nous avons pu montrer que ce pourcentage était modifié lors des stimulations du nerf vague, il serait intéressant d'observer plus en détail les variations du taux d'entropie selon les activités du système nerveux autonome. Cette information est essentielle puisque des variations de la valeur du taux d'entropie pour un même état végétatif entre les sujets nous empêcheraient de statuer sur les variations du pourcentage de coordination cardiorespiratoire avec la modification des activités du système nerveux autonome. Des tests complémentaires seraient donc à mener suivant l'activité physique ou différents états modulant l'activité du système nerveux autonome.

Une collaboration avec Volker Perlitz de l'Université d'Aix la Chapelle (RWTH Aachen, Allemagne) a été mise en place afin d'appliquer notre méthode symbolique chez des individus soumis à une stimulation douloureuse par le froid pendant un court intervalle de temps. Les premiers résultats sont encourageants puisqu'ils montrent des modifications cardiorespiratoires, pouvant être liées à l'anxiété, lors des différentes étapes du protocole d'étude. D'autres expériences sont prévues sur le thème des stimulations auditives, suivant un protocole complexe et un choix de sujets particuliers, afin d'étudier les relations entre les activités cérébrales et le contrôle cardiorespiratoire. De nouvelles connaissances des relations entre le rythme cardiaque et la respiration, régulées par le système nerveux autonome, devraient ressortir de ces travaux et améliorer la compréhension des phénomènes complexes induits par des automatismes biologiques ou des contrôles conscients.

Références bibliographiques

- [Aarabi, 2006] A. Aarabi, F. Wallois, and R. Grebe. Automated neonatal seizure detection using a multistage classification system through feature selection based on relevance and redundancy analysis. *Clinical Neurophysiology*. 2006, *117* (2), pp. 328-340.
- [Absil, 1999] P.-A. Absil, R. Sepulchre, A. Bilge, and P. Gérard. Nonlinear analysis of cardiac rhythm fluctuations using DFA method. *Physica A*. 1999, *272*, pp. 235-244.
- [Adam, 2004] C. Adam and S. Dupont. Epilepsies et pertes de connaissance brèves. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/epilepsies/index.html>. 2004
- [Agnew, 1967] H. W. Agnew, W. W. Webb, and R. L. Williams. Sleep patterns in late middle age males: An EEG study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1967, *23* (2), pp. 168-171.
- [Akaike, 1974] H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974, *19*, pp. 716-723.
- [Akatsu, 1999] J. Akatsu, M. Kumashiro, S. Miyake, N. Komine, Y. Takahashi, M. Hashimoto, H. Togami, and K. Inoue. Differences in heart rate variability between young and elderly normal men during graded head up tilt. *Industrial health*. 1999, *37* (1), pp. 68-75.
- [Akselrod, 1981] S. Akselrod, D. Gordon, and F. A. Ubel. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981, *213* (4504), pp. 220-222.
- [Al-Aweel, 1999] I. C. Al-Aweel, K. B. Krishnamurthy, J. M. Hausdorff, J. E. Mietus, J. R. I. A. Blum, D. L. Schomer, and A. L. Goldberger. Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy. *Neurology*. 1999, *53* (7), pp. 1590-1592.
- [Almansori, 2006] M. Almansori, M. Ijaz, and S. N. Ahmed. Cerebral arrhythmia influencing cardiac rhythm: a case of ictal bradycardia. *Seizure*. 2006, *15* (6), pp. 459-461.
- [Amaral, 1999] L. A. N. Amaral, A. L. Goldberger, P. C. Ivanov, and H. E. Stanley. Modeling heart rate variability by stochastic feedback. *Computer Physics Communications*. 1999, *121-122*, pp. 126-128.
- [Anders, 1971] T. Anders, R. Emde, and A. Parmelee. *A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants*. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/BRI Publications Office, 1971.
- [Ansakorpi, 2003] H. Ansakorpi. *Cardiovascular regulation in epilepsy with emphasis on the interictal state*. 94. Th.: Faculty of Medicine: Oulu, Finland: 2003.

Références bibliographiques

[Appel, 1989] M. L. Appel, R. D. Berger, J. P. Saul, J. M. Smith, and R. J. Cohen. Beat to beat variability in cardiovascular variables: Noise or music? *Journal of the American College of Cardiology*. 1989, 14, pp. 1139-1148.

[Appenzeller, 1997] O. Appenzeller and E. Oribe. *The Autonomic Nervous System. An introduction to basic clinical concepts*. Amsterdam: Elsevier Medical Press, 1997.

[Arbor, 2000] A. Arbor. 'Brain Pacemaker' For Epilepsy May Affect Breathing During Sleep. <http://www.pslgroup.com/dg/1EC26E.htm>. 2000.

[Babloyantz, 1988] A. Babloyantz and A. Destexhe. Is the normal heart a periodic oscillator? *Biological Cybernetics*. 1988, 58 (3), pp. 203-211.

[Baharav, 1995] A. Baharav, S. Kotagal, V. Gibbons, B. K. Rubin, G. Patt, J. Karin, and S. Akselrod. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. *Neurology*. 1995, 45, pp. 1183-1187.

[Bannister, 1992] R. Bannister and C. J. Mathias. *Autonomic failure*. Oxford Medical Press: 1992. pp. 953.

[Banzett, 1999] R. B. Banzett, A. Guz, D. Paydarfar, S. A. Shea, S. C. Schachter, and R. W. Lansing. Cardiorespiratory variables and sensation during stimulation of the left vagus in patients with epilepsy. *Epilepsy research*. 1999, 35 (1), pp. 1-11.

[Bartsch, 2005] R. Bartsch, T. Hennig, A. Heinen, S. Heinrichs, and P. Maass. Statistical analysis of fluctuations in the ECG morphology. *Physica A*. 2005, 354, pp. 415-431.

[Becker, 2004] D. A. Becker, E. B. Fennell, and P. R. Carney. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004, 5, pp. 708-715.

[Ben-Menachem, 1994] E. Ben-Menachem, R. Manon-Espaillet, R. Ristanovic, B. J. Wilder, H. Stefan, W. Mirza, W. B. Tarver, and J. F. Wernicke. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia*. 1994, 35, pp. 616-626.

[Bendat, 1966] J. S. Bendat and A. G. Piersol. *Measurement and analysis of random data*. New York: Wiley, 1966.

[Bergman, 1983] I. Bergman, M. I. Painter, R. P. Hirsch, P. K. Crumrine, and R. David. Outcome of neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Annals of Neurology*. 1983, 14, pp. 642-647.

[Berlad, 1993] I. Berlad, A. Schlitner, S. Ben-Haim, and P. Lavie. Power spectrum analysis and heart rate variability in stage 4 and REM sleep: Evidence for state-specific changes in autonomic dominance. *Journal of Sleep Research*. 1993, 2, pp. 88-91.

Références bibliographiques

- [Bernadic, 2005] M. Bernadic, P. Hubka, P. Slavkovsky, H. Petrasova, J. Holzerova, D. Maasova, L. Z. Zlatos, B. Mladosevicova, and I. Hulin. High resolution electrocardiography in healthy dogs: time domain parameters and comparison of the non-stationary (Wigner distribution) versus standard stationary frequency domain analysis methods. *Physiological Research*. 2005, 54 (5), pp. 477-484.
- [Bernard, 1865] C. Bernard. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. (1e ed). Paris: Libraires de l'Académie Impériale de Médecine, 1865. pp. 400.
- [Bes, 1991] F. Bes, H. Schulz, Y. Navelet, and P. Salzarulo. The distribution of slow-wave sleep across the night: A comparison for infants, children and adults. *Sleep*. 1991, 14 (1), pp. 5-12.
- [Bettermann, 1999] H. Bettermann, D. Amponsah, D. Cysarz, and P. V. Leeuwen. Musical rhythms in heart period dynamics: a cross-cultural and interdisciplinary approach to cardiac rhythms. *American Journal of Physiology*. 1999, 177, pp. 1762-1770.
- [Bettermann, 2002] H. Bettermann, D. Cysarz, and P. V. Leeuwen. Comparison of two different approaches in the detection of intermittent cardiorespiratory coordination during night sleep. *BMC Physiology*. 2002, 2, pp. 2-18.
- [Bianchi, 1991] A. Bianchi, U. J. Scholz, S. Cerutti, and S. Kubicki. Heart rate variability and sleep states. Presented at Proceedings of International Annual Conference of IEEE EMBS Society, Orlando. 1991.
- [Binks, 2001] A. P. Binks, D. Paydarfar, S. C. Schachter, A. Guz, and R. B. Banzett. High strength stimulation of the vagus nerve in awake humans: a lack of cardiorespiratory effects. *Respiration Physiology*. 2001, 127, pp. 125-133.
- [Blume, 2007] W. T. Blume, H. O. Lüders, E. Mizrahi, C. Tassinari, W. v. E. Boas, and J. Engel. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology. <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/glossary.cfm>. 2007.
- [Box, 1976] G. E. P. Box and G. M. Jenkins. *Time series analysis: Forecasting and control*. San Francisco: Holden Day, 1976.
- [Brennan, 2001] M. Brennan, M. Palaniswami, and P. Kamen. Do existing measures of Poincaré plot Geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2001, 48 (11), pp. 1342-1347.
- [Bronzino, 2000] J. D. Bronzino. *The Biomedical Engineering Handbook*. (2e ed). Heidelberg, Germany & Boca Raton, FL, USA: Springer-Verlag & CRC Press, 2000. 2 vol. (Biomedical Engineering).
- [Brouwer, 1996] J. Brouwer, D. J. v. Veldhuisen, A. J. M. I. t. Veld, J. Haaksma, A. Dijk, K. R. Visser, F. Boomsma, P. H. J. M. Dunselman, and K. I. Lie. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996, 28 (5), pp. 1183-1189.

Références bibliographiques

[Buoni, 2004] S. Buoni, A. Mariottini, S. Pieri, A. Zalaffi, M. A. Farnetani, M. Strambi, L. Palma, and A. Fois. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain & development*. 2004, 26, pp. 158-163.

[Camm, 1996] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996, 17, pp. 354-381.

[Cannon, 1929] W. B. Cannon. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. New York, Norton, 1929.

[Cannon, 1932] W. B. Cannon. *The Wisdom of the Body*. New York, Norton, 1932.

[Carrasco, 2001] S. Carrasco, M. J. Gaitan, R. Gonzalez, and O. Yanez. Correlation among Poincaré plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability. *Journal of Medical Engineering & Technology*. 2001, 25 (6), pp. 240-248.

[Carvajal, 2005] R. Carvajal, N. Wessel, M. Vallverdu, P. Caminal, and A. Voss. Correlation dimension analysis of heart rate variability in patients with dilated cardiomyopathy. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2005, 78, pp. 133-140.

[Carvalho, 2004] K. S. Carvalho, V. Salanova, and O. N. Markand. Cardiac asystole during a temporal lobe seizure. *Seizure*. 2004, 13, pp. 595-599.

[Chilibeck, 1996] P. D. Chilibeck, D. H. Paterson, R. J. Petrella, and D. A. Cunningham. The influence of age and cardiorespiratory fitness on kinetics of oxygen uptake. *Canadian journal of applied physiology*. 1996, 21 (3), pp. 185-196.

[Chiu, 2003] H. W. Chiu, T.-H. Wang, L.-C. Huang, H.-W. Tso, and T. Kao. The influence of mean heart rate on measures of heart rate variability as markers of autonomic function: a model study. *Medical Engineering & Physics*. 2003, 25, pp. 475-481.

[Cooley, 1965] C. W. Cooley and J. W. Tuckey. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*. 1965, 19, pp. 297-301.

[Critchley, 2003] H. D. Critchley, C. J. Mathias, O. Josephs, J. O'Doherty, S. Zanini, B. K. Dewar, L. Cipolotti, T. Shallice, and R. J. Dolan. Human cingulate cortex and clinical evidence. *Brain*. 2003, 126, pp. 2139-2152.

[Curione, 1998] M. Curione, F. Bernardini, L. Cedrone, E. Proietti, C. Danese, A. M. Pellegrino, R. d. Rosa, G. d. Siena, K. Vacca, C. Cammarota, and P. Cugini. The chaotic component of human heart rate variability shows a circadian periodicity as documented by the correlation dimension of the time-qualified sinus RR intervals. *La Clinica Terapeutica*. 1998, 149 (6), pp. 409-412.

[Curzi-Dascalova, 1993] L. Curzi-Dascalova, J. M. Figueroa, M. Eiselt, E. Christova, A. Virassami, and A. M. D'Allest. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatric Research*. 1993, 34, pp. 624-628.

Références bibliographiques

[D'Alessandro, 2005] M. D'Alessandro, G. Vachtsevanos, R. Esteller, J. Echauz, S. Cranston, G. Worrell, L. Parish, and B. Litt. A multi-feature and multi-channel univariate selection process for seizure prediction. *Clinical Neurophysiology*. 2005, *116*, pp. 506-516.

[Daly, 1986] D. M. Daly. *Handbook of physiology: the respiratory system*. Bethesda: American Physiological Society, 1986. pp. 529-594.

[Daskalov, 1997] I. Daskalov and I. Christov. Improvement of resolution in measurement of electrocardiogram RR intervals by interpolation. *Medical Engineering & Physics*. 1997, *19* (4), pp. 375-379.

[Davidson, 1976] N. S. Davidson, S. Goldner, and D. I. McCloskey. Respiratory modulation of baroreceptor and chemoreceptor reflexes affecting heart rate and vagal efferent nerve activity. *Journal of Physiology*. 1976, *259*, pp. 523-530.

[Daw, 2003] C. S. Daw, C. E. A. Finney, and E. R. Tracy. A review of symbolic analysis of experimental data. *Review of scientific instruments*. 2003, *74* (2), pp. 915-930.

[de Beer, 2004] N. A. de Beer, P. Andriessen, R. C. M. Berendsen, S. G. Oei, P. F. F. Wijn, and S. B. Oetomo. Customized spectral band analysis compared with conventional Fourier analysis of heart rate variability in neonates. *Physiological Measurement*. 2004, *25*, pp. 1385-1395.

[de Boer, 1987] R. W. de Boer, J. M. Karemaker, and J. Strackee. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *The American Journal of Physiology*. 1987, *253* (3), pp. H680-H689.

[de Boor, 1978] C. de Boor. *A practical guide to splines*. New York: Springer-Verlag, 1978.

[di Gennaro, 2004] G. di Gennaro, P. P. Quarato, F. Sebastiano, V. Esposito, P. Onorati, L. G. Grammaldo, G. N. M. Mascia, C. Falco, C. Scoppetta, F. Eusebi, M. Manfredi, and G. Cantore. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology*. 2004, *115*, pp. 1169-1177.

[Diehl, 1997] B. Diehl, R. Diehl, S. R. G. Stodieck, and E. B. Ringelstein. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocities in middle cerebral arteries in control subjects and patients with epilepsy. *Stroke*. 1997, *28*, pp. 2457-2459.

[Dijk, 1997] D.-J. Dijk, T. L. Shanahan, J. F. Duffy, J. M. Ronda, and C. A. Czeisler. Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian rhythm in humans. *Journal of physiology*. 1997, *505* (3), pp. 851-858.

[Dixon, 1992] E. M. Dixon, M. V. Kamath, N. McCartney, and E. L. Fallen. Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovascular Research*. 1992, *26* (7), pp. 713-719.

[Dreyfus-Brisac, 1964] C. Dreyfus-Brisac and N. Monod. *Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy*. New York, NY: Grune and Stratton, 1964. pp. 250-272.

Références bibliographiques

- [Dreyfus-Brisac, 1972] C. Dreyfus-Brisac and N. Monod. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 1972. pp. 38-52.
- [Dreyfus-Brisac, 1979] C. Dreyfus-Brisac. *Human growth*. New York: Falkner, 1979.
- [Echeverria, 2004] J. Echeverria, B. Hayes-Gill, J. Crowe, M. Woolfson, and G. Croaker. Detrended fluctuation analysis: a suitable method for studying fetal heart rate variability? *Physiological Measurement*. 2004, 25, pp. 763-774.
- [Eckberg, 1983] D. L. Eckberg. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of Applied Physiology*. 1983, 54 (4), pp. 961-966.
- [Engel, 1997] J. Engel and T. A. Tadel. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- [Engel, 2001] J. J. Engel and International League Against Epilepsy. A proposed scheme for epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001, 42, pp. 796-803.
- [Esteller, 2005] R. Esteller, J. Echaz, M. D'Alessandro, G. Worrell, S. Cranston, G. Vachtsevanos, and B. Litt. Continuous energy variation during the seizure cycle: towards an on-line accumulated energy. *Clinical Neurophysiology*. 2005, 116, pp. 517-526.
- [Fincham, 1992] R. W. Fincham, E. Shivapour, A. Leis, and J. B. Matrins. Ictal bradycardia with syncope: a case report. *Neurology*. 1992, 42, pp. 2222-2223.
- [Finley, 1995] J. P. Finley and S. T. Nugent. Heart rate variability in infants, children and young adults. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1995, 51, pp. 103-108.
- [Fisher, 2005] R. S. Fisher, W. v. E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, and J. J. Engel. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005, 46, pp. 470-472.
- [Fortrat, 2002] J.-O. Fortrat. Inaccurate normal values of heart rate variability spectral analysis in newborn infants. *The American Journal of Cardiology*. 2002, 90 (3), pp. 346.
- [Frederico, 2005] P. Frederico, D. Abbott, R. Briellmann, A. Harvey, and G. Jackson. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain*. 2005, 128, pp. 1811-1817.
- [Fregni, 2005] F. Fregni, S. C. Schachter, and A. Pascual-Leone. Transcranial magnetic stimulation treatment for epilepsy: Can it also improve depression and vice versa? *Epilepsy & Behavior*. 2005, 7 (2), pp. 182-189.
- [Frei, 2001] M. G. Frei and I. Osorio. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia*. 2001, 42 (8), pp. 1007 - 1016.

Références bibliographiques

[Friesen, 1990] G. M. Friesen, T. C. Jannett, M. A. Jadalloh, S. L. Yates, S. R. Quint, and H. T. Nogle. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1990, *37*, pp. 85-98.

[Galland, 2006] B. C. Galland, B. J. Taylor, D. P. Bolton, and R. M. Sayers. Heart rate variability and cardiac reflexes in small for gestational age infants. *Journal of Applied Physiology*. 2006, *100* (3), pp. 933-939.

[Galli, 2003] R. Galli, U. Limbruno, C. Pizzanelli, F. S. Giorgi, L. Lutzemberger, G. Strata, L. Pataleo, M. Mariani, A. Iudice, and L. Murri. Analysis of RR variability in drug-resistant epilepsy patients chronically treated with vagus nerve stimulation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2003, *107*, pp. 52-59.

[Genton, 2003] P. Genton and C. Remy. *L'épilepsie*. Paris: Ellipses, 2003. (Vivre & Comprendre).

[Gibbs, 1950] F. A. Gibbs and E. L. Gibbs. *Atlas of electroencephalography*. Cambridge: Addison Wesley Press, 1950.

[Gilbey, 1984] M. P. Gilbey, D. Jordan, D. W. Richter, and K. M. Spyer. Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurons in the cat. *Journal of Physiology*. 1984, *356*, pp. 65-78.

[Goldberger, 2000] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals. *Circulation*. 2000, *101* (23), pp. 215-220.

[Guerini, 2006] R. Guerini. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006, *367*, pp. 499-524.

[Hallböök, 2005] T. Hallböök, J. Lundgren, K. Stjernqvist, G. Blennow, L.-G. Strömblad, and I. Rosén. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*. 2005, *14*, pp. 504-513.

[Handforth, 1998] A. Handforth, C. M. DeGiorgio, S. C. Schachter, B. M. Uthman, D. K. Naritoku, E. S. Tecoma, T. R. Henry, S. D. Collins, B. V. Vaughn, R. C. Gilmartin, D. R. Labar, G. L. M. III, M. C. Salinsky, I. Osorio, R. K. Ristanovic, D. M. Labiner, J. C. Jones, J. V. Murphy, G. C. Ney, and J. W. Wheless. Vagus Nerve Stimulation therapy for partial-onset seizures: A randomized active-control trial. *Neurology*. 1998, *51* (1), pp. 48-55.

[Harrison, 2005] M. A. F. Harrison, M. G. Frei, and I. Osorio. Accumulated energy revisited. *Clinical Neurophysiology*. 2005, *116* (3), pp. 527-531.

[Hayano, 2003] J. Hayano and F. Yasuma. Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovascular Research*. 2003, *58* (1), pp. 1-9.

[Héberlé, 2002] C. Héberlé, P. Bercquin, N. Larnicol, and F. Wallois. Vagus nerve stimulation in a case of epilepsy with CSWSS: respiratory side effects during sleep. *Epilepsia*. 2002, *43* (10), pp. 1268-1272.

Références bibliographiques

- [Hejmel, 2004] L. Hejmel and E. Roth. What is the adequate sampling interval of the ECG signal for heart rate variability analysis in the time domain? *Physiological Measurement*. 2004, 25, pp. 1405-1411.
- [Helmers, 2001] S. L. Helmers, J. W. Wheless, and M. Frost. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric with refractory epilepsy: retrospective study. *Journal of Child Neurology*. 2001, 16, pp. 843-848.
- [Hirsch, 2004] L. J. Hirsch and W. A. Hauser. Can sudden unexplained death in epilepsy be prevented? *The Lancet*. 2004, 364, pp. 2157-2158.
- [Holden, 1982] K. R. Holden, E. D. Mellits, and J. M. Freeman. Neonatal seizures. I. Correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics*. 1982, 70 (2), pp. 165-176.
- [Holmes, 1993] G. L. Holmes and C. T. Lombroso. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993, 10 (3), pp. 323-352.
- [Holmes, 2003] M. D. Holmes, J. W. Miller, J. Voipio, K. Kaila, and S. Vanhatalo. Vagal nerve stimulation induces intermittent hypocapnia. *Epilepsia*. 2003, 44 (12), pp. 1588-1591.
- [Horner, 1995] R. L. Horner, D. Brooks, L. F. Kozar, K. Gan, and E. A. Phillipson. Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications. *Journal of Applied Physiology*. 1995, 78 (6), pp. 2003-2013.
- [Hornyak, 1993] M. Hornyak, M. Cejnar, M. Elnar, M. Matousek, and B. G. Wallin. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*. 1993, 114, pp. 1281-1295.
- [Hrushesky, 1984] W. J. M. Hrushesky, D. Fader, O. Schmitt, and V. Gilbertsen. The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age. *Science*. 1984, 224, pp. 1001-1004.
- [Hugues, 1948] J. G. Hugues, B. Ehesann, and U. A. Brown. Electroencephalography of newborn. I. Studies on normal, full term, sleeping infants. *American Journal of Disorders in Children*. 1948, 76, pp. 503-512.
- [Huikuri, 1994] H. V. Huikuri, M. J. Niemela, S. Ojala, A. Rantala, M. J. Ikaheimo, and K. E. Airaksinen. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease: effects of arousal and upright posture. *Circulation*. 1994, 90, pp. 121-126.
- [Huikuri, 2003] H. V. Huikuri, T. H. Mäkikallio, and J. Perkiömäki. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *Journal of Electrocardiology*. 2003, 36, pp. 95-99.
- [Hyndman, 1971] B. W. Hyndman, R. I. Kitney, and B. M. Sayers. Spontaneous rhythms in physiological control systems. *Nature*. 1971, 233, pp. 339-341.

Références bibliographiques

[Iaesimidis, 2005] L. D. Iasemidis, D.-S. Shiau, P. M. Pardalos, W. Chaovalitwongse, K. Narayanan, A. Prasad, K. Tsakalis, P. R. Carney, and J. C. Sackellares. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clinical Neurophysiology*. 2005, *116* (3), pp. 532-544.

[Jewett, 1964] D. L. Jewett. Activity of single efferent fibers in the cervical vagus nerve of the dog with special reference to possible cardio-inhibitory fibers. *Journal of Physiology*. 1964, *175*, pp. 321-357.

[Johnston, 1995] S. C. Johnston, J. K. Horn, J. Valente, and R. P. Simon. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Annals of Neurology*. 1995, *37*, pp. 531-537.

[Jouny, 2005] C. C. Jouny, P. J. Franaszczuk, and G. K. Bergey. Signal complexity and synchrony of epileptic seizures: is there an identifiable preictal period? *Clinical Neurophysiology*. 2005, *116*, pp. 552-558.

[Kamath, 1992] M. Kamath, A. Upton, A. Talalla, and E. Fallen. Effect of vagal nerve electrostimulation on the power spectrum of heart rate variability in man. *Pacing Clinical Electrophysiology*. 1992, *15* (2), pp. 235-43.

[Kamath, 1993] M. V. Kamath and E. L. Fallen. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1993, *21*, pp. 245-311.

[Kamen, 1996] P. W. Kamen, H. Krum, and A. M. Tonkin. Poincaré plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clinical Science*. 1996, *91*, pp. 201-208.

[Kaplan, 1995] D. T. Kaplan. (1995). Nonlinearity and Nonstationarity: The Use of Surrogate Data in Interpreting Fluctuations. Presented at 3rd Annual Workshop on Computer Applications of Blood Pressure and Heart Rate Signals, Florence, Italy.

[Katona, 1970] P. G. Katona, J. W. Poitras, G. Barnett, and B. D. Terry. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *American Journal of Physiology*. 1970, *218*, pp. 1030-1037.

[Katona, 1975] P. G. Katona and F. Jih. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of Applied Physiology*. 1975, *39* (5), pp. 801-805.

[Katz, 1993] T. L. Katz, M. Tiger, and R. N. Harner. Epileptic cardiac arrhythmia: sinoatrial arrest in 2 patients. *Epilepsia*. 1993, *24*, pp. 248.

[Kerem, 2005] D. H. Kerem and A. B. Geva. Forecasting epilepsy from the heart rate signal. *Medical & biological engineering & computing*. 2005, *43* (2), pp. 230-239.

[Kobayashi, 1982] M. Kobayashi and T. Musha. 1/f fluctuation of heart rate period. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1982, *29*, pp. 456-457.

Références bibliographiques

- [Kollai, 1990] M. Kollai and G. Mizsei. Respiratory sinus arrhythmia is a limited measure of cardiac parasympathetic control in man. *Journal of Physiology (Lond)*. 1990, 424, pp. 329-342.
- [Kolmogorov, 1958] A. N. Kolmogorov. A new metric invariant of transitive dynamic system and automorphisms in Lebesgue spaces. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*. 1958, 119, pp. 861-864.
- [Kunze, 1972] D. L. Kunze. Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibers. *Journal of Physiology*. 1972, 222, pp. 1-15.
- [Labar, 2004] D. Labar. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure*. 2004, 13, pp. 392-398.
- [Labiner, 2007] D. M. Labiner and G. L. Ahern. Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007, 115 (1), pp. 23-33.
- [Lachaux, 2000] J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, C. Adam, D. Hasboun, and F. J. Varela. A quantitative study of gamma-band activity in human intracranial recordings triggered by visual stimuli. *European Journal of Neuroscience*. 2000, 12 (7), pp. 2608-2622.
- [Lamblin, 1999] M. D. Lamblin, M. André, M. J. Challamel, L. Curzi-Dascalova, A. M. d'Allest, E. DeGiovanni, F. Moussalli-Salefranque, Y. Navelet, P. Plouin, M. F. Radvanyi-Bouvet, D. Samson-Dolfus, and M. F. Vecchierini-Blineau. Electroencéphalographie du nouveau-né prématuré et à terme. aspects maturatifs et glossaire. *Neurophysiology Clinique*. 1999, 29, pp. 123-219.
- [Lane, 1992] R. D. Lane, J. D. Wallace, P. P. Petrosky, G. E. Schwartz, and A. H. Gradman. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke*. 1992, 23 (3), pp. 362-366.
- [Langley, 1921] J. N. Langley. *The Autonomic Nervous System*. Cambridge, Angleterre: Heffer & Sons, 1921.
- [Lanska, 1995] M. J. Lanska, D. J. Lanska, R. J. Baumann, and R. J. Kryscio. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurology*. 1995, 45 (4), pp. 724-732.
- [Lathers, 1987] C. M. Lathers and P. L. Schraeder. Review of autonomic dysfunction, cardiac arrhythmias, and epileptogenic activity. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1987, 27 (2), pp. 346-356.
- [Le Van Quyen, 2005] M. Le Van Quyen, J. Soss, NV.Navarro, R. Robertson, M. Chavez, M. Baulac, and J. Martinerie. Preictal state identification by synchronisation changes in long-term intracranial EEG recordings. *Clinical Neurophysiology*. 2005, 116, pp. 559-568.
- [Lip, 1992] G. Y. H. Lip and M. J. Brodie. Sudden death in epilepsy: an avoidable outcome? *Journal of the Royal society of Medicine*. 1992, 85, pp. 609-611.
- [Litwin, 2000] L. Litwin. FIR and IIR digital filters. *IEEE Potentials*. 2000, pp. 28-31.

Références bibliographiques

[Lombroso, 1982] C. T. Lombroso. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore, MD: Urban and Schwarzenberg, 1982. pp. 599-637.

[Lombroso, 1993] C. T. Lombroso. Value of the EEG in neonatal seizures. *Journal of Epilepsy*. 1993, 6, pp. 39-70.

[Lord, 2001] S. W. Lord, R. R. Senio, M. Das, A. M. Whittam, A. Murray, and J. M. McComb. Low-frequency heart rate variability: reproducibility in cardiac transplant recipients and normal subjects. *Clinical Science*. 2001, 100, pp. 43-46.

[Lorenz, 1963] E. N. Lorenz. Deterministic Non periodic Flow. *Journal of the Atmospheric Sciences*. 1963, 20, pp. 130-141.

[Lotric, 2000] M. B. Lotric and A. Stefanovska. Synchronization and modulation in the human cardiorespiratory system. *Physica A*. 2000, 283, pp. 451-461.

[Low, 1997] P. A. Low. *Clinical autonomic disorders*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

[Lüders, 1998] H. Lüders and B. Maton. Classification sémiologique des crises épileptiques. *Epilepsies*. 1998, 10, pp. 265-376.

[Mai, 1953] H. Mai and G. Schaper. Electroencephalographische Untersuchungen an Frühgeborenen. *Annals Paediatricae (Basel)*. 1953, 180, pp. 345-365.

[Malik, 1993] M. Malik, R. Xia, O. Odemuyiwa, A. Staunton, J. Poloniecki, and A. J. Camm. Influence of the recognition artefact in autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Medical & biological engineering & computing*. 1993, 31 (5), pp. 539-544.

[Malliani, 1982] A. Malliani. Cardiovascular sympathetic afferent fibers. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 1982, 94, pp. 11-74.

[Malliani, 1991] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991, 84 (2), pp. 482-492.

[Malliani, 1999] A. Malliani. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News in Physiological Sciences*. 1999, 14, pp. 111-117.

[Malliani, 2000] A. Malliani. *Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000.

[Malow-1, 2000] B. Malow, J. Edwards, M. Marzec, O. Sagher, and G. Fromes. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep: a pilot study. *Neurology*. 2000, 55 (10), pp. 1450-1454.

[Malow-2, 2000] B. A. Malow, K. Levy, and K. Maturen. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2000, 55, pp. 1002-1007.

Références bibliographiques

- [Mameli, 1993] O. Mameli, F. Melis, D. Giraudi, M. Cualbu, S. Mameli, P. L. D. Riu, and P. Mameli. The brainstem cardioarrhythmogenic triggers and their possible role in sudden epileptic death. *Epilepsy research*. 1993, 15, pp. 171-178.
- [Mameli, 2001] O. Mameli, M. A. Caria, F. Melis, C. Severino, C. Tavera, P. Mameli, and S. Mameli. Autonomic nervous system activity and life threatening arrhythmias in experimental epilepsy. *Seizure*. 2001, 10, pp. 269-278.
- [Marzec, 2003] M. Marzec, J. Edwards, O. Sagher, G. Fromes, and B. A. Malow. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2003, 44 (7), pp. 930-935.
- [Mathias, 2000] C. J. Mathias. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000. pp. 231-265.
- [Mathias, 2002] C. J. Mathias and R. Bannister. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- [Mathias, 2003] C. J. Mathias. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2003, 74, pp. 31-41.
- [Matsuoka, 2005] O. Matsuoka, K. Otsuka, S. Muralami, N. Hotta, G. Yamanaka, Y. Kubo, T. Yamanaka, M. Shinagawa, S. Nunoda, and Y. Nishimura. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in elderly community. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2005, 59, pp. 40-44.
- [McNamara, 1999] J. O. McNamara. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*. 1999, 399, pp. A15-A22.
- [Mehta, 2002] S. K. Mehta, D. M. Super, D. Connuck, A. Salvator, L. Singer, L. G. Fradley, R. A. Harcar-Sevcik, H. L. Kirchner, and E. S. Kaufman. Heart Rate Variability in Healthy Newborn Infants. *The American Journal of Cardiology*. 2002, 89, pp. 50-53.
- [Mizrahi, 1997] E. M. Mizrahi, P. Plouin, and P. Kellaway. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1997. pp. 647-663.
- [Molina, 1965] F. D. Molina and E. R. Perl. Sympathetic activity and the systemic circulation in the spinal cat. *Journal of Physiology*. 1965, 181, pp. 82-102.
- [Monod, 1973] N. Monod and L. Curzi-Dascalova. Les états transitionnels de sommeil chez le nouveau-né à terme. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique*. 1973, 3, pp. 87-96.
- [Montano, 1994] N. Montano, T. G. Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994, 90, pp. 1826-1831.

Références bibliographiques

[Montano, 2001] N. Montano, C. Cogliati, V. J. D. d. Silva, T. Gneccchi-Ruscione, and A. Malliani. Sympathetic rhythms and cardiovascular oscillations. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2001, 90, pp. 29-34.

[Moody, 1997] G. B. Moody and C. K. Peng. Predicting survival in heart rate failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation*. 1997, 96, pp. 842-848.

[Mormann, 2005] F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, R. G. Andrzejak, A. Kraskov, P. David, C. E. Elger, and K. Lehnertz. On the predictability of epileptic seizures. *Clinical Neurophysiology*. 2005, 11, pp. 569-587.

[Murphy, 1999] J. V. Murphy. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *Journal of Pediatrics*. 1999, 134, pp. 563-566.

[Murray, 2003] D. R. Murray. What is "Heart Rate Variability" and is it blunted by tumor necrosis factor? *Chest Journal*. 2003, 123 (3), pp. 664-667.

[Myers, 1986] G. A. Myers, G. J. Martin, N. M. Magid, P. S. Barnett, J. W. Schaad, J. S. Weiss, M. Lesch, and D. H. Singer. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1986, 33 (12), pp. 1149-1156.

[Nashef, 1995] L. Nashef, D. R. Fish, S. Garner, J. W. A. S. Sander, and S. D. Shorvon. Sudden death in epilepsy - a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*. 1995, 36, pp. 1187-1194.

[Nashef, 1996] L. Nashef, F. Walker, P. Allen, J. W. Sabder, S. D. Shorvon, and D. R. Fish. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1996, 60 (3), pp. 297-300.

[Newlin, 2000] D. B. Newlin, C. J. Wong, J. M. Stapleton, and E. D. London. Intravenous Cocaine Decreases Cardiac Vagal Tone, Vagal Index (Derived in Lorenz Space), and Heart Period Complexity (Approximate Entropy) in Cocaine Abusers. *Neuropsychopharmacology*. 2000, 23 (5), pp. 560-568.

[Nirmalan, 2006] M. Nirmalan, T. B. Willard, and M. Niranjana. A novel model of heart rate variability based on stochastic ion channel kinetics in the sino-atrial node (SA node). *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006, 40, pp. 920-1015.

[Opherk, 2002] C. Opherk, J. Coromilas, and L. J. Hirsch. Heart rate and EKG changes in 102 epilepsy seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*. 2002, 52, pp. 117-127.

[Oppenheimer, 1992] S. M. Oppenheimer, A. Gelb, J. P. Girvin, and V. C. Hachinski. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992, 42 (9), pp. 1727-1732.

Références bibliographiques

- [Oseledets, 1968] V. Oseledets. A multiplicative ergodic theorem. Lyapunov characteristic numbers for dynamical systems. *Transactions Moscow Mathematics Society*. 1968, 19, pp. 197-210.
- [Osharina, 2006] V. Osharina, V. Bagaev, F. Wallois, and N. Larnicol. Autonomic response and Fos expression in the NTS following intermittent vagal stimulation: Importance of pulse frequency. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2006, 126-127, pp. 72-80.
- [Pagani, 1986] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, and E. Piccaluga. Power spectral of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*. 1986, 59 (2), pp. 178-193.
- [Parati, 1997] G. Parati, A. Frattola, M. D. Rienzo, P. Castiglioni, and G. Mancina. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects. *Hypertension*. 1997, 30, pp. 803-808.
- [Patrizi, 2003] S. Patrizi, G. L. Holmes, M. Orzalesi, and F. Allemand. Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants. *Brain and development*. 2003, 25 (6), pp. 427-437.
- [Peng, 1994] C.-K. Peng, S. V. Buldyrev, S. Havlin, M. Simons, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger. Mosaic organisation of DNA nucleotides. *Physical review E*. 1994, 49 (2), pp. 1685-1689.
- [Peng-1, 1995] C.-K. Peng, S. Havlin, J. M. Hausdorff, J. E. Mietus, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger. Fractal mechanisms and heart rate dynamics: long-range correlations and their breakdown with disease. *Journal of electrocardiology*. 1995, 28, pp. 59-65.
- [Peng-2, 1995] C.-K. Peng, S. Havlin, H. Stanley, and A. Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995, 5 (1), pp. 82-87.
- [Pincus, 1991] S. M. Pincus. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991, 88, pp. 2297-2301.
- [Pincus, 1993] S. M. Pincus, T. R. Cummins, and G. G. Haddad. Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants. *American Journal of Physiology*. 1993, 264 (33), pp. R638-R646.
- [Pomeranz, 1985] M. Pomeranz, R. J. B. Macaulay, and M. A. Caudill. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology*. 1985, 248, pp. H-151-153.
- [Ponikowski, 1996] P. Ponikowski, T. P. Chua, A. A. Amadi, M. Piepoli, D. Harrington, M. Volterrani, R. Colombo, G. Mazzuero, A. Giordano, and A. J. S. Coats. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure. *American Journal of Cardiology*. 1996, 77, pp. 1320-1326.

Références bibliographiques

[Popivanov, 1998] D. Popivanov and A. Mineva. Testing procedures for non stationarity and non linearity in physiological signals. *Mathematical biosciences*. 1998, *157*, pp. 303-320.

[Porta, 1998] A. Porta, G. Baselli, D. Liberati, N. Montano, C. Cogliati, T. Gneccchi-Ruscione, A. Malliani, and S. Cerutti. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biological Cybernetics*. 1998, *78 (1)*, pp. 71-78.

[Porta, 2000] A. Porta, S. Guzzetti, N. Montano, M. Pagani, V. K. Somers, A. Malliani, G. Baselli, and S. Cerutti. Information domain analysis of cardiovascular variability signals: Evaluation of regularity, synchronisation and coordination. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2000, *38*, pp. 180-188.

[Porta, 2001] A. Porta, S. Guzzetti, N. Montano, R. Furlan, M. Pagani, A. Malliani, and S. Cerutti. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2001, *48 (11)*, pp. 1282-1291.

[Prechtl, 1974] H. F. R. Prechtl. The behavioral states of the newborn infant (a review). *Brain Research*. 1974, *76*, pp. 183-212.

[Puizillout, 1984] J. Puizillout, G. Gaudin-Cazal, and H. Bras. Vagal mechanism in sleep regulation. *Experience in Brain Research*. 1984, *S8*, pp. 19-38.

[Pumprla, 2002] J. Pumprla, K. Howorka, D. Groves, M. Chester, and J. Nolan. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology*. 2002, *84*, pp. 1-14.

[Purves, 2005] D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia, J. O. McNamara, and S. M. Williams. *Neurosciences*. (3e ed). Bruxelles, Belgique: De Boeck & Larcier, 2005. pp. 811. (Neurosciences & Cognition).

[Rassi, 2005] D. Rassi, A. Mishin, Y. E. Zhuravlev, and J. Matthes. Time domain correlation analysis of heart rate variability in preterm neonates. *Early human development*. 2005, *81*, pp. 341-350.

[Recordati, 2003] G. Recordati. A thermodynamical model of the sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2003, *103*, pp. 1-12.

[Rimoldi, 1990] O. Rimoldi, S. Pierini, A. Ferrari, S. Cerutti, M. Pagani, and A. Malliani. Analysis of short-term oscillations of RR and arterial pressure in conscious dogs. *American Journal of Physiology*. 1990, *258*, pp. H967-H976.

[Rizzo, 2004] P. Rizzo, M. Beelke, and F. D. Carli. Modifications of sleep EEG induced by chronic vagus nerve stimulation in patients affected by refractory epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2004, *115*, pp. 658-664.

Références bibliographiques

[Ronkainen, 2006] E. Ronkainen, J. T. Korpelainen, E. Heikkinen, V. V. Myllylä, H. V. Huikuri, and J. I. T. Isojärvi. Cardiac Autonomic Control in Patients with Refractory Epilepsy before and during Vagus Nerve Stimulation Treatment: A One-Year Follow-up Study. *Epilepsia*. 2006, 47 (3), pp. 556-562.

[Rosenbaum, 1968] M. Rosenbaum and D. Race. Frequency response characteristics of vascular resistance vessels. *American Journal of Physiology*. 1968, 215, pp. 1397-1402.

[Rugg-Gunn, 2004] F. J. Rugg-Gunn, R. J. Simister, M. Squirrell, D. R. Holdright, and J. S. Duncan. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004, 364, pp. 2212-2219.

[Rush, 2005] A. J. Rush, L. B. Marangell, H. A. Sackeim, M. S. George, S. K. Brannan, S. M. Davis, R. Howland, M. A. Kling, B. R. Rittberg, W. J. Burke, M. H. Rapaport, J. Zajecka, A. A. Nierenberg, M. M. Husain, D. Ginsberg, and R. G. Cooke. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry*. 2005, 58 (5), pp. 347-354.

[Saliyahanan, 2000] S. Saliyahanan, A. Vallaraj, and C. Gnanapriya. *Digital Signal Processing*. (2e ed). New Dehli, India: Tata McGraw-Hill Publishing, 2000. 1 vol., pp. 824.

[Sandercock, 2005] G. R. H. Sandercock, P. D. Bromley, and D. A. Brodie. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International Journal of Cardiology*. 2005, 103, pp. 238-247.

[Saper, 1990] C. B. Saper, M. R. Kibbe, K. M. Hurley, S. Spencer, H. R. Holmes, K. M. Leahy, and P. Needleman. Brain natriuretic peptide-like immunoreactive innervation of the cardiovascular and cerebrovascular systems in the rat. *Circulation Research*. 1990, 67 (6), pp. 1345-1354.

[Saul, 1988] J. P. Saul, P. Albrecht, R. D. Berger, and R. J. Cohen. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Computers in cardiology*. 1988, 14, pp. 419-422.

[Schachter, 2006] S. C. Schachter. Therapeutic effects of vagus nerve stimulation in epilepsy and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Clinical Autonomic Research*. 2006, 16, pp. 29-32.

[Scher, 1989] M. S. Scher, M. J. Painter, I. Bergman, M. A. Barmada, and J. Brunberg. EEG diagnosers of neonatal seizures: clinical correlations and outcome. *Pediatric Neurology*. 1989, 5 (1), pp. 17-24.

[Scholz, 1997] U. J. Scholz, A. M. Bianchi, S. Cerutti, and S. Kubicki. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiology & Behavior*. 1997, 62 (5), pp. 1037-1043.

[Schraeder, 1989] P. L. Schraeder and C. M. Lathers. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. *Epilepsy Research*. 1989, 3 (1), pp. 55-62.

Références bibliographiques

[Schwartz, 1973] P. Schwartz, M. Pagani, F. Lombardi, A. Malliani, and A. M. Brown. A cardio-cardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circulation Research*. 1973, 32, pp. 215-220.

[Sequeira, 2000] H. Sequeira, O. Viltart, S. Ba-M'Hamed, and P. Poulain. Cortical control of somato-cardiovascular integration: neuroanatomical studies. *Brain Research Bulletin*. 2000, 53 (1), pp. 87-93.

[Serratrice, 2005] G. Serratrice and A. Verschueren. Autonomic nervous system. *EMC-Neurologie*. 2005, 2, pp. 55-80.

[Shimizu, 1992] T. Shimizu, Y. Takahashi, K. Suzuki, S. Kogawa, T. Tashiro, K. Takahasi, and Y. Hishikawa. Muscle nerve sympathetic activity during sleep and its change with arousal response. *Journal of Sleep Research*. 1992, 1, pp. 178-185.

[Shinar, 2006] Z. Shinar, S. Akselrod, Y. Dagan, and A. Baharav. Autonomic changes during wake-sleep transition: A heart rate variability based approach. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2006, 130, pp. 17-27.

[Shykoff, 1991] B. E. Shykoff, S. S. J. Naqvi, A. S. Menon, and A. S. Slutsky. Respiratory sinus arrhythmia in dogs: effects of phasic afferents and chemostimulation. *Journal of Clinical Investigation*. 1991, 87 (5), pp. 1621-1627.

[Sinai, 1959] Y. G. Sinai. On the concept of entropy of dynamical system. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*. 1959, 124, pp. 768-771.

[Sleight, 1995] P. Sleight, M. T. L. Rovere, A. Mortara, G. Pinna, R. Maestri, S. Leuzzi, B. Bianchini, L. Tavazzi, and L. Bernardi. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans. Is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clinical Science*. 1995, 88, pp. 103-109.

[Smith-1, 1938] J. R. Smith. The electroencephalogram during normal infancy and childhood. I. Rhythmic activities present in the neonate and their subsequent development. *Journal of Genetic and Psychology*. 1938, 53, pp. 431-453.

[Smith-2, 1938] J. R. Smith. The electroencephalogram during normal infancy and childhood. II. The nature of the growth of the alpha wave. *Journal of Genetic and Psychology*. 1938, 53, pp. 455-469.

[Smith-3, 1938] J. R. Smith. The electroencephalogram during normal infancy and childhood. III. Preliminary observations on the pattern sequences during sleep. *Journal of Genetic and Psychology*. 1938, 53, pp. 471-482.

[Somers, 1993] V. K. Somers, M. E. Dyken, A. L. Mark, and F. M. Abboud. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *The New England Journal of Medicine*. 1993, 328, pp. 303-307.

[Spalding, 1969] J. M. Spalding. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1969. pp. 107-127.

Références bibliographiques

[Sperry, 1974] R. W. Sperry. *The Neurosciences: Third Study Program*. Cambridge: The MIT Press, 1974. pp. 5-19.

[Stockard-Pope, 1992] J. E. Stockard-Pope, S. S. Werner, and R. G. Bickford. *Atlas of neonatal electroencephalography*. (2nd ed). New York, NY: Raven Press, 1992.

[Sun, 2005] Y. Sun, K. Chan, and S. Krishnan. Life-threatening ventricular arrhythmia recognition by nonlinear descriptor. *BioMedical Engineering OnLine*. 2005, 4 (1), pp. 6.

[Tatum, 1999] W. O. Tatum, D. B. Moore, M. M. Stecker, G. H. Baltuch, J. A. French, J. A. Ferreira, P. M. Carney, D. R. Labar, and F. L. Vale. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology*. 1999, 52 (6), pp. 1267-1269.

[Tecoma, 2006] E. S. Tecoma and V. J. Iragui. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned? *Epilepsy & Behavior*. 2006, 8, pp. 127-136.

[Thayer, 1997] J. F. Thayer and S. A. Moulden. Estimation of the correlation dimension of heart rate using surrogate data techniques. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 1997, 33, pp. 491-496.

[Toichi, 1997] M. Toichi, T. Sugiura, T. Murai, and A. Sengoku. A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of RR interval. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1997, 62, pp. 79-84.

[Townsend, 1973] R. E. Townsend, P. N. Prinz, and W. D. Obrist. Human cerebral blood flow during sleep and waking. *Journal of Applied Physiology*. 1973, 35, pp. 620-625.

[Vandenhouten, 2000] R. Vandenhouten, M. Lambertz, P. Langhorst, and R. Grebe. Nonstationary time-series analysis applied to investigation of brainstem system dynamics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2000, 47 (6), pp. 729-737.

[Vanoli, 1995] E. Vanoli, P. B. Adamson, B. Lin, G. D. Pinna, R. Lazzara, and W. C. Orr. Heart rate variability during specific sleep stages: a comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation*. 1995, 91, pp. 1918-1922.

[Vikman, 1999] S. Vikman, T. H. Makikallio, S. Yli-Mayry, S. Pikkujamsa, A. M. Koivisto, P. Reinikainen, K. E. Airaksinen, and H. V. Huikuri. Altered complexity and correlation properties of RR interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1999, 100 (20), pp. 2079-2084.

[Wallois, 2007] F. Wallois. Activité EEG chez le grand prématuré. *Clinical Neurophysiology*. 2007, *in press*.

[Welch, 1967] P. D. Welch. The use of Fast Fourier Transform for the estimator of Power Spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 1967, AU-15, pp. 70-73.

Références bibliographiques

- [Willard, 2006] T. B. Willard, R. A. Little, and M. Nirmalan. Validation of a new time and frequency domain measure of heart rate variability. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006, 40, pp. 920-1015.
- [Winsley, 2003] R. J. Winsley, N. Armstrong, K. Bywater, and S. G. Fawcner. Reliability of heart rate variability measures at rest and during light exercise in children. *British Journal of sports medicine*. 2003, 37, pp. 550-552.
- [Woo, 1992] M. A. Woo, W. G. Stevenson, D. K. Moser, R. B. Trelease, and R. M. Harper. Patterns of beat-to-beat heart rate variability in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 1992, 123 (3), pp. 704-710.
- [Woodbury, 1990] D. M. Woodbury and J. W. Woodbury. Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats. *Epilepsia*. 1990, 31 (2), pp. S7-S19.
- [Yamamoto, 1991] Y. Yamamoto and R. L. Highson. Coarse graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *Journal of Applied Physiology*. 1991, 71, pp. 1143-1150.
- [Yamour, 1980] B. J. Yamour, M. R. Sridharan, J. F. Rice, and N. C. Flowers. Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. *American Heart Journal*. 1980, 99 (3), pp. 294-300.
- [Yasuma, 2004] F. Yasuma and J.-I. Hayano. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest Journal*. 2004, 125, pp. 683-690.
- [Zaaimi, 2005] B. Zaaimi, C. Héberlé, P. Berquin, M. Pruvost, R. Grebe, and F. Wallois. Vagus nerve stimulation induces concomitant respiratory alterations and a decrease in SaO₂ in children. *Epilepsia*. 2005, 46 (11), pp. 1802-1809.
- [Zaaimi, 2007] B. Zaaimi, R. Grebe, P. Berquin, and F. Wallois. Vagus Nerve Stimulation therapy induces changes in heart rate of children during sleep. *Epilepsia*. 2007, 48, pp. 923-930.
- [Zaatreh, 2003] M. M. Zaatreh, S. R. Quint, M. B. Tennison, O. N. D'Cruz, and B. B. Vaughn. Heart rate variability during interictal epileptiform discharges. *Epilepsy Research*. 2003, 54, pp. 85-90.
- [Zabara, 1992] J. Zabara. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992, 33, pp. 1005-1012.
- [Zamrini, 1990] E. Y. Zamrini, K. J. Meador, D. W. Loring, F. T. Nichols, G. P. Lee, R. E. Figueroa, and W. O. Thompson. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology*. 1990, 40 (9), pp. 1408-1411.
- [Zebrowski, 2000] J. J. Zebrowski, W. Poplawska, R. Baranowski, and T. Buchner. Symbolic dynamics and complexity in a physiological time series. *Chaos, solitons and fractals*. 2000, 11, pp. 1061-1075.

Annexes

Annexe 1 – Script de la méthode spectrale

fs: fréquence d'échantillonnage.

segment: matrice contenant les index temporels des pics R du signal ECG.

```
function rapHFLF=analyseFourier(segment, fs)
```

```
% calcul de la balance sympathovagale par le spectrogramme
```

```
% interpolation
```

```
axe=0; axe(1:length(segment))=1;
```

```
for i=1:length(segment)-1,
```

```
    axe(i+1)=axe(i)+segment(i+1);
```

```
end
```

```
axe2=1:(mean(segment))*length(segment);
```

```
segmenttmp=interp1(axe, segment, axe2, 'spline');
```

```
segment=segmenttmp; clear segmenttmp;
```

```
[Pxx, w]=pwelch(segment, [], [], [], fs);
```

```
i=1; indexLF=0; indexHF=0; index2=0;
```

```
while w(i)<0.5,
```

```
    if w(i)<=0.04,
```

```
        indexLF=i+1;
```

```
    elseif w(i)<=0.15,
```

```
        indexHF=i;
```

```
    elseif w(i)<=0.4,
```

```
        index2=i+1;
```

```
    end
```

```
    i=i+1;
```

```
end
```

```
PxxNorm=Pxx(:)/sum(Pxx(indexLF:end)); % normalisation des puissances
```

```
% extraction de la composante LF
```

```
LF=sum(PxxNorm(indexLF:indexHF));
```

```
% extraction de la composante HF
```

```
HF=sum(PxxNorm(indexHF+1:index2+1));
```

```
% calcul de la balance sympathovagale
```

```
rapHFLF=LF/HF;
```

Annexe 2 – Script de la méthode géométrique

segment: matrice contenant les index temporels des pics R du signal ECG.

```
function A=analyseLT(segment)
```

```
% calcul de L et de T
```

```
mat=[]; matPb=[];
```

```
% traitements pour supprimer les valeurs extrêmes
```

```
meanLorenz=mean(segment); stdLorenz=std(segment);
```

```
matLorenz=[]; matLT=[];
```

```
for i=1:length(segment);
```

```
    if (segment(i)<=meanLorenz+2*stdLorenz) & (segment(i)>=meanLorenz-2*stdLorenz),  
        matLorenz=[matLorenz segment(i)];
```

```
    end
```

```
end
```

```
if length(matLorenz)>2,
```

```
    matresultat=0;
```

```
    matresultat(1:length(matLorenz),1:5)=0;
```

```
    matresultat(:,1)=matLorenz';
```

```
% détermination de chaque paramètre d'ellipse
```

```
% 1 étape: modification des coordonnées des points
```

```
matresultat(:,1)=matLorenz'; % coordonnées d'origine
```

```
% rotation de 45°
```

```
% 1 - conversion en coordonnées polaires
```

```
for i=1:length(matLorenz)-1,
```

```
    r=sqrt(matresultat(i,1)*matresultat(i,1)+matresultat(i+1,1)*matresultat(i+1,1));
```

```
    alpha=rad2deg(acos(matresultat(i,1)/r));
```

```
% 2 - transformation par rotation des coordonnées
```

```
    matresultat(i,2)=r*cos(deg2rad(alpha-45));
```

```
    matresultat(i,3)=r*sin(deg2rad(alpha-45));
```

```
end
```

```
% 3 - translation des points
```

```
% détermination du centre
```

```
pointcentre=mean(matresultat(1:end-1,2));
```

```
% translation
```

```
matresultat(1:end-1,4)=matresultat(1:end-1,2)-pointcentre;
```

```
matresultat(1:end-1,5)=matresultat(1:end-1,3);
```

```
% recherche des coordonnées les plus extrêmes par rapport aux axes
```

```
demigrandaxe=max(abs(matresultat(:,4))); demipetitaxe=max(abs(matresultat(:,5)));
```

```
excentricite=axes2ecc(demigrandaxe, demipetitaxe);
```

```

% recherche des points en dehors de l'ellipse
ok=0; nb=0; matI=[];
for i=1:size(matresultat,1)-1,
    x=matresultat(i,2); y=matresultat(i,3);
    ytheo=demipetitaxe*sqrt(1-(x-pointcentre)*(x-pointcentre)/(demigrandaxe*
    demigrandaxe));
    if (abs(y)>ytheo) & (ytheo>0),
        ok=1; nb=nb+1;
        matI=[matI; x y abs(abs(y)-abs(ytheo))];
    end
end

% correction des paramètres de l'ellipse si nécessaire
if ok==1,
    % recherche du rapport y/ytheo le plus important,
    for i=1:size(matI,1),
        if abs(matI(i,3))==max(abs(matI(:,3))),
            j=i;
        end
    end
    if matI(j,3)>3,
        % affinement du demi-petit axe
        demipetitaxe=abs(matI(j,2))/sqrt(1-(matI(j,1)-pointcentre)*(matI(j,1)-pointcentre)
        (demigrandaxe*demigrandaxe));
        % correction de demi-grand axe par rapport à l'excentricité
        demigrandaxe=demipetitaxe/sqrt(1-excentricite*excentricite);
    end
end

% construction de l'ellipse correspondante
matellipse(1:3,1:400)=0;
matellipse(1,:)=-demigrandaxe:2*demigrandaxe/399:demigrandaxe;
for i=1:400,
    matellipse(2,i)=demipetitaxe*sqrt(1-matellipse(1,i)*matellipse(1,i)/(demigrandaxe*
    demigrandaxe));
end
matellipse(1,:)=matellipse(1,:)+pointcentre;
matellipse(3,:)=matellipse(2,:);

% pourcentage de points en dehors de l'ellipse
nb=0;
for i=1:size(matresultat,1)-1,
    x=matresultat(i,2); y=matresultat(i,3);
    ytheo=demipetitaxe*sqrt(1-(x-pointcentre)*(x-pointcentre)/(demigrandaxe*
    demigrandaxe));
    if (abs(y)>ytheo) & (ytheo>0),
        nb=nb+1;
    end
end

```

Annexes

```
end

matellipse2(1:4,1:size(matellipse,2))=0;
alpha(1:2,1:size(matellipse2,2))=0; r(1:2,1:size(matellipse2,2))=0;

% rotation des points de l'ellipse par 45°
for i=1:size(matellipse2,2),
    r(1,i)=sqrt(matellipse(1,i)*matellipse(1,i)+matellipse(2,i)*matellipse(2,i));
    r(2,i)=sqrt(matellipse(1,i)*matellipse(1,i)+matellipse(3,i)*matellipse(3,i));
    alpha(1,i)=rad2deg(acos(matellipse(1,i)/r(1,i)));
    alpha(2,i)=rad2deg(asin(matellipse(3,i)/r(2,i)));

    matellipse2(1,i)=r(1,i)*cos(deg2rad(alpha(1,i)+45));
    matellipse2(2,i)=r(1,i)*sin(deg2rad(alpha(1,i)+45));
    matellipse2(3,i)=r(2,i)*cos(deg2rad(alpha(2,i)+45));
    matellipse2(4,i)=r(2,i)*sin(deg2rad(alpha(2,i)+45));
end
end

% recalcul des axes de l'ellipse pour la remise en place à 45°
demigrandaxe=demigrandaxe/cos(deg2rad(45));
demipetitaxe=demipetitaxe/cos(deg2rad(45));

% doublage pour prendre les axes complets
demigrandaxe=2*demigrandaxe;
demipetitaxe=2*demipetitaxe;

A=[demigrandaxe demipetitaxe nb size(matresultat,1)-1];
```

Annexe 3 – Script de la détermination de la longueur du modèle par l'entropie

matE: matrice contenant les index temporels des pics R de l'ECG.

matF: matrice contenant les différentes possibilités de combinaisons associés à différentes longueurs de modèles.

```

function L_entropie=test_entropie(matE, matF)

if length(matE)>1000,
    matE=matE(1:1000); % longueur du segment à analyser.
end

for long=2:10, % choix de la longueur des segments de 2 à .....
    mat_rest=matF{long-1}; mat_rest(:,2:3)=0; mat=0;
    mat(1:length(matE), 4)=0; mat(:,1)=matE;
    mat(1:end-1,2)=diff(mat(:,1));
    mat(1:end-2,3)=diff(mat(1:end-1,2));

    p123(1:3,3)=0; % sert au calcul de SE(1,ksi)
    p123(1,1)=1; p123(2,1)=2; p123(3,1)=3;

    for j=1:size(mat,1)-(long-1),
        if mat(j,3)<0,
            p123(1,2)=p123(1,2)+1;
        elseif mat(j,3)==0,
            p123(2,2)=p123(2,2)+1;
        else
            p123(3,2)=p123(3,2)+1;
        end

        for k=0:long-1,
            if mat(j+k,3)<0,
                mat(j,4)=mat(j,4)*10+1;
            elseif mat(j+k,3)==0,
                mat(j,4)=mat(j,4)*10+2;
            elseif mat(j+k,3)>0,
                mat(j,4)=mat(j,4)*10+3;
            end

            k2=1;
            while (k2<=size(mat_rest,1)),
                if mat(j,4)==mat_rest(k2,1),
                    mat_rest(k2,2)=mat_rest(k2,2)+1;
                    k2=size(mat_rest,1)+1;
                end
                k2=k2+1;
            end
        end
    end
end

```

Annexes

```
        end
    end

    p123(:,3)=p123(:,2)/sum(p123(:,2));
    matF2{1}=p123;

    % calcul du pourcentage de chaque pattern
    mat_rest(:,3)=mat_rest(:,2)/sum(mat_rest(:,2));
    % stockage
    matF2{long}=mat_rest;

    % #####
    % calcul de l'entropie de Shannon
    % calcul de SE(1, ksi)
    SE1ksi=-(p123(1,3)*log(p123(1,3))+p123(2,3)*log(p123(2,3))+p123(3,3)*log(p123(3,3)));
    SE(1)=SE1ksi;

    tmpSE=0;
    % pm pourcentage de patterns uniquement présents une fois
    % (utile pour le taux d'entropie corrigé)
    pm=0;
    for kSE=1:size(mat_rest,1),
        if mat_rest(kSE,3)>0,
            tmpSE=tmpSE-mat_rest(kSE,3)*log(mat_rest(kSE,3));
        end

        if mat_rest(kSE,2)==1,
            pm=pm+mat_rest(kSE,3); % perc(L,ksi)
        end
    end
    SE(long)=tmpSE; % SE(L, ksi)

    % calcul du taux d'entropie,
    CE2(long) = SE(long) - SE(long-1);
    % taux d'entropie corrigé
    CCE(long)=CE2(long)+SE1ksi*pm;
    mCCE(long)=CCE(long)/SE1ksi;
end

% sortie de la fonction, détermination de L_entropie
for long=2:length(mCCE),
    if mCCE(long)==min(mCCE(2:end)),
        L_entropie=long;
    end
end
```

Annexe 4 – Script de la méthode symbolique

segment: matrice contenant les index temporels des pics R du signal ECG.

matF: matrice contenant les différentes possibilités de combinaisons associés à différentes longueurs de modèles.

L: longueur du modèle approprié déterminé par entropie

```
function cP=cyclesPourcent(segment, L, matF)
```

```
% calcul du pourcentage de cycles normaux
```

```
segment2(1:length(segment), 1:5)=0;
```

```
segment2(:,1)=segment;
```

```
segment2(1:end-1,2)=diff(segment2(:,1));
```

```
cP=[];
```

```
for i=1:size(segment2,1)-1,
```

```
    if segment2(i,2)<0,
```

```
        segment2(i,3)=1;
```

```
    elseif segment2(i,2)==0,
```

```
        segment2(i,3)=2;
```

```
    elseif segment2(i,2)>0,
```

```
        segment2(i,3)=3;
```

```
    end
```

```
end
```

```
segment=segment2(1:end-1,:); clear segment2;
```

```
allcycles=matF {L-1};
```

```
% reconnaissance des cycles 'normaux' dans la variable 'allcycles'
```

```
tablecycle=[]; cycles=[];
```

```
for i=1:length(allcycles),
```

```
    tmp=0; a=num2str(allcycles(i));
```

```
    for j=1:L,
```

```
        if a(j)==num2str(1),
```

```
            tmp=tmp+1;
```

```
        elseif a(j)==num2str(2),
```

```
            tmp=tmp+10;
```

```
        elseif a(j)==num2str(3),
```

```
            tmp=tmp+100;
```

```
        end
```

```
    end
```

```
    ok2=0; j=1;
```

```
    for j=1:length(cycles),
```

```
        if cycles(j)==tmp,
```

```
            ok2=1;
```

```
        end
```

```
    end
```

```

if ok2==0,
    % mémorisation du type de cycle en ordre décroissant
    k=1;
    for j=1:length(cycles),
        if tmp<cycles(j),
            k=k+1;
        end
    end
    if k==1,
        cycles=[tmp cycles];
    elseif k<length(cycles),
        cycles=[cycles(1:k-1) tmp cycles(k:end)];
    elseif k>length(cycles),
        cycles=[cycles tmp];
    end
end

a=floor(tmp/100);
b=floor(tmp/10-a*10);
c=tmp-a*100-b*10;
if (b <= 2) & (abs(a-c)<= L/2),
    if length(tablecycle)==0,
        tablecycle=tmp;
    else
        ok=0; j=1;
        for j=1:length(tablecycle),
            if tablecycle(j)==tmp,
                ok=1;
            end
        end
        if ok==0,
            % mémorisation du type de cycle normal en ordre décroissant
            k=1;
            for j=1:length(tablecycle),
                if tmp<tablecycle(j),
                    k=k+1;
                end
            end
            if k==1,
                tablecycle=[tmp tablecycle];
            elseif k<length(tablecycle),
                tablecycle=[tablecycle(1:k-1) tmp tablecycle(k:end)];
            elseif k>length(tablecycle),
                tablecycle=[tablecycle tmp];
            end
        end
    end
end
end
end

```

Annexes

```
end
totalnorm=0;

% matrice pour la constitution de l'histogramme
matcycles(1:length(allcycles))=0;
for i=1:size(segment,1)-L-1,
    codecycle=0;
    for j=i:i+L-1,
        if segment(j,3)==1,
            codecycle=codecycle+1;
        elseif segment(j,3)==2,
            codecycle=codecycle+10;
        elseif segment(j,3)==3,
            codecycle=codecycle+100;
        end
    end
    segment(i,4)=codecycle;
    for j=1:length(tablecycle),
        if segment(i,4)==tablecycle(j),
            segment(i,5)=1; totalnorm=totalnorm+1;
            break;
        end
    end
    end
    j=1;
    while codecycle ~=cycles(j),
        j=j+1;
    end
    matcycles(j)=matcycles(j)+1;
end

matcycles=matcycles/sum(matcycles)*100;
cP{1}=totalnorm/(size(segment, 1)-(L-1))*100;
cP{2}=matcycles;
```